

Б. И. ШУЛУТКО,
С. В. МАКАРЕНКО

**СТАНДАРТЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

**ИЗДАНИЕ 3-е,
ДОПОЛНЕННОЕ И ПЕРЕРАБОТАННОЕ**

«Элби-СПб»
Санкт-Петербург
2005



ББК 54.1

УДК 616.1.08

Ш22

Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко
Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 3-е изд. – СПб.: «Элби-СПб», 2005. – 800 с., илл.

Во втором издании дана исчерпывающая современнейшая информация о диагностике и лечении всех основных заболеваний внутренних органов. Охваченные проблемы включают болезни эндокринных органов и иммунологию. Описанию диагностики и лечения предшествует краткая информация о сущности заболевания, его патогенезе, наиболее распространенная классификация, клинические проявления. В приложениях приведены сводные данные обо всех рекомендованных препаратах и нормативные показатели состава плазмы. Авторы сознательно пошли на расширение рекомендаций (в сравнение с имеющимися стандартами).

Настоящее руководство предназначено для практикующих врачей всех специальностей, слушателей курсов последипломного образования и студентов медицинских вузов.

Рекомендовано к изданию Межвузовским редакционно-издательским советом по медицинской литературе Санкт-Петербурга в качестве руководства для врачей.

ISBN 5–93979–076–3

ИД № 01520 от 14.04.00. «Элби-СПб».
195197, СПб., Лабораторный пр., 23. E-mail: aas@elbi.spb.su

Подписано в печать 23.08.05. Формат 70×100 1/16.
Печать офсетная. Бумага офсетная. Объем 50 п. л.
Тираж 2000 экз. Заказ № 2616.

Отпечатано с фотоформ
в ФГУП «Печатный двор» им. А. М. Горького
Федерального агентства по печати и массовым коммуникациям.
197110, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., 15.

© «Элби-СПб», 2005
© Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко, 2005

ВВЕДЕНИЕ

*Врач, выбирающий лечение
больного, уподобляется штурману,
прокладывающему путь корабля
между мелями трусости
и скалами безрассудства*
Е.Е.Гогин

*Я верю, настанет день, когда человек отдастся в руки физиков.
Не спрашивая его ни о чем, физики возьмут у него кровь,
сверят ее с таблицей и вылечат одной пилюлей.
И все же, если я заболею, то обращусь к какому-нибудь
старому земскому врачу. Он взглянет на меня уголком глаза,
пощупает пульс и живот, послушает. Затем кашляет,
раскуривая трубку, потрет подбородок и улыбнется мне,
чтобы лучше утолить боль. Разумеется,
я восхищаюсь наукой, но я восхищаюсь и мудростью.*
А.Сент-Экзюпери

Бедный Экзюпери, разве мог он предположить, что столь противное его духу пророчество свершится в столь законченном виде! Зачем изучать тонкости течения заболеваний? Зачем подвергать больного пассивному курению? Зачем перенимать опыт наших корифеев?! Медицина пошла дорогой Скалозуба:

*Ученостью меня не обморочишь,
Скликай других, а если хочешь,
Я князь-Григорию и вам
Фельдфебеля в Вольтеры дам,
Он в три шеренги вас построит,
А пикните, так мигом успокоит.*
Грибоедов А.С.

Как иначе можно прочесть выдержку из приказа №300 одного из многочисленных за последние годы министров здравоохранения РФ В.И.Стародубова: «Руководителям лицензионно-аккредитационных органов субъектов Российской Федерации при проведении сертификации и лицензирования медицинской деятельности руководствоваться стандартами (протоколами) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких». Попробуйте после этого проводить индивидуальную терапию конкретного больного с учетом всей неповторимости его, больного, болезни. Бедные М. Я. Мудров и С. П. Боткин переворачиваются в гробу.

Время бежит. Америка уже давно утвердилась в доктринарной медицине. Стандартизация достигла «у них» такого уровня, что ни о каком индивидуальном подходе там и речи быть не может. Но зато поднят профессиональный уровень самого плохого врача до среднего. Врачебное мышление подменено

четкой инструкцией. Мы, как всегда, копируем Запад и так же, как всегда, «улучшаем» уже готовые стандарты. Спорить с этим все равно, что плевать против ветра. Тем более что позитив стандартизации несомненен, он очевиден.

Настоящая монография задумывалась как попытка прочтения этих стандартов с высоты врачебного опыта, выработанного в лучших традициях русской врачебной школы, клиницистов, внимательно следящих за последними достижениями мировой медицины. Те стандарты, которые утверждены высочайшим министерством, будут приведены без каких бы то ни было изменений (приказ есть приказ). Те, которые еще не успели утвердить, мы изложим в варианте, нам наиболее импонирующем. Мы еще раз напоминаем, что пишем монографию, а это дает право высказывать свое отношение к любым положениям, обсуждаемым на этих страницах.

Построена книга следующим образом. Каждый раздел начинается с освещения состояния проблемы, предлагается ее видение глазами авторов. Далее краткая информация о сущности заболевания, его патогенезе, наиболее распространенная классификация, клинические проявления и, наконец, максимально подробно диагностика и современные возможности лечения. Существование утвержденных МЗ, международных (принципиально отличающихся от «наших») и предлагаемых авторами стандартов неизбежно ведет к смешению стилей. Отечественные стандарты порой слишком кратки, поэтому нам пришлось при описании отдельных форм заболеваний вопросы лечения разбирать детальнее. Специальной главой даны материалы по иммунологической диагностике, существенно дополняющие соответствующие разделы основной части книги.

В приложении, там, где это методически оправдано, мы приводим сводные таблицы лекарственных средств, рекомендуемых к использованию.

Все рекомендации даны только после тщательного анализа самых последних данных с обязательным библиографическим подтверждением каждого предлагаемого решения. Мнение Читателя будет самым важным критерием эффективности наших усилий. Итак, мы вступаем в диалог...

СОДЕРЖАНИЕ

Часть 1

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

1.1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ)	16
1.1.1.1. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии	18
1.1.1.2. Классификация АГ	21
1.1.1.3. Лечение артериальной гипертонии	24
1.1.1.4. Динамическое наблюдение	28
1.1.1.5. Лечение артериальной гипертонии в отдельных группах больных	28
1.1.2. ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ КРИЗЫ	31
1.2. АТЕРОСКЛЕРОЗ	36
1.3. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА	43
1.3.1. Стенокардия	44
1.3.1.1. Лечение ИБС	49
1.3.2. Инфаркт миокарда (А. В. Вальденберг)	57
1.3.2.1. Лечение больных инфарктом миокарда	62
1.4. АРИТМИИ (совм. с А. В. Вальденбергом)	78
1.4.1. Экстрасистолии	83
1.4.2. Пароксизмальные и хронические тахикардии	88
1.4.3. Фибрилляция и трепетание предсердий (мерцательная аритмия)	96
1.4.4. Фибрилляция и трепетание желудочков	103
1.4.5. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	104
1.4.6. Синдром слабости синусового узла (СССУ)	105
1.4.7. Атриовентрикулярные блокады	107
1.5. ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА	109
1.5.1. Миокардиты	109
1.5.1.1. Миокардит Абрамова-Фидлера	116
1.5.2. Кардиомиопатии	117
1.5.2.1. Дилатационная кардиомиопатия	118
1.5.2.2. Гипертрофическая кардиомиопатия	119
1.5.2.3. Рестриктивная кардиомиопатия	122
1.5.2.4. Ишемическая кардиомиопатия	123
1.6. СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ	125
1.7. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ	130
1.8. ПЕРИКАРДИТЫ	137

1.9. ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ	144
1.10. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	148

ЧАСТЬ 2

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

2.1. ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	159
2.2. ПНЕВМОНИИ	166
2.2.1. Легионеллез	176
2.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ БРОНХОВ	178
2.3.1. Бронхиальная астма	179
2.3.1.1. Астматическое состояние	197
2.3.2. Бронхит	203
2.3.2.1. Острый бронхит	203
2.3.2.2. Хронический обструктивный бронхит	208
2.3.3. Бронхоэктатическая болезнь	217
2.4. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ	220
2.4.1. Эмфизема легких	225
2.4.2. Муковисцидоз	231
2.5. ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ	236
2.6. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	244
2.7. ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	251
2.8. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ	255
2.8.1. Пневмокониозы	257
2.8.2. Идиопатический фиброзирующий альвеолит	261
2.8.3. Саркоидоз легких	263
2.9. РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ВЗРОСЛЫХ	266
2.10. ИНФЕКЦИОННАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЛЕГКИХ	268
2.10.1. Острый абсцесс легкого	269
2.10.2. Гангрена легкого	273
2.11. ПЛЕВРАЛЬНЫЙ ВЫПОТ, ПЛЕВРИТ С ВЫПОТОМ	275

Часть 3

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

3.1. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ..	287
3.1.1. Функциональные расстройства пищевода	289
3.1.2. Функциональные расстройства желудка	290

3.1.2.1. Функциональная диспепсия	290
3.1.3. Функциональные расстройства кишки	294
3.1.3.1. Синдром раздраженного кишечника	295
3.1.3. Дисбактериоз (дисбиоз)	301
3.2. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА	305
3.2.1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	306
3.2.2. Ахалазия кардии	313
3.2.3. Рак пищевода	314
3.3. БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ	316
3.3.1. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	316
3.3.2. Хронический гастрит	321
3.3.3. Синдром Мэллори-Вейса	325
3.3.4. Полипы желудка	326
3.3.5. Рак желудка	326
3.4. ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА	328
3.4.1. Целиакия	328
3.4.2. Болезнь Крона (регионарный энтерит)	333
3.4.3. Неспецифический язвенный колит	341
3.5. БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	347
3.5.1. Хронический панкреатит	347

Часть 4

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

4.1. КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ	355
4.1.1. Синдром желтухи	355
4.1.2. Синдром портальной гипертензии	358
4.1.3. Печеночная недостаточность	361
4.2. ГЕПАТИТЫ	366
4.2.1. Острые гепатиты	367
4.2.2. Хронические гепатиты	371
4.2.2.1. Лечение хронических гепатитов	381
4.3. ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ	386
4.3.1. Портальный и постнекротический циррозы печени	386
4.3.2. Билиарный цирроз печени	391
4.3.2.1. Первичный билиарный цирроз	391
4.3.2.2. «Вторичный билиарный цирроз» (первичный склерозирующий холангит)	395

4.4. «РЕДКИЕ» СИНДРОМЫ И БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ	399
4.4.1. Гемохроматоз	399
4.4.2. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация)	403
4.4.3. Синдром Бадда-Киари	407
4.4.4. Тромбоз воротной вены	410
4.5. ПЕЧЕНОЧНЫЕ ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ	411
4.5.1. Гипербилирубинемия типа Жильбера	411
4.5.2. Синдром Криглера-Найяра	413
4.5.3. Желтуха Дабина-Джонсона	414
4.5.4. Синдром Ротора	415
4.6. ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ	416
4.7. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ	418
4.7.1. Дисфункция желчевыводящих путей	419
4.7.2. Хронический холецистит	424
4.7.3. Желчнокаменная болезнь	426

Часть 5

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ

5.1. АНЕМИИ	433
5.1.1. Железодефицитные анемии	434
5.1.2. Витамин В ₁₂ -дефицитная анемия	439
5.1.3. Фолиеводефицитная анемия	442
5.1.4. Гемолитические анемии	443
5.1.4.1. Наследственный микросфероцитоз	444
5.1.4.2. Гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ)	445
5.1.4.3. Иммунные гемолитические анемии	446
5.1.4.4. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	449
5.2. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ	452
5.2.1. Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопения	453
5.2.2. Гемофилия	455
5.2.3. Болезнь Виллебранда	459
5.2.4. Геморрагический васкулит	460
5.3. СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (ДВС-СИНДРОМ)	462
5.4. ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ	465
5.5. АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ	470

5.6. ПЕРВИЧНЫЙ ИММУННЫЙ АГРАНУЛОЦИТОЗ	473
5.7. ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	476
5.7.1. Хронический миелолейкоз	477
5.7.2. Истинная полицитемия	480
5.7.3. Эссенциальная тромбоцитемия	482
5.8. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ	485
5.9. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ	489
5.10. ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	496
5.10.1. Неходжкинские лимфомы	496
5.10.2. Лимфогранулематоз	500
5.10.3. Хронический лимфолейкоз	504
5.11. МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА	508

ЧАСТЬ 6

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

6.1. ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК	518
6.1.1. Гломерулонефрит	518
6.1.2. Гломерулопатии	540
6.1.2.1. Мембранозная нефропатия	540
6.1.2.2. Липоидный нефроз	542
6.2. ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК ..	545
6.2.1. ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ	545
6.2.1.1. Острый тубулоинтерстициальный нефрит	545
6.2.1.2. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	547
6.2.1.3. Ишемический тубулоинтерстициальный нефрит	550
6.2.2. Пиелонефриты	551
6.2.2.1. Острый пиелонефрит	552
6.2.2.2. Хронический пиелонефрит	555
6.2.3. Рефлюкс-нефропатия	557
6.3. ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ	561
6.4. АМИЛОИДОЗ	563
6.5. ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (А. В. Смирнов, В. А. Добронравов)	567
6.5.1. Острая почечная недостаточность	567
6.5.2. Хроническая почечная недостаточность	591

ЧАСТЬ 7

РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

7.1. РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА	609
------------------------------------	-----

7.2. ДИФФУЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	614
7.2.1. Системная красная волчанка	614
7.2.2. Системная склеродермия	621
7.3. АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ	624
7.4. ДИФФУЗНЫЙ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ФАСЦИТ	627
7.5. СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ	629
7.5.1. Гигантоклеточный темпоральный артериит (болезнь Хортон)	629
7.5.2. Узелковый полиартериит	632
7.5.3. Синдром Чарга-Стросса	636
7.5.4. Гранулематоз Вегенера	638
7.6. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ	641
7.6.1. Синдром Фелти	651
7.7. БОЛЕЗНЬ БЕХТЕРЕВА	652
7.8. ПОДАГРА	656
7.9. ОСТЕОАРТРОЗ	659
7.10. ОСТЕОПОРОЗ	663

Часть 8

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

8.1. БОЛЕЗНИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ	671
8.1.1. Акромегалия	671
8.1.2. Недостаточность аденогипофиза	673
8.1.2.1. Гипофизарный нанизм (гипофизарная карликовость, гипофизарная микросомия)	674
8.1.2.2. Послеродовый гипопитуитаризм	676
8.1.3. Синдром и болезнь Иценко-Кушинга	677
8.1.4. Несахарный диабет	681
8.2. ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ	683
8.2.1. Первичный гиперальдостеронизм	683
8.2.2. Недостаточность коры надпочечников	685
8.2.2.1. Первичная недостаточность коры надпочечников	685
8.2.2.1. Вторичная недостаточность коры надпочечников	688
8.2.3. Феохромоцитома	689
8.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	691
8.3.1. Диффузный токсический зоб	691
8.3.2. Ассоциированные тиреопатии	696
8.3.3. Гипотиреоз	696

8.3.4. Аутоиммунный тиреоидит	699
8.3.5. Подострый тиреоидит	701
8.4. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ	702
8.4.1. Первичный гиперпаратиреоз	702
8.4.2. Гипопаратиреоз	705
8.5. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	709
8.5.1. Сахарный диабет	709
8.5.1.1. Первичный сахарный диабет	709
8.5.1.1.1. Острые осложнения диабета	713
8.5.1.2. Вторичный симптоматический сахарный диабет	722
8.5.2. Гиперинсулинизм	722
8.6. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ	724
8.6.1. Заболевания женских половых желез. гипогонадизм	724
8.6.2. Заболевания мужских половых желез. гипогонадизм	728
8.7. БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	730
8.7.1. Ожирение	730

Часть 9

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НАРУШЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

9.1. СТАНДАРТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И НАРУШЕНИЯМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	734
ПРИЛОЖЕНИЯ	751
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	782
ЛИТЕРАТУРА	798

Принятые сокращения

АА	Апластическая анемия	ГФ	Гемофильтрация
ААТ	α ₁ -антитрипсин	Г-6-ФДГ	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
АВ	Атриовентрикулярное (соединение)	ГЭ	Глютенчувствительная энтеропатия
АГ	Артериальная гипертензия	ГЭРБ	Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь
АД	Артериальное давление	ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
АДГ	Антидиуретический гормон	ДЗСТ	Диффузные заболевания соединительной ткани
АДд	Артериальное давление диастолическое	ДКА	Диабетический кетоацидоз
АДс	Артериальное давление систолическое	ДКМП	Дилатационная кардиомиопатия
АИГА	Аутоиммунные гемолитические анемии	ДЛП	Дислипотеидемия
АИТ	Аутоиммунный тиреоидит	ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
АКЛ	Антикардиопептиды	ДОКСА	Дезоксикортикостерона ацетат
АКТГ	Адренокортикотропный гормон	ДПК	Двенадцатиперстная кишка
АКШ	Аортокоронарное шунтирование	ДСА	Дигитальная субтракционная ангиография
АлАТ	Аламинотрансфераза	деДНК	Двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота
АНА	Антиядерные антитела	ДТЗ	Диффузный токсический зоб
АНП	Аtrialный натрийуретический пептид	ЖДА	Железодифицитная анемия
АНФ	Антиядерный фактор	ЖКБ	Желчнокаменная болезнь
АНЦА	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела	ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
АПТВ	Активированное парциальное тромбопластиновое время	ЖПТ	Желудочковые пароксизмальные тахикардии
АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент	ЖТ	Желудочковая тахикардия
АРП	Активность реинна плазмы	ЗАГ	Злокачественная артериальная гипертензия
АС	Астматический статус	ЗПТ	Заместительная почечная терапия
АсАТ	Аспаратаминотрансфераза	ЗТ	Заместительная терапия
АТ	Антитела	иАПФ	Ингибиторы АПФ
А-I, А-II	Ангиотензин-I, Ангиотензин-II	ИБС	Ишемическая болезнь сердца
АТСК	Аутологичная трансплантация стволовых клеток	ИГА	Иммунные гемолитические анемии
АТФ	Аденозинтрифосфат	ИДЛ	Инфекционная деструкция легких
АФЛА	Антифосфолипидные антитела	ИЗЛ	Интерстициальные заболевания легких
АФС	Антифосфолипидный синдром	ИЗСД	Инсулин-зависимый сахарный диабет
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время	ИК	Иммунные комплексы
БА	Бронхиальная астма	ИКМП	Ишемическая кардиомиопатия
ББ	Бессимптомная бактериурия	ИЛ	Интерлейкин
БИТ	Блок интензивной терапии	ИМ	Инфаркт миокарда
БК	Болезнь Крона	ИМП	Инфекция мочевыводящих путей
БКК	Блокаторы кальциевых каналов	ИНСД	Инсулин-независимый сахарный диабет
БПН	Быстропрогрессирующий гломерулонефрит	ИП	Истинная полицитемия
БЭБ	Бронхоэктатическая болезнь	ИПН	Индекс почечной несостоятельности
ВВФСУ	Время восстановления синусового узла	ИТ	Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопения
В ₁₂ ДА	Витамины В ₁₂ -дефицитная анемия	ИФН	Интерферон
ВКЛ	Волосковоклеточный лейкоз	ИХАГ	Идиопатический хронический аутоиммунный гепатит
ВОЖ	Внеклеточный объем жидкости	ИЭ	Инфекционный эндокардит
ВПГД	Высокопоточный гемодиализ	КАП	Концентрация альдостерона плазмы
ВСК	Время свертываемости крови	КБС	Коронарная болезнь сердца
ВСС	Внезапная сердечная смерть	КД	Кардиовертер-дефибриллятор
ВЭБ	Вirus Эпштейн—Барр	КМЦ	Кардиомиоциты
ВЭГД	Высокоэффективный гемодиализ	КОС	Кислотно-основной состав (крови)
ГБМ	Гломерулярная базальная мембрана	17КС	17-кетостероиды
ГВ	Геморрагический васкулит	КТ	Компьютерная томография
ГГ	Гонадотропный гормон	КФК-МВ	МВ-фракция креатинфосфокиназы
ГГТП	Гаммаглутамилтранспептидаза	КШ	Кардиогенный шок
ГД	Гемодиализ	ЛАГ	Легочная артериальная гипертензия
ГДФ	Гемодиализация	ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ГК	Гипертонические кризы	ЛЖ	Левый желудочек
ГКМП	Гипертрофическая кардиомиопатия	ЛН	Легочная недостаточность
ГКС	Глюкокортикостероиды	ЛНЗ	Липоидный нефроз
ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка	ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ГМК	Гладкомышечные клетки	ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
ГН	Гломерулонефрит	ЛПОНП	Липопротеиды очень низкой плотности
ГНМВ	Гепарины низкого молекулярного веса		
ГС	Гиперкоагуляционный синдром		

ЛС	Легочное сердце	ПСХ	Первичный склерозирующий холангит
ЛФК	Лечебная физкультура	ПТГ	Паратиреоидный гормон
МА	Мерцательная аритмия	РА	Ревматоидный артрит
МАС	Морганьи—Адамса—Стокса синдром	РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
МДС	Миелодиспластический синдром	РАИБ	Рефрактерная анемия с избытком бластов
МЭКГН	Мезангиокапиллярный гломерулонефрит	РАС	Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами
МЭПГН	Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	РДСВ	Респираторный дистресс-синдром взрослых
МИК	Минимальная ингибирующая концентрация	РИА	Радиониммунологический анализ
МКБ	Мочекаменная болезнь	РКМП	Рестриктивная кардиомиопатия
ММ	Множественная миелома	РЛ	Ревматическая лихорадка
МН	Мембранозная нефропатия	РН	Рефлюкс-нефропатия
МО	Минутный объем	РНК	Рибонуклеиновая кислота
МОК	Минутный объем крови	РО	Реанимационное отделение
МП	Межжелудочковая перегородка	РПД	Равновесный перитонеальный диализ
МПКТ	Минеральная плотность кости	РПС	Ревматический порок сердца
МРТ	Магнитно-резонансная томография	РФ	Ревматоидный фактор
МС	Миелодиспластический синдром	РЭ	Рефлюкс-эзофагит
МТ	Масса тела	САС	Симпатико-адреналовая система
НК	Недостаточность кровообращения	СБИ	Связанный с белками йод
НМГ	Низкомолекулярные гепарины	СБК	Синдром Бадда—Киари
НМС	Наследственный микросфероцитоз	СВ	Сердечный выброс
НППД	Низкопоточный гемодиализ	СГ	Сердечные гликозиды
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты	СД	Сахарный диабет
НС	Нефротический синдром	СКО	Средний карпукулярный объем
НСт	Нестабильная стенокардия	СКВ	Системная красная волчанка
НФГ	Нефракционированный гепарин	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
НЯК	Неспецифический язвенный колит	СЛР	Сердечно-легочная реанимация
ОА	Остеоартроз	СМ	Суточное мониторирование
ОАГН	Отягощеная по АГ наследственность	СН	Сердечная недостаточность
ОБ	Облитерирующий бронхолит	СПБ	Суточная потеря белка
ОБ	Острый бронхит	СРК	Синдром раздраженного кишечника
ОГН	Острый гломерулонефрит	ССД	Системная склеродермия
ОИМ	Острый инфаркт миокарда	ССС	Сердечно-сосудистая система
ОКН	Острый каиальцевый некроз	СССУ	Синдром слабости синусового узла
ОКС	Острый коронарный синдром	ССЭГ	Среднее содержание в эритроците гемоглобина
17-ОКС	17-оксикостероиды	СТ	Соединительная ткань
ОЛ	Острый лейкоз	СТГ	Соматотропный гормон
ОЛЖН	Острая левожелудочковая недостаточность	СУ	Синусовый узел
ОЛЛ	Острый лимфобластный лейкоз	ТА	Гигантоклеточный темпоральный артериит
ОМЛ	Острый миелолейкоз	ТГ	Триглицериды
ОИМК	Острое нарушение мозгового кровообращения	ТИВЗП	Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек
ОПН	Острая почечная недостаточность	ТИК	Тубулоинтерстициальный компонент
ОПечН	Острая печеночная недостаточность	ТИН	Тубулоинтерстициальный нефрит
ОПС	Общее периферическое сопротивление	ТЛТ	Тромболитическая терапия
ОРВЗ	Острые респираторные вирусные заболевания	ТП	Трепетание предсердий
ОТИН	Острый тубулоинтерстициальный нефрит	ТСИ	Тиреостимулирующие иммуноглобулины
ОТН	Острый тубулярный некроз	ТТГ	Тиреотропный гормон
ОФВ1	Объем форсированного выхода в 1 с	ТТГЛ	Тест на толерантность к глюкозе
ОХС	Общий холестерин	ТЭЛА	Тромбозболния легочной артерии
ОЦК	Объем циркулирующей крови	УЗИ	Ультразвуковое исследование
ОЦЖ	Околощитовидные железы	УО	Ударный объем
ПБЦ	Первичный билиарный цирроз	УП	Узелковый полиартериит
ПВ	Плевральный выпот	УФ	Ультрафильтрация
ПГ	Простагладины	ФВ	Фракция выброса
ПППТ	Первичный гиперпаратиреоз	ФДА	Фолиеводефицитная анемия
ПД	Перитонеальный диализ	ФЖ	Фибрилляция желудочков
ПЖ	Поджелудочная железа	ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ПИАГ	Первичный иммунный агранулоцитоз	ФК	Функциональный класс
ПЛГ	Первичная легочная гипертензия	ФЛ	Фосфолипиды
ПМК	Пролапс митрального клапана	ФНО	Фактор некроза опухоли
ПН	Почечная недостаточность	ФП	Фибрилляция предсердий
ПНГ	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия		
ПНЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты		
ПОМ	Поражение органов мишеней		
ПСВ	Пиковая скорость выдоха		

ФРЖКТ	Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта	ЦП	Цветной показатель
ФСГ	Фолликулин-стимулирующий гормон	ЧДД	Частота дыхательных движений
ХБ	Хронический бронхит	ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство
ХГ	Хронический гепатит	ЧСЖ	Частота сокращений желудочков
ХГН	Хронический гломерулонефрит	ЧСС	Частота сердечных сокращений
ХДХК	Хенодесоксиголиевая кислота	ЩЖ	Щитовидная железа
ХЛЛ	Хронический лимфолейкоз	ЩФ	Щелочная фосфатаза
ХМЛ	Хронический миелолейкоз	ЭГ	Эссенциальная гипертензия
ХММЛ	Хронический миеломоноцитарный лейкоз	ЭИТ	Электронимпульсная терапия
ХМПЗ	Хронические миелопролиферативные заболевания	ЭКГ	Электрокардиография
ХНЗЛ	Хронические неспецифические заболевания легких	ЭКС	Электрокардиостимулятор
ХОБ	Хронический обструктивный бронхит	ЭЛ	Эмфизема легких
ХОБЛ	Хронические обструктивные болезни легких	ЭМ	Электронная микроскопия
ХП	Хронический панкреатит	ЭРХПГ	Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ХПЗ	Хроническое почечное заболевание	ЭТ	Эссенциальная тромбоцитемия
ХПН	Хроническая почечная недостаточность	ЭТл	Эндотелин-1
ХПечН	Хроническая печеночная недостаточность	ЭФИ	Электрофизиологическое исследование
ХС	Холестерин	Эхо_КГ	Эхокардиография
ХсЛПВП	Холестерин липопротеидов высокой плотности	ЮГА	Юкстагломерулярный аппарат
ХсЛПНП	Холестерин липопротеидов низкой плотности	ЯБ	Язвенная болезнь
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность	ЯДПК	Язва двенадцатиперстной кишки
ХТИН	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	С-РБ	С-реактивный белок
ХХ	Хронический холецистит	Ср	Содержание креатинина
ХЦК-ПЗ	Холецистокинин-панкреозимин	ЕF Na	Фракционная экскреция натрия
ц-АМФ	Циклический аденозинмонофосфат	Ig	Иммуноглобулины
ЦВД	Центральное венозное давление	НА-Аг	Антиген вируса гепатита А
ц-ГМФ	Циклический гуанозинмонофосфат	НАV	Вирус гепатита А
ЦИК	Цркулирующие иммунные комплексы	Нb	Гемоглобин
ЦНС	Центральная нервная система	НВсАг	с-Антиген вируса гепатита В
ЦсА	Циклоспорин А	НВеАг	е-Антиген вируса гепатита В
ЦОГ	Циклооксигеназа	НВsАг	s-Антиген вируса гепатита В
---	---	НВV	Вирус гепатита В
		НСV	Вирус гепатита С
		НР	Helicobacter pylori
		Нt	Гематокрит
		ICAM-1	Антитела к межклеточным молекулам адгезии 1
		Ur	Азот мочевины

Часть 1

**ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Очень трудно угнаться за успехами кардиологии. Только успели утвердиться хирургические методы лечения, и казалось, что все проблемы будут сняты, как выяснилось, что в дооперативной «стадии» возможности кардиологов-терапевтов далеко не исчерпаны. Установление генетической природы всех (большинства) хронических заболеваний сердца и сосудов позволило не только верифицировать само заболевание, но и прогнозировать его возникновение. Последние достижения в диагностике и лечении конкретных заболеваний будут изложены в соответствующих разделах. Здесь необходимо остановиться на наиболее привлекательном, перспективном и универсальном способе лечения многих болезней. Речь идет об использовании стволовых клеток. Не только за рубежом, но и у нас уже появились работы по успешному применению стволовых клеток для лечения инфаркта миокарда [52], правда, пока в эксперименте. В наше время это не должно разочаровывать, поскольку путь в клинику теперь стал много короче.

Задача, которая стоит перед авторами, – составить рекомендации по диагностике и лечению, – в разделе кардиологии существенно облегчена. На большую часть заболеваний подобные рекомендации, ставшие после утверждения стандартами, составлены. В титуле каждого из них стоят такие фамилии (!), что к этим стандартам даже прикасаться страшно, тем более их комментировать и корректировать. Подобные утвержденные стандарты даны с допустимыми сокращениями. В остальных случаях будут внесены разумные дополнения.

В этом разделе рассмотрены основные формы сердечно-сосудистой патологии. Перечислим их в том порядке, в котором они обозначены в Международной классификации болезней*.

110 Эссенциальная (первичная) гипертензия. 111–112 Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением (соответственно) сердца, сердца с СН и без СН, поражением почек. Ишемическая болезнь сердца (120–125). Другие болезни сердца (130–152). Болезни артерий, артериол и капилляров (170–179).

1.1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ)

По проблеме артериальной гипертензии (АГ) мы выступали неоднократно. Нами выдвинута оригинальная концепция этого заболевания. И, дабы нас не упрекнули в соглашательстве, коротко определим наш взгляд на артериальные гипертензии.

Эссенциальная гипертензия (ЭГ) – мультифакторное заболевание, в основе которого лежит генетический полигенный структурный дефект, обуславливающий высокую активность прессорных механизмов длительного действия. АГ закрепляется с момента

* Данные МКБ-10 даны с большими сокращениями (детальнее в соответствующих разделах), иначе нужно было бы создать второй том.

истощения депрессорной функции почек. Заболевание проявляется стойким хроническим повышением систолического или диастолического давления, характеризуется частотой от 15% до 45% в популяции.

Таким образом, все случаи стойкой хронической систоло/диастолической АГ, при которой выявляется генетический дефект, считающийся характерным для гипертонической болезни, мы относим к последней. Мы рассматриваем также вариант обратимой (острой) АГ, которая может возникать при поражении органов, участвующих в регуляции АД. Так, возможно повышение АД при заболеваниях почек, надпочечников и других эндокринных органов при генетически полноценной системе регуляции гемодинамики. В таких случаях прекращение патологического процесса в указанных органах приведет к нормализации АД. Особняком стоит АГ при ХПН. В этом случае АГ будет стойкой и хронической вследствие тяжелого нефросклероза, приведшего к стойкой утрате депрессорной функции почек.

Кратко изложим узловые вопросы понимания ЭГ. Подробности см. [60].

Патогенез АГ. В основе стойкой хронической АГ лежит наследственный полигенный генетический дефект, проявляющийся рядом структурных изменений (из известных – изменения клеточных мембран) и запускающий РААС механизм, вызывающий вазоконстрикцию и задержку натрия. Активация прессорного цикла, в свою очередь, активизирует депрессорную систему простагландинов. Некоторое время эти системы могут находиться в равновесии, но после истощения депрессорной системы произойдет закрепление АГ.

В 2002 г. была открыта еще одна альтернативная прессорной РААС система депрессорного ангиотензина. В общих чертах эта система функционирует следующим образом. Под влиянием ренина из ангиотензиногена образуются два типа А-I: АГ_{1,10} и АГ_{1,9}. Далее под действием АПФ₁ из АГ_{1,10} образуется привычный нам А-II (АГ_{1,8}), а под действием АПФ₂ – новый «депрессорный» А-II (АГ_{1,7}). Эти данные настолько свежи, что реальное их осмысление потребует времени.

Таким образом, рассматривается единая форма генетически обусловленной стойкой хронической АГ (гипертоническая болезнь, ЭГ). Факторы риска ее закрепления (факторы акселерации) – избыточное потребление поваренной соли, заболевания почек, надпочечников, почечных артерий. Закрепление АГ реализуется через повышение общего периферического сосудистого сопротивления, увеличение сердечного выброса, ОЦК.

Клинические проявления. Учитывая полигенную природу ЭГ, клинические проявления можно рассматривать как генетически обусловленные 3 основных типа: кардиальный, почечный и церебральный. Кардиальный проявляется нарастающими коронарными патологическими проявлениями типа ИБС, прогрессирующего кардиосклероза. При почечном типе – ранняя гиперфльтрация, периодические протеинурия, гематурия и последующее развитие почечной недостаточности. Мозговой вариант протекает с типичными церебральными кризами, возможны ишемические и геморрагические инсульты.

Присоединение паренхиматозного заболевания почек, сужения почечных артерий, заболеваний надпочечников модифицирует промежуточные элементы патогенеза и качественно меняет клинические проявления. Обычно АД становится более высоким и труднокорректируемым.

В данной монографии мы приводим рекомендации, разработанные Экспертами Всероссийского научного общества кардиологов в 2001 г. и утвержденные на Российском национальном конгрессе кардиологов 11 октября 2001 г. (Р. Г. Оганов). Поскольку это официальный документ, мы приводим его без учета наших взглядов на проблему АГ.

По МКБ 10 – гипертоническая болезнь (I10–I15); I10 Эссенциальная (первичная) гипертония; I11 Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца; I12 Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек; I13 Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек.

Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии

Введение. В Российской Федерации, как и во всем мире, артериальная гипертония [гипертензия] (АГ) (термины гипертония и гипертензия являются синонимами и означают повышение давления) остается одной из самых актуальных проблем кардиологии. Это связано с тем, что АГ, во многом обуславливающая высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, характеризуется широкой распространенностью и, в то же время, отсутствием адекватного контроля в масштабе популяции. Даже в странах с высоким уровнем организации здравоохранения этот показатель сегодня не превышает 25–27%, в то время как в России артериальное давление (АД) контролируется должным образом лишь у 5,7% мужчин и 17,5% женщин.

Определение. Термин «гипертоническая болезнь» (ГБ), предложенный Г. Ф. Лангом, соответствует употребляемому в других странах понятию «эссенциальная артериальная гипертензия (гипертония)». Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является синдром артериальной гипертензии, не связанной с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными причинами (симптоматические артериальные гипертензии).

Диагностика. Диагностика ГБ и обследование пациентов с АГ проводится в строгой последовательности, отвечая определенным задачам:

- определение стабильности повышения АД и его степени;
- исключение симптоматической АГ или идентификация ее формы;
- выявление наличия других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и клинических состояний, которые могут повлиять на прогноз и лечение, а также отнесение больного к той или иной группе риска;
- определение наличия поражений «органов-мишеней» и оценку их тяжести.

Согласно международным критериям ВОЗ – МОГ 1999 года, АГ определяется как состояние, при котором АДс составляет 140 мм рт.ст. или выше и/или АДд – 90 мм рт.ст. или выше у лиц, не получающих антигипертензивную терапию.

Точность измерения артериального давления, и, соответственно, правильность установления диагноза и степени АГ зависят от соблюдения правил по измерению АД.

Правила измерения артериального давления

Для измерения АД имеет значение соблюдение следующих условий:

1. *Положение больного*: сидя в удобной позе; рука на столе. Манжета накладывается на плечо на уровне сердца, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.

2. *Обстоятельства*: исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием; не курить 30 минут. Исключается применение симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли.

Измерение проводится в покое после 5-минутного отдыха. В случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15–30 минут.

3. *Оснащение*. Манжета: желательно выбрать соответствующий размер манжеты (резиновая часть должна быть не менее $2/3$ длины предплечья и не менее $3/4$ окружности руки). Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нуле.

4. *Кратность измерения*. Для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить не менее трех измерений с интервалом не менее 1 мин при разнице 8 и более мм рт.ст. производятся 2 дополнительных измерения. За конечное (регистрируемое) значение принимается среднее из двух последних измерений. Для диагностики заболевания должно быть выполнено не менее 2 измерений с разницей не менее недели.

5. *Собственно измерение*. Быстро накачать воздух в манжету до уровня давления, на 20 мм рт.ст. превышающего систолическое (по исчезновению пульса). АД измеряется с точностью до 2 мм рт.ст. Снижать давление в манжете на 2–3 мм рт.ст. в 1 с. Уровень давления, при котором появляется 1 тон, соответствует систолическому АД (1-я фаза тонов Короткова). Уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5-я фаза тонов Короткова), принимают за диастолическое давление. У детей и при некоторых патологических состояниях у взрослых невозможно определить 5-ю фазу, тогда следует попытаться определить 4-ю фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов. Если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью; затем измерение повторяют. Не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа. При первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках. В дальнейшем измерения делаются на той руке, где АД выше. У больных старше 65 лет, больных с сахарным диабетом и получающих антигипертензивную терапию следует также произвести измерение АД стоя через 2 мин. Целесообразно также измерять давление на ногах, особенно у больных моложе 30 лет. Измерение АД на ногах желательно проводить с помощью широкой манжеты (той же, что и для лиц с ожирением), фонендоскоп располагают в подколенной ямке.

Измерение АД на дому. Самоконтроль АД больным или его родственниками с помощью автоматических и полуавтоматических приборов может быть чрезвычайно полезным в достижении адекватного лечения АГ и является неотъемлемой частью образовательных программ.

Суточное амбулаторное мониторирование АД. Данные 24-часового измерения АД имеют большую прогностическую ценность, чем разовые измерения. Рекомендуемая программа СМ АД предполагает регистрацию АД с интервалами 15 мин в период бодрствования и 30 мин в период сна. Отсутствие ночного снижения АД или наличие чрезмерного его снижения должны привлечь внимание врача, так как такие состояния увеличивают риск органических поражений.

Обладая безусловной информативностью, метод СМ АД сегодня не является общепринятым в основном из-за его высокой стоимости. После выявления стабильной АГ следует провести обследование пациента на предмет исключения симптоматических АГ. Далее определяются степень АГ, стадия заболевания и степень риска.

Обследование пациента на предмет исключения симптоматических АГ

Первый этап – обязательные исследования, которые проводятся каждому больному при выявлении АГ. Этот этап включает в себя выявление поражения органов-мишеней, диагностику сопутствующих клинических состояний, влияющих на риск сердечно-сосудистых осложнений, и рутинные методы диагностики вторичных АГ, указанных в пункте 3.

1. **Сбор анамнеза.** У больного с впервые выявленной АГ необходим тщательный сбор анамнеза, который должен включать: длительность существования АГ и уровни повышения АД в анамнезе, а также результаты применявшегося ранее лечения антигипертензивными средствами, наличие в анамнезе гипертонических кризов; данные о наличии симптомов ИБС, СН, заболеваний ЦНС, поражений периферических сосудов, СД, подагры, нарушений липидного обмена, бронхообструктивных заболеваний, заболеваний почек, сексуальных расстройств и другой патологии, а также сведения о лекарственных препаратах, используемых для лечения этих заболеваний, особенно тех, которые могут способствовать повышению АД.

У женщин – гинекологический анамнез, связь повышения АД с беременностью, менопаузой, приемом гормональных контрацептивов, гормонально-заместительной терапией.

Необходима оценка образа жизни, включая потребление жирной пищи, поваренной соли, алкогольных напитков, количественную оценку курения и физической активности, а также данные об изменении массы тела в течение жизни; личностные и психологические особенности, а также факторы окружающей среды, которые могли бы влиять на течение и исход лечения гипертонической болезни, включая семейное положение, ситуацию на работе и в семье, уровень образования;

Важен семейный анамнез АГ, СД, нарушений липидного обмена, ИБС, инсульта или заболеваний почек.

2. **Объективное исследование.** Обязательны измерение роста и веса с вычислением индекса массы тела (вес в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах); оценка состояния сердечно-сосудистой системы, в особенности, размеров сердца, наличия патологических шумов, проявлений сердечной недостаточности (хрипы в легких, отеки, размеры печени), выявление пульса на периферических артериях и симптомов коарктации аорты; выявление патологических шумов в проекции почечных артерий, пальпацию почек и выявление других объемных образований.

3. **Лабораторные и инструментальные исследования.** Общий анализ крови и мочи; калий, глюкоза натощак, креатинин, общий холестерин крови; ЭКГ; рентгенография грудной клетки; осмотр глазного дна, УЗИ органов брюшной полости.

Если на данном этапе обследования у врача нет оснований подозревать вторичный характер АГ, а имеющихся данных достаточно для четкого определения группы риска пациента и, соответственно, тактики лечения, то на этом обследовании может быть закончено.

Второй этап предполагает исследования для уточнения формы симптоматической АГ, дополнительные методы обследования для оценки поражения «органов-мишеней», выявление дополнительных факторов риска.

Специальные обследования для выявления вторичной АГ

При подозрении на вторичный характер АГ выполняют целенаправленные исследования для уточнения нозологической формы АГ и, в ряде случаев, характера и/или локализации патологического процесса. Для уточнения диагноза при подозрении на атеросклероз почечной артерии необходимо выполнить инфузионную ренографию, сцинтиграфию почек, доплеровское исследование кровотока в почечных сосудах, аортографию, раздельное определение ренина при катетеризации почечных вен. При возможных паренхиматозных заболеваниях почек – пробу Реберга, суточную потерю белка, инфузионную урографию, посевы мочи, биопсию почки.

При первичном гиперальдостеронизме (синдроме Конна) необходимы определение уровня альдостерона и активности ренина плазмы, компьютерная томография надпочечников, МРТ; пробы с гипотиазидом и верошпироном.

Синдром или болезнь Кушинга: определение уровня кортизола в крови; экскреции оксикортикостероидов с мочой; проба с дексаметазоном; визуализация надпочечников и гипофиза (УЗИ, компьютерная томография, МРТ).

Феохромоцитома и другие хромафинные опухоли: определение уровня катехоламинов и их метаболитов в крови и в моче; визуализация опухоли (КТ, УЗИ, сцинтиграфия, МРТ).

Недостаточность аортальных клапанов: ЭХОКГ.

Синдром нарушения дыхания во сне: полисомнография.

Дополнительные исследования для оценки сопутствующих факторов риска и поражения «органов-мишеней». Выполняются в тех случаях, когда они могут повлиять на тактику ведения пациента, т.е. их результаты могут привести к изменению уровня риска. УЗ исследование почек и периферических сосудов; эхокардиография как наиболее точный метод диагностики ГЛЖ. Исследование показано только тогда, когда ГЛЖ не выявляется на ЭКГ, а ее диагностика повлияет на решение вопроса о назначении терапии; липидный спектр и триглицериды.

Классификация АГ

1. Определение степени АГ

Классификация уровней АД у взрослых старше 18 лет представлена в табл. 1. Термин «степень» предпочтительнее термина «стадия», поскольку слово «стадия» подразумевает прогрессирование во времени.

Если значение АДс или АДд попадает в разные категории, то устанавливается более высокая категория.

Степень АГ устанавливается в случаях впервые диагностированной АГ и у пациентов, не получающих гипотензивные препараты.

Таблица 1. Определение и классификация уровней АД

Категория	АДс (мм рт.ст.)	АДд (мм рт.ст.)
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высокое нормальное	130–139	85–89
АГ I степени	140–159	90–99
АГ II степени	160–179	100–109
АГ III степени	>180	>110
Изолированная систолическая гипертензия	>140	<90

2. Определение группы риска

У больных АГ прогноз зависит не только от уровня АД. Наличие сопутствующих факторов риска, вовлечение в процесс «органов-мишеней», а также наличие ассоциированных клинических состояний имеет не меньшее значение, чем степень повышения АД, в связи с чем в современную классификацию введена стратификация больных в зависимости от степени риска.

Решение о характере ведения пациента с АГ следует принимать не только на основании уровня АД, но также обязательно с учетом наличия других факторов риска и сопутствующих заболеваний, таких как диабет, патология «органов-мишеней», сердечно-сосудистые и почечные поражения. Необходимо также учитывать некоторые аспекты личного, клинического и социального положения больного. Чтобы оценить суммарное влияние нескольких факторов риска относительно абсолютного риска тяжелых сердечно-сосудистых поражений, экспертами ВОЗ – МОГ предложена стратификация риска по четырем категориям (низкий, средний, высокий и очень высокий риск – табл. 2, 3). Риск в каждой категории рассчитан, исходя из данных об усредненном за 10 лет риске смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, о риске нефатальных инсульта и инфаркта миокарда по результатам Фрамингемского исследования.

Таблица 2. Критерии стратификации риска

Факторы риска и анамнез	АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ (мм рт. ст.)		
	Степень I (мягкая АГ) АДс 140–159 или АДд 90–99	Степень II (умеренная АГ) АДс 160–179 или АДд 100–109	Степень III (тяжелая АГ) АДс ≥ 180 или АДд ≥ 110
I. Нет ФР, ПОМ, АКС	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
II. 1–2 фактора риска (кроме СД)	Средний риск	Средний риск	Очень высокий риск
III. 3 и более ФР и/или ПОМ, и/или СД	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
IV. АКС	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

*Роль этих факторов в настоящее время считается существенной, их наличие может увеличивать абсолютный риск в пределах одной группы риска, поэтому их оценка желательна при наличии возможности.

Таблица 3. Распределение АГ по степени риска

Факторы риска	Поражение «органов-мишеней» (ГБ II стадии, ВОЗ 1993)	Ассоциированные (сопутствующие) клинические состояния (ГБ III стадии, ВОЗ 1993)
– Основные – Мужчины > 55 лет – Женщины > 55 лет – Холестерин > 6,5 ммоль/л – Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин <65 лет, у мужчин < 55 лет) – Сахарный диабет Дополнительные факторы риска, негативно влияющие на прогноз больного с АГ: – Снижение холестерина ЛПВП – Повышение холестерина ЛПНП – Микроальбуминурия при диабете – Нарушение толерантности к глюкозе – Ожирение – Малоподвижный образ жизни – Повышение фибриногена – Социально-экономическая группа риска	Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ, ЭхоКГ или рентгенография) Протеинурия и/или кратининемия 1,2–2,0 мг/дл Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротической бляшки Генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки	<i>Цереброваскулярные заболевания</i> Ишемический инсульт Геморрагический инсульт Транзиторная ишемическая атака <i>Заболевания сердца</i> Инфаркт миокарда Стенокардия Коронарная реваскуляция Застойная сердечная недостаточность <i>Заболевания почек</i> Диабетическая нефропатия Почечная недостаточность (креатининемия > 2,0 мг/дл) <i>Сосудистые заболевания</i> Расслаивающая аневризма аорты Симптоматическое поражение периферических артерий <i>Гипертоническая ретинопатия</i> Геморрагии или экссудаты Отек соска зрительного нерва

Примечание. ФР — Факторы риска, ПОМ — поражение «органов-мишеней», АКС — ассоциированные клинические состояния. Уровни риска: (риск инсульта или инфаркта миокарда в ближайшие 10 лет): низкий риск (1) — менее 15%, средний риск (2) — 15–20%, высокий риск (3) — 20–30%, очень высокий риск (4) — 50% или выше.

3. Определение стадии ГБ

В Российской Федерации по-прежнему актуально, особенно при формулировке диагностического заключения, использование 3-стадийной классификации гипертонической болезни (ВОЗ, 1993).

Гипертоническая болезнь I стадии характеризуется наличием стойкой хронической систоло-диастолической АГ и отсутствием изменений «органов-мишеней»*.

* Тезис, на наш взгляд, кажется сомнительным. Разбирая патогенез любого заболевания, подавляющее большинство исследователей признают примат структурных изменений над функциональными. Применительно к АГ необходимо признать наличие увеличенного ОПС еще до закрепления АГ. Это и логично. Без повышенного ОПС систоло-диастолической АГ быть не может. А это подразумевает утолщение меди и резистивных сосудов. То же нужно сказать и о ГЛЖ. Без гипертрофии миокарда сердце не в состоянии поддерживать хроническую АГ. Подробно это нами разобрано в нашей монографии [60] (авторы).

Гипертоническая болезнь II стадии предполагает наличие одного или нескольких изменений со стороны «органов-мишеней» (см. табл. 2).

Гипертоническая болезнь III стадии устанавливается при наличии одного или нескольких ассоциированных (сопутствующих) состояний (см. табл. 2).

Установление III стадии болезни не отражает развития заболевания во времени и причинно-следственные взаимоотношения между АГ и имеющейся патологией сердца (в частности, стенокардией). Наличие ассоциированных состояний позволяет отнести больного в более тяжелую группу риска и поэтому требует установления следующей стадии заболевания, даже если изменения в данном органе не являются, по мнению врача, непосредственным осложнением ГБ. При формулировке диагноза ГБ у лиц с впервые выявленной и/или нелеченной АГ следует указать степень повышения АД, а также стадии заболевания и степени риска. Кроме того, рекомендуется детализация имеющихся поражений «органов-мишеней», факторов риска и сопутствующих клинических состояний.

Примеры диагностических заключений:

Гипертоническая болезнь II стадии. Степень – 3*. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 3 (высокий).

Гипертоническая болезнь III стадии. ИБС. Стенокардия напряжения II функциональный класс. Риск 4 (очень высокий).

Гипертоническая болезнь II ст. Атеросклероз аорты, сонных артерий. Риск 3 (высокий).

Гипертоническая болезнь III стадии Степень – 1*. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Перемежающаяся хромота. Риск 4 (очень высокий).

Гипертоническая болезнь I стадии. Сахарный диабет, тип 2. Риск 3 (высокий).

Лечение артериальной гипертензии

1. Цели терапии

Основной целью лечения больного ГБ является достижение максимальной степени снижения общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Это предполагает воздействие на все выявленные обратимые факторы риска, такие как курение, высокий уровень холестерина и диабет, соответствующее лечение сопутствующих заболеваний, равно как и коррекцию самого по себе повышенного АД. Интенсивность лечения прямо пропорциональна уровню риска, определяемого по табл. 3.

Целевым уровнем АД является уровень АД менее 140 и 90 мм рт.ст. У больных сахарным диабетом необходимо снижать АД ниже 130/85 мм рт.ст., при ХПН с протеинурией более 1 г/сутки – ниже 125/75 мм рт.ст. **

* Степень указывается у пациентов, не получающих антигипертензивную терапию.

** Приведенные уровни целевого АД, с нашей точки зрения, должны быть оценены критически. Если при СД поддержание АД в пределах 130/85 мм рт.ст. оправдано, то для состояния выраженного нефросклероза адекватность уровня АД ниже 125/75 мм рт.ст. сомнительно. Наличие ХПН подразумевает диффузное разрастание соединительной ткани с очевидным ухудшением перфузии почек. Последнее – мощнейший фактор стимуляции всей РААС. Рекомендуемый уровень АД несомненно усугубит почечную ишемию. На наш взгляд, в случае ХПН целесообразно поддерживать АД в пределах 140/90 мм рт.ст. (авторы).

Достижение целевого АД должно быть постепенным и хорошо переносимым пациентом. Чем выше абсолютный риск, тем большее значение имеет достижение целевого уровня АД. В отношении сопутствующих АГ других факторов риска также рекомендуется добиваться их эффективного контроля, по возможности нормализации соответствующих показателей.

2. Общие принципы ведения больных

Если пациент отнесен к группе высокого и очень высокого риска, то следует назначить немедленный прием препаратов по поводу АГ. При необходимости назначается терапия по поводу других факторов риска и/или сопутствующих заболеваний.

Поскольку группа среднего риска чрезвычайно гетерогенна по уровню АД и характеру факторов риска, то решение о сроке начала медикаментозной терапии принимает врач. Допустимо наблюдение за больным с контролем АД в течение нескольких недель (до 3–6 мес) для принятия решения о назначении лекарственной терапии. Ее следует начать при сохранении уровня АД более 140/90 мм рт.ст.

В группе низкого риска следует провести длительное наблюдение за больным (6–12 мес) перед принятием решения. Лекарственную терапию в этой группе назначают при сохраняющемся уровне АД более 150/95 мм рт.ст.

Алгоритм ведения больного с АГ I–II степени представлен на схеме (рис. 1)

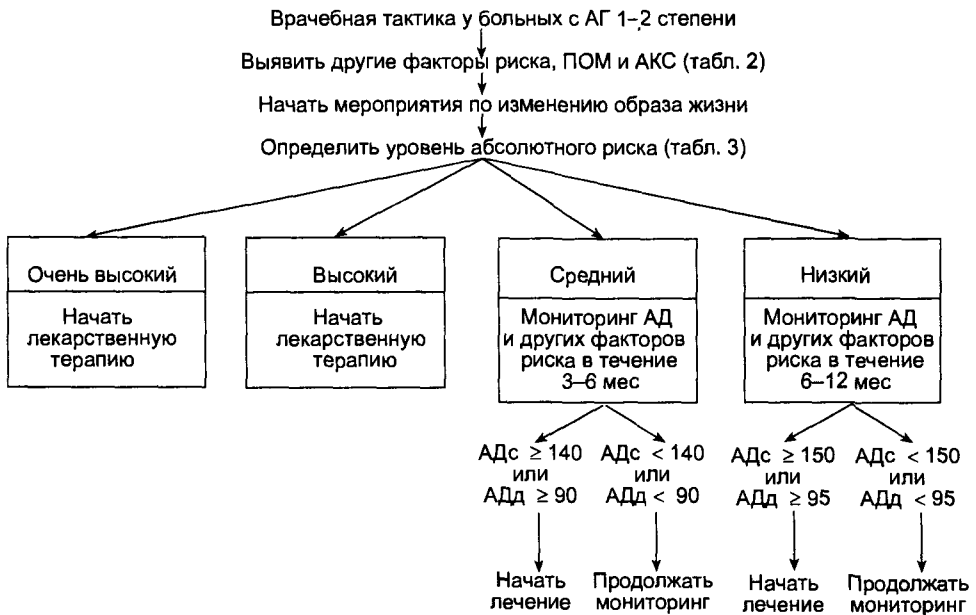


Рис. 1. Алгоритм ведения больных с АГ I–II степени

3. Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем больным, в том числе и получающим медикаментозную терапию, особенно при наличии тех или иных факторов риска. Они позволяют снизить АД, уменьшить потребность в антигипертензивных препаратах и максимально повысить их эффективность, благоприятно повлиять

на другие имеющиеся факторы риска, осуществить первичную профилактику ГБ и снизить риск сопутствующих сердечно-сосудистых расстройств на уровне популяций.

Немедикаментозные методы включают в себя отказ от курения; снижение и/или нормализацию массы тела (достижения ИМТ < 25 кг/м²); снижение потребления алкогольных напитков менее 30 г алкоголя в сутки у мужчин и менее 20 г/сут у женщин; увеличение физических нагрузок, регулярные аэробные (динамические) физические нагрузки по 30–40 минут не менее 4 раз в неделю; снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут.

Комплексное изменение режима питания (увеличение употребления растительной пищи, уменьшение употребления насыщенных жиров, увеличение в рационе калия, кальция, содержащихся в овощах, фруктах, зерновых, и магния, содержащегося в молочных продуктах).

4. Принципы лекарственной терапии

Применять низкие дозы антигипертензивных средств на начальном этапе лечения, начиная с наименьшей дозировки препарата с целью уменьшить неблагоприятные побочные эффекты. Если имеется хорошая реакция на низкую дозу данного препарата, но контроль АД все еще недостаточен, целесообразно увеличить дозировку этого препарата при условии его хорошей переносимости.

Использовать эффективные комбинации низких и средних доз антигипертензивных препаратов с целью максимального снижения АД и хорошей переносимости. При неэффективности первого препарата предпочтительнее добавление малой дозы второго препарата, чем повышение дозировки исходного. Перспективно использование фиксированных низкодозовых комбинаций.

Проводить полную замену одного класса препаратов на другой класс препаратов при низком эффекте или плохой переносимости без увеличения дозировки или добавления другого препарата.

При возможности применять препараты длительного действия, обеспечивающих эффективное снижение АД в течение 24 часов при однократном ежедневном приеме. Комбинировать антигипертензивные препараты с препаратами, корригирующими другие факторы риска, прежде всего с дезагрегантами, гиполипидемическими и гипогликемическими препаратами.

5. Рекомендации для индивидуального подбора антигипертензивного препарата

В случаях неосложненной АГ при отсутствии установленных показаний для назначения других гипотензивных препаратов предпочтение следует отдавать диуретикам и β-адреноблокаторам. При наличии установленных показаний можно использовать препараты из основных современных классов антигипертензивных препаратов, представленных в табл. 4.

Применение препаратов центрального действия, таких как клофелин, резерпин, метилдопа, рекомендуется в качестве терапии резерва, так как они обладают большим количеством побочных эффектов. Исходя из соображений стоимости, они (за исключением клофелина, предназначенного для купирования кризов и краткосрочного лечения АГ) могут использоваться в качестве первой линии, при этом их дозы должны быть уменьшены. Предпочтительно их использование в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Таблица 4. Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения АГ

Класс препаратов	Абсолютные показания	Относительные показания	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Диуретики	Сердечная недостаточность Пожилые больные Систолическая гипертензия	Диабет	Подагра	Дислипидемия Сохраненная сексуальная активность у мужчин
β -адреноблокаторы	Стенокардия Перенесенный инфаркт миокарда Тахикардия	Сердечная недостаточность Беременность Диабет	Астма и хронический обструктивный бронхит Блокада проводящих путей сердца	Дислипидемия Спортсмены и физически активные пациенты Болезни периферических сосудов
Ингибиторы АПФ	Сердечная недостаточность Дисфункция левого желудочка Перенесенный инфаркт миокарда Диабетическая нефропатия		Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	Двусторонний стеноз почечных артерий
Блокаторы кальциевых каналов	Стенокардия Пожилые больные Систолическая гипертензия	Поражения периферических сосудов	Блокада проводящих путей сердца	Застойная сердечная недостаточность
α -адренергические блокаторы	Гипертрофия предстательной железы	Нарушение толерантности к глюкозе Дислипидемия		Ортостатическая гипотензия
Антагонисты ангиотензина II	Кашель при приеме ингибиторов АПФ	Сердечная недостаточность	Беременность Двусторонний стеноз почечных артерий Гиперкалиемия	
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Метаболический синдром или ожирение Нарушение толерантности к глюкозе	Сахарный диабет Микроальбуминурия		Атриовентрикулярная блокада II–III степени Тяжелая сердечная недостаточность

* Атриовентрикулярная блокада 2 или 3 степени

** Атриовентрикулярная блокада 2 или 3 степени для верапамила или дилтиазема

Применение прямых вазодилататоров (гидралазин, миноксидил) не рекомендуется в качестве первой линии терапии.

6. Эффективные комбинации препаратов

Диуретик и β -адреноблокатор.

Диуретик и ингибитор АПФ (или антагонист рецепторов к А-II).

БКК из группы дигидропиридинов и β -блокатор.

БКК и ингибитор АПФ.

В эффективных комбинациях используют препараты различных классов для того, чтобы получить дополняющий друг друга эффект путем сочетания препаратов с различными механизмами действия и с одновременным сведением до минимума взаимодействий, которые ограничивают снижение АД.

Динамическое наблюдение

Достижение и поддержание целевых уровней АД требует длительного наблюдения с контролем за соблюдением рекомендаций по изменению образа жизни, регулярностью антигипертензивной терапии и ее коррекцией в зависимости от эффективности и переносимости лечения.

После начала терапии больного с АГ необходим повторный визит (не более чем через 1 мес) для контроля адекватности лечения, наличия побочных эффектов, а также правильности соблюдения больным рекомендаций.

Если контроль АД достигнут, то дальнейшие визиты к врачу для мониторинга назначаются 1 раз в 3 мес у больных с высоким и очень высоким риском и 1 раз в 6 мес у больных со средним и низким риском.

При недостаточной эффективности терапии, снижении чувствительности к препарату производится его замена или присоединение другого препарата с последующим контролем не ранее чем через 1 мес.

При отсутствии должного антигипертензивного эффекта возможно добавление третьего препарата (один из препаратов в таком случае должен быть мочегонным) с последующим контролем.

При «резистентной АГ» (АД более 140/90 при терапии тремя препаратами в субмаксимальных дозах) следует убедиться в отсутствии объективных причин резистентности (недиагностированная вторичная АГ, несоблюдение больным режима приема препаратов или рекомендаций по соблюдению образа жизни, например избыточное употребление соли, прием сопутствующих препаратов, ослабляющих эффект терапии, неправильное измерение АД, например, при неадекватном размере манжеты). В случае истинно резистентной АГ следует направить больного на дополнительное обследование.

При стойкой нормализации АД (в течение года) и соблюдении мер по изменению образа жизни у пациентов в группах низкого и среднего риска возможно постепенное уменьшение количества и дозы применяемых препаратов.

Лечение артериальной гипертензии в отдельных группах больных

1. АГ у пожилых

Лечение АГ у пожилых больных следует начинать также с изменения образа жизни. Ограничение поваренной соли и снижение веса в этой группе оказывает существенный антигипертензивный эффект.

Начальная доза всех препаратов у пожилых пациентов может быть снижена вдвое. При последующем наблюдении следует обратить внимание на возможность ортостатической гипотензии. Следует с осторожностью использовать препараты, вызывающие значимую вазодилатацию, такие как β -блокаторы и прямые вазодилататоры, а также высокие дозы мочегонных.

Предпочтение при выборе препарата отдается диуретикам. Альтернативными препаратами, особенно при систолической гипертензии, являются длительно действующие БКК. При наличии показаний целесообразно использование ингибиторов АПФ, β -блокаторов и т.д.

2. Беременность

Препаратом выбора при лечении АГ беременных является метилдопа (допегит). Для постоянной терапии артериальной гипертензии у беременных широко используются такие антигипертензивные препараты, как β -блокаторы, в частности атенолол (ассоциируется с задержкой роста плода в условиях длительного использования в течение всей беременности), а также лабетолол, гидралазин, нифедипин. Диуретики следует применять с осторожностью, так как они могут еще больше снизить уже измененный объем плазмы крови.

При преэклампсии АД свыше 170/100 мм рт.ст. требует лечебных мероприятий по его снижению с целью защиты матери от риска инсульта или эклампсии. К препаратам, которые используются для быстрого снижения АД, относятся нифедипин, лабетолол, гидралазин и сульфат магния.

При беременности не рекомендуются следующие препараты: ингибиторы АПФ, обладающие тератогенным действием, и антагонисты рецепторов А-II, действие которых, вероятно, сходно с таковым у ингибиторов АПФ.

3. Некоторые аспекты лечения АГ у женщин

Общие принципы терапии, прогноз и эффективность отдельных препаратов не имеют существенных половых различий.

У женщин, принимающих оральные контрацептивы, чаще развивается АГ, особенно в сочетании с ожирением, у курящих и в более старшем возрасте. При развитии АГ на фоне приема этих препаратов их следует отменить.

4. Поражения сосудов головного мозга

У лиц с инсультом или преходящими нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе риск дальнейших подобных проявлений очень велик. Антигипертензивная терапия обеспечивает существенное снижение риска инсульта. Снижение АД должно проводиться постепенно до достижения минимальных переносимых уровней. Следует следить за возможностью ортостатической гипотензии.

5. АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца

У больных с ИБС в качестве антигипертензивной терапии следует использовать в первую очередь β -адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний и ингибиторы АПФ. Могут быть также применены БКК, за исключением короткодействующих.

У больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), следует применять β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности и ингибиторы АПФ, особенно при наличии сердечной недостаточности (СН) или систолической дисфункции. При неэффективности β -адреноблокаторов, их непереносимости или наличии противопоказаний – применяются верапамил или дилтиазем.

6. Застойная сердечная недостаточность

Применение ингибиторов АПФ и диуретиков у больных с СН или дисфункцией левого желудочка является предпочтительным. При непереносимости ингибиторов АПФ могут использоваться антагонисты рецепторов к А-II.

В сочетании с ингибиторами АПФ целесообразно применение диуретиков по показаниям. В последние годы показана эффективность и безопасность применения β -адреноблокаторов у больных с I–III функциональным классом СН.

7. Заболевания почек

Могут использоваться все классы препаратов и их комбинации. Существуют данные о том, что ингибиторы АПФ и БКК обладают самостоятельным нефропротективным действием. При уровне креатинина плазмы более 0,26 ммоль/л применение ингибиторов АПФ требует осторожности.

У больных с почечной недостаточностью и протеинурией гипотензивную терапию следует проводить в более агрессивном режиме. У больных с потерей белка > 1 г/сутки устанавливается более низкий целевой уровень АД (125/75 мм рт.ст.), чем при менее выраженной протеинурии (130/85 мм рт.ст.).

8. Сахарный диабет

Для всех больных сахарным диабетом устанавливается целевой уровень лечения АД 130/85 мм рт.ст. Рекомендуются ингибиторы АПФ, БКК и низкие дозы мочегонных.

Несмотря на возможные негативные эффекты на периферический кровоток и способность пролонгировать гипогликемию и маскировать ее симптомы, больным АГ с СД показано применение β -адреноблокаторов, особенно в сочетании с ИБС и перенесенным ИМ, так как их использование улучшает прогноз пациентов.

При контроле лечения следует помнить о возможной ортостатической гипотензии.

9. Больные бронхиальной астмой и ХОБЛ

Больным этой группы β -адреноблокаторы противопоказаны. С осторожностью следует использовать ингибиторы АПФ, в случае появления кашля их можно заменить на антагонисты рецепторов к А-II.

Препараты, применяемые для лечения бронхообструкции, часто ведут к повышению АД. Наиболее безопасными в этом отношении являются кромогликат натрия, ипратропиум бромид и местные глюкокортикоиды.

Неотложные состояния. В число неотложных состояний при АГ не включен гипертонический криз. Последний мы рассмотрим отдельно. Включенные в стандарты «неотложные состояния» схожи с кризами, однако их не подменяют.

Все ситуации, при которых требуется в той или иной степени быстрое снижение АД, подразделяют на две большие группы:

1. Состояния, требующие неотложной терапии (снижения АД в течение первых минут и часов при помощи парентерально вводимых препаратов).

Неотложной терапии требует такое повышение АД, которое ведет к появлению или усугублению симптомов со стороны «органов-мишеней» – нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда, острой левожелудочковой недостаточности, расслаивающей аневризме аорты, эклампсии, инсульту, отеку соска зрительного нерва. Незамедлительное

снижение АД может потребоваться также при травме центральной нервной системы, у послеоперационных больных при угрозе кровотечения и др.

АД должно быть снижено на 25% в первые 2 ч и до 160/100 в течение последующих 2–6 ч. Не следует снижать АД слишком быстро, чтобы избежать ишемии ЦНС, почек и миокарда. При уровне АД выше 180/120 мм рт.ст. его следует измерять каждые 15–30 минут.

2. Состояния, при которых требуется снижение АД в течение нескольких часов.

Само по себе резкое повышение АД, не сопровождающееся появлением симптомов со стороны других органов, требует обязательного, но не столь неотложного вмешательства и может купироваться пероральным приемом препаратов с относительно быстрым действием: β -блокаторы, БКК (нифедипин), клофелин, короткодействующие ингибиторы АПФ, петлевые диуретики, празозин.

К числу состояний, требующих относительно срочного вмешательства, относится злокачественная артериальная гипертензия (ЗАГ).

Под данным синдромом понимается состояние крайне высокого артериального давления (обычно АД превышает 120 мм рт.ст.) с развитием выраженных изменений со стороны сосудистой стенки, что ведет к ишемии тканей и нарушению функции органов. В развитии ЗАГ принимает участие активация множества гормональных систем, что приводит к увеличению натрийуреза, гиповолемии, а также повреждению эндотелия и пролиферации ГМК интимы. Все эти изменения сопровождаются дальнейшим выбросом вазоконстрикторов и еще большему повышению АД.

Синдром ЗАГ обычно проявляется прогрессированием почечной недостаточности, снижением зрения, похуданием, симптомами со стороны ЦНС, изменениями реологических свойств крови вплоть до ДВС синдрома, гемолитической анемией.

У пациентов с ЗАГ требуется применение комбинации трех и более препаратов.

При лечении тяжелой АГ следует помнить о возможности избыточного выведения натрия, особенно при интенсивном введении мочегонных, что сопровождается дальнейшей активацией РАС и повышением АД.

1.1.1. ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ КРИЗЫ

Гипертензивные кризы (ГК) – повышение артериального давления, которое приводит к острому нарушению регионального (церебрального и, в меньшей степени, коронарного, ренального, абдоминального) кровообращения.

Нужно иметь в виду, что внезапные перепады АД (ниже 90/60 мм рт.ст. и выше 180/110 мм рт.ст.) приводят к нарушению ауторегуляции кровотока жизненно важных органов и вызывают повреждения мозга, сердца, сосудов и почек достоверно чаще, чем постоянно высокое АД. По частоте нарушений мозгового кровообращения Россия и страны СНГ занимают 2-е место в мире, а США – 27-е место, тогда как распространенность АГ в этих странах одинакова и составляет 23–25% [60].

Из множества классификаций мы выбрали обобщенный вариант (по В. С. Задионченко, Е. В. Горбачевой, 2000):

I тип (адреналовый) – гиперкинетическая, нейровегетативная форма.

II тип (норадреналовый) – гипокинетическая, вводно-солевая форма, судорожная (гипертензивная энцефалопатия).

В США и европейских странах (ВОЗ) гипертензивные кризы подразделяются на «критическую» и «стойкую» гипертонию.

Причины. Рассматривают

– экзогенные факторы: психоэмоциональные перегрузки, метеорологические влияния, избыточное потребление поваренной соли и воды, внезапная отмена гипотензивных средств, злоупотребление алкоголем, курение, избыточная физическая нагрузка);

– эндогенные факторы: вторичный альдостеронизм, избыточное образование ренина вследствие снижения почечного кровотока, острая ишемия сердца и мозга, рефлекторное влияние со стороны внутренних органов, у женщин на фоне гормональных расстройств в климактерическом периоде, нарушения уродинамики у мужчин, синдром апноэ во сне.

Большую роль играет неправильно подобранная плановая терапия АГ, невыполнение больными назначений врача, в частности, приема β -адреноблокаторов, нифедипина, симпатолитиков и особенно клонидина, отсутствие преемственности между стационаром и поликлиникой.

Патогенез. При кризе I типа основную роль играют симпатикотония и гиперкатахоламинемия. Увеличение ударного (УО) и минутного (МО) объема сердца не вызывает адекватного расширения сосудов, поскольку активация β_1 -адренорецепторов сосудов приводит к сужению периферических вен и венул, увеличивается венозный возврат крови к сердцу.

В случае развития ГК II типа происходит повышенное накопление жидкости в тканях. Гипергидратация стимулирует повышенное образование в гипоталамических структурах мозга эндогенного гликозида, имеющего сосудорасширяющее действие. Этот плазменный фактор ингибирует транспортную K^+ - Na^+ -зависимую АТФазу, приводя к повышению содержания внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках резистивных сосудов и их относительному (на фоне повышенного МО сердца) сужению.

Патогенетическими факторами, способствующими развитию ГК, являются: генетическая предрасположенность к вазоспазмам, высокое содержание циркулирующего в крови ангиотензина II и норадреналина, недостаточность кининогена, простаглицлинов, повреждение эндотелия сосудов и снижение выделения вазодилатирующих веществ. В различных сосудистых регионах происходит нарушение кровоснабжения по типу ишемии, стазов или тромбозов, отека ткани, диапедезного кровотечения.

Встречаются «рикошетные» кризы, когда после принятого диуретика возникает массивный диурез с резким снижением АД, а через 10–12 ч происходит задержка натрия, воды и значительное повышение АД. В ответ на острое уменьшение объема циркулирующей плазмы активизируется РААС и симпатическая стимуляция, что приводит к возрастанию МО и УО сердца при относительном повышении общего периферического сосудистого сопротивления. Рикошетные кризы протекают тяжелее первичных – для них характерны не только высокое АД и признаки гипергидратации, но и гиперadreнергические проявления.

Клиническая картина. Гипертензивный криз I типа характеризуется острым началом, внезапным повышением АД (АД до 100–105 мм рт.ст.,

АДс – до 80–190 мм рт.ст.), пульсовое давление увеличено. Больные отмечают головную боль, головокружение, тошноту, обильное мочеиспускание; нередко возникают сердцебиение, возбуждение, красные пятна на лице и теле, что можно охарактеризовать как «вегетативную бурю». Такие кратковременные кризы (от нескольких минут до 2–3 ч) обычно не вызывают осложнений.

Гипертонические кризы II типа развиваются постепенно, протекают длительно, с тяжелой симптоматикой. Повышается как АДс, так и АДд (больше 120 мм рт.ст.), пульсовое давление не растет или снижено. Преобладают мозговые симптомы – головная боль, головокружение, сонливость, вялость, преходящие нарушения зрения, парестезии, дезориентированность, рвота. Могут быть сжимающие боли в области сердца, одышка, удушье; лицо и пальцы одутловаты, диурез снижен. ГК II типа длится от 3–4 ч до 4–5 дней, обычно наблюдается у больных ГБ II–III стадии.

При ГК возможно поражение жизненно важных органов и сосудов. Своевременное выявление этих поражений важно для выбора адекватного медикаментозного или хирургического лечения. Наиболее частыми осложнениями ГК являются:

- острая левожелудочковая недостаточность (сердечная астма, отек легких), острая коронарная недостаточность (обострение стенокардии, развитие инфаркта миокарда);
- расслаивающаяся аневризма грудного отдела аорты;
- энцефалопатия, транзиторная ишемия, тромбоз, инфаркт, инсульт;
- фибриноидный некроз стенок почечных сосудов, острая почечная недостаточность.

Диагностика. При гипертоническом кризе повышение АД (чаще острое и значительное) протекает с неврологической симптоматикой: головная боль, «мушки» или пелена перед глазами, парестезия, ощущение «ползания мурашек», тошнота, рвота, слабость в конечностях, преходящие гемипарезы, афазия.

При кризе I типа начало внезапное, больной возбужден, гиперемия и влажность кожи, тахикардия, учащенное и обильное мочеиспускание, преимущественное повышение систолического давления с увеличением пульсового.

Лабораторные исследования: может выявляться повышение сахара в крови (после купирования криза уровень сахара нормализуется), повышение свертываемости крови (сохраняется в течение 2–3 дней), лейкоцитоз; в моче после криза – умеренная протеинурия, гиалиновые цилиндры, единичные измененные эритроциты.

При кризе II типа постепенное начало, сонливость, адинамия, дезориентированность, бледность и одутловатость лица, отечность, преимущественное повышение диастолического давления с уменьшением пульсового.

При судорогах – пульсирующая, распирающая головная боль, психомоторное возбуждение, многократная рвота без облегчения, расстройства зрения, потеря сознания, клонико-тонические судороги.

Отмечается резкое повышение норадреналина в крови, свертываемости крови, сахар крови не повышается, вероятен лейкоцитоз; на ЭКГ – уширение комплекса QRS и снижение сегмента ST.

Дифференциальная диагностика. В первую очередь следует учитывать тяжесть, форму и осложнения криза, выделять кризы, связанные с внезапной отменой гипотензивных средств (клонидина, β_2 -адреноблокаторов и др.), дифференцировать гипертензивные кризы от нарушения мозгового кровообращения, диэнцефальных кризов и кризов при феохромоцитоме.

Лечение. Оказание помощи больному с ГК носит неотложный характер и должно быть ориентировано на возраст больного, общий соматический фон, тяжесть криза и характер возникающих осложнений.

Вначале общие представления о наиболее часто используемых препаратах (табл. 5). При купировании криза недопустимо резкое снижение АД во избежание нарастания неврологической или кардиальной симптоматики. Рекомендуется снижать примерно на 25% от исходных величин. При этом уровне сохраняется саморегуляция кровотока в жизненно важных органах.

Общим фоновым (базовым) препаратом при любой форме ГК должен быть нифедипин (коринфар, кордафен, адалат), который в дозе 10 мг обычно ведет к снижению АДс и АДд в среднем на 25%. Эффект проявляется через 10–15 мин при приеме препарата под язык или за щеку (особенно быстро при раскусывании капсулы адалата) или через 20–30 мин – при приеме нифедипина per os. Максимальное снижение АД достигается через следующие 10–12 мин и сохраняется в течение 2–6 ч. Пожилым людям дозу нифедипина уменьшают до 5 мг.

Если течение ГК не внушает опасений, то можно ограничиться назначением нифедипина в качестве единственного средства устранения ГК по 10 мг каждые 2–3 ч до общей дозы 60 мг.

Отсутствие эффекта (нет начальной диуретической реакции) требует усиления терапии, но уже с учетом формы криза.

При I типе криза препаратом выбора является клофелин (клонидин, гемитон), вводимый медленно в течение 5–7 мин в/в в дозе 0,5–1 мл 0,01% раствора, разведенного в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Отчетливое понижение артериального давления отмечается после окончания инъекции уже через 3–5 мин (стимуляция центральных β_2 -адренорецепторов). Если клофелин вводят в/м (0,75–1,5 мл 0,01% раствора), то АД начинает понижаться через 1020 мин, максимальный эффект отмечается на 30–45-й минуте, гипотензивная реакция сохраняется в течение 2–8 ч. При сочетании нифедипина (под язык) и клофелина (парентерально) нужный уровень АД достигается, примерно, у 80% больных. Остальным 20%, у которых нифедипин и клофелин не привели к должному понижению давления, следует ввести в/в лазикс в дозе 40–80 мг, что в итоге обеспечивает и у них успех терапии.

Еще раз вспомним о появлении на рынке второго поколения центрально действующих гипотензивных средств (моксонидина и рилменидина).

Таблица 5. Наиболее часто используемые препараты для лечения ГК

Препарат	Доза	Начало действия (в мин)	Побочные эффекты
Нитропруссид натрия	0,5–1,0 мкг/кг/мин в виде инфузии	Мгновенно	Тошнота, рвота, подергивание мышц, потоотделение.
Нитроглицерин	5–10 мкг/мин в виде инфузии	2–5	Бради- или тахикардия, прилив крови к лицу, головная боль, рвота
Диазоксид	В/в быстро 1–3 мг/кг до дозы 150 мг. При необходимости повтор через 5–15 мин	2–4	Тошнота, гипотония, тахикардия, прилив крови к лицу, загридинные боли.
Гидралазин	В/в медленно 5–10 мг в течение 20 мин.	2–5	Тахикардия, приливы крови к лицу, головная боль, рвота
Фуросемид	20–60–100 мг в течение 10–15 с в/в	30–60	Гипотония, слабость
Клонидин	В/в медленно 150–300 мкг (максимум 750 мкг/сут)	15–20	Сонливость
Пропранолол	В/в медленно 1 мг/мин (максимум 10 мг/сут)	20–30	Брадикардия
Магния сульфат	5–10–20 мл 25% раствора медленно в/в	5–25	Гиперемия лица
Лабеталол	20–80 мг болюсом в течение 10 мин или 2 мг/мин в виде инфузии (общая доза 50–30 мг)	5–10	Гипотония, рвота, головокружение, тошнота

При ГК II типа с самого начала прибегают к «петлевому» диуретику (на фоне нифедипина). В/в струйно вводят 40–80 мг лазикса. При выраженной гипергидратации выделение мочи после приема диуретика может быть весьма значительным, что приводит не только к артериальной гипотензии, но и к развитию синдрома гипохлоремического алкалоза вместе с гипокалигемией, проявляющихся общим угнетением, гиподинамией, потерей аппетита. Для устранения этих признаков больному советуют принять внутрь 2–4 г калия хлорида, растворенного в стакане томатного или апельсинового сока. Целесообразно предварить назначение диуретика приемом внутрь 2 таблеток панангина, а затем еще дважды по 2 таблетки панангина в течение нескольких часов. При выраженной неврологической симптоматике дополнительно вводят эуфиллин 240 мг в/в медленно.

При судорожной форме криза рекомендовано применение диазепама – 10–20 мг в/в медленно до устранения судорог, дополнительно можно назначить магния сульфат 2,5 г в/в очень медленно.

При ГК, осложнившейся острой левожелудочковой недостаточностью (отек легких, приступ удушья), показано применение пентамина (без предварительного приема нифедипина) в/в струйно, от 0,3 до 0,5–0,75–1 мл 5% раствора в 10

мл раствора глюкозы. У 10% больных должной гипотензивной реакции на пентамин нет. В таких случаях можно ввести дроперидол (1–2 мл 0,25% раствора). Дроперидол способствует успокоению больных, подавляет рвотные и другие неблагоприятные рефлексы. В тяжелых случаях возможны комбинации пентамина и лазикса. Возможно резкое падение АД с картиной коллапса. К нему более склонны пожилые люди, больные, перенесшие ИМ, женщины с распространенным варикозным расширением вен.

При тяжелой энцефалопатии, признаках угнетения ЦНС в виде сопора следует по меньшей мере в 2 раза уменьшить дозы клофелина и нифедипина и немедленно ввести в/в 80–120 мг лазикса, а также 20 мл 25% раствора магния сульфата (медленно). В условиях стационара терапию ГК целесообразно начинать с натрия нитропрусида (ниприд). Препарат вводят после приготовления его теплого в/в капельно с помощью дозатора, сначала со скоростью 1 мкг/(кг/мин), затем повышая скорость до 3–3,5 мкг/(кг/мин). При этом тщательно контролируют АД, которое не следует понижать ниже уровня 130–140 мм рт.ст.

Другой препарат – лабеталол (трандат), который оказывает α - и β -адреноблолирующее действие. В отличие от обзидана, лабеталол, введенный в/в в дозе 50 мг за 1 мин, вызывает быстрое понижение как систолического, так и АДс. Инъекции лабеталола можно повторять через каждые 5 мин до общей дозы 200 мг.

Только два β -адреноблокатора, благодаря выраженной внутренней симпатомиметической активности, – пиндолол (вискен) и ацебуталол (сектал), – способны при разовом воздействии понизить систолическое и диастолическое давление. При отечной форме эффективность данных препаратов меньше.

Профилактика. Для более действенной профилактики ГК целесообразно учитывать причины их возникновения и фон, на котором кризы чаще развиваются. Профилактическая терапия направлена на повышение устойчивости ЦНС, уменьшение нейровегетативных реакций и включает в число используемых препаратов седативные средства, транквилизаторы, нейролептики. Целесообразно назначение стугерона, кавинтона, эуфиллина, а также кардиотонических средств.

1.2. АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз – один из вариантов артериосклероза, характеризуется поражением артерий эластического и мышечного типа в виде очаговых отложений в интиме липидов и белков и реактивной клеточной реакции стенки сосудов; встречается у подавляющей части больных ИБС, аневризмой аорты, заболеваниями артерий нижних конечностей, играет важную роль в генезе поражений сосудов головного мозга. Артериосклероз – более общее понятие, им называют уплотнение и утолщение стенок артерий. По данным Национального центра здоровья США, от ИБС умирают в 86 раз больше людей, чем от ЭГ, хотя у большей части гипертоников смерть связана с осложнениями коронарного или мозгового атеросклероза. При общей годовой

смертности 744 на 1 00 000 жителей на долю коронарного атеросклероза как причины смерти приходится 242 случая.

По 10 МКБ: I70 Атеросклероз вычленен из группы болезни артерий, артериол и капилляров (I70–I79). Включено: артериолосклероз, артериосклероз, артериосклеротическая болезнь сосудов.

Патогенез. Рассматривают три главных направления, связанных с нарушением обмена липидов, реологических свойств крови (состояние тромбоцитов и свертывающей системы), клеточных процессов.

Понимание патогенеза атеросклероза связано с генетически детерминированным дефектом конкретных генов. Речь идет о генах, обуславливающих образование и функцию рецепторов ЛПНП и ЛПОНП [американские ученые, лауреаты Нобелевской премии, Д. Гольдштейн и М. Браун, 1973]. В основе атеросклеротического процесса лежит мутация структурного гена, кодирующего синтез рецепторов. Этот дефект уменьшает плотность рецепторов, связывающих ЛПНП и ЛПОНП, а точнее АПО В. Низкая плотность данных рецепторов уменьшает связывание и, как исход – избыточное накопление в свободно циркулирующей крови ЛПНП и нарушение их метаболизма. Носительство мутантного гена может быть гомозиготным или гетерозиготным. В первом случае заболевание и клинические проявления атеросклероза возникают в детстве, во втором случае развиваются к 40 годам жизни человека. В самые последние годы обнаружили мутацию генов, ответственных за функцию клеток печени и энтероцитов.

Повышение активности свертываемости крови обусловлено накоплением простаноида. Расстройство состояния тромбоцитов с их тромбоцитарным фактором нарушает процесс восстановления структуры эндотелия. Под влиянием простаноидов этот процесс сопровождается отложением нитей фибрина с последующей их кальцификацией с возможным развитием склероза, наслаивающимся на упомянутый клеточный процесс.

Повреждение эндотелия вызывает адгезию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток. Сама неполноценность стенки сосудов (повышенная проницаемость) у больных атеросклерозом носит генетически обусловленный характер. Процесс адгезии тромбоцитов сопровождается скоплением липидов с последующей пропиткой ими этих участков, местным увеличением синтеза глюкозаминогликанов, локальным образованием коллагена и эластина. Накопление последних двух обуславливает образование бляшки.

Для лучшего понимания развития атеросклероза нужно учитывать возможную патогенетическую роль персистенции интегративной вирусной Эпштейна–Барра инфекции, при которой геном вируса встраивается в хромосомы клеток хозяина и может передаваться вертикально (от клетки к клетке), а также горизонтально (от человека к человеку). Затем обсуждается значение таких факторов риска, как сахарный диабет II типа, гиперинсулинизм, вторичные гиперлиппротеидемии, холестериноз, дисгаммаглобулинемии; заболевания, обусловленные приемом лекарственных препаратов, в первую очередь ГКС, диуретиков, эстрогенов, β-адреноблокаторов.

Клинические проявления обусловлены локализацией атеросклеротической бляшки, степенью гемодинамических расстройств и вторичными осложнениями, прежде всего, образованием тромба. Названные осложнения описаны в соответствующих разделах.

К факторам риска, способным повлиять на возникновение и течение атеросклероза, основными считаются артериальная гипертония, курение и гиперхолестеринемия («большая тройка»). При комбинации у больного всех трех указанных факторов риск умереть от коронарной катастрофы возрастает в 8 раз, при комбинации двух факторов – в 4 раза и при наличии одного из них – в 2 раза по сравнению с таковым у людей того же возраста без упомянутых факторов риска.

Диагностика атеросклероза складывается из установления генетической предрасположенности к нему и верификации зон отложения атеросклеротических бляшек, по клиническим проявлениям ИБС, поражениям сосудов головного мозга, почек, нижних конечностей и др. Для диагностики атерогенной предрасположенности исследуют наличие гиперхолестеринемии, дислипидемии, ЛПНП и ЛПОНП, выявление тканевого холестерина (в коже).

Для оптимальной организации лечения больных атеросклерозом нужно иметь в виду характер дислипидемии. Для суждения об атерогенности липидного «зеркала» существуют специальные формулы, самая простая и самая надежная – это соотношение АПО В и АПО А. При коэффициенте менее 1 атерогенность меньше, при коэффициенте более 1 атерогенность растет. По характеристике липидного спектра ВОЗ (1992) было предложено деление дислипидемий на 5 типов (ранее пользовались схемой D.Fredrickson и соавт., 1967).

Тип I: высокий уровень общего ХС плазмы, низкое содержание ХС ЛПНП, содержание триглицеридов повышено, конечная аномалия – избыток хиломикрон. Первичной причиной типа I липопротеинового фенотипа считается дефицит липопротеиновой липазы. Вторичная причина: СКВ.

Тип II, подтип IIa: высокое или нормальное содержание ХС, высокий уровень ХС ЛПНП (>5 ммоль/л), триглицериды – в норме, конечная аномалия – избыток ЛПНП; подтип IIb: высокий уровень ХС, высокий уровень ХС ЛПНП, высокий уровень триглицеридов, конечная аномалия – избыток ЛПНП и ЛПОНП. Причины: первичная – семейная гиперхолестеринемия, вторичная – гипотиреоз, НС, СД.

Тип III: высокое содержание ХС, низкий или нормальный уровень ХС ЛПНП, высокий уровень триглицеридов. Конечная аномалия – избыток остатков хиломикрон и липопротеидов промежуточной плотности. Основа – семейный тип гиперхолестеринемии, вторичная – гипотиреоз, СД, ожирение.

Тип IV: высокий или нормальный уровень ХС, нормальный уровень ХС ЛПНП, высокий уровень триглицеридов (> 2 ммоль/л), конечная аномалия – избыток ЛПОНП. Первичная причина – семейная комбинированная гиперхолестеринемия и семейная гипертриглицеридемия, вторичная – СД, хроническое заболевание почек, алкоголизм, диуретики, β -адреноблокаторы, пероральные контрацептивы.

Тип V: высокий уровень ХС, нормальный уровень ХС ЛПНП, высокий уровень триглицеридов, конечная аномалия – избыток хиломикрон и ЛПОНП. Обусловлен семейной гипертриглицеридемией, а также СД, алкоголизмом.

В основе прогрессирования и обострения атеросклероза постепенное увеличение размеров липидных бляшек, появление новых в ранее не измененных

артериях; внутрисосудистое тромбообразование, которое также участвует в формировании атеросклеротической бляшки и может привести к внезапной окклюзии сосуда. В последние годы доказано, что толщина бляшки (а, следовательно, и степень сужения просвета сосуда) может уменьшаться. Такая регрессия атеросклероза происходит как спонтанно, так и под влиянием лечения. В связи с этим чрезвычайно важна визуальная информация о структуре и функции сосудов. К методам получения изображения сосудов и оценки их функционального состояния относятся рентгенологический, ультразвуковой, ядерно-магнитный, радионуклидный, томографический и др.

Рентгеноконтрастная ангиография на протяжении многих лет остается «золотым стандартом» среди методов исследования сосудов. Однако не потеряла своего значения и обычная рентгеноскопия органов грудной клетки. В частности, рентгеноскопия с электронно-оптическим усилением и прицельная рентгенография позволяют выявлять очаги кальциноза в артериях сердца (один из характерных признаков коронарного атеросклероза).

Магнитно-резонансная ангиография позволяет селективно визуализировать сосудистые структуры в трехмерном формате с точностью до мельчайших деталей, а с использованием специальных методик можно количественно определить кровоток и его направление.

Ультразвуковая диагностика (УЗД) сердца и сосудов используется для линейного В-сканирования сонных артерий, позволяет оценить протяженность и степень стенозирования сосуда, форму атеросклеротических бляшек, их положение, морфоструктуру, плотность фиксации к сосудистой стенке. При помощи каротидной и транскраниальной доплерографии можно определить характер кровотока и, что, особенно важно, изучить церебро-сосудистые реакции при различных функциональных стресс-тестах.

Бостонские кардиологи апробировали новый метод визуальной диагностики атеросклероза, разработанный сотрудниками фирмы Guidant Corporation. В артерию больного вводят тонкий оптоволоконный кабель, через который врач наблюдает ее внутреннюю выстилку. Проведенные в больнице штата Массачусетс испытания показали, что эндоскопический осмотр сосудистого эндотелия позволяет намного точнее судить о характере жировых отложений и вероятности образования тромбов, нежели ультразвуковое обследование. Эта процедура занимает не более пяти минут и не вызывает никаких осложнений.

Для суждения об информативности динамики липидного спектра эксперты Национальной образовательной программы по холестерину (НОПХ) США ограничиваются исследованием ХС ЛПНП, оставляя определение уровня ОХС для целей скрининга и первичной профилактики атеросклероза [10].

Лечение. Диета: рекомендуются фрукты, овощи, бобовые (горох и бобы), злаки и витаминизированный хлеб, мясо птиц и рыба, молоко, лучше обезжиренное. Орехи содержат ненасыщенные жирные кислоты, в яйце белок значительно полезнее желтка. Источником полиненасыщенных жирных кислот (линолевой кислоты) являются подсолнечное, кукурузное и соевое масла, а также

рыбий жир. Исключить продукты, содержащие большие количества холестерина: яичный желток, субпродукты, ограничить мясо животных, сливочный жир.

Добавление соевого белка в мясной фарш снижает уровень холестерина и ЛПНП. Аналогичный эффект у фитостерола в качестве добавки к маргарину, фаршу (Am. J Clinical Nutrition, 2002;76:57–64).

Лекарственная терапия. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – основные гиполипидемические средства (ловастатин, симвастатин, флувастатин). Они эффективно снижают как общий уровень липидов в крови, так и содержание ЛПНП. Применение статинов уменьшает выраженность коронарной недостаточности и снижает смертность пациентов при этой патологии. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы являются препаратами выбора при заболеваниях, связанных с атеросклерозом.

Побочные эффекты при применении статинов возникают редко и в основном сводятся к появлению миопатий. Частота возникновения миопатии возрастает при комбинированном применении статинов с никотиновой кислотой и фибратами. Статины противопоказаны при беременности, так как для нормального развития плода необходим холестерин.

Ловастатин применяют в дозе 20–80 мг/сутки. Начинать рекомендуется с приема 20 мг перед сном. Примерно через месяц при недостаточном эффекте дозу следует увеличить до 40 мг, которые можно разделить на 2 приема. Еще через 4 нед дозу можно увеличить до 80 мг (на 2 приема). Длительность курса до 2 лет. В соотношении цена/эффект оптимальным может быть назван зокор (симвастатин) компании «MSD». Дозы зокора: 10–20 мг/24 ч (однократно вечером). При выраженной гиперхолестеринемии возможно увеличение дозы до 30–40 мг/сут. Длительность приема 3–6 мес. Препарат надежно снижает риск основных кардиальных и церебральных осложнений атеросклероза (дислипидемий).

Анионообменные смолы (секвестранты желчных кислот). К секвестрантам желчных кислот относятся холестирамин (квестран, кванталан и др.) и коlestипол (коlestид). Оба лекарства представляют собой нерастворимые в воде порошки, которые размешивают в какой-нибудь жидкости (воде, соках, супе и т. д.). Холестирамин принимают обычно во время еды по 4–24 г/сут. Эквивалентные дозы коlestипола – 5–30 г/сут. При назначении 8–16 г холестирамина и 10–20 г коlestипола, т.е. их малых и средних доз, препараты принимают 2 раза в день по 4–8 и 5–10 г соответственно. Высокие суточные дозы – 24 г холестирамина или 30 г коlestипола – делят на 3 приема. Гипохолестеринемический эффект секвестрантов желчных кислот проявляется обычно через 1 мес лечения.

Побочные эффекты препаратов связаны с их влиянием на кишечник. Препараты не всасываются из желудочно-кишечного тракта; при их применении возможно появление вздутия живота, диспепсии, поноса или запора.

Никотиновая кислота. Начинают прием никотиновой кислоты с минимальной дозы (0,03 г), постепенно наращивая ее до максимально переносимой. Лучше переносится препарат эндурацин (никотиновая кислота, помещенная в восковую матрицу). Постепенное высвобождение действующего вещества устраняет многие побочные эффекты. Эндурацин назначают в дозах 250–2000 мг/сут.

Побочные эффекты: обратимое нарушение функций печени, рост активности аминотрансфераз. Возможны обострения хронических заболеваний ЖКТ, в частности пептических язв, развитие гипергликемии и повышение содержания мочевой кислоты. В настоящее время никотиновую кислоту в комбинации с анионообменными смолами используют при наследственной гиперхолестеринемии.

Фибраты (гемфиброзил, бензафибрат) являются препаратами выбора при повышенном уровне триглицеридов в плазме крови, когда имеется риск развития панкреатита. Применяют гемфиброзил в дозе 900–1200 мг/сут (по 450–600 мг 2 раза). Принимать препарат рекомендуется минут за 30 до еды (т. е. до завтрака или ужина).

Побочные действия. Гемфиброзил способен вызывать миозит, камнеобразование в желчевыводящих путях, увеличивать активность ферментов печени, действие непрямых антикоагулянтов, вызывать различные желудочно-кишечные расстройства, диспепсию, боли в животе и даже мерцательную аритмию.

Пробукол (лорелко, фенбутол) – снижает уровень холестерина ЛПНП (на 10–15%) и ЛПВП. Пробукол активизирует рецепторный путь удаления из крови ЛПНП, поэтому он способен снижать содержание холестерина в крови у больных, не имеющих рецепторов к ЛПНП, т.е. при гомозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. Применяется пробукол в дозе 1000 мг/сут (по 500 мг 2 раза во время еды). Полностью влияние препарата на липиды и ЛП проявляется не ранее 2 мес лечения. Он хорошо растворяется в жирах и очень долго сохраняется в жировой ткани, постепенно выделяясь в кровь. Поэтому его действие сохраняется в течение длительного времени (до 6 мес) после прекращения лечения. Пробукол может быть использован в комбинации практически со всеми гиполипидемическими средствами.

Побочные эффекты связаны, прежде всего, с возможностью удлинения интервала Q-T ЭКГ, что чревато возникновением опасных для жизни желудочковых аритмий. Может быть использован в комбинации практически со всеми гиполипидемическими средствами.

Тактика лечения. Начинать терапию нужно с установления жесткой диеты. Лекарственная терапия по рекомендации ВОЗ должна начинаться при содержании холестерина в плазме крови более 249,0 мг/дл (6,5 ммоль/л) для лиц, имеющих 2 фактора риска, и более 220,0 мг/дл (5,7 ммоль/л) при наличии ИБС и 2 факторов риска (см. табл. 6).

При назначении лекарственных препаратов нужно учитывать тип гиперлипидемии у конкретного пациента и особенности действия каждого из гиполипидемических средств. Наиболее активно снижают уровень холестерина ЛПНП статины, никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот. Фибраты влияют на этот показатель значительно слабее. Уровень холестерина ЛПВП повышают никотиновая кислота и фибраты, а статины и анионообменные смолы на этот показатель влияют менее активно. Концентрацию триглицеридов умеренно снижают статины, а более выражено – никотиновая кислота и фибраты. Пробукол и его аналоги активны у больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии.

Предпочтение в лечении дислипидемий нужно отдавать статинам (симвастатин, аторвастатин). Именно в отношении этих препаратов доказана эффективность в уменьшении смертности вследствие ИБС и увеличении продолжи-

тельности жизни. Если при назначении монотерапии эффект недостаточный, возможно применение комбинации из двух и более препаратов. При этом каждый из них эффективен в значительно меньших дозах, чем при применении его в качестве монотерапии.

**Таблица 6. Выбор лечения с учетом уровня ХС ЛПНП
(Доклад комитета экспертов НОПХ, США)**

Категория обследованных		Уровень для начала лечения	«Целевой» уровень
Диета			
Без ИБС + 1 фактор риска		160 мг/дл и выше (4,1 ммоль/л)	Менее 160 мг/дл (4,1 ммоль/л)
Без ИБС + 2 и более факторов риска		130 мг/дл и выше (3,4 ммоль/л)	Менее 130 мг/дл (3,4 ммоль/л)
Больные с верифицированной ИБС Терапия на фоне диеты		Более 100 мг/дл (2,6 ммоль/л)	Менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л)
Без ИБС + 1 фактор риска	Мужчины моложе 35 лет Женщины до менопаузы	220 мг/дл и выше (5,7 ммоль/л)	Менее 160 мг/дл (4,1 ммоль/л)
	Мужчины старше 35 лет Женщины в менопаузе	190 мг/дл и выше (4,9 ммоль/л)	Менее 160 мг/дл (4,1 ммоль/л)
Без ИБС + 2 и более факторов риска		160 мг/дл и выше (4,1 ммоль/л)	Менее 130 мг/дл (3,4 ммоль/л)
Больные с верифицированной ИБС		130 мг/дл и выше (3,4 ммоль/л)	Менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л)

Кроме того, при дислипидемиях показаны фосфолипидные препараты (эссенциале по 2 капсулы 3 раза в день или по 10 мл в/м 1 раз в сутки, курс 3 нед); витамин Е и β-каротин – антиоксиданты, понижающие риск развития изменений венечных артерий сердца путем защиты ЛПНП от свободнорадикального окисления. Применяются препараты, улучшающие реологию крови (дезагреганты, антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов) (подробнее об этих препаратах см. главу «ИБС»).

В большинстве случаев адекватное медикаментозное лечение в сочетании с диетой позволяет добиться улучшения липидных показателей. Однако если активные терапевтические способы борьбы с дислипидемией бессильны либо не переносятся пациентом, приходится прибегать к радикальным методам лечения. Это – экстракорпоральное удаление липидов, частичное илеошунтирование, портокавальное шунтирование и трансплантация печени. Современными методами коррекции тяжелых дислипидемий является гемосорбция с применением неселективных угольных адсорбентов, иммуносорбентов (моно- и поликлональных АТ), ЛПНП-аферез, представляющий собой иммуносорбционный способ селективного связывания и экстракорпорального удаления атерогенных липопротеидов из плазмы крови. В лечении наследственных нарушений липидного обмена будущее, вполне очевидно, принадлежит генной инженерии, переживающей сейчас период бурного развития.

1.3. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Под ИБС понимают состояние, при котором нарушается соответствие между потребностью сердца в кровоснабжении и его реальными возможностями. Этот термин объединяет различные формы коронарной недостаточности, обусловленной атеросклеротическим поражением коронарных артерий или (реже) их спазмом.

По МКБ 10 – Ишемическая болезнь сердца (I20–I25); I20 Стенокардия (грудная жаба); I21 Острый инфаркт миокарда; I22 Повторный инфаркт миокарда (Включено: рецидивирующий инфаркт миокарда).

Эпидемиология. Заболеваемость ИБС взрослых составляет 20%. Каждые 5 лет на 1000 человек регистрируется новых случаев ИБС в США – 80, в Финляндии – 120.

Этиология. Основные механизмы:

- атеросклеротическое концентрическое или эксцентрическое сужение венечной артерии с утратой просвета более чем на 70%;
- увеличенная потребность миокарда в кислороде;
- выброс катехоламинов, увеличивающий потребность миокарда в кислороде; последнее провоцирует еще большую секрецию катехоламинов, что и замыкает этот порочный круг кислородного голодания.

Первые два механизма имеют очевидно коронарогенную природу.

Главной причиной ИБС является атеросклероз венечных артерий, выявляемый у 90–97% больных с ИБС.

Факторы риска: АГ, гиперхолестеринемия, курение, СД, гиподинамия. Поскольку и АГ, и атеросклероз (так же как и СД, особенно его I тип) – заболевания генетически обусловленные, то фактор наследственности – наиважнейший. Далее, у 46,5% обнаружена связь с курением, у 33,9% – с ожирением и у 17,2% – с нарушением толерантности к углеводам.

Патогенез. Основное – ишемия миокарда. Механизмы ишемии: кратковременное или длительное сужение венечных артерий до 75% общей площади просвета сосуда, стрессовое повышение концентрации катехоламинов с активацией перекисного окисления липидов, липаз и фосфолипаз, выходом протеолитических ферментов, повреждением мембран. В саркоплазме накапливается избыток ионов кальция, что обуславливает контрактуру миофибрилл с дальнейшим развитием очагов повреждения миокарда; коагулологические расстройства. Тромботические поражения венечных артерий могут быть следствием аутоиммунных антифосфолипидных реакций. Конечным звеном в агрегации тромбоцитов является связывание фибриногена с активированным гликопротеиновым комплексом GP IIb/IIIa мембраны тромбоцитов.

Клиническая классификация ИБС. Возможны различные варианты проявления ИБС. Предлагаемая классификация разработана ВКНЦ АМН РФ на основании предложений экспертов ВОЗ.

1. Внезапная коронарная смерть.
2. Стенокардия.
 - 2.1. Стенокардия напряжения.
 - 2.1.1. Впервые возникшая стенокардия напряжения.
 - 2.1.2. Стабильная стенокардия напряжения (с указанием ФК от I до IV).

2.1.3. Прогрессирующая стенокардия напряжения.

2.2. Спонтанная (особая) стенокардия.

3. ИМ.

3.1. Крупноочаговый (трансмуральный) ИМ (Q-ИМ).

3.2. Мелкоочаговый ИМ (nonQ-ИМ).

4. Послеинфарктный кардиосклероз.

5. Нарушения сердечного ритма (с указанием формы).

6. Сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии).

Приступая к изложению клинических форм ИБС, нарушим привычный порядок и не будем подробно останавливаться на внезапной коронарной смерти, так как сегодня это понятие рассматривается шире, чем просто фрагмент ИБС. Поэтому ВКС будет разобран специально в главе «Внезапная сердечная смерть». Здесь же только определимся с понятием ВКС – это смерть, наступившая в течение 1–6 ч после появления первых симптомов заболевания [Мазур Н.А., 1995]. В большинстве случаев внезапная смерть больных ИБС связана с возникновением тяжелых нарушений ритма (фибрилляция желудочков, асистолия и т.д.) вследствие ишемии миокарда. Факторы, провоцирующие названные механизмы внезапной смерти, – чрезмерная физическая нагрузка, прием спиртных напитков, психоэмоциональный стресс. Непосредственные механизмы внезапной смерти: нарушение соотношения между содержанием адреналина и норадреналина и его предшественниками в самом миокарде; электрическая нестабильность сердца и фибрилляция желудочков с летальным исходом

1.3.1. СТЕНОКАРДИЯ

Стенокардия – кратковременный клинический синдром, являющийся эквивалентом преходящей ишемии миокарда. Около 80% больных со стенокардией – мужчины, среди них большая часть – лица моложе 50 лет.

При ангиографии возможно выявление стеноза просвета по меньшей мере одной венечной артерии не менее чем на 70% от исходной величины; у 10% пациентов имеет место мультисегментарное или диффузное поражение венечных артерий. Обструктивное поражение передней нисходящей ветви левой венечной артерии до места отхождения пергородочной или первой диагональной ветви следует считать прогностически серьезным, поскольку оно подвергает опасности ишемии более чем 50% миокарда левого желудочка.

Клинические проявления. Типичный симптом стенокардии – боль или дискомфорт в грудной клетке. Боль загрудинная, на уровне верхней трети грудины, носит возрастающе-убывающий характер и продолжается от 1 до 15 мин. Возможна иррадиация в левое плечо и в обе верхние конечности, особенно в локтевую поверхность предплечья и кисти. Эта боль может возникать также в спине, шее, челюстях, зубах, надчревной области либо распространяться на эти области. После прекращения приступа какое-то время больной еще «ощущает свое сердце». Наиболее типичные приступы стенокардии вызываются физической нагрузкой (например, ходьбой, бегом, сексуальной активностью) или эмоциональным напряжением (стрессом, яростью, испугом, расстройством) и купируются в покое.

Атипичные проявления стенокардии:

– эквиваленты боли (одышка, покашливание, сдавление в груди, трудно-объяснимые ощущения в области сердца, изжога и др.);

– изменение локализации: боли возникают не за грудиной, а в местах иррадиации боли при стенокардии – лопатке, плече, предплечье, кисти, нижней челюсти, шее, надчревной области;

– увеличение продолжительности боли, обусловленное сохранением вызвавших его причин (повышение АД, увеличение ЧСС, эмоциональное напряжение);

– наличие другого болевого синдрома (причиной атипичности стенокардии являются другие заболевания, протекающие со своим болевым синдромом).

Во время приступа может наблюдаться как учащение, так и урежение сердечных сокращений. Может отмечаться кратковременный подъем АД. При биохимическом исследовании крови каких-либо отклонений от нормы не выявляется.

2.1. Стенокардия напряжения. Стенокардия напряжения патогенетически неоднородна. У 57% больных (лица с высоким коронарным резервом) наряду с органическими изменениями существенное значение в происхождении ишемии миокарда при физической нагрузке имеет адренергическая вазоконстрикция. У 33% больных (с низким коронарным резервом) основная роль принадлежит органическим изменениям коронарного русла, а вазоконстрикторные реакции не связаны с адренергическим воздействием. Лишь у 12% больных функциональный компонент коронарной вазоконстрикции отсутствует.

2.1.1. Впервые возникшая стенокардия напряжения. Данная стенокардия диагностируется, если длительность заболевания не превышает 30 дней. Термин «впервые возникшая стенокардия» используется для обозначения начального периода ИБС. Течение ее непредсказуемо. Она может осложниться ИМ и даже внезапной смертью. У части этих больных происходит эволюция от стенокардии напряжения до стенокардии покоя. В происхождении эпизодов ишемии в данном периоде наиболее значительной оказалась роль спазма венечных артерий, особенно в месте стенозирующего поражения. Часто выявляются признаки преходящего повышения активности тромбоцитов. Отмечена большая, чем при других формах, склонность к ремиссии, в основе которой лежат как образование коллатеральной сети и исчезновение спастической реакции, так и регрессия стеноза венечных артерий.

2.1.2. Стабильная стенокардия напряжения. Характеризуется стабильным течением. В зависимости от нагрузки, вызывающей болевой приступ, различают четыре ФК ее проявления.

I класс. Больной хорошо переносит обычные физические нагрузки. Приступы стенокардии наступают при нагрузках высокой интенсивности.

II класс. Небольшое ограничение физической активности. Приступы стенокардии возникают при ходьбе по ровному месту на расстояние более 500 м, при подъеме более чем на один этаж. Вероятность возникновения приступа стенокардии увеличивается при ходьбе в холодную погоду, против ветра, при эмоциональном возбуждении или в первые часы после пробуждения.

III класс. Вынужденное ограничение обычной физической активности. Приступы возникают при ходьбе в нормальном темпе по ровному месту на расстояние 100–500 м, при подъеме на один этаж.

IV класс. Стенокардия возникает при небольших физических нагрузках, ходьбе по ровному месту на расстояние 100 м. Характерно возникновение приступов стенокардии в покое, обусловленных повышением метаболических потребностей миокарда (повышение АД, тахикардия, увеличение венозного притока крови к сердцу в горизонтальном положении). Оговоримся: редкие приступы стенокардии в покое не являются обязательным критерием IV ФК.

2.1.3. Прогрессирующая стенокардия напряжения. При этом варианте стенокардии отмечается увеличение частоты ангинозных приступов и их возникновение в ответ на меньшую, чем раньше, нагрузку, нарастание силы и длительности боли, появление новых зон локализации и иррадиации.

2.2. Спонтанная (особая) стенокардия. Обусловлена увеличением преднагрузки ОЦК. Возникает через 1–3 ч от момента засыпания; боли могут возникать в предутренние часы. Предупреждается эта стенокардия БКК, фенобарбиталом, амитриптилином.

Характерен тяжелый и длительный болевой синдром, часто развивающийся в одно и то же время суток, относительно низкая эффективность нитроглицерина, нередко подъем сегмента ST или другие изменения реполяризации на ЭКГ в момент приступа. У многих больных с впервые возникшей спонтанной стенокардией в течение 1–2 мес развивается ИМ. Если этого не происходит, то к приступам спонтанной стенокардии постепенно присоединяются типичные приступы стенокардии напряжения. Со временем спонтанная стенокардия может полностью трансформироваться в стенокардию напряжения.

По клиническому течению наряду со стабильной выделяют *нестабильную стенокардию* (НСт). Необходимость выделения НСт связана с неблагоприятным прогнозом данной формы стенокардии (высоким риском развития ИМ и ВКС).

Сегодня термин «нестабильная стенокардия» заменен «**острым коронарным синдромом**» (ОКС), который описывают как самостоятельную форму. ОКС включает в себя следующие состояния [36]: прогрессирующую стенокардию напряжения, впервые возникшую (давностью до 30 дней) стенокардию напряжения; раннюю (в первые 14 дней ИМ) постинфарктную стенокардию; стенокардию, впервые возникшую в покое. Кроме того, в ОКС включен ИМ без патологического зубца Q. Основная причина ОКС – пристеночный тромбоз коронарной артерии. При постановке диагноза «ОКС» ведение больного осуществляется по принципам ведения больных с ИМ.

Клинические проявления ОКС.

Классификация ОКС (НСт) по выраженности клинических проявлений (по Е. Braunwald, 1989):

Класс I. Больные со вновь возникшей (давностью не более 2 мес) или прогрессирующей стенокардией.

Больные со вновь возникшей тяжелой или частой (3 раза в сутки и чаще) стенокардией напряжения.

Больные со стабильной стенокардией, у которых приступы определенно стали более частыми, интенсивными, продолжительными или провоцируются меньшей, чем прежде, нагрузкой (исключаются больные со стенокардией покоя в предшествующие 2 мес).

Класс II. Больные с подострой стенокардией покоя, т.е. с одним или большим количеством приступов стенокардии покоя в течение последнего месяца, но не в предшествующие 48 ч.

Класс III. Больные с острой стенокардией, т.е. с одним или большим количеством приступов стенокардии покоя в течение последних 48 ч (у больных со стенокардией II и III классов могут быть признаки и стенокардии I класса).

По условиям возникновения рассматривают:

Класс А – вторичная нестабильная стенокардия. Больные, у которых нестабильная стенокардия развивается при наличии факторов, усугубляющих ишемию (анемия, лихорадка, инфекция, гипотензия, неконтролируемая гипертензия, тахикардия, эмоциональный стресс, тиреотоксикоз, дыхательная недостаточность).

Класс В – первичная нестабильная стенокардия. Больные, у которых нестабильная стенокардия развивается без экстракардиальных условий, усиливающих ишемию.

Класс С – постинфарктная нестабильная стенокардия. Больные, у которых стенокардия развивается в первые 2 нед инфаркта миокарда.

ОКС может проявляться атипично, особенно у молодых (25–40 лет) и пожилых (>75 лет) больных, больных СД и женщин. Атипичные проявления ИСт включают в себя боль, возникающую преимущественно в покое, боль в эпигастрии, остро появившиеся расстройства пищеварения, колющую боль в грудной клетке, боль с признаками, присущими поражению плевры, или нарастание одышки. В этих случаях правильной диагностике способствуют указания на более или менее длительное наличие КБС.

Диагностика стенокардии и ОКС. Типичная ангинозная боль – тупая, давящая, сжимающая, тягостная. Острая боль – чаще всего показатель ее интенсивности. Возможны и другие ощущения: онемение, жжение, саднение, изжога, боль щемящая, сверлящая, ноющая. Классическая локализация боли – за верхней или средней частью грудины или несколько влево от нее, в глубине грудной клетки. Возможны болевые ощущения в нижней части грудины, в левой половине грудной клетки. Во всех случаях при ОКС отмечается появление впервые или изменение привычных ангинозных приступов, увеличение их частоты, силы, продолжительности или условий возникновения. Необходимо выявление сердечных факторов, усиливающих (или вызывающих) ишемию миокарда (СН, АГ).

Биохимические маркеры повреждения миокарда отсутствуют.

Инструментальная диагностика.

ЭКГ, как правило, не изменена у более чем 70% пациентов со стабильной стенокардией за исключением лиц, перенесших в прошлом ИМ или с сопутствующей АГ. На высоте болевого приступа может быть уплощение зубца Т вплоть до перехода в отрицательный или, наоборот, увеличение до гигантского остроконечного зубца. По данным М.Принцметала (1958), небольшая степень гипоксии приводит к депрессии сегмента ST, а углубление гипоксии – к его подъему. В состоянии покоя вне приступа на ЭКГ каких-либо отклонений от нормы не

выявляется. ЭКГ-признаки дестабилизации КБС (ОКС) – смещение сегмента ST и изменения зубца T. Особенно велика вероятность ОКС при сочетании соответствующей клинической картины с депрессиями сегмента ST, превышающими 1 мм в двух или более смежных отведениях, а также инверсией зубца T >1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R (последний признак менее специфичен). Глубокие симметричные инверсии зубца T в передних грудных отведениях часто свидетельствуют о выраженном проксимальном стенозе передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Неспецифические смещения сегмента ST и изменения зубца T, не превышающие по амплитуде 1 мм, менее информативны.

Полностью нормальная ЭКГ у больных с симптомами, заставляющими подозревать ОКС, не исключает его наличия. Однако если во время сильной боли регистрируется нормальная ЭКГ, следует упорнее искать другие возможные причины жалоб больного. Подъем сегмента ST указывает на трансмуральную ишемию миокарда вследствие окклюзии коронарной артерии. Стойкий подъем сегмента ST характерен для развивающегося ИМ. Преходящий подъем сегмента ST может быть отмечен при стенокардии Принцметала (вазоспастической стенокардии).

Для уточнения диагноза необходимо использовать нагрузочные пробы.

1. ЭКГ-проба (тредмил, велоэргометрия). Показания: диагностика стенокардии напряжения; оценка риска осложнений; оценка эффективности лечения.

Если нагрузка на тредмиле или велоэргометре невозможна (например, при парезах ног и артритах), то проводят фармакологические пробы или ручную эргометрию.

Критерии резко положительной пробы (высокий риск осложнений) следующие.

– Неспособность достичь ЧСС ≥ 120 /мин, уровня потребления кислорода $\geq 6,5$ метаболического эквивалента (метаболический эквивалент – это потребление кислорода в условиях основного обмена, составляет около 3,5 мл/мин/кг).

– Депрессия сегмента ST >2 мм или сохранение депрессии в течение 6 мин после прекращения нагрузки или депрессия ST в нескольких отведениях; подъем сегмента ST в отведениях, в которых нет патологического зубца Q.

– Возникновение желудочковой тахикардии, а также сохранение АДс при нагрузке или его снижение.

2. Проба с изопротеренолом (новодрином, изадрином) проводится следующим образом. В/в капельно вводят 0,5 мг препарата в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 10–20 кап/мин в течение 1 мин. Затем ускоряют введение раствора и при достижении ЧСС 130–150 уд/мин поддерживают последнюю в течение 3 мин, после чего введение препарата прекращают. При положительной пробе наблюдаются описанные изменения ЭКГ, но если возврат ЭКГ к исходной не наступает за 5 мин, то необходимо ввести в/в 5 мг пропранолола (также медленно со скоростью 1 мг/мин).

3. Дипиридамоловая проба: в/в за 5 мин вводят 0,75 мг/кг дипиридамола (хурантила, персантина) в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. При поражении венечных артерий сердца препарат вызывает синдром обкрадывания и провоцирует приступ стенокардии. Возможно возникновение болей (введение препарата прекратить), нарушения

ритма, проводимости и(или) соответствующие изменения ЭКГ. Доза препарата регламентируется степенью ожидаемого поражения одной или нескольких венечных артерий. В случае возникновения болей или других нарушений необходимо срочно ввести в/в 10 мл 2,4% раствора эуфиллина.

4. Стресс-тест, выполненный после стабилизации состояния больного, полезен для подтверждения диагноза КБС и для оценки риска ее осложнений. Значительная часть больных не может выполнить нагрузочные тесты, и это само по себе связано с плохим прогнозом. Добавление визуализационных методик, позволяющих выявлять ишемию миокарда, таких как эхокардиография, обеспечивает дальнейшее повышение чувствительности и специфичности прогноза.

5. Сцинтиграфия миокарда с ^{201}Tl (третий мил, велоэргометрия). Накопление таллия в миокарде в раннюю фазу прямо пропорционально регионарному кровотоку. Появление нового дефекта накопления (то есть уменьшение накопления во время нагрузки и нормальное накопление после ее прекращения) свидетельствует о преходящей ишемии, тогда как наличие постоянных дефектов накопления – об инфаркте миокарда или рубцовых изменениях. Диагностическая ценность выше, чем у нагрузочной ЭКГ-пробы (90% против 70%).

Эхокардиография позволяет оценить состояние систолической функции ЛЖ, которое имеет важное прогностическое значение. Во время ишемии миокарда может быть выявлена локальная гипокинезия или акинезия стенки ЛЖ с восстановлением нормальной сократимости после исчезновения ишемии. Кроме того, для оценки прогноза и выбора метода ведения больных важно выявление таких состояний, как стеноз устья аорты или ГКМП.

Коронарография выполняется для выявления, определения степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий и принятия решения о проведении инвазивного вмешательства. В остром периоде заболевания коронарография показана только при наличии всех условий для проведения инвазивных вмешательств на коронарных артериях (чрескожных или АКШ). Пациенты с многососудистым поражением и больные со стенозом ствола левой коронарной артерии имеют более высокий риск серьезных осложнений заболевания. Ангиографическая оценка степени и локализации стеноза, вызвавшего ухудшение, так же, как и других стенозов, является необходимой в случае, если планируется чрескожное коронарное вмешательство. Наибольший риск связан с наличием дефектов наполнения, указывающих на внутрикоронарный тромб.

1.3.1.1. ЛЕЧЕНИЕ ИБС

Лечение ИБС складывается из тактических и стратегических мероприятий. **Тактическая задача** включает оказание неотложной помощи больному и купирование приступа стенокардии (об ИМ речь пойдет в отдельной главе), а **стратегические мероприятия** – это, по-существу, и есть лечение ИБС.

I. Лечение стенокардии и ОКС. Поскольку в подавляющем большинстве случаев больной обращается к врачу в связи с болью (наличие стенокардии или ОКС), ликвидация последней должна стать основной тактической задачей.

Препаратами выбора являются нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат). Нитроглицерин (ангибид, ангидед, нитрангин, нитроглин, нитростат, тринитрол и др.), таблетки для сублингвального приема по 0,0005, купирующее действие наступает через 1–1,5 мин и продолжается 23–30 мин. Принимать желательно в положении сидя, то есть с опущенными вниз ногами. При отсутствии эффекта от одной таблетки через 5 мин можно принять вторую, затем третью таблетку, но не более 3 таблеток в течение 15 мин. В тяжелых случаях нитроглицерин вводят в/в. Можно воспользоваться буккальными формами – пластинками тринитролонга, которые накладываются на слизистую оболочку верхней десны над клыками и малыми коренными зубами. Тринитролонг способен как быстро купировать приступ стенокардии, так и предупреждать его. Если тринитролонг принимать перед выходом на улицу, прогулкой, поездкой на работу или перед другой физической нагрузкой, он способен обеспечить профилактику приступов стенокардии (табл. 7.). При плохой переносимости нитропрепаратов их заменяют на молсидомин (корватон) [36].

Если купировать боль не получается, то это, скорее всего, не обычный приступ стенокардии. Оказание помощи при некупирующемся стенокардитическом приступе разберем ниже (см. «Стратегию ведения больных с ОКС»).

Стандарт неотложной помощи при стенокардии [36].

1. При ангинозном приступе:

- удобно усадить больного с опущенными ногами;
- нитроглицерин – таблетки или аэрозоль по 0,4–0,5 мг под язык трижды через 3 мин (при непереносимости нитроглицерина – проба Вальсальвы или массаж каротидного синуса);

- физический и эмоциональный покой;

- коррекция АД и сердечного ритма.

2. При сохраняющемся приступе стенокардии:

- оксигенотерапия;

- при стенокардии напряжения – анаприлин 10–40 мг под язык, при вариантной стенокардии – нифедипин 10 мг под язык или в каплях внутрь;

- гепарин 10 000 ЕД в/в;

- дать разжевать 0,25 г ацетилсалициловой кислоты.

3. В зависимости от степени выраженности боли, возраста, состояния (не затягивая приступ!):

- фентанил (0,05–0,1 мг) или промедол (10–20 мг), или буторфанол (1–2 мг), или анальгин (2,5 г) с 2,5–5 мг дроперидола внутривенно медленно или дробно.

4. При желудочковых экстрасистолах 3–5-й градаций:

- лидокаин в/в медленно 1–1,5 мг/кг и каждые 5 мин по 0,5–0,75 мг/кг до получения эффекта или достижения суммарной дозы 3 мг/кг. Для продления полученного эффекта – лидокаин до 5 мг/кг в/м.

5. При нестабильной стенокардии или подозрении на инфаркт миокарда – госпитализировать после возможной стабилизации состояния.

Стратегия ведения больных с ОКС. В каждом конкретном случае допустимы отклонения от рекомендаций в зависимости от индивидуальных осо-

бенностей больного. Врач принимает решение с учетом анамнеза, клинических проявлений, данных, полученных в ходе наблюдения за больным и обследования за время госпитализации, а также исходя из возможностей лечебного учреждения.

Таблица 7. Схемы лечения больных стенокардией

Приступ:	Физический и эмоциональный покой (лучше - лежа); нитроглицерин (0,005) под язык	
2.1.1.	Cito – в ОИТ транспортировка – лежа; до исключения ИМ – режим I; антиангинальные препараты, курантил, гепарин. При трансформации в 2.1.2. – см. соотв. графу.	
2.1.2. I ф.кл.	Нитроглицерин под язык при приступе (носить с собой).	
2.1.2., II ф.кл.	Режим – III. Нитраты или другие антиангинальные препараты (регулярно). Антиатеросклеротические и антиагрегантные препараты (курсами).	Хирургическое лечение
2.1.2. III ф.кл.	Режим – II. Антиангинальные, антиагрегантные препараты - постоянно.	
2.1.2. IV ф.кл.	Режим – I-II. Постоянно – 2–3 антиангинальных препарата, антиатеросклеротические, антиагрегантные препараты, анаболические стероиды.	
2.1.3.	Лечение то же, что и при 2.1.1.	
2.	Cito – в ОИТ; режим II; БКК и нитраты внутрь – регулярно + при приступе, перед сном или отдыхом. При ваготонии – холинолитики внутрь или парентерально перед отдыхом. β-адреноблокаторы противопоказаны.	

В общих чертах стратегия ведения больного ОКС представлена на рис. 2.

Первичная оценка больного с жалобами на боль в грудной клетке или другими симптомами, позволяющими предположить наличие ишемии миокарда, включает в себя тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование с обращением особого внимания на возможное наличие клапанного порока сердца (аортального стеноза), гипертрофической кардиомиопатии, сердечной недостаточности и заболевания легких.

Следует зарегистрировать ЭКГ и начать мониторинг ЭКГ для контроля за ритмом сердца (рекомендуется многоканальное мониторирование ЭКГ для контроля за ишемией миокарда).

Больные со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ или «новой» блокадой левой ножки предсердно-желудочкового пучка являются кандидатами для немедленного применения метода лечения, направленного на восстановление кровотока по окклюзированной артерии (тромболитик, ЧКВ).

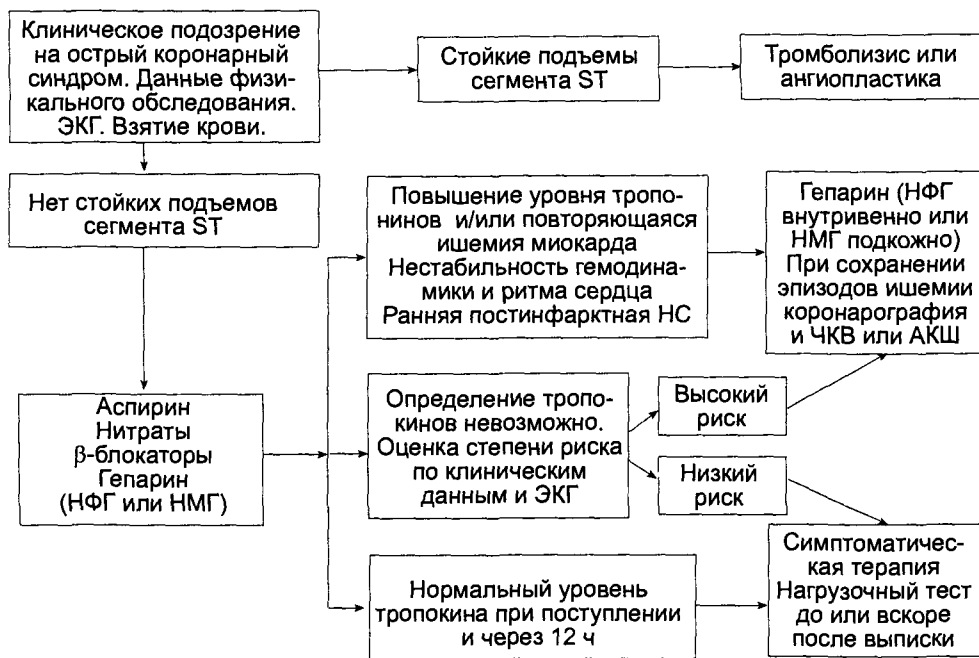


Рис. 2. Тактика лечения больных с острым коронарным синдромом

Медикаментозное лечение больных с подозрением на ОКС (с наличием депрессий сегмента ST/инверсии зубца Т, ложноположительной динамики зубца Т, или нормальной ЭКГ при явной клинической картине ОКС) следует начинать с применения внутрь аспирина 250–500 мг (первая доза – разжевать таблетку, не покрытую оболочкой); затем по 75–325 мг, 1 раз в сут; гепарина (НФГ или НМГ); β-блокаторов. При продолжающейся или повторяющейся боли в грудной клетке добавляют нитраты внутрь или в/в.

Введение НФГ осуществляется под контролем АЧТВ (не рекомендуется использовать с целью контроля гепаринотерапии определение времени свертываемости крови) с тем, чтобы через 6 ч после начала введения оно в 1,5–2,5 раза превышало контрольный (нормальный) показатель для лаборатории конкретного лечебного учреждения и затем стойко удерживалось на этом терапевтическом уровне. Начальная доза НФГ: болус 60–80 Ед/кг (но не более 5 000 ЕД), затем инфузия 12–18 Ед/кг/ч (но не более 1250 Ед/кг/ч) и определение АЧТВ через 6 ч, после которого производится коррекция скорости инфузии препарата.

Определения АЧТВ следует выполнять через 6 ч после любого изменения дозы гепарина. В зависимости от полученного результата скорость инфузии (дозу) следует скорректировать с тем, чтобы поддерживать АЧТВ на терапевтическом уровне. Если АЧТВ находится в терапевтических пределах при 2 последовательных измерениях, то его можно определять через каждые 24 ч. Кроме того, определение АЧТВ (и коррекцию дозы НФГ в зависимости от его результата) следует производить при существенном изменении (ухудшении) состоя-

ния больного – возникновении повторных приступов ишемии миокарда, кровотечения, артериальной гипотензии.

Реваскуляризация миокарда. При атеросклеротическом повреждении коронарных артерий, позволяющем провести процедуру реваскуляризации, вид вмешательства выбирают на основании характеристик и протяженности стенозов. В целом рекомендации по выбору метода реваскуляризации при НСт аналогичны общим рекомендациям для этого способа лечения. Если выбрана баллонная ангиопластика с установкой стента или без нее, ее можно провести немедленно после ангиографии, в пределах одной процедуры. У больных с поражением одного сосуда основным вмешательством является ЧКВ. АКШ рекомендована больным с поражением ствола левой коронарной артерии и трехсосудистым поражением, особенно при наличии дисфункции ЛЖ, кроме случаев с серьезными сопутствующими заболеваниями, являющимися противопоказаниями к операции. При двухсосудистом и в некоторых случаях трехсосудистом поражении приемлемы как КШ, так и ЧТКА.

При невозможности выполнить реваскуляризацию, больных рекомендуют лечить гепарином (низкомолекулярными гепаринами – НМГ) до второй недели заболевания (в сочетании с максимальной антиишемической терапией, аспирином, и при возможности – клопидогрелем). После стабилизации состояния больных следует рассмотреть вопрос об инвазивном лечении в другом лечебном учреждении, располагающем соответствующими возможностями.

II. Лечение хронической коронарной болезни. Итак – острый период позади. Вступает в силу стратегическое лечение хронической коронарной недостаточности. Оно должно быть комплексным и направлено на восстановление или улучшение коронарного кровообращения, сдерживание прогрессирования атеросклероза, устранения аритмии и СН. Важнейшей составляющей стратегии является решение вопроса о реваскуляризации миокарда.

Начнем с организации питания. Питание таких больных должно быть низкоэнергетическим. Количество жиров ограничивается до 60–75 г/сут, причем 1/3 из них должны быть растительного происхождения. Углеводы – 300–400 г. Исключают жирные сорта мяса, рыб, тугоплавкие жиры, сало, комбинированные жиры.

Применение лекарственных средств направлено на купирование или предупреждение приступа стенокардии, поддержание адекватного коронарного кровообращения, воздействие на метаболизм в миокарде для повышения его сократительной способности. Для этого используют нитросоединения, блокаторы β -адренергических рецепторов, БКК, антиадренергические препараты, активаторы калиевых каналов, дезагреганты.

Антиишемические препараты уменьшают потребление кислорода миокардом (снижая частоту сердечных сокращений, артериальное давление, подавляя сократимость левого желудочка) или вызывают вазодилатацию. Информация о механизме действия рассмотренных ниже лекарств приведена в приложении.

Нитраты оказывают расслабляющее действие на гладкую мускулатуру сосудов, обуславливают расширение крупных коронарных артерий. По продолжи-

тельности действия различают нитраты короткого действия (нитроглицерин для сублингвального применения), средней продолжительности действия (таблетки сустака, нитронга, тринитролонга) и продолжительного действия (динитрат изосорбита по 10–20 мг; пластыри, содержащие нитроглицерин; эринит по 10–20 мг). Дозу нитратов следует постепенно увеличивать (титровать) до исчезновения симптомов или появления побочных эффектов (головной боли или гипотензии). Длительное применение нитратов может привести к привыканию. По мере достижения контроля над симптомами, в/в введение нитратов следует заменить на непарентеральные формы, обеспечивая при этом некоторый безнитратный интервал.

Блокаторы β -адренорецепторов. Целью приема β -адреноблокаторов внутрь должно быть достижение ЧСС до 50–60 в 1 мин. Не следует назначать β -адреноблокаторы больным с выраженными нарушениями предсердно-желудочковой проводимости (ПЖ блокада I степени с PQ > 0,24 с, II или III степени) без работающего искусственного водителя ритма, БА в анамнезе, тяжелой острой дисфункцией ЛЖ с признаками СН. Широко используют следующие препараты – анаприлин, обзидан, индерал по 10–40 мг, суточная доза до 240 мг; тразикор по 30 мг, суточная доза – до 240 мг; корданум (талинолол) по 50 мг, за сутки до 150 мг.

Противопоказания для применения β -адреноблокаторов: СН, синусовая брадикардия, язвенная болезнь, спонтанная стенокардия.

Блокаторы кальциевых каналов подразделяют на препараты прямого действия, связывающие кальций на мембранах (верапамил, финоптин, дилтиазем) и непрямого действия, обладающие способностью мембранного и внутриклеточного воздействия на ток кальция (нифедипин, коринфар, фелодипин, амлодипин). Верапамил, изооптин, финоптин выпускаются в таблетках по 40 мг, суточная доза – 120–480 мг; нифедипин, коринфар, фенинидин по 10 мг, суточная доза – 30–80 мг; амлодипин – по 5 мг, за сутки – 10 мг. Верапамил можно сочетать с диуретиками и нитратами, а препараты группы коринфара еще и с β -адреноблокаторами.

Антиадренергические препараты смешанного действия – амиодарон (кордарон) – обладают антиангиальным и антиаритмическим действием.

Активаторы калиевых каналов (никорандил) вызывают гиперполяризацию клеточной мембраны, дают нитратоподобный эффект за счет увеличения содержания цГМФ внутри клетки. В результате происходит расслабление ГМК и повышается «клеточная защита миокарда» при ишемии, а также коронарная артериолярная и венолярная вазодилатация. Никорандил уменьшает размеры ИМ при необратимой ишемии и заметно улучшает постишемические напряжения миокарда с транзиторными эпизодами ишемии. Активаторы калиевых каналов повышают толерантность миокарда к повторному ишемическому повреждению. Разовая доза никорандила – 40 мг, курс лечения – ориентировочно 8 нед.

Антитромботические препараты. Вероятность тромбообразования уменьшают ингибиторы тромбина – прямые (гирудин) или непрямые (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины) и антитромбоцитарные агенты (аспирин, тиенопиридины, блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов).

Гепарины (нефракционированный и низкомолекулярные). Рекомендуются применение нефракционированного гепарина (НФГ). Гепарин мало эффективен в отношении тромбоцитарного тромба и слабо влияет на тромбин, входящий в состав тромба.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) можно вводить п/к, дозируя их по весу больного и не проводя лабораторный контроль.

Прямые ингибиторы тромбина. Применение гирудина рекомендуется для лечения больных с тромбоцитопенией, вызванной гепарином.

При лечении антитромбинами могут развиваться геморрагические осложнения. Небольшие кровотечения обычно требуют простого прекращения лечения. Крупное кровотечение из ЖКТ, проявляющееся рвотой кровью, меленой, или внутричерепное кровоизлияние могут потребовать применения антагонистов гепарина. При этом увеличивается риск возникновения тромботического феномена отмены. Антикоагулянтное и геморрагическое действие НФГ блокируют введением протаминсульфата, который нейтрализует анти-IIa-активность препарата. Протаминсульфат лишь частично нейтрализует анти-Xa-активность НМГ.

Антитромбоцитарные агенты. Аспирин (ацетилсалициловая кислота) ингибирует циклооксигеназу-1 и блокирует образование тромбоксана A₂. Таким образом подавляется агрегация тромбоцитов, индуцируемая через этот путь.

Антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату (тиенопиридины). Производные тиенопиридина тиклопидин и клопидогрель – антогонисты аденозиндифосфата, приводящие к угнетению агрегации тромбоцитов. Их действие наступает медленнее, чем действие аспирина. Клопидогрель имеет значительно меньше побочных эффектов, чем тиклопидин. Эффективно длительное применение сочетания клопидогреля и аспирина, начатого в первые 24 ч ОКС.

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Препараты этой группы (в частности, абциксимаб) высоко эффективны при кратковременном в/в введении у больных с ОКС, подвергаемых процедурам чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Коронарная реваскуляризация. ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ) при КБС выполняются для лечения повторяющейся (рецидивирующей) ишемии и для предотвращения ИМ и смерти. Показания и выбор метода реваскуляризации миокарда определяются степенью и распространенностью стенозирования артерий, ангиографическими характеристиками стенозов. Кроме того, необходимо учитывать возможности и опыт учреждения в проведении как плановых, так и экстренных процедур.

Баллонная ангиопластика вызывает разрыв бляшки и может увеличить ее тромбогенность. Эта проблема в значительной степени решена применением стентов и блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Смертность, связанная с процедурами ЧКВ, в учреждениях с большим объемом выполняемых процедур низка. Имплантация стента при КБС может способствовать механической стабилизации разорвавшейся бляшки в месте сужения, особенно при наличии бляшки с высоким риском осложнений. После имплантации

стенда больные должны принимать аспирин и в течение месяца тиклопидин или клопидогрель. Комбинация аспирин + клопидогрель лучше переносится и более безопасна.

Коронарное шунтирование. Операционная смертность и риск развития инфаркта при АКШ в настоящее время низки. Эти показатели выше у больных с тяжелой нестабильной стенокардией.

Атерэктомия (ротационная и лазерная) – удаление атеросклеротических бляшек из стенозированного сосуда путем их «высверливания», либо разрушения лазером. В различных исследованиях выживаемость после транслюминальной баллонной ангиопластики и ротационной атерэктомии отличается, но без статистически достоверных различий

Показания к чрескожным и хирургическим вмешательствам. Больным с поражением одного сосуда, как правило, следует проводить чрескожную ангиопластику, желателно с установкой стента на фоне введения блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов. Хирургическое вмешательство у таких больных целесообразно, если анатомия коронарных артерий (выраженная извитость сосудов или изогнутость) не позволяет провести безопасную ЧКВ.

У всех больных при вторичной профилактике оправдано агрессивное и широкое воздействие на факторы риска. Стабилизация клинического состояния больного не означает стабилизации лежащего в основе патологического процесса. Данные о длительности процесса заживления разорвавшейся бляшки неоднозначны. Согласно некоторым исследованиям, несмотря на клиническую стабилизацию на фоне медикаментозного лечения, стеноз, «ответственный» за обострение ИБС, сохраняет выраженную способность к прогрессированию.

И еще несколько обязательных рекомендаций.

Больные должны прекратить курить. При постановке диагноза «ИБС» без промедления нужно начинать гиполипидемическое лечение (см. раздел «Атеросклероз») ингибиторами ГМГ-КоА редуцтазы (статинами); которые существенно снижают смертность и частоту осложнений у больных с высоким и средним уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Назначение статинов целесообразно сделать уже во время первого обращения больного, используя в качестве ориентира для выбора дозы уровни липидов в пробах крови, забранных при поступлении. Целевыми уровнями общего холестерина и холестерина ЛПНП должны быть соответственно 5,0 и 3,0 ммоль/л, однако существует точка зрения, согласно которой следует стремиться к более выраженному снижению ХС ЛПНП. Есть основания считать, что определенную роль во вторичной профилактике ИБС могут играть и АПФ. Так как атеросклероз и его осложнения обусловлены многими факторами, то для уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений особое внимание следует уделять воздействию на все модифицируемые факторы риска.

Профилактика. Больные с факторами риска развития ИБС нуждаются в постоянном наблюдении, систематическом контроле липидного зеркала, периодическом выполнении ЭКГ, своевременном и адекватном лечении сопутствующих заболеваний.

1.3.2. ИНФАРКТ МИОКАРДА

Классификация ОИМ в последние годы претерпела существенные изменения. Они вызваны очевидными противоречиями между применявшейся терминологией, основанной на ЭКГ-синдромах, и морфологическими изменениями, фактически обнаруживаемыми в миокарде. Особенно это актуально для ЛПУ, использующих в качестве диагностического критерия только ЭКГ и некоторые острофазовые тесты, в РФ таких подавляющее большинство. Классификация упрощена и унифицирована. Введено понятие острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, и острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. С учетом того, что стойкий подъем сегмента ST в последующем почти в 100% случаев сопровождается формированием Q-зубца на ЭКГ и зоны некроза (рубца), под ОИМ понимается в основном то, что ранее называлось Q-инфарктом (синонимы – крупноочаговый, трансмуральный). В МКБ – 10 он обозначен рубриками I21.0 – I21.4. Кроме того, выделяется субэндокардиальный ОИМ – I21.4 (стойкое субэндокардиальное повреждение на ЭКГ + клиника + острофазовые тесты). Те редкие случаи, когда стойкий подъем ST не сопровождается формированием Q-волны, очевидно следует отнести к рубрике I21.9 – острый инфаркт миокарда неуточненный, как и случаи с появлением внутрижелудочковых блокад. В связи с тем, что при повторных ОИМ не всегда возможно отследить ЭКГ – динамику, повторные ОИМ выделены в рубрику I22.0 – I22.9.

Главными особенностями ОКС без стойкого подъема сегмента ST являются:

1. Нестабильность данного состояния, высокая вероятность развития трансмурального ОИМ в ближайшее время, даже в случае положительной клинической динамики.
2. Высокая эффективность применения антитромбинов, как прямых, так и непрямых.
3. Отсутствие показаний для применения тромболитических препаратов.

Далее будут изложены вопросы ведения больных с ОИМ со стойким подъемом сегмента ST.

Этиология и патогенез. Острый коронарный синдром почти всегда вызван внезапной редукцией коронарного кровотока, обусловленной атеросклерозом с присоединением тромбоза (атеротромбоз), с или без вазоспазма. Возможно развитие ИМ вследствие длительного спазма венечных артерий, при артериите, травме, расслоении или эмболии венечных артерий, заболеваниях крови, пороках клапана аорты, расслаивающей аневризме аорты, тиреотоксикозе и других заболеваниях.

От 2/3 до 3/4 фатальных коронарных тромбов вызваны внезапным разрывом атеросклеротической бляшки (так называемой «горячей», нестабильной, склонной к разрыву). Менее изученным механизмом является эрозия бляшки.

В месте надрыва бляшки высвобождаются активные тромбогенные вещества. Выступающий в просвет сосуда коллаген вызывает агрегацию тромбоцитов. Эти и другие (неизвестные) механизмы формируют тромботическую окклюзию венечных артерий. Формирование тромба обусловлено повышением агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов. Повышенные концентрации адреналина, серотонина, ацидоз и гипоксия повышает тромбогенный потенциал в системе венечных артерий. Не исключена возможность распада атеросклеротической бляшки и эмболия ее содержимым, а также кровоизлияние в нее с последующей закупоркой венечной артерии.

ОИМ, обусловленный полной коронарной окклюзией начинает развиваться после 15–30 минут тяжелой ишемии (при отсутствии прямого или коллатерального кровотока) и развивается от субэндокардиальных к субэпикардиальным слоям с течением времени (феномен волны). Именно поэтому «нормальной» является картина субэндокардиального повреждения на ЭКГ при первых признаках ишемии. Напротив, сразу развившаяся элевация ST-сегмента говорит о тяжелой степени окклюзии.

В течение приблизительно 20 мин после окклюзии венечной артерии происходит гибель КМЦ, расположенных в области тяжелой ишемии, окончательно некроз тканей формируется через 4–6 ч. Наличие зоны некроза, окруженной ишемизированными тканями, приводит к электрофизиологической неоднородности миокарда, что способствует возникновению аритмий, опасных для жизни.

Миокард, который находится в непосредственной близости, но иногда и на удалении от центра некроза, подвержен острой ишемии. Это повреждение может быть обратимым. Реперфузия, включая мобилизацию коллатералей, может сохранить миокард от развивающегося некроза, и субкритический, но постоянный кровоток может предоставить временное окно для спасения миокарда путем достижения полной реперфузии, например, в результате медикаментозного тромболитика или коронарного вмешательства.

Тромботический ответ на нарушение атеросклеротической бляшки – процесс динамичный, тромбоз и спонтанный тромболитизис, часто ассоциированные с вазоспазмом, наступают, сменяя друг друга, обуславливая интермиттирующий кровоток, дополнительное реперфузионное повреждение миокарда и дистальные эмболии.

Описано развитие ИМ из-за недостаточности кровотока в условиях повышенной потребности сердца в кислороде и локального нарушения метаболизма в миокарде (некоронарогенный некроз сердца).

Клиническая картина. Рассматривают продромальный (продолжительностью от 30 мин до 30 сут), острейший (продолжительностью до 3 час), острый (продолжительностью до 10 дней) и подострый (4–8 нед), а также послеинфарктный (до 6 мес) периоды. Каждый из этих периодов характеризуется своими структурными изменениями и, соответственно, временем, отведенным на тот или иной период цикла патологического процесса.

Продромальный период – характеризуется появлением или учащением привычных приступов стенокардии.

Острейший – от начала приступа стенокардии до появления признаков некроза сердечной мышцы на ЭКГ. По основным клиническим проявлениям в острейшем периоде различают варианты: ангинозный; аритмический; цереброваскулярный; астматический; абдоминальный; малосимптомный (безболевой).

Самый частый вариант – ангинозный. Боль – тяжелая, сжимающая, разрывающая. Примерно у 30% больных она иррадирует в верхние конечности, реже в область живота, спины, захватывая нижнюю челюсть и шею. Очень характерно возникновение выраженных вегетативных реакций: слабости, потливости, тошноты, рвоты, головокружения, возбуждения. Примерно у 15–20% больных ИМ протекает безболезненно, и такие больные могут вообще не обращаться за медицинской помощью. Безболевой ИМ встречается у больных СД, а также у лиц преклонного возраста.

После устранения ангинозного статуса у большинства больных сохраняются остаточные боли – неприятные ощущения в глубине грудной клетки. Обычно они локализируются за грудиной, в области сердца, левой лопатке, левом плече и т.д. Эти боли обычно исчезают на 3–4-й день ИМ.

Варианты клинического течения зависят от преобладания одного из следующих синдромов ОИМ. Имеется в виду классический ангинозный статус; острая сердечная недостаточность (астматический вариант или развитие кардиогенного шока). Важна локализация некроза: при нижнем ОИМ нередко формируется абдоминальный вариант или синкоп вследствие развития функциональной атриовентрикулярной блокады. При образовании пристеночного тромба возможны признаки эмболических осложнений. Описан цереброваскулярный вариант – сопровождающий ОИМ ишемический инсульт.

Острый период – характеризуется резорбцией некротических масс, началом формирования рубца.

Разделение острейшего и острого периода ИМ клинически трудно. В эти периоды возникает некроз, нарушается целостность миокарда и формируются репаративные процессы в нем.

Со 2-х суток ИМ формируется резорбционно-некротический синдром, проявляющийся повышением температуры тела в вечерние часы, потливостью, лейкоцитозом, увеличением СОЭ. На 3-и сутки из-за максимальной выраженности некроза закономерно ухудшение гемодинамики – от умеренной гипотензии до развития отека легких или кардиогенного шока. При крупноочаговом ИМ в первую неделю велика опасность наружных и внутренних разрывов сердечной мышцы.

В *подостром периоде* уменьшаются признаки СН и резорбционно-некротического синдрома.

В *послеинфарктном* периоде окончательно консолидируется рубец, организм адаптируется к новым условиям функционирования. В этом периоде возможны повторные ИМ, внезапная смерть. При благоприятном течении клинических проявлений нет.

Как клинические проявления, так и течение (и прогноз) зависят от локализации и глубины (распространенности) ИМ, наличия осложнений и, конечно, полноценности лечения на всех этапах развития заболевания. По локализации очаг поражения ИМ может располагаться на передней, нижней, боковой стенке, верхушке, перегородке или в заднебазальных отделах левого желудочка, а также в правом желудочке. По величине различают крупно- и мелкоочаговый ИМ, по распространению в глубину некроз может быть трансмуральным, интрамуральным, субэпикардальным и субэндокардиальным. Различают ИМ с патологическим зубцом Q (QMI) и ИМ без патологического зубца Q (NONQMI).

Некоторые особенности течения ИМ при различной его локализации. Очаг поражения может находиться преимущественно на передней, нижней, боковой стенке или в заднебазальных отделах левого желудочка, а также в правом желудочке (см. 36).

При переднеперегородочном ИМ, по сравнению с нижним, поражение сердечной мышцы обычно более обширное, болевой синдром и изменения ЭКГ выражены ярче и сохраняются дольше, чаще развиваются СН, тахикардии (тахикардии), аневризма сердца. Показано, что раннее назначение β -адреноблокаторов оказывает особенно благоприятное действие на течение и исход крупноочагового ИМ на передней стенке.

При нижнем ИМ боль часто локализуется или распространяется в надчревной области, сопровождается тошнотой и рвотой, брадикардией и артериальной гипотензией. Нередко развиваются нарушения проводимости на уровне АВ-соединения, распространение некроза на правый желудочек. При этой локализации некроза динамические изменения реполяризации на ЭКГ могут протекать относительно быстро, что иногда затрудняет определение стадии заболевания. При оказании неотложной помощи больным с нижним ИМ относительно противопоказан морфин, следует проявлять осторожность при назначении лекарственных препаратов, способствующих замедлению сердечного ритма или АВ проведения.

Изолированный инфаркт боковой стенки встречается редко и крайне трудно распознается на ЭКГ. ЭКГ-признаки даже обширного проникающего бокового инфаркта миокарда отличаются крайней скудностью и неопределенностью. При такой локализации некроза велика вероятность наружного разрыва миокарда и тампонады сердца.

Поражение правого желудочка в большинстве случаев наблюдается при распространении заднеперегородочного, заднебокового (бассейн правой коронарной артерии) и реже – переднеперегородочного ИМ. Клинически ИМ правого желудочка проявляется артериальной гипотензией в сочетании с одышкой при отсутствии застоя крови в легких. Могут наблюдаться парадоксальный пульс, симптом Кулсмауля (набухание яремных вен на вдохе), систолический шум над трехстворчатым клапаном. Для подтверждения диагноза оценивают правые грудные отведения V_3R-V_4R , где при распространении некроза на правый желудочек вместо комплексов rS на ЭКГ регистрируются комплексы QS или Qr и подъем сегмента ST. Этой разновидности инфаркта свойственны такие осложнения, как острая правожелудочковая недостаточность, АВ-блокады, ТЭЛА.

Субэндокардиальный ИМ чаще развивается в пожилом и старческом возрасте, при АГ, тяжелом кардиосклерозе. Обычно имеет место циркулярное поражение миокарда, захватывающее переднюю стенку, верхушку, перегородку, боковую стенку. На фоне всегда обширного субэндокардиального некроза возможно наслоение крупноочагового некроза. Эта форма ИМ склонна к рецидивирующему течению и частым осложнениям. Вовлечение папиллярных мышц чревато развитием СН, асистолии. При осложненном течении летальность достигает 50%.

Диагностика. Для подтверждения диагноза ИМ наряду с описанными клиническими признаками служат показатели:

- 1) развития тканевого некроза и воспалительной реакции (неспецифические);
- 2) изменения активности ферментов в сыворотке крови;
- 3) изменения ЭКГ.

Резорбционно-некротический синдром на 2-й, реже 3-й день проявляется повышением температуры тела до 37...38°C. Лихорадка держится до 3–7-го дня. При исследовании крови в первые дни выявляется нейтрофильный лейкоцитоз, как правило, умеренный. К концу 1-й недели лейкоцитоз уменьшается, а СОЭ повышается (симптом перекреста) и нормализуется лишь к концу 3–4-й недели. На 2-е–3-и сутки появляется положительная реакция на СРБ, которая держится 1–2 нед.

Следующим проявлением резорбционно-некротического синдрома является повышение активности таких ферментов, как КФК, аспартатаминотрансфераза (АсАТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), а также миоглобина.

Приводим нормальные параметры рекомендуемых к исследованию показателей. Степень и сроки их повышения при ИМ:

- миоглобин – норма 20–66 мкг/л, кратность повышения до 10 раз, максимум повышения через 6–8 ч после начала ИМ;
- КФК и ее изофермент МВ – норма 0–4 МЕ/л, максимум активности 12–24 ч, кратность повышения – 4–15;
- АсАТ – норма 28–125 ммоль/(чЧл), максимум активности – 24–28 ч, кратность повышения – 2–15;
- ЛДГ₁ – норма – 15–30%, ЛДГ₂ – норма – 50%, максимум 48–96 ч, кратность повышения – 2–8.

Наибольший подъем активности КФК наступает к концу 1-х суток, нормализуется к 3–4-му дню. Очень информативный тест, однако столь же достоверное увеличение активности КФК может быть при любой в/м инъекции, например, наркотика, заболеваниях мышц, в том числе мышечных дистрофиях, миопатиях, полимиозитах; при ЭИТ, катетеризации сердца; хирургических вмешательствах; повреждении скелетных мышц при травмах, судорогах, длительной иммобилизации. Очень много причин для того, чтобы в диагностике ИМ пойти по ложному пути. Тем не менее, определение активности КФК очень важно, потому что имеется хорошая корреляция между количеством выброшенного в кровь фермента и размером ИМ.

При ИМ активность ЛДГ₁ (в основном содержащийся в миокарде) повышается в первый же день, между 3-м и 4-м днем он достигает пика и в среднем через 14 дней возвращается к норме. Активность АсАТ нормализуется к 3–7-му дню. Максимальные показатели миоглобина выявляются уже через 6 ч после приступа.

Исключительную диагностическую ценность на сегодняшний день имеет разработанный тест на тропонин Т и тропонин I – белки тропонинового комплекса миокарда.

Каждый из них имеет уникальную аминокислотную структуру, отличающуюся от таковой от тропонина поперечнополосатых мышц, и, следовательно, их наличие в крови может быть достоверно определено. Особенностью тропонинов Т и I является то, что они находятся в кардиомиоците в двух фракциях: свободной в цитозоле и в составе сократительных волокон. Поэтому при повреждении миокарда сначала высвобождается цитозольная фракция, давая первый пик подъе-

ма концентрации тропонина Т в крови, затем начинает высвобождаться вторая, более медленная фракция. Благодаря этому, тропонины Т и I обладают самым широким диагностическим окном, объединяя преимущества быстрых и медленных маркеров ИМ. Тропонин появляется в крови немного ранее, чем КФК-МВ (через 2,5 ч), достигает максимума через 8–10 ч (первый пик) и на 3–4-е сутки (второй пик), его уровень нормализуется через 10–14 дней после приступа.

Радионуклидные методы. Сцинтиграфию (изображение «горячего пятна») выполняют с ^{99m}Tc -пирофосфатом, содержащим двухвалентное олово. Сканограммы обычно дают положительный результат со 2-го по 5-й день после начала ИМ. Изображения миокарда с помощью ^{201}Tl , который захватывается и концентрируется жизнеспособным миокардом, выявляет дефект перфузии («холодное пятно») у большинства больных в первые часы после развития трансмурального ИМ. Сканирование с таллием – чувствительный метод для выявления ИМ. Применяя радионуклидную вентрикулографию с эритроцитами, мечеными ^{99m}Tc , у больных с ИМ можно выявить нарушения сократимости и снижение фракции выброса левого желудочка.

ЭКГ. Патогномоничные ЭКГ-признаки ИМ: патологически глубокие зубцы Q и смещение вверх сегмента ST в отведениях, соответствующих зоне некроза. Характерным признаком крупноочагового ИМ является отсутствие в грудных отведениях зубца R и наличие зубца QS, который переходит непосредственно в куполообразный S–T и отрицательный T. При мелкоочаговом ИМ наблюдаются типичные изменения интервала S–T и зубца T. Зубец Q не формируется.

Изучение изменений ЭКГ в 12 общепринятых отведениях позволяет определить локализацию зоны повреждения. Для ИМ передней стенки левого желудочка характерные изменения ЭКГ выявляются в отведениях I, II, aVL и V_1 , для инфаркта задней стенки (диафрагмальной области) – во II, III и aVF, при поражении боковой стенки в I, aVL и V_5 – V_6 , межжелудочковой перегородки – V_2 – V_3 .

Двухмерная эхокардиография позволяет легко выявлять нарушения сократимости, особенно в перегородке и задненижней стенке, ИМ правого желудочка, аневризму левого желудочка и тромб в области левого желудочка. Метод чрезвычайно привлекателен своей простотой и безопасностью.

1.3.2.1. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Цели лечения. Во-первых, немедленное медицинское вмешательство должно предотвратить смерть, и во-вторых, лечение ИМ имеет целью минимизировать дискомфорт пациента, ограничить размер повреждения миокарда. Лечение может быть разделено на 4 фазы:

1. Немедленная помощь, когда главными соображениями являются быстрое установление диагноза, ранняя стратификация риска, уменьшение боли и профилактика или лечение остановки сердца.

2. Раннее лечение, при котором главными соображениями являются восстановление перфузии миокарда так скоро, как это возможно, для ограничения размера инфаркта и лечения ранних осложнений, таких как падение насосной функции, шок и жизнеопасные аритмии.

3. Последующее лечение осложнений, обычно наступающих позже.

4. Оценка риска для профилактики прогрессирования коронарной болезни сердца, нового инфаркта, сердечной недостаточности и смерти.

Эти фазы могут включать догоспитальный этап, отделение скорой помощи или кардиореанимацию, обычное отделение после кардиореанимации, они могут осуществляться одновременно, часто их разделение бывает достаточно условным.

В практическом отношении представляется важным, что лечебно-профилактические учреждения и их соответствующие подразделения должны обеспечить гарантированную помощь больным ОИМ в стандартном объеме мероприятий с доказанной клинической эффективностью. При этом необходимо минимизировать влияние субъективного фактора, обеспечить готовность к оказанию помощи, предусмотреть организационный мониторинг (экспертиза качества, уточнение потребности в ресурсах здравоохранения, эпидемиологическая ситуация и т.п.). Задачи решаются в территориях путем организации регистров ОИМ, регистров острого коронарного синдрома (например Шведский регистр и т.п.), внедрения лечебно – организационных стандартов помощи при ОИМ.

Ниже приводятся некоторые медицинские мероприятия при ОИМ с характеристикой степени доказательности их клинической эффективности в соответствии с «Guidelines on management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation» («Руководство по лечению острого инфаркта миокарда у пациентов с подъемом ST-сегмента»), разработанными рабочей группой Европейского общества кардиологов – ESC (2003 г.).

Следует особо подчеркнуть, что вопрос начала терапии решается во многих случаях параллельно с верификацией диагноза и первичной стратификацией риска. Иными словами, начиная лечебные мероприятия, мы часто еще не можем точно сказать, имеем ли дело с острым коронарным синдромом или же ОИМ, например на стадии субэндокардиального повреждения, в случае ЭКГ – неинформативной локализации (высокие боковые отделы), предсуществующих рубцовых изменений, маскирующих внутрижелудочковых блокад и т.п. Поэтому нами приводятся не только перечень мероприятий, составляющих основу терапии ОИМ (реканализация коронарной артерии), но и организационные и лечебные стандарты (методические рекомендации) для конкретных клинических ситуаций, которые могут включать в себя различные нозологии.

С учетом практической направленности данной книги нам представляется наиболее важным привести методические указания прежде всего для неосложненного ОИМ (острого коронарного синдрома) – группа I, и, как пример, случаев осложненных острой левожелудочковой недостаточностью (ОЛЖН), – группа II, так как именно ОЛЖН является превалирующим проявлением острой сердечной недостаточности при ОИМ (Гриненко А.Я., Вальденберг А.В., Львов В.Э., 2003). В каждой конкретной территории по тому же принципу могут быть разработаны рекомендации и для остальных типичных клинических ситуаций.

Разрабатывая руководство по лечению ОИМ, рабочая группа ESC попыталась классифицировать полноценность и эффективность рекомендованной рутинной терапии и уровень доказательств, на которых эти рекомендации основаны. Полноценность и эффективность будет представлена в соответствии с тремя классами и степень доказательности ранжирована в соответствии с тремя уровнями следующим образом:

Класс I	Доказательство и/или общее условие, которое делает лечение выгодным, полезным и эффективным
Класс II	Конфликт доказательств или расхождение во мнениях насчет полезности /эффективности лечения
Класс II а	Вес доказательств/мнений в пользу пользы/эффективности
Класс II b	Польза/эффективность менее твердо установлена доказательствами/мнением
Класс III	Доказательство и/или общее условие, что лечение не является полезным и эффективным и в некоторых случаях может быть вредным

Уровень доказательности А	Данные выработаны из многоцентровых рандомизированных клинических трайлов или метаанализа
Уровень доказательности В	Данные выработаны одним рандомизированным трайлом или нерандомизированным исследованием
Уровень доказательности С	Консенсус мнений экспертов

Методические указания по ведению больных инфарктом миокарда составлены главным терапевтом Ленинградской области А. В. Вальденбергом. Приводим их ниже в сокращенном (с согласия Автора) варианте. В настоящих указаниях многое перекликается с указаниями относительно ОКС.

Методические указания по ведению больных инфарктом миокарда

Группа I. Основная нозология: Неосложненный ИМ в первые сутки, рецидив ИМ давностью менее суток, острая коронарная недостаточность или острая очаговая дистрофия миокарда или другие острые формы ИБС с последним клинически актуальным коронарным эпизодом давностью не более суток.

Критерии включения больных. Наличие хотя бы одного из следующих признаков:

- эпизода болей, типичных для коронарной недостаточности, длительностью более 30 мин, или нескольких таких эпизодов за период менее 24 ч;
- наличие девиации сегмента *st* на 150 мкв и более в точке *j+80* мс в двух и более отведениях экг, возникшей остро, ассоциированной с ангинозными болями (любой длительности и характера) и не исчезающей после купирования болей;
- признаки вегетативных реакций;

– эпизоды преходящих нарушений ритма, возникших впервые, ассоциированных с острой коронарной недостаточностью;

– изменения зубца t по коронарному типу при наличии связи с болевым эпизодом любой длительности.

отсутствие всех следующих признаков:

– клинически значимых нарушений гемодинамики. АД 90 мм рт. ст. и выше, ЧДД 24 в 1 мин и менее, сохранен диурез, нет признаков ОЛЖН, может выслушиваться протодиастолический ритм галопа;

– аритмии, за исключением экстрасистолии или ФП (ТП), существовавшей до возникновения коронарного эпизода;

– сопутствующая патология, которая может влиять на тактику (например, онкопатология в терминальной стадии и т.п.).

Первая врачебная помощь

Задачи настоящего этапа:

– первичная стабилизация состояния больного: устранение болей, страха, возбуждения, других субъективных ощущений, если это не сделано на предыдущем этапе; уменьшение до минимальной непосредственной угрозы жизни больного в момент оказания помощи;

– возможно более раннее применение медикаментозного режима и немедикаментозного режима острой стадии ИМ;

– предотвращение развития ИМ, если он еще не развился на момент осмотра;

– обеспечение быстрого и логичного перехода к выполнению другого стандарта (при изменении состояния больного).

Мероприятия:

– подключение к кардиомонитору или к кардиографу с дискретной записью; установление контакта с веной (периферической), предпочтителен флебокатетер; приведение в готовность дефибриллятора (включен, электроды смазаны гелем); ингаляция кислорода через носовой катетер со скоростью 4 л/мин;

– всем больным записывается ЭКГ в 12 стандартных отведениях; измеряется АД не реже чем каждые 30 мин; при проведении тромболизиса записывается ЭКГ после процедуры; любые нарушения ритма фиксируются на электрокардиограмме, так же как и эффект от лечения. ЭКГ регистрируется в 12 отведениях, одно из которых записывается в течение 15–30 с.

Лечебные мероприятия.

– Достижение полной анальгезии как в момент осмотра, так и при транспортировке. Инъекция анальгетиков, в том числе наркотического ряда, при необходимости – их длительное введение в составе инфузионных сред.

– Дать разжевать 500 мг аспирина (учитывать известные противопоказания).

– Инфузия нитроглицерина в начальной дозировке 0,02 мг/кг/час, при артериальной гипертензии дозировка увеличивается в 2–3 раза.

Для раствора перлинганита (1% – 2 мл высокоочищенного глицерина тринитрата): развести 10 мл в 200 мл инфузионной среды. Начальная скорость 0,2 мл/мин или 1 капля за 15 с. Далее скорость увеличивается до достижения терапевтического эффекта (нормализация АД, купирование болей или прояв-

лений ОЛЖН) до 8–10-кратной. Для раствора изокета: развести 10 мл в 200 мл инфузионной среды. Начальная скорость 6–7 капель в 1 мин или 2 мг в час. Для 1% раствора нитроглицерина при разведении 1:200 для больного 70 кг скорость – 1 капля за 11–12 с. Инфузионная среда – 0,6% раствор калия хлорида или другие калийсодержащие смеси.

– В/в введение обзидана (1 мг/мин каждые 3–5 мин до общей дозы 5 мг) в случаях непроникающих ИМ, других острых формах ИБС, при наличии АГ (АДс более 160 мм рт. ст.) при любом ИМ; при тахикардии более 80, не являющейся следствием НК, при любом ИМ, желудочковых аритмиях высоких градаций (выше 2-го класса по Лауну) при любом ИМ.

Противопоказания к введению обзидана: бронхоспазм и склонность к нему; нарушение СА и АВ проведения; брадикардия менее 50 в 1 мин; аллергия на обзидан. Другие противопоказания на данном этапе не учитываются. Инъекцию прекращают, если данные осложнения появились в процессе ее.

Рутинная терапия (профилактика) в острой стадии ИМ (ESC)

	Класс				Уровень доказательности
	I	Ila	Ilb	III	
Аспирин 125 – 350 мг (не кишечнорастворимые формы)	X				A
Внутривенно β-блокаторы: всем пациентам, не имеющим противопоказаний. Орально β-блокаторы			X		A
Ингибиторы АПФ: оральные формы с первого дня - для всех пациентов, не имеющих противопоказаний - для пациентов с высоким риском		X			A A
Нитраты			X		A
Антагонисты кальция				X	B
Магния сульфат				X	A
Лидокаин всем пациентам				X	B

Тромболитическая терапия. При наличии показаний (всего перечисленного):

1. Элевация сегмента ST в не менее чем в двух отведениях, характеризующих потенциалы одной из стенок левого желудочка; либо полная блокада левой ножки пучка Гиса, возникшая внезапно, на фоне характерной клинической картины

2. Клиническая картина: характерный болевой синдром не более 12 часов, при этом наилучшие результаты тромболизиса достигаются в 6-часовом интервале от начала болей; – проводится системный тромболизис.

Техника тромболизиса. Перед введением стрептазы больному поставить в/в периферический катетер. В/в вводятся 30 мг преднизолона и 60 мг лидокаина в/в. 1,5 млн. ЕД стрептазы разводится в 100 мл 5% раствора глюкозы, либо 0,9% раствора NaCl. Препарат вводится в течение 30–40 минут медленно капельно под контролем АД и ЧСС. После окончания инфузии стрептазы

налаживают введение реополиглюкина (реоглюмана) на 6 ч, для профилактики ретромбоза.

Техника применения других тромболитиков (альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза) здесь опущена в связи с крайней редкостью их использования в РФ.

Противопоказания.

Абсолютные: геморрагический инсульт или инсульт неуточненный когда бы то ни было; ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев; заболевание или опухоль ЦНС; недавняя серьезная травма или хирургическое вмешательство (последние 3 недели); желудочно – кишечное кровотечение в течение последнего месяца; заранее известные источники кровотечений; расслоение аорты; предшествующее применение стрептокиназ (для стрептокиназ).

Относительные: транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев; терапия оральными антикоагулянтами; беременность или 1 неделя после менструации; повторные пункции; травматичная реанимация; рефрактерная гипертензия (САД > 180 мм); прогрессирующие заболевания печени; инфекционный эндокардит; активная пептическая язва.

При развитии гемодинамически незначимых (например, ускоренный идиовентрикулярный ритм) реперфузионных аритмий – наблюдение; при затягивании более, чем на час – введение верапамила в/в дробно по 0,5 мг до купирования; при гемодинамически существенных или фатальных – проведение ЭИТ.

Тромболитическая терапия на практике часто проводится только в условиях специализированного стационара. Однако, с учетом важности фактора времени, в территориях целесообразно проведение организационных мероприятий, имеющих целью готовность подразделений догоспитального этапа к данному виду помощи (оснащение, обучение и т.п.). В Европейском руководстве ТЛГ отнесена к первой врачебной или даже доврачебной помощи. Для нас это пока будущее, но необходимо знать, к чему стремиться.

Гепаринизация (однократно в/в 10000 ЕД) применяется с целью дать возможность на следующих этапах проводить максимально эффективную коррекцию гемостаза.

Противопоказания: вероятные источники кровотечения, в том числе многократные попытки (более двух) пункций центральной вены или хотя бы однократная случайная пункция магистральной артерии; АГ с АДс более 200 и АДд более 120 мм. рт.ст.; аллергия на гепарин; подозрение на угрожающий или продолжающийся разрыв миокарда.

Введение лидокаина в/в струйно 100 мг на 20 мл физиологического раствора, далее в процессе транспортировки инфузия со скоростью 3 мг/мин показано при наличии желудочковой экстрасистолии высоких градаций (выше 2-го класса по Лауну), не реагирующей на введение обзидана или если он не показан.

Больные доставляются в кардиореанимацию, минуя приемный покой.

В условиях специализированного стационара

Стандарт обследования. Всем больным записывается ЭКГ; по cito берется клинический анализ крови, сахар крови, определяется группа крови.

В ближайшее утро записывается ЭКГ, планово берется клинический анализ крови + тромбоциты + RW; определяется креатинин, калий, сахар крови, протромбиновый индекс; берется моча на общий анализ. Выполняется эхокардиография. Определяются: глобальная систолическая и диастолическая функции, зоны локальной асинергии и их объем по общепринятой методике (сегменты), размеры полостей, рассчитываются ударный и минутный объем, сердечный индекс, определяется полуколичественным методом давление заклинивания легочных капилляров. Нормальным считается результат от 3 до 19 мм рт.ст.

На следующее утро (третьи сутки пребывания) записывается ЭКГ. В случае наличия изменений по сравнению с эхокардиографией в предыдущие сутки делается контрольное исследование.

На четвертые сутки пребывания производится ЭКГ, повторяется эхокардиография.

На пятые сутки пребывания производится ЭКГ, планово берется клинический анализ крови, сахар крови.

Если диагноз ИМ нуждается в подтверждении или исключении, то при поступлении определяются АСТ, КФК, ЛДГ (или их фракции в зависимости от возможностей лаборатории – МВ-КФК, ЛДГ-1,3,5). На вторые, третьи и пятые сутки повторяются ферменты и клинический анализ крови.

При лечении гепарином (если это не НМГ) при дозе до 10 тыс. ЕД в сутки АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) или время свертывания крови (в зависимости от возможностей лаборатории) – 1 раз в сутки в первые двое суток лечения. При дозе до 20 тыс. ЕД включительно – АЧТВ или ВСК 2 раза в сутки за 30 мин до инъекции гепарина, результат докладывается врачу до того, как вводить гепарин. АЧТВ или ВСК должно быть в 2–2,5 раза больше исходного. При дозе 40 тыс. ЕД в сут и выше – АЧТВ или ВСК за 30 мин до каждой инъекции.

При проведении тромболизиса после процедуры дополнительно берется кровь на фибриноген (допускается хранение в холодильнике 1 сутки до выполнения анализа). На второй день определяются: ретракция кровяного сгустка, толерантность плазмы к гепарину, свободный гепарин.

Все больные берутся под кардиомониторное наблюдение в течение 3 суток, при наличии НР – дольше по необходимости.

Лечебные мероприятия

Анальгетическая терапия, использование аспирина, инфузия нитратов, обзидана, лидокаина, фибринолитическая терапия – по прежней схеме (см. выше), если не проводилась на догоспитальном этапе..

Гепаринизация. Применяются нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Последние, несмотря на более высокую стоимость, выгодно отличаются отсутствием необходимости внутривенного введения (для НФГ эффективность при ОКС доказана только при внутривенном введении) и контроля АЧТВ.

Номограмма введения НФГ с использованием относительных изменений АЧТВ (по отношению к контрольной величине конкретной лаборатории)*

Начальная доза	80 ЕД/кг болюс**, затем 18 ЕД/кг/ч**
АЧТВ < 1,2 контрольной величины	80 ЕД/кг болюс** и увеличить скорость инфузии на 4 ЕД/кг/ч
АЧТВ < 1,2–1,5 контрольной величины	40 ЕД/кг болюс и увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
АЧТВ < 1,5–2,3 контрольной величины	Без изменений
АЧТВ < 2,3–3 контрольной величины	Уменьшить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
АЧТВ > 3 контрольной величины	Остановить введение на 1 ч, затем продолжить его, уменьшив скорость введения на 3 ЕД/кг/ч

Примечание.
 * The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis.
 ** Согласно настоящим Рекомендациям не следует превышать дозы 5000 ЕД (при болюсном введении) и 250 ЕД/ч при внутривенной инфузии.

Низкомолекулярные гепарины:

Эноксапарин п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 ч, обычно в течение 2–8 сут. (приведены методики введения и длительности введения препаратов НМГ в исследованиях, в которых была продемонстрирована их эффективность (равная или превосходящая эффективность НФГ.). Первой п/к инъекции может предшествовать в/в струйное введение (болюс) 30 мг препарата.

Дальтепарин п/к 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) каждые 12 ч в течение 5–8 сут.

Надропарин в/в струйно (болюс) 86 МЕ/кг, далее п/к 86 МЕ/кг каждые 12 ч в течение 2–8 сут.

При использовании низкомолекулярных гепаринов используется подкожное введение, контроль АЧТВ необязателен.

Группа II. Основная нозология: ИМ в первые сутки, осложненный ОЛЖН, рецидив ИМ давностью менее суток, осложненный ОЛЖН, ОКС или острая очаговая дистрофия миокарда или другие острые формы ИБС, протекающие с явлениями ОЛЖН или на фоне ОЛЖН, в том числе случаи, подозрительные на развитие ИМ, ТЭЛА с явлениями отека легких.

Критерии включения больных. Наличие хотя бы одного из следующих признаков: эпизода болей, типичных для коронарной недостаточности, длительностью более 30 мин, или нескольких таких эпизодов за период менее 24 ч; девиации сегмента ST на 150 мкВ и более в точке J+80 мс в двух и более отведениях ЭКГ, возникшей остро, ассоциированной с ангинозными болями (любой длительности и характера) и не исчезающей после купирования болей; признаки вегетативных реакций на острую коронарную недостаточность; эпизоды проходящих нарушений ритма, возникших впервые, ассоциированных с

острой коронарной недостаточностью; изменения зубца Т по коронарному типу при наличии связи с болевым эпизодом любой длительности, по характеру расцениваемого как коронарный.

Одновременно обязательно должны присутствовать хотя бы два из следующих условий: тахипноэ с ЧДД 30 и более в 1 мин; одышка инспираторного или смешанного типа; при аускультации легких средне- и крупнопузырчатые хрипы на фоне жесткого дыхания, выраженность – в зависимости от тяжести случая; «ритм галопа». Указанные явления должны носить острый характер, быть хронологически и, вероятно, патогенетически связаны с эпизодом коронарной недостаточности.

Задачи настоящего этапа.

– первичная стабилизация состояния больного – устранение болей, страха, возбуждения, других субъективных ощущений; уменьшение до минимальной непосредственной угрозы жизни больного в момент оказания помощи; купирование или максимальное уменьшение проявлений ОЛЖН;

– возможно более раннее применение медикаментозного режима и немедикаментозного режима острой стадии ИМ;

– предотвращение развития ИМ, если он еще не развился на момент осмотра;

– обеспечение при необходимости быстрого и логичного перехода к выполнению другого стандарта (при изменении состояния больного).

Мероприятия.

– подключение к кардиомонитору или к кардиографу с дискретной записью;

– установка флeбокaтeтepa;

– при явлениях коллапса (АДс ниже 80 мм, диуреза нет, есть признаки периферических расстройств циркуляции) или при наличии тяжелых проявлений ОЛЖН (развернутая стадия альвеолярного отека легких) в сочетании с плохо развитой периферической венозной сетью может быть установлен центральный венозный катетер, предпочтительно использовать внутреннюю яремную вену;

– придание полусидячего положения;

– приведение в готовность дефибриллятора (включен, электроды смазаны гелем);

– ингаляция кислорода через носовой катетер со скоростью 4 л/мин, желателно с парами этилового спирта, при нахождении в салоне реанимобиля – без него.

Всем больным записывается ЭКГ в 12 стандартных отведениях; измеряется АД не реже чем каждые 30 мин; при проведении тромболизиса записывается ЭКГ после процедуры. Любые нарушения ритма фиксируются на электрокардиограмме, так же как и эффект от лечения.

Лечебные мероприятия.

– Сублингвальный прием таблеток нитроглицерина в дозе 2 табл. – 1 табл. – 1 табл. и т.д. через каждые 3 мин в течение всего периода, необходимого для подготовки к инъекционно-инфузионной терапии. Противопоказание – систолическая гипотензия менее 80 мм рт.ст., с осторожностью – при подозрении на вовлечение в ИМ правого желудочка.

– Инъекция анальгетиков наркотического ряда, при необходимости их длительное введение в составе инфузионных сред. Предпочтительно введение мор-

фина гидрохлорида в разведении по 0,25 мл через каждые 10–15 мин до общей дозы 0,5–1 мл при достаточном анальгетическом эффекте или в случае, если препарат вводится при отсутствии болей. При недостаточном эффекте см. алгоритм лечения болевого синдрома при ИМ.

– В/в введение лазикса в дозе 60 мг, при отсутствии эффекта через 20 мин дозу удваивают, при отсутствии эффекта вновь удваивают через 20 мин.

– Инфузия нитроглицерина в начальной дозировке 0,02 мг/кг/час, при АГ дозировка увеличивается в 2–3 раза. Для 1% раствора при разведении 1:200 для больного с массой тела 70 кг скорость – 1 капля за 11–12 с. Инфузионная среда – 0,6% раствор калия хлорида или другие калийсодержащие смеси.

Инотропная терапия. Показания – отсутствие эффекта от вышеуказанных мероприятий или невозможность их проведения, например, в связи с гипотонией. Методика: дофамин в/в капельно с начальной скоростью 5 мкг/кг/мин. При разведении 200 мг дофамина на 200 мл инфузионной среды это приблизительно соответствует при массе пациента 70 кг скорости инфузии 6 капель в 1 мин. При наличии отека легочного 0,5% раствора дофамина для приготовления рабочего раствора следует из 200-миллилитрового флакона с физиологическим раствором выпустить 40 мл стерильным шприцем и затем ввести туда 8 ампул раствора дофамина по 5 мл каждая. При наличии отека легочного или импортного 4% раствора необходимо к 200 мл физиологического раствора добавить 1 ампулу раствора дофамина объемом в 5 мл

Коррекция АГ. При АДс до 190 мм рт.ст. – только инфузия нитроглицерина (см. выше). При АДс 191–220 мм рт.ст. – добавить дроперидол очень осторожно по 0,5 мл 0,25% раствора с интервалом в 3–5 мин под контролем АД, избегать развития гипотонии. При АДс выше 230 мм рт.ст. перейти на инфузию стандартного раствора натрия нитропруссиды.

При гипотонии менее 90 мм рт.ст. подключается инфузия дофамина со скоростью 10 мкг/кг/мин. При гипотонии ниже 80 мм рт.ст. при отсутствии эффекта от введения дофамина с вышеуказанной скоростью прекращается инфузия нитратов. При сохранении или углублении гипотонии увеличивается скорость введения дофамина. При необходимости – системный тромболизис (показания, технику, противопоказания – см. выше).

При развитии гемодинамически незначимых (например, ускоренный идиовентрикулярный ритм) реперфузионных аритмий – наблюдение; при затягивании более, чем на 1 ч – введение верапамила в/в дробно по 0,5 мг до купирования; если за это время явления ОЛЖН не купированы – продолжать наблюдение и верапамил не вводить. При гемодинамически существенных или фатальных аритмиях – проведение ЭИТ.

Гепаринизация (однократно в/в 10000 ЕД). Имеет своей целью дать возможность на следующих этапах проводить максимально эффективную коррекцию гемостаза.

Противопоказания: вероятные источники кровотечения, в том числе многократные попытки (более двух) пункций центральной вены или хотя бы однократная случайная пункция магистральной артерии; АГ с АДс более 200 и АДд

более 120 мм. рт.ст.; аллергия на гепарин; подозрение на угрожающий или продолжающийся разрыв миокарда.

Другие противопоказания на данном этапе не учитываются. Вопрос о дальнейшей гепаринизации решается в РО.

– Введение лидокаина (в/в струйно 100 мг на 20 мл физиологического раствора, далее в процессе транспортировки инфузия со скоростью 3 мг/мин). Показано при наличии желудочковой экстрасистолии высоких градаций (выше 2-го класса по Лауну).

Дополнительные мероприятия – по усмотрению врача. Использование инъекций спирта этилового, преднизолон, антифомсилана.

При наличии инфаркта, подозрении на него или ТЭЛА больные госпитализируются в 100% случаев.

В условиях специализированного стационара

Стандарт обследования. Полностью повторяет стандарт стационарного обследования в 1-й группе (см. выше).

Лечебные мероприятия стандартные, в целом не отличаются от мероприятий неспециализированного этапа, однако выполнение тромболизиса в данной группе часто переносится на специализированный стационар (если позволяет время). Гепаринизация – см. группу I.

III. Другие осложнения ИМ

Ведение больных с осложненным ИМ изложено в Руководстве европейского общества кардиологов, адаптированного для нашей медицины И. Н. Бокаревым [35].

Приводим спектр гемодинамических расстройств при ИМ.

– Нормальное состояние: нормальные АД, ЧСС, ЧДД, хороший периферический кровоток.

– Гипердинамическое состояние: тахикардия, громкие тоны сердца, хорошее периферическое кровообращение, терапия β -адреноблокаторами.

– Брадикардия, гипотензия: «теплая гипотензия», брадикардия, венодилатация, нормальное центральное венозное давление, снижение тканевой перфузии. Обычно возникает при нижнем ИМ, но может быть спровоцировано опиатами. Эффективны применение атропина и электрокардиостимуляция.

– Гиповолемия: венострикция, низкое центральное венозное давление, недостаточная перфузия тканей. Эффективна инфузия жидкости.

– Инфаркт правого желудочка: высокое венозное югулярное давление, недостаточная перфузия тканей или шок желудочка, брадикардия, гипотония (см. в тексте).

– Насосная недостаточность: тахикардия, тахипноэ, низкое пульсовое давление, недостаточная перфузия тканей, гипоксемия, отек легких (см. в тексте).

– Кардиогенный шок: очень низкая перфузия тканей, олигурия, тяжелая гипотензия, низкое пульсовое давление, тахикардия, отек легких (см. в тексте).

Сердечная недостаточность (СН). Недостаточность ЛЖ в остром периоде ИМ связана с плохим краткосрочным и долгосрочным прогнозом. Клиническими признаками СН являются одышка, III тон сердца и хрипы в легких, которые сначала отмечаются в базальных отделах, но затем могут распрост-

раниться на оба легочных поля. Необходимо иметь в виду, что значительный легочный застой может иметь место и без аускультативных признаков. Поэтому у всех больных в остром периоде ИМ следует повторно проводить аускультацию сердца и легких наряду с исследованием других жизненных функций.

Общие меры включают мониторинг аритмий, выявление электролитных нарушений, а также диагностику сопутствующих заболеваний, таких как клапанные дисфункции и болезни легких. Легочный застой можно выявить с помощью переносного рентгеновского аппарата. ЭхоКГ имеет важное значение в оценке функции ЛЖ и определении ее механизмов, таких как митральная регургитация, дефект МЖП, которые могут приводить к развитию СН. В некоторых случаях дополнительную информацию для лечения может дать коронароангиография.

Степень острой СН может быть определена по классификации, предложенной Killip.

Класс 1: отсутствие хрипов или III тона сердца.

Класс 2: хрипы в легких распространяются на 50% легочных полей или выслушивается III тон сердца.

Класс 3: хрипы распространяются больше чем на 50% легочных полей.

Класс 4: шок.

СН легкой и умеренной степени тяжести

Необходимо наладить ингаляцию кислорода через маску или интраназально.

При этом требуется осторожность при наличии хронического заболевания легких.

При СН легкой и умеренной степени часто эффективны диуретики, такие как фуросемид (10–40 мг в/в медленно, при необходимости инъекцию следует повторять через 1–4 ч). При отсутствии должного эффекта показаны в/в введение нитроглицерина и/или оральные нитраты. Дозу следует титровать под контролем АД, чтобы избежать гипотензии. Назначение ингибиторов АПФ возможно в последующие 24–48 ч при отсутствии гипотензии или почечной недостаточности.

Тяжелая СН

Кислород и петлевые диуретики назначают так, как описано выше. Если нет гипотензии, следует приступить к в/в введению нитроглицерина, начиная с дозы 0,25 мкг/кг в 1 мин и увеличивая скорость каждые 5 мин до снижения АД на 15 мм рт.ст. или до 90 мм рт.ст. Следует также рассмотреть возможность измерения давления в легочной артерии, давления заклинивания легочной артерии и сердечного выброса с помощью плавающего мониторирующего катетера, добиваясь снижения давления заклинивания ниже 20 мм рт.ст. и повышения сердечного индекса выше 2 л/мин × м².

Инотропную терапию следует начинать при наличии гипотензии. Если преобладают признаки почечной гипоперфузии, рекомендуется в/в введение допамина в дозе 2,5–5,0 мкг/кг в 1 мин. При преобладании легочного застоя следует вводить добутамин в начальной дозе 2,5 мкг/кг в 1 мин. Дозу можно увеличивать каждые 5–10 мин до 10 мкг/кг в 1 мин или до достижения клинического улучшения. Возможно также применение иАПФ и ингибиторов фосфодиэстеразы.

Следует контролировать газовый состав крови. Может быть показано длительное положительное давление на вдохе, если напряжение кислорода не уда-

ется поддержать на уровне выше 60 мм рт.ст., несмотря на ингаляцию 100% кислорода с помощью маски со скоростью 8–10 л/мин и адекватное применение бронходилататоров.

Кардиогенный шок (КШ). КШ – это снижение систолического АД ниже 90 мм рт.ст. в сочетании с признаками нарушения кровообращения, проявляющимися периферической вазоконстрикцией, снижением образования мочи (менее 20 мл/ч) и спутанностью или помутнением сознания.

Диагноз КШ ставится при исключении других возможных причин гипотензии, таких как гиповолемия, вазовагальные реакции, электролитные нарушения, побочное действие лекарств или аритмия. КШ обычно развивается при обширном повреждении ЛЖ, но может возникнуть и при ИМ правого желудочка (обширном нижнем). Функцию ЛЖ следует оценить с помощью ЭхоКГ, а гемодинамику – с помощью плавающего мониторирующего катетера.

Лечебные мероприятия. Уложить больного с приподнятыми под углом 20° нижними конечностями; оксигенотерапия; полноценное обезболивание (см. выше); коррекция нарушений сердечного ритма (тахикардия с ЧСЖ более 150 в 1 мин – абсолютное показание к ЭИТ); гепарин 10000 ЕД в/в струйно. При отсутствии выраженного застоя в легких и признаков высокого ЦВД – 200 мл реополиглюкина или 10% раствора глюкозы в/в капельно за 10 мин под контролем АД, ЧД, ЧСС, аускультативной картины в легких и сердце (при повышении АД и отсутствии признаков трансфузионной гипероволемии повторить введение жидкости). Далее: дофамин 200 мг в 400 мл реополиглюкина или 5–10% раствора глюкозы в/в капельно, увеличивать скорость вливания с 5 мкг/(кг/мин) до достижения минимально возможного уровня АД. При отсутствии эффекта – нордреналин 2–4 мг в 200 мл 5–10% раствора глюкозы в/в капельно, постепенно повышать скорость инфузии с 2 мкг/мин до достижения минимально возможного уровня АД.

Следует добиваться снижения давления заклинивания по крайней мере до 15 мм рт.ст. и повышения сердечного индекса до уровня более 2 л/мин × м². Для улучшения функции почек возможно назначение небольших доз допамина – 2,5–5 мкг/кг в 1 мин – и дополнительное введение добутамина в дозе 5–10 мкг/кг в 1 мин.

Можно предположить, что у больных при КШ развивается ацидоз, коррекция которого имеет важное значение, так как в условиях ацидоза активность катехоламинов невелика.

Неотложная ЧТКА или хирургическое вмешательство могут спасти жизнь больному, и их следует предпринимать как можно раньше. Поддерживающая терапия с помощью баллонного насоса может быть важным лечебным мероприятием, предшествующим этим вмешательствам.

Разрыв свободной стенки левого желудочка. Это осложнение развивается у 1–3% больных, госпитализированных по поводу ОИМ [42]. В 30–50% случаев разрыв происходит в первые сутки ОИМ и в 80–70% – в первые 2 нед.

Острый разрыв свободной стенки желудочка характеризуется сердечно-сосудистым коллапсом с электромеханической диссоциацией, т. е. продолжающейся электрической активностью при отсутствии сердечного выброса и пульса. Фатальный исход наступает в течение нескольких минут и

его не удастся обратить посредством стандартной сердечно-легочной реанимации. Лишь очень редко удается выполнить хирургическое вмешательство.

Подострый разрыв свободной стенки желудочка. Примерно в 25% случаев небольшие количества крови достигают полости перикарда и вызывают прогрессирующее нарушение гемодинамики. Клиническая картина может симулировать развитие повторного ИМ, так как возникают боль, новый подъем сегмента ST, однако чаще развивается внезапное нарушение гемодинамики с транзиторной или стойкой гипотензией. Появляются классические признаки тампонады сердца, наличие которой можно подтвердить с помощью ЭхоКГ. Необходимо немедленное хирургическое вмешательство независимо от клинического состояния больного, поскольку в большинстве случаев клиническая ситуация резко ухудшается. Оперативное вмешательство выполняют с помощью бесшовной техники, описанной J. Padro и соавт., без подключения больного к аппарату искусственного кровообращения.

Дефект межжелудочковой перегородки. Дефект МЖП развивается в остром периоде у 1–2% всех ИМ. Без хирургического вмешательства смертность составляет 54% в первую неделю и 92% в первый год. Диагноз, впервые заподозренный по появлению громкого систолического шума в сочетании с тяжелым клиническим ухудшением, лучше всего подтверждается с помощью ЭхоКГ и/или посредством определения концентрации кислорода в правом желудочке (она повышена). Шум может быть мягким или отсутствовать. Некоторое улучшение при отсутствии КШ возможно при внутривенной инфузии нитроглицерина, но наиболее эффективной является внутриаортальная баллонная контрпульсация, служащая для поддержания кровообращения при подготовке к операции. Единственный шанс выжить при дефекте МЖП на фоне большого постинфарктного кардиосклероза и КШ больному дает оперативное вмешательство. Основной целью раннего хирургического вмешательства является надежное ушивание дефекта с помощью заплаты. Перед операцией желательно провести коронарографию, при условии, что она не ухудшит гемодинамику и не вызовет значительную отсрочку операции. При необходимости устанавливают обходные шунты. Предвестниками плохого исхода являются КШ, задняя локализация ИМ, дисфункция правого желудочка, пожилой возраст и длительная отсрочка оперативного лечения. Госпитальная смертность после операции составляет 25–60%, и у 95% выживших наблюдается СН I–II класса по NYHA.

Митральная регургитация. В большинстве случаев митральная регургитация после ИМ мягкая и носит транзиторный характер. Однако у небольшого числа больных значительная острая регургитация является катастрофическим осложнением, которое требует быстрой диагностики и хирургического лечения. Встречаемость умеренно тяжелой или тяжелой митральной регургитации составляет 4%, а смертность без хирургического лечения достигает 24%. Развитие митральной регургитации обычно связано со значительным сужением как правой, так и левой огибающих коронарных артерий с повреждением задне-медиальной папиллярной мышцы.

Неотложное хирургическое лечение необходимо при развитии КШ или отека легких. При подготовке к операции возможно установление внутриаорталь-

ной баллонной контрпульсации. Если позволяет состояние больного, возможно выполнение коронароангиографии. При застойной СН можно попробовать провести первичную катетеризацию и реперфузию окклюзированной артерии с помощью тромболитика или ЧТКА.

Замена клапана является процедурой выбора при дисфункции папиллярной мышцы или ее разрыве, хотя у отдельных больных возможно «починить» старый клапан. При обструкции крупного сосуда показана реваскуляризация.

Аритмии и нарушения проводимости. Аритмии и нарушения проводимости в ранние часы ИМ встречаются чрезвычайно часто. В некоторых случаях, таких как желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ), они угрожают жизни и требуют немедленной коррекции. Часто аритмии сами по себе не являются угрожающими для жизни, но свидетельствуют о серьезных нарушениях, таких как продолжающаяся ишемия, гиперактивность вагуса или электролитные изменения, требующих коррекции. Необходимость лечения аритмий и его неотложность зависят в основном от гемодинамических последствий нарушений ритма.

Желудочковые аритмии

– Желудочковые эктопические ритмы. Желудочковые эктопические сокращения встречаются почти у всех больных в первый день ОИМ, наиболее часты сложные аритмии (политопные комплексы, короткие пробежки или феномен R-on-T). Их значение как предвестников ФЖ спорно. ФЖ может развиваться настолько быстро, что невозможно предпринять какие-либо профилактические меры, но нередко при наличии этих предвестников серьезные аритмии не возникают.

– Желудочковая тахикардия. Короткие пробежки ЖТ могут хорошо переноситься и не требуют лечения. Более продолжительные эпизоды могут вызвать гипотонию и СН. Средством выбора является лигнокаин, но могут быть эффективны и другие антиаритмические препараты. В качестве первичной дозы в/в вводят 1 мг лигнокаина на 1 кг массы тела больного, далее половину этой дозы вводят повторно каждые 8–10 мин, максимальная доза составляет до 4 мг/кг. Можно проводить в/в инфузию для предотвращения рецидива. Электроимпульсная терапия (ЭИТ) показана, если ЖТ сопровождается нарушениями гемодинамики.

Важно отличать истинную ЖТ от ускоренного идиовентрикулярного ритма, обычно безопасного последствия реперфузии, когда частота желудочковых сокращений не превышает 120 в 1 мин.

– Фибрилляция желудочков. Необходима немедленная дефибрилляция. Если дефибриллятор не подготовлен, необходимо нанести удар кулаком в область сердца.

Наджелудочковые аритмии

– Трепетание предсердий развивается в 15–20% случаев ИМ, часто на фоне тяжелого повреждения ЛЖ и СН. Обычно оно купируется самостоятельно. Эпизоды могут длиться минуты, часы и часто рецидивируют. Во многих случаях частота желудочковых сокращений невелика, а аритмия хорошо переносится.

сится и не требует лечения. В других случаях, когда частый ритм способствует возникновению или прогрессированию СН, необходима быстрая коррекция. Применение дигоксина во многих случаях позволяет снизить ЧСС, но для купирования аритмии более эффективен амиодарон. Можно применять ЭИТ, но только в крайних случаях, так как возможны частые рецидивы.

– Другие наджелудочковые аритмии возникают редко и обычно купируются самостоятельно. Они могут отвечать на массаж каротидного синуса. При отсутствии противопоказаний эффективны β -блокаторы, применение верапамила противопоказано. ЭИТ следует применять при плохой переносимости аритмии.

Синусовая брадикардия и блокады сердца

– Синусовая брадикардия (СБ) часто встречается в первый час ИМ, особенно при его нижней локализации. В некоторых случаях развитие СБ связано с применением опиоидов. Она может сопровождаться развитием тяжелой гипотензии. В этих случаях следует назначать в вену атропин, начиная с дозы 0,3–0,5 мг и повторяя введение до общей дозы 1,5–2,0 мг. Далее в ходе течения ИМ СБ обычно является благоприятным признаком течения болезни и не требует специального лечения. В редких случаях она может сопровождаться гипотензией. При отсутствии реакции на атропин может потребоваться временная электрокардиостимуляция (ЭКС).

– Атриовентрикулярная блокада (АВ блокада). АВ блокада I степени не требует лечения. АВ блокада II степени 1-го типа (Wenkebach) обычно развивается при нижнем ИМ и редко вызывает серьезные гемодинамические нарушения. При их возникновении сначала следует назначить атропин, при отсутствии эффекта показана ЭКС. АВ блокада II степени 2-го типа (Mobitz) и полная АВ блокада являются показаниями для постановки электрода ЭКС. Стимуляцию следует проводить в тех случаях, когда медленный ритм сердца является причиной гипотонии или СН. При тяжелом нарушении гемодинамики необходимо предпочесть последовательную стимуляцию предсердий и желудочков.

– Асистолия может развиваться после АВ блокады, би- или трифасцикулярной блокады или ЭИТ. Если внутрикardiальный электрод к этому моменту установлен, необходимо попытаться произвести ЭКС. В противном случае следует начинать непрямой массаж сердца, прибегнуть к искусственной вентиляции легких и наружной стимуляции.

Трансвенозный электрод для ЭКС следует устанавливать при наличии прогрессирующей АВ блокады, при развитии би- или трифасцикулярной блокады. Многие кардиологи предпочитают подключичный доступ, но его следует избегать при проведении тромболизиса или применении антикоагулянтов. В этих случаях следует использовать альтернативные способы постановки электрода.

Постинфарктный синдром Дресслера. В 1956 г. Дресслер описал своеобразные изменения у больных ИМ, появившиеся на 2–11-й неделе заболевания. К этим изменениям относятся повышение температуры тела, появление плеврита, перикардита и пневмонии. Плеврит чаще сухой, двухсторонний. Пневмония очаговая, чаще односторонняя, резистентная к антибактериальной тера-

пии. Перикардит может быть сухим и экссудативным. При этом у пациента появляются боли, отличные от ангинозных. Их локализация – область сердца или левая половина грудной клетки. Боли длительные, могут быть связаны с дыханием, движением и меняться при смене положения тела, возникают через 2–6 нед после начала ИМ. Боли стихают при полном покое и вновь возобновляются при движении и глубоком дыхании. Имеют место шум трения и перикарда, и плевры. Частота синдрома Дресслера составляет 2–3%. Причину развития этого осложнения связывают с аутоиммунными процессами. Развитие постинфарктного синдрома сопровождается повышением содержания биологически активных аминов (гистамина, серотонина и сывороточной нейраминовой кислоты) и эозинофилов.

Хороший терапевтический эффект наблюдается при применении ГКС и других десенсибилизирующих препаратов.

Аневризма сердца. Развивается, по данным различных авторов, у 3–25% больных. Представляет собой ограниченное выпячивание стенки сердца.

Острая аневризма сердца возникает при трансмуральном ИМ в период миомаляции, а хроническая является результатом обширных рубцовых изменений. Формируется аневризма в острый и подострый период ИМ, когда неокрепший рубец выпячивается под воздействием внутрижелудочкового давления. По форме различают аневризмы диффузные, мешковидные и грибовидные, чаще левого желудочка. В полости аневризмы в большинстве случаев находятся тромботические массы. Наиболее значимым проявлением постинфарктной аневризмы сердца является прогрессирующая СН, рефрактерная к медикаментозной терапии. При обследовании у 35–50% больных с аневризмой можно выявить патологическую прекардиальную пульсацию. Расширяется зона сердечной тупости, I тон ослаблен. Может быть акцент II тона над легочной артерией.

ЭКГ-признаком аневризмы является стабилизация начальных изменений ЭКГ, характерных для острого периода ИМ – застывшая монофазная кривая на протяжении длительного времени. Рентгенологическое исследование и эхокарнирование сердца является значительным подспорьем в диагностике аневризмы сердца.

1.4. АРИТМИИ

Под сердечными аритмиями следует понимать изменения нормальной частоты, регулярности и источника возбуждения сердца, а также нарушения связи и последовательности между активацией предсердий и желудочков.

Этиология. К расстройствам сердечного ритма приводят:

- 1) все заболевания ССС, приводящие к структурным и метаболическим изменениям миокарда и расстройствам регуляции сердечной деятельности;
- 2) нарушения метаболизма и регуляции сердечно-сосудистой системы при экстракардиальном патологическом процессе (изменения нервно-рефлекторной, гуморальной,

эндокринной регуляции, нарушения электролитного обмена, кислотно-основного состояния); при поражении ЖКТ (желчнокаменная болезнь, диафрагмальная грыжа и т. д.); поражении ЦНС, эндокринных и дисметаболических заболеваниях, интоксикациях и т.д.;

3) физические и химические воздействия, нарушающие регуляцию сердечной деятельности: повышенная чувствительность к кофеину, никотину, алкоголю и т. д.; аритмогенное воздействие лекарств; гипоксия; гипо- и гипертермия; механические воздействия (травмы, вибрация); ионизирующая радиация, СВЧ-поле и т. д.

Патогенез. Патогенетические механизмы аритмий сложны и многообразны и заключаются в изменениях электрофизиологии миокарда, прежде всего проводящей системы.

Основные электропатофизиологические механизмы аритмий:

I. Нарушения механизмов формирования импульсов: нарушение автоматизма синусового узла и латентных центров автоматизма; формирование патологического автоматизма; механизмы осцилляторной (триггерной) активности.

II. Нарушение проведения импульсов: удлинение рефрактерности и затухающее (декрементное) проведение в проводящей системе сердца; анатомическое (органическое) повреждение проводящей системы сердца; феномен повторного входа возбуждения (re-entry).

III. Комбинированные механизмы нарушения образования и проведения импульсов.

Нарушения ритма рассматриваются в зависимости от механизма возникновения, локализации источника возбуждения сердца или его отделов, клинической характеристики. Эти факторы определяют клиническую значимость аритмий и выбор методов лечения, хотя электропатофизиологические механизмы аритмий определяются лишь гипотетически.

Диагностика аритмий проводится с помощью ЭКГ, поэтому важно сформулировать *ЭКГ-критерии* синусового ритма: наличие волн Р перед каждым комплексом QRS; волны Р положительны в отведениях I, II, отрицательны в отведениях aVR и характеризуются постоянством формы в каждом отведении; интервал P-Q(R) в пределах 0,12–0,19 с, постоянный; частота сердечного ритма в покое 60–85 в 1 мин.; различие величин максимальных и минимальных интервалов R–R (P–P) в пределах 0,05–0,15 с.

Специальные методы исследования: ЭКГ, суточное мониторирование, электрофизиологическое исследование.

Лечение. *Общая тактика.* Лечение большинства нарушений ритма (НР) складывается из купирования и протекции. Некоторые НР требуют проведения и других мероприятий (например, антикоагулянтной терапии). Купирование – перевод аритмии в синусовый или другой базовый ритм (например – фибрилляции предсердий (ФП) в синусовый, или пароксизма желудочковой тахикардии (ЖТ) – в фибрилляцию предсердий (если у больного существовала хроническая ФП, на фоне которой возник пароксизм ЖТ)). Протекция – система мероприятий по предотвращению возникновения пароксизмов НР. Общая схема действий при возникновении НР следующая:

I. Реанимационные мероприятия необходимы при развитии клинической смерти или синдрома Морганьи-Адамса-Стокса.

II. Интенсивная терапия и/или неотложное купирование аритмии проводится:

- 1) при развитии аритмического шока (коллапса) или отека легких;
- 2) при выраженных нарушениях системного или регионального (церебрального, коронарного) кровообращения;

Под э к с т р е н н ы м понимается купирование аритмии в пределах 2 часов от момента ее возникновения. НР подлежит экстренному купированию в случае жизнеугрожающих симптомов в момент оказания помощи (см. выше). Поскольку в этих ситуациях требуется метод, который имеет наибольшую купирующую эффективность и минимум побочных действий, методом выбора является электроимпульсная терапия. В ряде случаев при наличии возможности используется электрокардиостимуляция.

III. Интенсивная терапия и/или с р о ч н о е купирование применяется в случаях:

1. При аритмиях, угрожающих фибрилляцией желудочков (желудочковые аритмии или тахикардии при острой коронарной недостаточности, МА при синдроме WPW);

2. При повторных пароксизмах тахикардии, тахиаритмии с известными механизмами и способами купирования.

3. В ситуациях, когда затягивание НР является нежелательным (например, пароксизм ФП, приближающийся по длительности к 48 часам, или плохая субъективная переносимость НР и т.п.).

Под с р о ч н ы м понимается купирование аритмии в пределах 24 часов от момента ее возникновения, хотя должно проводиться как можно раньше. При срочном купировании чаще всего используется электроимпульсная терапия, но могут также применяться и медикаменты, введение которых служит не только для купирования, но и протекции (например введение лидокаина при ЖТ на фоне ИМ).

IV. Наблюдение и плановое купирование осуществляется при:

1. Ухудшении течения основного заболевания, прогрессировании недостаточности кровообращения и метаболических расстройств под влиянием аритмии, при отсутствии показаний к срочному купированию;

2. Наличии противопоказаний для срочного купирования НР, например, при пароксизме ФП, длящемся более 48 часов при отсутствии антикоагулянтной терапии;

3. Безуспешных попытках срочного купирования НР, необходимости проведения подготовки.

Методы лечения. Для лечения нарушений сердечного ритма используются фармакологические, электрические, хирургические, физические (рефлекторные) методы.

Медикаментозное лечение аритмий.

Рациональная фармакотерапия аритмий – один из наиболее дискуссионных и запутанных разделов аритмологии. По мере накопления опыта и данных доказательной медицины определились основные принципы антиаритмической терапии:

1. В принципе любое НР можно лечить любым антиаритмическим препаратом (ААП).

2. «Идеального» ААП (т.е. такого, которое дает одинаково хороший эффект при любом НР и не дает существенных побочных эффектов) не существует, и попытки его получить бесперспективны.

3. Любой ААП помимо основного (антиаритмического) эффекта обладает существенным побочным – проаритмогенным (способность вызывать аритмию). Выраженность проаритмогенного действия находится в прямой зависимости от антиаритмической активности. Клиническая актуальность индуцированной аритмии может существенно превышать клиническую актуальность купируемой или протектируемой.

4. Несмотря на некоторое число т.н. жизнеопасных аритмий, случаи летальных исходов, обусловленных НР, сравнительно редки. И уж конечно их число меньше числа летальных исходов, вызванных нерациональным применением ААП.

Из сказанного очевидно, что в каждом конкретном случае решение вопроса о целесообразности применения ААП и его выборе – нечто большее, чем простое применение неких решающих правил.

Подбор лекарства осуществляется на основе оценки эффективности и наличия осложнений при плановом лечении. Необходимо учитывать ведущие фармакодинамические (электрофизиологические) эффекты лекарства, чему помогает классификация противоаритмических препаратов.

Классификация противоаритмических препаратов E. Vaughan-Williams (1969)

I класс – средства, действующие на натриевые каналы.

IA – удлиняют реполяризацию (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин). От применения препаратов данного класса постепенно отказываются, отдавая предпочтение другим антиаритмическим средствам (например, класса III) и имплантируемым дефибрилляторам.

Большинство препаратов этой подгруппы принимаются внутрь. Даже при длительном приеме отрицательного инотропного действия обычно нет. При в/в введении может снижаться АД. Возможны аллергические реакции.

IB – укорачивают реполяризацию (лидокаин, тримексин, мексилетин, токаирид). Обычно применяют в сочетании с препаратами классов IA и III. Не имеют отрицательного инотропного действия, однако могут оказывать побочное действие на ЦНС и ЖКТ. Токаирид может вызвать агранулоцитоз, поэтому отдают предпочтение мексилетину. Лидокаин годен только для парентерального применения.

IC – практически не влияют на реполяризацию (пропафенон, флекаинид, энкаинид, этmozин, этагизин, аллапинин). Оказывают отрицательное инотропное действие. Применяют только в отсутствие органических поражений сердца. Применение флекаинида сопряжено с повышением летальности после инфаркта миокарда. Повышает порог дефибрилляции и ЭКС.

2 класс – β -адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол, эсмолол, надолол, ацебутолол). Применяют для снижения ЧСС при МА. Используют для профилактики МА после коронарного шунтирования. Эта группа очень обширна, препараты различной длительности действия. Мало серьезных побочных эффектов. Увеличивают продолжительность жизни после инфаркта миокарда. Противопоказаны при ХОБЛ и общем тяжелом состоянии. Применение в молодом возрасте ограничено.

3 класс – средства, удлиняющие реполяризацию и действующие на калиевые каналы (амиодарон, соталол, ибутилид, дофетилид, бретилий). Данная группа эффективнее препаратов класса 1А при угрожающих жизни желудочковых аритмиях. Достаточно принимать 2 раза в сутки. Мало побочных эффектов. Не влияют на порог дефибрилляции, однако могут вызывать брадикардию, а также пируэтную желудочковую тахикардию.

4 класс – блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем). Можно использовать в сочетании с дигоксином для снижения ЧСС при мерцательной аритмии. Препараты хорошо переносятся, принимаются внутрь, вводятся в/в. Могут угнетать синусовый узел. Противопоказаны при систолической дисфункции ЛЖ.

Препараты, не вошедшие в классификацию E. Vaughan-Williams (1969), но обладающие антиаритмическими свойствами:

- холинолитики (атропин, препараты красавки) – используют для увеличения ЧСС при брадикардиях, особенно велико их значение в лечении вегетативных дисфункций синусового узла;

- сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин) – традиционные средства для урежения сердечного ритма и лечения МА;

- аденозин (АТФ) – препарат для купирования реципрокных тахиаритмий;

- электролиты (препараты калия, магния) – действуя на патогенетические механизмы, способствуют нормализации ритма сердца. Препараты калия обладают урежающим действием;

- дигидропиридиновые БКК (нифедипин, нифедипин SR, амлодипин, фелодипин, лацидипин) – успешно применяются для лечения брадизависимых аритмий, поскольку приводят к умеренному увеличению ЧСС;

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, рамиприл, трандолаприл, квинаприл, лизиноприл) – доказан положительный эффект при желудочковых нарушениях ритма.

Данная классификация, хотя и построена на основе электрофизиологических эффектов ААП, не всегда учитывает их соответствие конкретному механизму аритмии. В противоположность этому схема т.н. «Сицилианского гамбита» позволяет с помощью таблиц подобрать ААП с учетом как его фармакологических свойств, так и механизма НР (Подробно с подходом Сицилианского гамбита можно ознакомиться в журнале «Кардиология» № 6, 1996 стр. 19–27). Однако распространения данная схема не получила, в основном из-за того, что методами доказательной медицины выделено не так уж много ААП, которые могут считаться действительно эффективными и безопасными, и основное внимание в современной аритмологии перенесено на хирургические и интервенционные методов лечения НР.

На практике вопрос о назначении ААП чаще всего решается на основе сопоставления опасности его применения и опасности (симптомности) арит-

мии. Следует учитывать, что опасность аритмии для жизни определяется зачастую не столько ее разновидностью, сколько «подлежащим» заболеванием и функциональным состоянием миокарда (дилатация сердца, снижение сократительной способности, наличие постинфарктной аневризмы, рубцовых полей, поражения клапанов сердца и т.п.). По признаку симптомов же безусловно жизнеопасными следует считать все НР, сопровождающиеся расстройствами сознания и резкими нарушениями системной или региональной гемодинамики. Другие критерии опасности НР приводятся в соответствующих разделах.

Немедикаментозное лечение аритмий.

- Дефибрилляция/кардиоверсия (наружная и внутрисердечная)
- Электрокардиостимуляция: временная и постоянная; одно- (желудочковая или предсердная) и двухкамерная; частотно-адаптивная и нет; одно- и биполярная.
- Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (желудочкового или предсердного).
- Радиочастотная абляция (интервенционное разрушение различных проводящих структур сердца: АВ-узла, ДПП, каналов АВ-узла, петли re-entry, очага тахикардии).
- Хирургия на открытом сердце. Применение для лечения нарушений ритма оправдано только при наличии другой патологии, требующей подобного вмешательства (аневризма левого желудочка, критический порок клапанов сердца и т. п.).

1.4.1. ЭКСТРАСИСТОЛИИ

Экстрасистолия – это преждевременные по отношению к основному ритму возбуждения сердца или каких-либо его отделов.

Классификация экстрасистол:

1. По локализации – наджелудочковые (суправентрикулярные) и желудочковые.
2. По времени появления в диастоле – ранние, средние, поздние.
3. По частоте – редкие (менее 5 в 1 мин), средние (от 6 до 15 в 1 мин) и частые (более 15 в 1 мин).
4. По плотности – одиночные и парные.
5. По периодичности – спорадические и аллоритмированные (бигеминия, тригеминия и т.д.).
6. По скрытому характеру экстрасистолии – скрытые экстрасистолы.
7. По проведению экстрасистол – блокада проведения (антеро- и ретроградная), «щель» в проведении, сверхнормальное проведение.

Суправентрикулярные экстрасистолы

Делятся на функциональные и органические.

Этиология. Функциональные экстрасистолы возникают у людей со здоровым сердцем в результате внешних воздействий или причин некардиального происхождения. Это могут быть нейрогенные, дисэлектролитные, интоксикационные факторы или повышенная чувствительность к некоторым воздействиям (кофеин, никотин, алкоголь).

При разнообразных поражениях ЖКТ (хиатальная грыжа, патология желчновыводящих путей, кишечника и т. д.) причиной аритмий может быть вагусный механизм.

Органические экстрасистолы характерны для поражения ССС, при котором нередко отмечается перегрузка предсердий (пороки сердца, пролапс митрального клапана и т. д.) или изменения в миокарде предсердий (ИБС, миокардиты, КМП и т. д.).

Патогенез. Основные электропатофизиологические механизмы экстрасистолии – re-entry и триггерная активность (постдеполяризации).

Клиническая картина. Редкие суправентрикулярные экстрасистолы не имеют клинического значения, если есть уверенность, что они функциональные. Большая частота экстрасистол (более 5–6 в 1 мин), связь их с приступом стенокардии, признаками воспалительных и глубоких дистрофических изменений миокарда свидетельствует об их органической природе. Экстрасистолы сами могут нарушать гемодинамику, ухудшая наполнение желудочков, и способствовать прогрессированию СН.

Суправентрикулярные экстрасистолы могут провоцировать суправентрикулярные тахикардии и фибрилляцию предсердий и приобретают прогностическое значение в отношении развития тяжелых нарушений ритма.

Диагностика. *ЭКГ-критерии.*

Синусовые экстрасистолы. На ЭКГ зубцы Р в экстрасистолах и основном ритме одинаковы. Помогает в диагностике наличие одинаковых интервалов сцепления в экстрасистолах, не укладывающихся в рамки обычных колебаний продолжительности сердечных циклов.

Предсердные экстрасистолы: преждевременное появление предсердно-желудочкового комплекса; наличие зубца Р перед экстрасистолическим желудочковым комплексом; как правило, суправентрикулярная форма экстрасистолического желудочкового комплекса; удлинненный по сравнению с величиной основного ритма постэкстрасистолический интервал; неполная компенсаторная пауза.

Экстрасистолы из АВ соединения появляются при резком замедлении синусового ритма и после блокированных предсердных экстрасистол: преждевременное появление желудочкового комплекса; отсутствие зубца Р перед экстрасистолическим желудочковым комплексом или отрицательный зубец Р после внеочередного комплекса; как правило, суправентрикулярная форма экстрасистолического желудочкового комплекса; неполная компенсаторная пауза (но может быть и полной); если экстрасистолы блокируются в пределах АВ узла или предсердно-желудочкового пучка, то ЭКГ выглядит как при АВ блокаде II степени.

Желудочковые экстрасистолы

Классификация желудочковых экстрасистол (по В. Lown, М. Wolf, М. Ryan, 1975): 0 – отсутствие желудочковых экстрасистол за 24 ч мониторирования; 1 – не больше 30 желудочковых экстрасистол за любой час мониторирования; 2 – больше 30 желудочковых экстрасистол за любой час мониторирования; 3 – полиморфные желудочковые экстрасистолы; 4А – мономорфные парные желудочковые экстрасистолы; 4Б – полиморфные

парные желудочковые экстрасистолы; 5 – желудочковая тахикардия (более 3 подряд экстрасистол).

Этиология. Редкие экстрасистолы могут быть зафиксированы у 2/3 здоровых людей. Желудочковые экстрасистолы разделяются на функциональные и органические.

Функциональные экстрасистолы имеют нейрогенное (психогенное, рефлекторное, дисрегуляторное), дисэлектролитное, дисгормональное происхождение.

Органические желудочковые экстрасистолы регистрируются у больных в остром периоде ИМ, у больных хронической ИБС, при миокардитах, КМП, тяжелых миокардиодистрофиях, пороках сердца, ГБ. «Лекарственные» желудочковые экстрасистолы связаны с дигиталисной интоксикацией, с воздействием антиаритмических препаратов, симпатомиметиков, многих других лекарств (эфедрин, кофеин, диуретики, глюкокортикоиды, антидепрессанты и т.д.).

Патогенез. Основные патогенетические механизмы – re-entry и триггерной активности (постдеполяризации). По связи с предшествующим циклом экстрасистолы делятся на средние и поздние, а также ранние и сверхранные, различающиеся продолжительностью интервала сцепления.

Клиническое значение. У здоровых людей редкие желудочковые экстрасистолы в большинстве случаев не ощущаются и никак не влияют на гемодинамику. Функциональные экстрасистолы у невротизированных лиц субъективно переносятся тяжело, хотя и не являются признаком тяжелого поражения миокарда. При органических заболеваниях сердца желудочковые экстрасистолы влияют на гемодинамику и имеют определенное диагностическое и прогностическое значение. Частые желудочковые экстрасистолы свидетельствуют о серьезном поражении миокарда, достоверно снижают минутный объем кровообращения и ухудшают регионарную и системную гемодинамику. Особое внимание следует уделять частым и парным экстрасистолам на фоне стенокардии – они могут иметь неприятное прогностическое значение с увеличением риска внезапной смерти. Прогностически наиболее неблагоприятны желудочковые экстрасистолы высоких градаций по В. Lown – 2-й класс и выше.

Диагностика. ЭКГ-критерии: 1) преждевременное появление желудочкового комплекса; 2) уширение комплекса QRS более 0,1 с; 3) отсутствие экстрасистолической волны P; 4) полная компенсаторная пауза после экстрасистолического комплекса (зародившийся в желудочках эктопический импульс не может попасть ретроградно в предсердия и не разряжает синусовый узел).

В клинической практике иногда приходится оценивать топiku желудочковых экстрасистол и сопоставлять ее с состоянием сердечных камер. Так, например, экстрасистолия из левого желудочка сопровождается отклонением электрической оси сердца вправо, а в грудных отведениях V_{1-3} имеют место высокие и с зазубринами зубцы R; в отведениях V_{4-6} отмечаются низкие зубцы R и глубокие S. Экстрасистолы из правого желудочка отклоняют электрическую ось сердца влево: в грудных отведениях V_{1-3} – глубокий и широкий зубец S с

высокой и положительной волной Т; в отведениях V_{4-6} наблюдаются высокие, уширенные и расщепленные зубцы R с отрицательной и асимметричной волной Т.

Желудочковые экстрасистолы из одного и того же эктопического очага имеют одинаковые интервалы сцепления – монотопная экстрасистолия. Различия в интервалах сцепления характерны для разных источников формирования экстрасистол – политопная экстрасистолия. Экстрасистолы одинаковой формы на ЭКГ называют мономорфными, в отличие от полиморфной экстрасистолии, имеющей на ЭКГ разную направленность и форму желудочкового комплекса. Полиморфизм экстрасистол может отмечаться и при едином источнике их формирования, что связано с особенностями функционального состояния проводящей системы желудочков.

Лечение экстрасистолии. Необходимость лечения экстрасистолии определяется после выявления этиологии, оценки состояния больного, особенностей гемодинамики, а также после уточнения локализации и частоты экстрасистолии. Решающее значение имеют не столько субъективные ощущения пациента, сколько частота экстрасистолии, ее опасность как возможного генератора других жизнеугрожающих аритмий.

При редкой экстрасистолии у молодых здоровых людей в противоаритмическом лечении нет необходимости. Лицам, страдающим функциональной экстрасистолией гиперadrenergической природы, можно рекомендовать β -адреноблокаторы: анаприлин или тразикор по 20 мг 3–4 раза в сутки. Используют верапамил по 40 мг 3–4 раза в сутки. Перечисленные препараты можно сочетать с назначением настоя из корня валерианы, валокордина, препаратов боярышника и пустырника.

Экстрасистолия, возникающая на фоне клинических проявлений повышенного тонуса парасимпатической нервной системы и брадикардии, может купироваться препаратами, обладающими симпатомиметическими, холиномиметическими эффектами. Замечено положительное влияние β -стимулятора оксифедрина в суточной дозе 24 мл (до 32 мл) или препарата красавки (атропин 0,5 мг 3 раза в день, белласпон по 1 табл. 3 раза в день, беллатаминал по 1 табл. 3 раза в день). Иногда в таких случаях можно получить эффект при использовании трициклических антидепрессантов, приема кофе или кофеинсодержащих препаратов.

У больных ИБС экстрасистолическая аритмия может вызвать приступ стенокардии, больные с атеросклерозом сосудов головного мозга могут жаловаться на появление сильных приступов головокружений и слабости. Эти обстоятельства следует также иметь в виду при назначении лечения.

При остром инфаркте миокарда, миокардите, при наличии интоксикации сердечными гликозидами, гипокалиемии или воздействии наркотических средств экстрасистолию необходимо лечить в неотложном порядке. Обязательно осуществляется лечение экстрасистолии при различных формах ИБС

у больных с установленными в прошлом эпизодами мерцания или фибрилляции желудочков, после операций на сердце или при установленном искусственном водителе ритма. Устранять следует экстрасистолы любой этиологии, если они политопные, частые, групповые или возникают у больных с синдромом WPW (см. ниже). При лечении экстрасистолии важно также устранять нарушения кислотно-щелочного равновесия, корригировать электролитный дисбаланс, регулировать уровень АД, лечить сердечную недостаточность и ИБС.

При остром инфаркте миокарда желудочковые экстрасистолы, не реагирующие на применение β -адреноблокаторов, устраняются назначением лидокаина (40–120 мг в/в в течение 2–3 мин с последующим капельным введением препаратов со скоростью 1–2 мг в мин). Препаратом «второго ряда» в этих случаях является амиодарон (от 450 до 1000 мг в/в под контролем ЭКГ до насыщения с последующим переходом на оральный прием 400–800 мг в сутки). Учитывать возможные осложнения.

Подбор ААП на фоне хронической патологии сердца проводится тремя основными методами:

1. Скрининг препаратов.

2. Острый внутривенный лекарственный тест с электрофизиологическим исследованием.

3. Острая лекарственная проба с половиной суточной дозы ААП.

С накоплением данных доказательной медицины стало ясно, что препараты первой группы, особенно Ia и Ic подгрупп, следует применять как можно реже из-за их негативного влияния на сократимость и способность сокращать продолжительность жизни больных. Из-за сокращения ассортимента применяемых ААП метод лекарственных тестов применяется реже, предпочтение отдается скринингу (последовательному назначению) препаратов с учетом их доказанной клинической эффективности и безопасности. На практике самыми часто применяемыми являются амиодарон (насыщающая доза 800 мг/сут в течение 10 дней, далее постепенное снижение дозы до поддерживающей 400 мг/сут), и соталол (160–320 мг/сут). Особую проблему представляет предупреждение проаритмогенного эффекта, который у амиодарона, в силу его кумулятивного эффекта, чрезвычайно опасен. Основными предикторами опасной проаритмии являются изменение характера имеющегося НР при лечении, развитие новых НР, формирование внутрижелудочковых блокад, изменение интервала QT (самый ранний признак). По современным представлениям особую диагностическую ценность имеет так называемый QT-корригированный интервал, который рассчитывается по формуле:

$$\text{QT корригированный} = \frac{\text{QT фактический}}{\text{RR (интервал)}}$$

Нормальным значением QT корр. является $< 0,44''$. При удлинении до $0,50''$ ААП срочно отменяют.

Необходимо отметить, что многие противоаритмические препараты утрачивают свою силу на фоне гипокалиемии. В целях поддержания нормокалиемии назначают аспаркам (панангин) по 1–2 драже 3 раза в сутки, хлорида калия по 4 г в день в растворах воды или фруктового сока. Действие антиаритмического препарата считается эффективным, если он устраняет число регистрируемых экстрасистол приблизительно на 75–80%.

1.4.2. ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ТАХИКАРДИИ

Пароксизмальные тахикардии – это внезапное, чаще всего резкое учащение сердечного ритма.

Хронические тахикардии, в отличие от пароксизмальных, затягиваются на длительное время или сохраняются постоянно. Тахикардия в этих случаях может быть устойчивой или прерывистой (фрагментарной), перемежаясь одним или несколькими синусовыми комплексами.

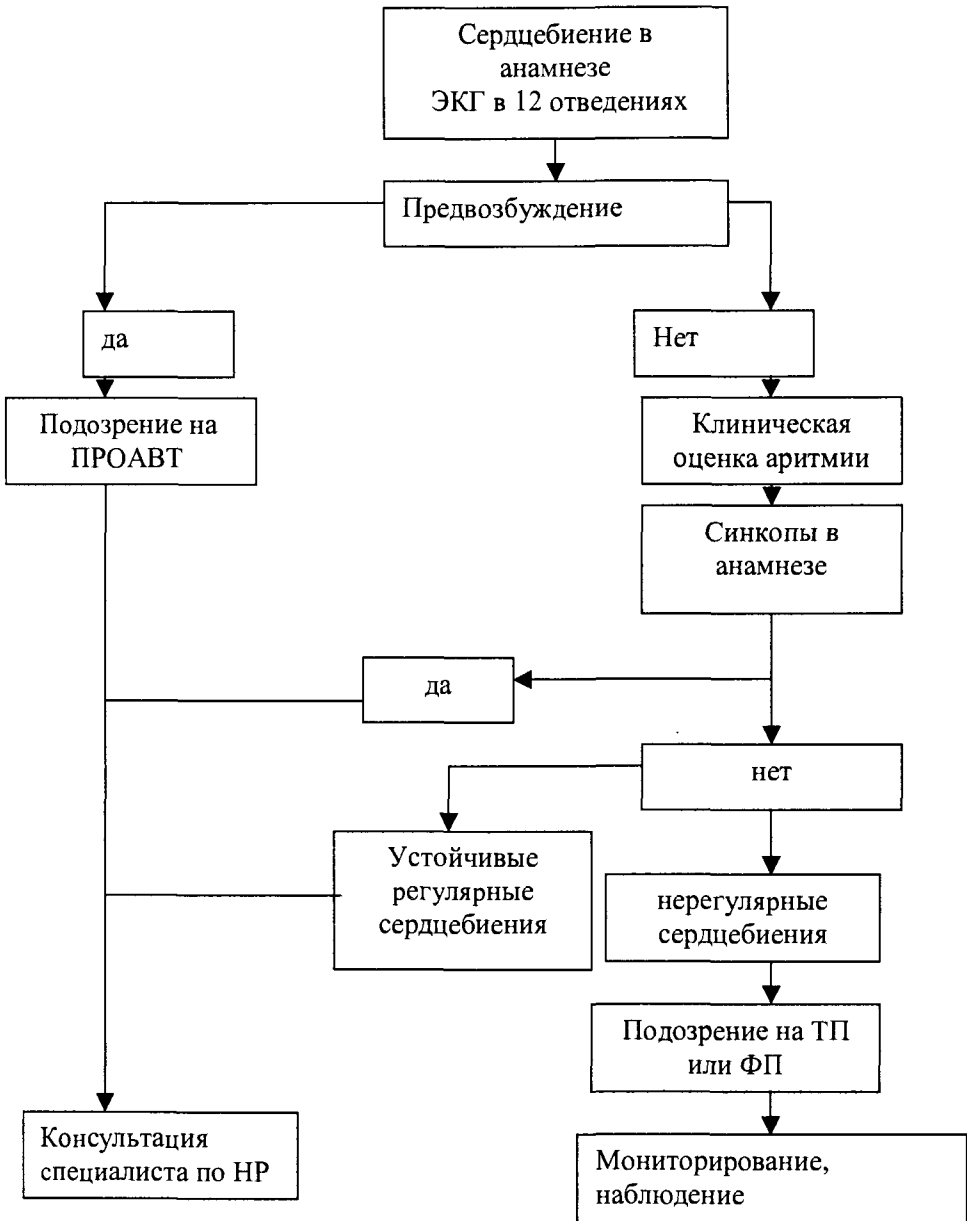
Пароксизмальные и хронические тахикардии делятся на наджелудочковые (суправентрикулярные) и желудочковые.

Суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии

Этиология. Самой частой причиной ПСВТ является врожденная особенность атриоventрикулярного узла: его продольное расщепление (диссоциация) на два и более каналов с разными скоростями проведения импульса, что создает условия для циркуляции импульса в АВ узле с последовательным возбуждением предсердий и желудочков (более редкие варианты – возбуждение только желудочков или только предсердий). Такая ПСВТ называется пароксизмальной АВ узловой реципрокной тахикардией (ПРАВУТ). Следующей по частоте является тахикардия вследствие существования дополнительных путей проведения между предсердиями и желудочками (в обход АВ узла), чаще всего т.н. пучка Кента (или нескольких пучков). Это создает условия для циркуляции импульса между предсердиями и желудочками с проведением в одну сторону (чаще антероградно) через АВ соединение, а в другую (ретроградно) – через дополнительный путь. В этих случаях возбуждение и предсердий, и желудочков происходит обязательно, блокада возбуждения приводит к прерыванию тахикардии. Такая тахикардия называется пароксизмальной ортодромной АВ тахикардией (ПРОАВТ). У этих больных на фоне синусового ритма нередко регистрируется предвозбуждение желудочков (синдром WPW), которое не регистрируется во время тахикардии. Часто наджелудочковые тахикардии бывают представлены трепетанием предсердий с регулярным АВ проведением, некоторые относят к ним и фибрилляцию предсердий. Другие тахикардии (предсердная автоматическая, узловая автоматическая) бывают значительно реже.

Важно подчеркнуть, что пациенты чаще всего обращаются к врачу в межприступный период, поэтому важно правильно оценить ситуацию при обследовании больного, не видя пароксизма тахикардии и ЭКГ-записи.

Первичная оценка пациентов с подозрением на тахикардию
(ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with
supraventricular arrhythmias, 2003)



Клинические проявления. Высокая ЧСС сопровождается гемодинамическими расстройствами, сопровождающими это нарушение ритма. Основная

причина – укорочение диастолы, снижение наполнения правого желудочка, уменьшение ударного и минутного объема крови. Известно, что при тахикардиях частотой выше 150 ударов в 1 мин ввиду короткой диастолы ударный объем понижается на 70–80%, а минутный – на 30–50% от нормального. При такой ситуации не может обеспечиваться достаточное кровоснабжение мозга, сердца, почек и других жизненно важных органов.

Приступы тахикардии могут быть кратковременными (нестойкими), длящимися менее 40 с, или более продолжительными. Пароксизмы тахикардии бывают редкими или частыми, возникающими «залпами» различной продолжительности. Длительно существующая пароксизмальная тахикардия может привести к появлению признаков СН, как правило, рефрактерной к лекарственной терапии. Особенно быстро развивается СН при узловых и желудочковых пароксизмальных тахикардиях, когда нарушается физиологический асинхронизм работы предсердий и желудочков.

Больные описывают приступ пароксизмальной тахикардии как ощущение сердцебиения, начавшееся с резкого толчка за грудиной и при купировании приступа также резко обрывающегося. У некоторых больных в период прекращения тахикардии могут возникать головокружения вплоть до синкопальных состояний.

Больные во время приступа напуганы, наблюдается двигательное беспокойство. Яремные вены набухшие, пульсируют синхронно артериальному пульсу. Лишь при желудочковой форме пароксизмальной тахикардии может наблюдаться пульсация шейных вен в ритме синусового узла, что объясняется наличием при желудочковой пароксизмальной тахикардии предсердно-желудочковой диссоциации.

При аускультации у таких больных обнаруживают выравнивание интенсивности I и II тонов сердца, паузы между тонами становятся одинаковыми («маятниковый режим»). Нередко, однако, первый тон может быть усилен вследствие понижения давления в желудочках сердца. Зачастую устанавливается ритм галлопа, исчезающий после прекращения приступа. Во время тахикардии часто можно услышать систолический шум в области аускультации аорты или легочной артерии, обусловленный турбулентностью кровотока, связанного с увеличением его скорости.

Диагностика. Синусовая реципрокная тахикардия. Возможно начало с предсердной или синусовой экстрасистолы.

ЭКГ-критерии: 1) зубцы Р идентичны нормальным синусовым; 2) комплексы QRS остаются узкими (суправентрикулярными); 3) частота ритма обычно небольшая, но может достигать и 200 в 1 мин; 4) во время пароксизма интервалы P-Q(R) имеют тенденцию к удлинению, в отличие от простой синусовой тахикардии, когда они укорачиваются.

Приступы обычно продолжаются недолго, оканчиваются внезапно, но могут повторяться.

Предсердная реципрокная тахикардия. Характерно наличие на ЭКГ трех или больше комплексов, исходящих из какой-либо камеры (зоны) миокарда, следующих друг за другом с частотой от 100 (120) до 220–250 в 1 мин. Приступы длительностью менее 30 с называются неустойчивыми (нестойкими), а более 30 с – устойчивыми (стойкими).

ЭКГ-критерии: 1) внезапное или постепенное (с разогревом) учащение сердечной деятельности свыше 120 сокращений в 1 мин; 2) наличие волн Р перед желудочковыми комплексами, волны Р отличаются от синусовых и иногда дифференцируются с трудом; 3) форма желудочковых комплексов, как правило, суправентрикулярная.

Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия.

На ЭКГ такая форма тахикардии сходна с предсердной тахикардией, если на ЭКГ нечетко прослеживаются зубцы Р. Иногда ретроградное проведение в предсердиях сопровождается появлением отрицательных Р во II, III и aVF-отведениях.

ЭКГ-критерии: 1) внезапное начало после экстрасистолы, частота ритма свыше 140 в 1 мин; 2) отсутствие волн Р перед желудочковым комплексом, иногда отрицательные волны Р после желудочковых комплексов; 3) как правило, суправентрикулярная форма желудочковых комплексов QRS.

Очаговые (фокусные) предсердные тахикардии начинаются не с экстрасистолы, а с появления измененного эктопического Р' в позднем периоде диастолы. Часто тахикардия начинается с прогрессирующего укорочения интервалов Р'–Р' в первых нескольких циклах (период «разогрева»), пока не достигается максимальная частота ритма. Частота ритма при «автоматических» тахикардиях обычно находится в пределах 100–170 в 1 мин. Пароксизмы могут заканчиваться внезапно или с постепенным удлинением интервалов Р'–Р' (период «охлаждения»).

Полифокусная («хаотическая») предсердная тахикардия характеризуется меняющейся формой, амплитудой, полярностью эктопических предсердных комплексов, разными интервалами Р'–Р' и Р'–Q(R). Эта тахикардия может предшествовать развитию мерцательной аритмии (трепетания предсердий).

Поскольку электрокардиографические проявления при тахикардиях не всегда содержат специфические признаки, используются дополнительные приемы для диагностики. Практически таких приемов два: регистрация пищеводного отведения ЭКГ и диагностическая инъекция АТФ. Последнее технически проще и, хотя дает несколько меньшую информацию, рекомендовано Европейским обществом кардиологов для применения в неспециализированных учреждениях (не аритмологических). АТФ следует вводить болюсно внутривенно без разведения в дозе 5 мг, при отсутствии ответа через 5 минут 10 мг, при отсутствии ответа еще через 5 минут 20 мг. В данном случае используется свойство АТФ быстро распадаться (в течение 30 – 60 сек), поэтому все побочные эффекты быстро проходят. Следует иметь в виду возможность возникновения пароксизма сильной головной боли, тошноты, рвоты, АВ блокады высокой степени. Пациента следует предупредить, изголовье опустить.

Ответ на внутривенное введение АТФ при тахикардии с узкими комплексами
(ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with
supraventricular arrhythmias, 2003)



Протекция. Плановое лечение реципрокных тахикардий – радиочастотная катетерная абляция (модификация) соответствующих проводящих структур сердца. При АВ узловой тахикардии – воздействие в зоне АВ соединения, предпочтительнее (меньше риск АВ блокады) абляция медленных путей. При WPW – абляция дополнительных путей проведения. Профилактическая антиаритмическая терапия при реципрокных тахикардиях проводится только при противопоказаниях или отказе больного от радиочастотной абляции. Для профилактики рецидивов тахикардии может использоваться назначение внутрь препаратов IC класса, верапамила, β-адреноблокаторов, кордарона.

При очаговых тахикардиях для купирования приступов могут быть использованы анаприлин, верапамил, противоаритмические препараты IA и IC класса, CG. Они же используются и в качестве поддерживающей терапии.

Хронические тахикардии обычно трудно поддаются антиаритмическим средствам. Наиболее целесообразны в этих случаях препараты IC класса (этмозин) и кордарон.

Особенности лечения аритмий, связанных с наличием WPW-синдрома, см. ниже.

Желудочковые пароксизмальные тахикардии (ЖПТ)

ЖПТ – это частый ритм сердца в результате эктопической активности, возникающий в желудочках. В 90% и более случаев ЖПТ лежат органические изменения миокарда. При этой форме тахикардии нарушение гемодинамики встречается значительно чаще, чем при наджелудочковой пароксизмальной тахикардии. При ЖПТ большой частоты (свыше 220 в 1 мин) и органическом поражении миокарда, вследствие остро возникшего резкого нарушения кровообращения, развивается аритмический шок, иногда сопровождающийся потерей сознания или клинической смертью.

Этиология. ЖПТ возникают при тяжелых органических заболеваниях сердца и могут вызывать тяжелые нарушения гемодинамики или переходить в фибрилляцию желудочков. Основная причина ЖПТ – различные формы ИБС (ИМ, острая коронарная недостаточность, крупноочаговый кардиосклероз, аневризма левого желудочка). Реже возникают ЖПТ при заболеваниях сердца неишемической природы – КМП, миокардитах, ревматических и врожденных пороках сердца, ПМК.

Выделяют также особые формы ЖПТ: идиопатическую, с очагом в выносящем тракте правого желудочка, и фасцикулярную, возникающую по механизму re-entry в волокнах п. Гиса правого желудочка. Обе этих ЖПТ характеризуются сравнительно высокой эффективностью применения катетерных абляций. Редко встречается особая форма кардиомиопатии – аритмогенная дисплазия миокарда правого желудочка.

Патогенез. Наиболее частый патогенетический механизм – re-entry.

Клиника. Пароксизмы, протекающие кратковременно и с невысокой ЧСС (менее 200 в 1 мин), могут протекать без выраженных субъективных ощущений. Однако нередко ЖПТ сопровождаются тяжелыми нарушениями гемодинамики. Появляются симптомы ишемии головного мозга: головокружение, нарушение зрения, афазия, обморочные состояния, синдром Морганьи-Адамса-Стокса. Возникает симптоматика кардиогенного шока, особенно у больных с

ИМ или ХСН. Желудочковая тахикардия может провоцировать сердечную астму и отек легких.

Диагностика. ЭКГ-критерии: 1) правильный ритм частотой 100–250 ударов в 1 мин (чаще всего 120 – 180); 2) комплексы QRS уширены (шире 0,12") и имеют «желудочковый» вид (внешне не похожи на синусовые, зубец Т направлен в сторону, противоположную комплексу QRS); 3) «захваты» желудочков предсердными импульсами (самый достоверный признак ЖПТ, однако не всегда выявляемый); 4) наличие независимого ритма предсердий либо ретроградной желудочково – предсердной блокады с различным коэффициентом проведения (абсолютно патогномонично).

Следует также отметить форму «двунаправленной-веретенообразной» желудочковой пароксизмальной тахикардии, которая возникает на фоне удлиненного интервала QT на ЭКГ. Во время приступа комплексы QRS значительно расширены, а их направленность меняется через 5–20 циклов, что создает впечатление их «вращения» вокруг изоэлектрической линии. Интервалы между комплексами варьируют, а зубцы Т по отношению к комплексам направлены в противоположную сторону. Этот вид желудочковой тахикардии может часто переходить в фибрилляцию или мерцание желудочков, и поэтому носит название префибрилляторной тахикардии. Причина наиболее частая – токсическое действие ААП, острый инфаркт миокарда.

Для оценки опасности ЖТ для жизни больного рационально пользоваться классификацией Bigger (1984), в основу которой положены клинические проявления ЖТ и состояние миокарда.

	Доброкачественные	Потенциально злокачественные	Злокачественные
Проявления желудочковой эктопической активности	Экстрасистолия при отсутствии органического поражения	Желудочковые экстрасистолы, неустойчивые ПЖТ	Устойчивые ЖПТ, ТЖ, ФЖ, любые др. формы ЖЭА
Органическое поражение миокарда	Нет	Есть	Есть
Клинические проявления	Нет	Есть	Обмороки, ОЛЖН, коллапс и т.п.
Риск внезапной смерти	Низкий	Существенный	Высокий

Лечение. Купирование. Тяжелые пароксизмы купируются методом электрической кардиоверсии. Более легкие – медикаментозно. В первую очередь необходимо ввести лидокаин (тримекаин) в дозе 1–1,5 мл (2% раствор) в течение 1–2 мин, при отсутствии эффекта дозу повторить. Новокаиномид вводят в/в по 50–100 мл/мин до суммарной дозы 1 г, контролируя ЭКГ и АД.

Возможно в/в применение аймалина (до 50 мг), обзидана (до 5 мг) и ритмода-на (2 мг/кг).

Все перечисленные препараты способны понижать АД и поэтому в случаях низкого АД используют для купирования тахикардии электрический разряд дефибриллятора, что весьма эффективно.

Протекция. При склонности к рецидивированию для предупреждения новых приступов ЖПТ применяют непрерывное в/в вливание лидокаина, что особенно актуально для ЖТ на фоне ОИМ. Для этого 500 мг лидокаина необходимо развести в 500 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия, затем ввести в вену со скоростью 1–4 мг/мин. Суточная доза может достигать 3–6 г. Препаратом второго ряда является амиодарон (кордарон), при ОИМ предпочтителен в/в способ введения.

При протекции ЖТ на фоне хронической патологии предпочтительным является подбор ААП путем острого лекарственного теста с инвазивным ЭФИ, однако в силу ряда причин этот метод применяется редко и только в условиях специализированного стационара. При скрининге ААП начинают обычно с соталола в дозе 180–360 мг/сут, амиодарона (кордарона) в насыщающей дозе 800 мг/сут (иногда насыщение в/в введением до 2 г/сут при жизнеопасных ЖПТ) и поддерживающей 400 мг/сут.

Нельзя не отметить высокую эффективность катетерных аблаций при многих формах ЖПТ, поэтому пациент в обязательном порядке должен быть консультирован аритмологом.

Необходимо отметить, что частые труднокупируемые эпизоды тахикардии, возникающие на фоне органических заболеваний миокарда, являются серьезной угрозой для жизни и требуют лечения в специализированном стационаре.

Постоянная форма желудочковой тахикардии

Имеет смысл выделять тахи- и бради-зависимые формы желудочковой тахикардии. Урежение или учащение основного ритма в таких случаях приводит к исчезновению аритмии. При желудочковой тахикардии для профилактической терапии препаратами выбора являются β -адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, надолол, метопролол, соталола) и амиодарон. Альтернативой медикаментозного лечения является имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Препараты 1-го класса (флекаинид, хинидин, пропафенон, дизапирамид, прокаинамид и т. д.) при наличии ИБС для длительной антиаритмической терапии не рекомендуются. Сейчас в лечение желудочковых нарушений ритма (даже ишемического генеза) активно внедряются методы радиочастотной катетерной аблации. Однако эффективность этого метода и его значение остаются до конца не изученными.

Желудочковая тахикардия спортсменов (триггерная) – отдельный вид желудочковой тахикардии, прогностически относительно благоприятный. Для его диагностики необходимо исключение ишемической болезни сердца (коронарография, сцинтиграфия с таллием). Лечение подбирают индивидуально, в зависимости от частоты возникновения приступов. Единичный приступ такой тахикардии может больше ни разу не повториться.

1.4.3. ФИБРИЛЛЯЦИЯ И ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ (МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ)

Фибрилляция предсердий (ФП)

Фибрилляция предсердий (ФП) (мерцательная аритмия) характеризуется дезорганизацией электрических процессов в предсердиях с формированием в них от 400 до 700 импульсов в минуту, возбуждающих лишь отдельные группы мышечных волокон. Исчезают координированные систолические сокращения предсердий, а желудочковые сокращения становятся нерегулярными.

Классификация ФП Европейского общества кардиологов (1998):

- постоянная (хроническая) ФП – длительностью более 7 сут;
- упорствующая (персистирующая) ФП – менее 7, но более 2 сут;
- пароксизмальная ФП – длительностью менее 2 сут.

1-я группа: первый симптомный эпизод ФП (если бессимптомный, то впервые выявленный эпизод ФП), А – спонтанно закончившийся; В – требующий фармакологической или электрической кардиоверсии;

2-я группа: рецидивирующие атаки ФП (не леченные), А – бессимптомные; В – симптомные, менее 1 атаки в 3 мес; С – симптомные, более 1 атаки в 3 мес;

3-я группа: рецидивирующие атаки ФП (на фоне лечения), А – бессимптомные; В – симптомные, менее 1 атаки в 3 месяца; С – симптомные, более 1 атаки в 3 мес.

Классификация характеризует пациента в данный момент времени. Со временем ФП может эволюционировать. Классификация тесно привязана к тактике лечения (см. ниже).

Этиология. Наиболее частые причины МА: атеросклеротический кардиосклероз, митральный стеноз и тиреотоксикоз. При пароксизмальной форме МА выделяют несколько этиологических и патогенетических механизмов, провоцирующих приступы: вагусный, гиперadreнергический, гипокалиемический, гемодинамический (застойный). Возможно сочетание метаболических и нейрогенных патогенетических механизмов.

Патогенез. Основной механизм – формирование множества очагов micro-re-entry в миокарде предсердий. Этому способствуют перегрузка предсердий, метаболические изменения их миокарда, гипокалиемия и нейрогенные воздействия, создающие неоднородность проведения, неравномерность рефрактерности в предсердиях.

Возникающие в предсердиях множественные импульсы частично блокируются в месте возникновения, частично достигают зоны АВ узла. Но многие из них застают АВ узел в состоянии рефрактерности или имеют подпороговую величину. Лишь часть импульсов с выраженной нерегулярностью проводится через АВ соединение и активирует желудочки.

Клиника. По частоте желудочкового ритма ФП разделяется на тахи-, нормо-, брадикардический варианты. При хронической нормосистолической МА клиническая симптоматика может отсутствовать. При других вариантах МА начало приступа ощущается больными в виде сердцебиений и перебоев в работе сердца. Часто появляются жалобы на тяжесть или боли в груди, слабость, головокружение, одышку. У большинства больных с развитием аритмии появ-

ляются или прогрессируют признаки недостаточности кровообращения, уменьшается толерантность к физической нагрузке. Пароксизмы аритмии могут осложняться сердечной астмой.

При МА пульс неритмичный, наполнение пульса разное, при тахикардическом варианте часто выявляется дефицит пульса, неустойчивость АД. МА может приводить к тромбообразованию в предсердиях (чаще в ушках предсердий) и эмболиям в различные сосудистые области.

Диагностика. Определить: наличие и характеристику симптомов; клинический тип ФП (пароксизмальная, хроническая или недавно начавшаяся); дату (время) первой симптомной атаки и/или дату выявления бессимптомной ФП; частоту возникновения, длительность (самый короткий и самый длинный эпизоды), провоцирующие факторы, ЧСС во время и вне пароксизма и способ его окончания (самостоятельно или упорствует) симптомных эпизодов; наличие причинной сердечной патологии или других причин (например: употребление алкоголя, диабет или тиреотоксикоз), которые требуют лечения.

ЭКГ-критерии: 1) отсутствие зубцов Р перед каждым комплексом QRS; 2) наличие вместо зубцов Р волн f, различающихся по размеру, форме, продолжительности с частотой 400–700 в 1 мин; 3) нерегулярность желудочкового ритма (различная продолжительность интервалов R–R); 4) обычно суправентрикулярная форма QRS; 5) возможна электрическая альтернация (различия в амплитуде QRS); 6) феномен скрытого АВ проведения, характеризующийся удлинением двух или более подряд интервалов R–R, следующих за короткими интервалами R–R; 7) аберрантность комплексов QRS при большой частоте желудочкового ритма; 8) изменчивость сегментов S–T и зубцов Т (наложение на конечную часть желудочковых комплексов волн f).

По ЭКГ-критериям выделяют крупно- и мелковолновую формы ФП. Крупноволновой вариант чаще встречается при тиреотоксикозе и митральном стенозе, мелковолновой – у пожилых больных с кардиосклерозом.

Эхокардиография (М-режим и двухмерная): доказательства и тип причинной болезни сердца; размеры левого предсердия; размеры и функция левого желудочка; гипертрофия ЛЖ; внутрисердечные тромбы (слабочувствительно, лучше – чреспищеводным датчиком).

Тест оценки функции щитовидной железы (T_3 , T_4 , ТТГ, АТ к тиреоглобулину): при впервые выявленной ФП; при трудноконтролируемом ритме желудочковых ответов; при использовании амиодарона в анамнезе.

Трепетание предсердий (ТП)

ТП – это очень частая, но регулярная деятельность предсердий. Особенностью ТП является изменение соотношения предсердных и желудочковых комплексов, обуславливая различную степень проведения: 2:1, 3:1 или 4:1.

Классификация. J. Wells et al. (1979) выделили 2 типа трепетания предсердий. 1-й тип – активация предсердий с частотой 240–339 в 1 мин, одинаковая пилообразная форма волн F, легко купируется электрической стимуляцией. 2-й тип – с частотой от 340 до 430 в 1 мин, интервалы F–F изменяются, не прерывается стимуляцией.

Этиология. Причины ТП аналогичны таковым при ФП.

Патогенез. В основе ТП лежит механизм macro-re-entry, формирующий 300–400 импульсов в 1 мин.

Клиника. Клиническая картина напоминает таковую при ФП. Тромбоэмболические осложнения возникают реже, чем при ФП.

Диагностика. Алгоритм обследования аналогичен таковому при ФП.

ЭКГ-критерии: 1) отсутствие волн Р; 2) волны F вместо зубцов Р с частотой 230–400 в 1 мин; 3) волны F или непосредственно переходят одна в другую (пилообразная кривая), или отделены друг от друга изоэлектрической линией; 4) ЧСЖ обычно около 150 в 1 мин; зависит от степени АВ блокады и соответственно в 2, 3, 4 раза меньше, чем частота ТП; 5) ритм желудочков при АВ блокаде постоянной степени абсолютно правильный и продолжительности интервалов R–R различаются не более чем на 0,01 с; 6) при АВ блокаде изменяющейся степени соответственно изменяется и продолжительность интервалов R–R.

Лечение МА. Ключевые моменты в ведении больного.

- Восстановление синусового ритма: купирование пароксизма ≤ 48 часов; купирование длительно существующей ФП

- Поддержание синусового ритма (протекция)

- Контроль ЧСС при хронической ФП: при наличии СН; при отсутствии СН

- Профилактика эмболических осложнений

Купирование. Для того, чтобы не увеличивать вероятность системной кардиогенной эмболии, пароксизм ФП/ТП должен быть купирован в течение 48 часов от момента его возникновения. При большей продолжительности необходимо отработать дозу варфарина (см. ниже) с последующей эффективной антикоагулянтной терапией продолжительностью не менее 3 недель до купирования. При экстренных показаниях к купированию используется гепарин.

Медикаментозное купирование.

1. Последовательность действий при купировании пароксизма ФП

- Оценка показаний к купированию, при необходимости коррекция ВЭБ

- Оценка сократительной способности

- Оценка необходимости применения антикоагулянтов

2. Купирование пароксизма при сохраненной сократительной способности левого желудочка ($EF > 40\%$, или отсутствие признаков сердечной недостаточности):

- – новокаинамид максимально 17 мг/кг со скоростью 30–50 мг/мин или

- – кордарон в/в (150 мг за 10 минут или 900 мг 1 мг/мин первые 6 часов, затем 0,5 мг/мин 18 часов)

3. Купирование пароксизма ФП в осложненных случаях

При сниженной EF:

- – урежение ЧСС (дигоксин, кордарон)

- – купирование (кордарон)

- При синдроме WPW

- – при нормальной EF сразу купирование (новокаинамид, кордарон, пропафенон, флекаинид, соталол)

- – при сниженной ЕФ купирование кордароном

Перорально назначенные флекаинид (300 мг) или пролафенон (600 мг) могут использоваться как для купирования ФП, так и для профилактической антиаритмической терапии. Препараты 1-го класса противопоказаны при НК, низкой фракции выброса или серьезных нарушениях проводимости.

Если ФП вторична к гипертиреозу, то кардиоверсия откладывается до нормализации функции ЩЖ. ФП, осложняющая сердечную и грудную хирургию, имеет тенденцию к спонтанному прекращению, и в этот период целесообразно назначение β -блокаторов или БКК.

Электрическая кардиоверсия.

В зависимости от показаний различают:

- Экстренная кардиоверсия (нарушения системной или коронарной гемодинамики, потенциально жизнеопасные НР) – немедленно
- Срочная кардиоверсия – безуспешность попыток восстановления СР в течение 48 часов, противопоказания к введению ААП – в течение 48 часов
- Плановая – после подготовки антикоагулянтами.

Рекомендуемая начальная энергия для наружной кардиоверсии – 200 Дж (75% случаев использования такой энергии успешны для восстановления синусового ритма), а в случае неэффективности – 360 Дж. Уровень успешности наружной кардиоверсии колеблется от 65% до 90%.

Осложнения достаточно редки, но встречаются, и о них необходимо уведомлять пациента при получении согласия больного на процедуру. Основные осложнения наружной кардиоверсии: системная эмболия, желудочковые аритмии, синусовая брадикардия, гипотензия, отек легкого, элевация сегмента ST. Восстановление синусового ритма может вскрыть имеющийся CCCY или АВ блокаду, поэтому при выполнении кардиоверсии надо быть готовым к проведению временной электрокардиостимуляции.

Электрическая кардиоверсия противопоказана при интоксикации СГ (имеет смысл отсрочка минимум в 1 неделю, даже в случае обычного приема сердечных гликозидов – без интоксикации), кардиомегалии, больших размерах предсердий, гипокалиемии, острых инфекциях, частых тромбоэмболиях в анамнезе и некомпенсированной НК. Так как электрическая кардиоверсия требует общей анестезии, то любое противопоказание к общему обезболиванию является противопоказанием к электрической кардиоверсии.

Помимо наружной кардиоверсии, возможно проведение внутренней (внутрисердечной) низкоэнергетической (менее 20 Дж) кардиоверсии. Она эффективна (70–89%) при неэффективной наружной, не требует общей анестезии и вызывает меньшее число осложнений.

Купирование пароксизма ФП существующего более 48 часов проводится после назначения орального антикоагулянта варфарина с последующей эффективной терапией не менее 3 недель. Начальная доза варфарина – 2,5 мг однократно. Лабораторный контроль – определение международного нормализованного отношения (МНО) или протромбинового индекса. Требуемый уровень МНО при терапии варфарином составляет 2,5–3,0.

Протекция

Группа пациентов, подлежащих профилактическому лечению:

1-я группа: первый симптомный эпизод ФП (если бессимптомный, то впервые выявленный эпизод ФП) – длительное фармакологическое лечение не оправдано.

2-я группа: рецидивирующие атаки ФП (не леченные) – показано эпизодическое лечение для купирования ФП или замедления желудочкового ритма при приступе, как альтернатива постоянной профилактической антиаритмической терапии. Возможно, назначение блокаторов калиевых и натриевых каналов для длительной профилактики пароксизмов оправдано.

3-я группа: рецидивирующие атаки ФП (на фоне лечения) – показаны препараты, действующие на АВ проведение (дигоксин, β -блокаторы, БКК) для контроля частоты сокращения желудочков или не медикаментозные методики. Части больным имеет смысл подбор терапии (можно на фоне профилактической) для амбулаторного купирования пароксизма.

При назначении антиаритмической терапии важно помнить о проаритмогенном эффекте антиаритмиков. Так, препараты IA и 3-го классов увеличивают интервал QT и могут провоцировать пируэтную ЖТ. Препараты IC класса часто индуцируют мономорфные ЖТ.

В связи с вышеизложенным соталол и амиодарон остаются главными препаратами, использующимися для протекции при ФП.

Даже в случае рецидива соталол ограничивает частоту сокращений желудочков. Соталол можно комбинировать с дигоксином. Амиодарон назначается в случаях неэффективности всех других методов профилактики, и после оценки функции органов, которые могут пострадать от его назначения (щитовидная железа, печень, легкие и т. д.). При проведении терапии соталолом и амиодароном необходимо проводить профилактику проаритмии (см. выше).

Отдельной разновидностью ФП является синдром тахи-бради, когда одновременно с ФП присутствует СССУ. В таких случаях первоочередным является лечение СССУ. Ранняя диагностика и лечение СССУ у многих больных позволяет избежать дальнейшего появления и развития ФП. На начальных этапах развития синдрома тахи-бради при отсутствии показаний к имплантации ЭКС оправдано назначение препаратов, учащающих ЧСС. Хорошо себя зарекомендовали в такой ситуации пролонгированные дигидропиридиновые БКК.

Купирование пароксизма трепетания предсердий: гепарин 5000 ед в/в болюсно, далее 20000 ед/сутки в/в через инфузомат под контролем АЧТВ. При длительности пароксизма более 48 ч, если позволяет клиническая ситуация, фениндион 0,015–0,06 г/сут под контролем протромбинового индекса 3 нед до восстановления синусового ритма и 4 недели после. При противопоказаниях к антикоагулянтам – ацетилсалициловая кислота 100–325 мг/сут.

Если длительность пароксизма менее 48 ч, то целесообразно восстановление синусового ритма по следующим схемам:

- прокаинамид в/в медленно (под контролем АД!) 1000 мг со скоростью 5–100 мг/мин;
- пропранолон в/в медленно в 0,5 мг/кг с последующим увеличением до 1–2 мг/кг со скоростью 1 мг в 1 мин;
- хинидин 1200 мг/сут с верапамилом 120–240 мг/сут;
- дизопирамид 600–900 мг/сут;
- амиодарон в/в капельно 600–1200 мг/сут;
- ЭИТ – последовательно 200–360 Дж;
- при ТП 1-го типа может быть эффективна чреспищеводная сверхчастая стимуляция.

Если длительность пароксизма более 48 ч, то из-за высокого риска нормализационных тромбоэмболий восстановление синусового ритма следует отложить на 3 нед антикоагулянтной терапии, проводя в этот период мероприятия по урежению частоты желудочковых сокращений: дигоксин, β -адреноблокаторы (пропранолон, атенолол, надолол, метопролол, соталол), БКК (верапамил, дилтиазем), амиодарон.

В случае нарастания СН, неконтролируемой тахисистолии, коронарной недостаточности, возможно более раннее восстановление синусового ритма. При длительности пароксизма более 7 сут предпочтительнее ЭИТ.

При пароксизме трепетания предсердий на фоне WPW синдрома противопоказано (!) введение сердечных гликозидов (дигоксин), β -адреноблокаторов (пропранолон, атенолол, надолол, метопролол, соталол), Са-блокаторов (верапамил, дилтиазем).

Предупреждение рецидивов ТП и ФП. С этой целью могут использоваться хинидин, новокаинамид, СГ, β -адреноблокаторы, кордарон, изоптин, этазин и этмозин, а также другие ранее перечисленные средства. Выбор препарата и его дозы подбираются индивидуально, в каждом конкретном случае, учитывая эффективность и переносимость лекарственного средства.

Лечение постоянной формы МА сводится к контролю частоты сокращений желудочков. Последний осуществляется по данным суточного мониторирования ЭКГ: в покое ЧСЖ должна составлять от 60 до 80 имп./мин, при умеренной нагрузке – от 90 до 115 имп./мин.

С целью фармакологического контроля ЧСЖ применяют сердечные гликозиды (дигоксин и др.) – 0,125–0,75 мг в сутки; недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем); β -адреноблокаторы (пропранолон, метопролол, атенолол, ацебутолол, надолол и др.); другие препараты (пропранолон, соталол, амиодарон и др.).

Для немедикаментозного контроля ЧСЖ используют трансвенозную радиочастотную модификацию АВ проведения; трансвенозную радиочастотную абляцию АВ соединения с имплантацией ЭКС.

Немедикаментозные методы лечения ФП.

Электрокардиостимуляция показана при бради- и тахи-бради формах ФП (т.е. при СССУ и при АВ блокадах). Двухкамерная (DDD, при пароксизмальной форме ФП) или предсердная (AAI, в том числе с положением электрода в межпредсердной перегородке) стимуляция могут уменьшать частоту возникновения рецидивов. Различные виды электрокардиостимуляции (в том числе чреспищеводная) не купируют ФП.

Имплантируемый предсердный кардиовертер-дефибриллятор осуществляет разряды прямого тока с энергией J 6 Дж, в ранние сроки (почти сразу) после детекции ФП. С учетом феномена электрофизиологического ремоделирования, раннее купирование ФП не позволяет измениться рефрактерностям предсердий, что уменьшает предпосылки для частого рецидивирования и самоподдерживания ФП. Однако эффективность этого метода и его значение остаются до конца не изученными.

Хирургические методы в лечении ФП сейчас используются редко. Среди них выделяют операции хирургической изоляции предсердий, «коридор», «лабиринт». Все они направлены на разрушение множественных колец re-entry и создание единственного пути («коридора», «лабиринта») от предсердий к АВ узлу. Главный их недостаток в том, что они выполняются на «открытом» сердце (общая анестезия, аппарат искусственного кровообращения, холоддовая кардиopleгия и вытекающие из этого осложнения и последствия). При необходимости выполнения операции на «открытом» сердце (протезирование клапана или аневризмэктомия) можно параллельно выполнить операцию по поводу ФП.

Интервенционные методы в лечении ФП (трансвенозные катетерные радиочастотные абляции) в настоящее время находят все больше сторонников. Самый простой способ (широко распространенный еще 3–5 лет назад) – это деструкция АВ соединения (создание искусственной АВ блокады) и имплантация ЭКС в режиме VVI(R). При этом нарушается физиология сердца, не уменьшается эмболический риск, часто возникает зависимость от ЭКС и проявляются все недостатки VVI режима. Сейчас с целью контроля ЧСЖ все чаще выполняется модификация АВ проведения без имплантации ЭКС (то есть создается ограничение проведения предсердных импульсов на желудочки). Наиболее перспективной является трансвенозная абляция re-entry предсердий и/или очагов эктопической активности (по типу операции «лабиринт»). Такая процедура высокоэффективна, но весьма сложна технически и трудоемка.

Лечение ТП 1-го типа – радиочастотная катетерная абляция макро re-entry в правом предсердии в зоне перешейка путем нанесения линейного повреждения. Медикаментозное профилактическое лечение трепетания предсердий проводится при противопоказаниях или отказе больного от интервенционного лечения.

Лечение ТП 2-го типа проводится по аналогии с лечением ФП.

1.4.4. ФИБРИЛЛЯЦИЯ И ТРЕПЕТАНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВ

Фибрилляция желудочков (ФЖ) – форма сердечной аритмии, характеризующаяся полной асинхронностью сокращения отдельных волокон миокарда желудочков, обуславливающей утрату эффективной систолы и СВ.

Этиология. Причины ФЖ: 1) пароксизмы неустойчивой и устойчивой ЖТ; 2) двунаправленная ЖТ в результате гликозидной интоксикации; 3) двунаправленно-веретенообразная желудочковая тахикардия в сочетании с удлинением интервала Q–T; 4) желудочковые экстрасистолы высоких градаций, особенно парные с укорачивающимся интервалом сцепления; 5) пароксизмальная МА у больных с синдромом WPW.

Причины ФЖ, не связанные с предшествующими аритмиями: 1) острая коронарная недостаточность; 2) ИМ; 3) выраженная кардиомегалия с СН; 4) полная АВ блокада; 5) выраженные нарушения реполяризации в результате нарушения метаболизма (гипокалиемия, накопление внутриклеточного кальция, дигиталисная интоксикация, воздействие катехоламинов и т.д.); 6) физические воздействия (травма, электрический ток и т. д.).

Патогенез. Развитие ФЖ связано с возникновением множества петель micro-re-entry в миокарде желудочков. ТЖ характеризуется формированием re-entry со сравнительно большой длиной петли.

Клиника. ФЖ означает остановку кровообращения и равносильна смерти, если не проводить кардиореанимационные мероприятия.

ЭКГ-критерии. ФЖ характеризуется волнами различной формы и амплитуды с частотой в пределах 400–600 в 1 мин. ТЖ проявляется синусоидальными осцилляциями с частотой до 300 в 1 мин. Фибрилляция и трепетание желудочков заканчивается асистолией.

Лечение. ФЖ и ТЖ относятся к состояниям, требующим реанимационных мероприятий.

– При ФЖ и невозможности немедленной дефибрилляции нанести удар кулаком в прекардиальную область и начать сердечно-легочную реанимацию (СЛР);

– закрытый массаж сердца с частотой 90 в 1 мин и ИВЛ любым доступным способом (массаж и дыхание при работе вдвоем – 5:1, а одним врачом – 15:2). Ингаляции 100% кислорода. Интубация трахеи (не дольше 30 с, не прерывать СЛР более чем на 30 с);

– катетеризация центральной или периферической вены;

– адреналин по 1 мг каждые 3–5 мин проведения СЛР;

– дефибрилляция последовательно с нарастающей мощностью – 200, а затем 360 Дж;

– массаж сердца и ИВЛ 1 мин, дефибрилляция 360 Дж и последовательное введение в/в лидокаина 1,5 мг/кг, затем повторно лидокаин; прокаинамид 1 г, пропафенон 280 мг;

– мониторировать жизненно важные функции.

1.4.5. СИНДРОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА

Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW-синдром) – синдром преждевременного возбуждения желудочков.

Этиология. Выявляется анатомическая основа данного синдрома – дополнительные пути проведения между предсердиями и желудочками.

Патогенез и ЭКГ-критерии. При синдроме WPW волна возбуждения, проведенная из предсердий к желудочкам по дополнительному пучку Кента, медленно распространяется необычным путем по базальной части желудочка. Это способствует появлению дополнительной волны возбуждения (дельта-волны). В зависимости от локализации дополнительного пучка Кента дельта-волна в одних отведениях ЭКГ может быть направлена вверх, в других – вниз. QRS комплекс вследствие наличия двух волн возбуждения (дополнительной и основной) деформируется и уширяется до 0,11–0,15 с. Как обязательный признак WPW-синдрома может появляться нарушение реполяризации желудочков. Изменение длительности PQ относят к нарушению проведения со стороны предсердий к желудочкам. Ускорение проведения сопровождается укорочением интервалом PQ меньше 0,11 с и может оцениваться как ускорение АВ проведения, имеющее место при синдроме WPW.

Эпидемиология. Синдром WPW встречается во всех возрастных группах, от новорожденных до стариков, – в 1–30 случаях на 10 000 ЭКГ, или в 0,04–0,31% – у детей и в 0,15% – у взрослых. Преобладают случаи у молодых людей и заметно реже они регистрируются у лиц старше 50 лет. У мужчин синдром WPW наблюдается чаще, чем у женщин: на долю первых приходится 60–70% наблюдений.

Большинство из этих молодых людей не имеет каких-либо приобретенных заболеваний сердца (правда, позже они могут появиться). Однако нередки сочетания синдрома WPW с другими сердечными аномалиями: дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок, тетрадой Фалло, синдромами Марфана, Элерса-Данло, ПМК, синдромом ранней реполяризации желудочков.

Классификация. При манифестирующем синдроме WPW по ЭКГ принято выделять 4 его типа по направлению дельта-волны (табл. 8).

Таблица 8. Типы синдрома WPW

Тип WPW синдрома	Отведения ЭКГ			
	I	III	V ₁	V ₆
A	-	+	+	+
B	+	-	-	+
AB	+	-	+	+
C	- (0)	+	+	- (0)

Принято считать, что при типе А расположение пучка Кента парасептальное или заднебазальное, при В – правостороннее, при АВ также правостороннее (заднебазальное), при типе С – левостороннее. Однако такая диагностика не точна и не имеет большого практического значения.

Клинические особенности и диагностика. Предвозбуждение желудочков само по себе не оказывает заметного влияния на кардиогемодинамику, т.е. на

величины ФВ, УО, МО. Однако синдром WPW может быть источником нарушений ритма, приводящих к расстройствам гемодинамики и даже к гибели больных. Весьма неблагоприятным считается появление у больных такого нарушения ритма, как ФП (ТП), а также перерождение АВ реципрокной (орто- и антидромной) тахикардии в ФП.

Надо учитывать, что степень предвозбуждения желудочка в период синусового ритма не имеет отношения к вероятности возникновения частых желудочковых ответов при ФП (ТП). Разработаны фармакологические пробы, позволяющие выявлять группу больных высокого риска, т.е. тех, у которых антероградный эффективный рефрактерный период (ЭРП) добавочного пути короче 270 мс. Одна из них – проба с аймалином. Во время синусового ритма больному в/в вводят за 3 мин 50 мг препарата. Исчезновение дельта-волны указывает на блокаду дополнительного пути, ЭРП которого >270 мс. У больных с ЭРП <270 мс аймалин редко блокирует антероградное проведение по дополнительным путям. Другая проба предусматривает в/в введение за 5 мин 10 мг/кг новокаинамида. Оценка результатов такая же, как при пробе с аймалином. На отсутствие короткого антероградного ЭРП в дополнительных путях указывают и такие признаки, как интритирующий характер предвозбуждения и исчезновение предвозбуждения желудочков во время физической нагрузки.

Прогноз и лечение. Вполне благоприятный прогноз у больных с синдромом WPW резко ухудшается при возникновении ФП (ТП). Отрицательное влияние оказывают и сочетанные с предвозбуждением желудочка врожденные и приобретенные заболевания сердца. Основной механизм смерти – ФЖ, вызванная частым поступлением к желудочкам волн ФП (ТП). Опасным является назначение больным с синдромом WPW сердечных гликозидов и других препаратов, способных удлинить ЭРП в АВ узле и замедлить в нем проводимость. Разрушение дополнительных путей способствует само по себе (в части случаев) прекращению ФП (ТП). Лекарственное лечение во время ФП может быть методом выбора, если препарат способен удлинить наиболее короткий при предвозбуждении интервал R–R до величины >250 мс (флекаинид, этацин и др.).

1.4.6. СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА (СССУ)

Внешние факторы, замедляющие функцию синусового узла (СУ): парасимпатическое влияние (вегетативная дисфункция СУ); эндокринное влияние (гипотиреоз); изменения артерии СУ (атеросклероз); гипотермия; медикаменты (цианиды, фенобарбитал, сердечные гликозиды, верапамил, дилтиазем, амиодарон, пропafenон, алидинин, β-адреноблокаторы).

СССУ – это описательный термин, введенный Lown (1966) для обозначения совокупности признаков, симптомов и ЭКГ-изменений, определяющих нарушение функции СУ в клинических условиях.

Этиология. В основе СССУ – дегенеративные изменения в СУ и синоатриальной области, что может иметь место при разнообразных органических поражениях миокарда (кардиосклероз, миокардиты, КМП и т.д.). При этом в СУ уменьшается число пейсмекерных клеток и развивается фиброз.

Патогенез. В результате угнетения пейсмекерной активности СУ активируется автоматизм латентных водителей ритма. Нарушение электрофизиологических свойств предсердий обуславливает возникновение вторичных аритмий в виде пароксизмальных суправентрикулярных нарушений ритма.

Клиника. Ведущая симптоматика обусловлена явлениями дисциркуляторной энцефалопатии на фоне замедления сердечного ритма. Синдром характеризуется обмороками или другими проявлениями мозговой дисфункции (слабость, головокружение, расстройство сна и т.п.), сопровождающимися синусовой брадикардией, остановкой СУ (синус-арест), синоатриальной блокадой, чередованием брадиаритмии и тахиаритмии (синдром тахи-бради), повышенной чувствительностью каротидного синуса. В тяжелых случаях в результате длительной асистолии возникают приступы Морганьи–Адамса–Стокса (МАС) – критическое урежение ритма, вызывающее расстройства церебральной гемодинамики.

Диагностика. ЭКГ - варианты СССУ: 1) постоянная или эпизодическая (>50 в 1 мин) синусовая брадикардия; 2) остановка синусового узла; 3) СА блокада; 4) чередование синусовой брадикардии с ФП, ТП или предсердной тахикардией; 5) медленное восстановление синусового ритма после ЭИТ, ЭКС или спонтанного прекращения наджелудочковой тахикардии (время восстановления функции СУ больше 1400 мс).

Для определения тактики лечения необходимо проведение *дифференциального диагноза* между СССУ и вегетативной дисфункцией СУ. Основным критерием является результат пробы с атропином или пробы с медикаментозной денервацией сердца.

Проба с атропином проводится на фоне снятия ЭКГ или проведения суточного мониторирования ЭКГ. Больному вводится в/в (или п/к) раствор атропина сульфата в дозе 0,025 мг/кг массы тела больного. Прирост ЧСС после введения атропина и исчезновение клинических симптомов говорят в пользу вегетативной дисфункции СУ.

Более достоверна проба с медикаментозной денервацией сердца (полной вегетативной блокадой) в ходе чреспищеводного (или внутрисердечного) ЭФИ. Исходно больному определяют время восстановления СУ (ВВФСУ) и скорректированное ВВФСУ. Далее в/в вводят последовательно растворы пропранолола в расчете 0,2 мг/кг массы тела больного и атропина сульфата в расчете 0,04 мг/кг массы тела больного, после чего вновь определяют время восстановления синусового узла. Если после медикаментозной денервации сердца ВВФСУ (интервал от последнего электрического стимула до первого собственного зубца Р) более 1500 мс или КВВФСУ (разность между значением ВВФСУ и средней продолжительностью исходного кардиоцикла) более 525 мс, то у больного подтверждается

СССУ. Если указанные величины меньше приведенных значений, то имеет место вегетативная дисфункция СУ.

Лечение СССУ состоит в имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). В настоящее время показания к имплантации ЭКС разделены на три группы: А – имплантация необходима, В – имплантация желательна, С – имплантация нежелательна. Больные с наличием СССУ попадают в группу В, а если у больного присутствует клиника (синдром МАС), то он попадает в группу показаний к имплантации А. До постановки ЭКС необходимо оценить состояние АВ проведения у больного (чреспищеводное электрофизиологическое исследование). Наличие нарушенного АВ проведения говорит о необходимости имплантации двухкамерной системы стимуляции. При сохраненном АВ проведении проводят стимуляцию предсердий. Имплантация однокамерных ЭКС со стимуляцией желудочков при синдроме слабости синусового узла не желательна. Предпочтительными являются имплантация физиологических ЭКС (частотно-адаптивных, т.е. увеличивающих ЧСС при физической активности) с биполярными внутрисердечными электродами. В случае синдрома тахи-бради предсердный электрод целесообразно устанавливать в межпредсердную перегородку (для профилактики пароксизмов тахикардии) и в ходе программирования устанавливать несколько большую частоту стимуляции (75–80 в 1 мин).

Вегетативная дисфункция СУ хорошо лечится холинолитиками. Наиболее часто для ее лечения применяют препараты красавки (беллатаминал, бесалол, бекарбон, беллоид).

1.4.7. АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ БЛОКАДЫ

Атриовентрикулярная (АВ) блокада – замедление или прекращение проведения импульсов от предсердий к желудочкам.

Этиология. Этиологические факторы АВ блокад многочисленны, причем разные причины определяют уровень и глубину блокирования проведения. В связи с этим этиологию АВ блокад удобнее рассмотреть при их характеристике. В общем плане причинные факторы могут быть разделены на функциональные и органические.

Клинико-электрокардиографическая характеристика. АВ блокада I степени – замедление проведения импульса от синусо-предсердного на предсердно-желудочковый узел, проявляющееся только на ЭКГ. Функциональные АВ блокады развиваются при повышении тонуса парасимпатической нервной системы, органические – при ревмокардите, кардиосклерозе, ИБС, микседеме, ДЗСТ. АВ блокада I степени может развиваться вследствие лекарственных воздействий (адреноблокаторы, СГ, БКК). На ЭКГ: удлинение интервала PQ более 0,20 с; каждому зубцу Р соответствует комплекс QRS; при проксимальной блокаде – неуширенный комплекс QRS; при дистальной блокаде – уширение комплекса QRS > 0,12 с.

Клинически АВ блокада I степени себя не проявляет, но может иметь определенное прогностическое значение.

АВ блокада II степени – замедление проведения импульса от синусо-предсердного на предсердно-желудочковый узел с блокированием части импульсов из предсердий на пути к желудочкам, что проявляется выпадением части желудочковых комплексов и регистрацией на ЭКГ непроведенных (свободных) зубцов Р. Делится на два типа.

Причины АВ блокад типа Мобитц I: лекарственные воздействия (СГ, β -адреноблокаторы, БКК), ревматизм, миокардит. АВ блокады типа Мобитц II: органические поражения сердца. Клинически АВ блокады II степени проявляются синусовой брадикардией. При далеко зашедших блокадах могут иметь место приступы МАС.

ЭКГ-критерии. Тип Мобитц I характеризуется периодикой Самойлова–Венкебаха – прогрессирующим удлинением интервала PQ с последующим выпадением желудочкового комплекса. Тип Мобитц II – интервал PQ остается постоянным, но периодически выпадает желудочковый комплекс. Комплексы QRS нормальные или расширенные.

АВ блокада III степени (полная поперечная блокада) – полное прекращение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам. Предсердия и желудочки возбуждаются и сокращаются независимо друг от друга. Полная АВ блокада может быть острой, преходящей и хронической. Острая – возникает у больных в первые сутки ИМ. Наиболее частые причины хронической полной АВ узловой блокады – тяжелые поражения миокарда (миокардиты, ИМ) и их исходы (кардиосклероз). Желудочковая брадисистолия при полной АВ блокаде на фоне тяжелого поражения миокарда сопровождается развитием ХСН, ухудшением коронарного и мозгового кровообращения. Наиболее тяжелое проявление недостаточности кровоснабжения головного мозга – синдром МАС с внезапной потерей сознания в результате длительной (более 10 с) асистолии.

На ЭКГ: два независимых ритма – более частый ритм предсердий (интервалы P–P) и более редкий ритм желудочков (интервалы R–R). Неодинаковы интервалы P–Q.

Лечение остро возникших АВ блокад во многом зависит от характера вызвавшего их патологического состояния. Лечение миокардита, ИМ способствуют восстановлению АВ проведения. Узловые вагусные АВ блокады устраняются в/в введением атропина сульфата (1 мл 1% раствора). Могут быть использованы изадрин (5 мг под язык через 2–4 ч), алопуент (0,5–1 мл 0,05% раствора в 10 мл физиологического раствора в/в медленно). АВ блокады, вызванные дигиталисной интоксикацией, требуют немедленной отмены СГ. Глубокие острые нарушения АВ проведения являются показанием к временной эндокардиальной ЭКС.

При хронических полных АВ блокадах, протекающих с синдромом МАС или с СН, показана постоянная ЭКС. В случае необходимости на фоне постоянной ЭКС могут назначаться СГ и антиаритмические препараты.

1.5. ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА

Поражения миокарда, разнообразные по причинам и характеру, встречаются довольно часто. Выделяют миокардиты, миокардиодистрофии и кардиомиопатии. В эту группу не включаются поражения миокарда, обусловленные системной легочной гипертензией, АГ, ИБС, ревматизмом и врожденными пороками сердца.

По МКБ 10: I40 Острый миокардит; I41 Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках; I42 Кардиомиопатия; I43 Кардиомиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Классификация болезней миокарда [ВОЗ, 1980]

I. Кардиомиопатии: а) дилатационная; б) гипертрофическая; в) рестриктивная.

II. Специфические заболевания миокарда:

1) инфекционные заболевания миокарда (миокардит вирусный, риккетсиозный, бактериальный, грибковый, протозойный);

2) метаболические заболевания миокарда – эндокринные (гипертиреоз, гипотиреоз, адренокортикальная недостаточность, феохромоцитома, акромегалия); семейные болезни «накопления» и инфильтрации (гемохроматоз, болезнь нарушения накопления гликогена и др.); «дефицитные» состояния (нарушения обмена калия, магния, анемия, бери-бери, нарушения питания и др.); амилоидоз;

3) системные заболевания а) ДЗСТ (СКВ, ССД, дерматомиозит), РА, УП; б) инфильтрации и гранулемы (лейкозы);

4) наследственно-семейные заболевания – мышечные дистрофии и нейромышечные заболевания;

5) аллергические и токсические поражения миокарда (лекарственными препаратами, алкоголем, радиацией).

III. Неклассифицируемые заболевания миокарда: заболевания, не вошедшие в вышеприведенные группы (миокардит Фидлера и др.).

1.5.1. МИОКАРДИТЫ

Миокардит – очаговое или диффузное воспаление миокарда. Общие сведения о частоте миокардитов неточные; среди лиц, заболевших вирусной инфекцией, миокардиты диагностируют у 6–10% больных.

Эпидемиология. Абсолютная частота миокардитов неизвестна, поэтому можно ориентироваться лишь на частоту их выявления при различных заболеваниях. Например, при дифтерии миокардит встречается в 20–30% случаев, летальность у таких больных достигает 60%. Весьма часто поражения миокарда различной степени тяжести встречаются при коллагинозах. Сообщалось о поражении сердца при СКВ – до 8% случаев, при РА – 4–30% случаев (чаще у женщин). У ВИЧ-инфицированных лиц поражение миокарда встречается довольно часто – в 20–50% случаев, и бывает проявлением саркомы Капоши, сопутствующих грибковых и бактериальных инфекций.

Этиология. Вирусные миокардиты встречаются чаще других, наибольшей кардиотропностью обладает вирус Коксаки (выявляется у 30–50% заболевших миокардитом). Миокардиты могут вызываться также вирусом гриппа, ЕСНО, полиомиелита, кори и др.

На фоне обычного ОРЗ с ринитом, фарингитом или трахеобронхитом возникают виремия и очаги вторичного размножения вирусов, в частности, в кардиомиоцитах. Система фагоцитоза, клеточный, гуморальный иммунитет направлены на элиминацию вируса, и в большинстве случаев через 10–14 дней вирусы в миокарде не обнаруживаются, а очаги некроза постепенно замещаются соединительной тканью. Однако при измененной реактивности организма титр антикардиальных АТ, перекрестно реагирующих как с зараженными кардиомиоцитами, так и со здоровыми клетками, растет, что клинически проявляется хронизацией процесса.

Патогенез. Инфекционные агенты могут вызывать повреждение кардиомиоцитов одним или более из 4 механизмов:

1. Прямое кардиоцитолитическое действие вследствие миокардиальной инвазии и репликации возбудителя.
2. Клеточное повреждение циркулирующими токсинами при системной инфекции.
3. Неспецифическое клеточное повреждение вследствие генерализованного воспаления.
4. Клеточное повреждение вследствие продукции специфическими клетками или гуморальной иммунной системой факторов в ответ на воздействующий агент или вызванный неоантигенами.

Последний механизм, запущенный антигеном, как иницирующим агентом, в дальнейшем поддерживается вновь вырабатываемыми аутоантигенами или антигенами миоцитов, которые гомологичны иницирующим антигенам. Это является основой для продолжающейся иммунной стимуляции повреждения. Вероятно, что описанный механизм является обычным вариантом повреждения миокарда, а его активность сохраняется долгое время после «инактивации» иницирующего агента. По-видимому, именно таким путем развиваются вирусные миокардиты.

Относительно редким вариантом заболевания является гигантоклеточный миокардит, который развивается преимущественно у людей молодого и среднего возраста, быстро прогрессирует и заканчивается, как правило, летально. Считают, что гигантоклеточный миокардит – аутоиммунное заболевание, вызванное нарушением функции Т-лимфоцитов. Сообщалось о случаях гигантоклеточного миокардита при тимоме, СКВ, тиреотоксикозе. Предполагалась его связь с туберкулезом, саркоидозом и сифилисом, однако эти гипотезы остаются неподтвержденными. Точная диагностика гигантоклеточного миокардита возможна только при морфологическом исследовании миокарда.

Клиническая картина. Заболеванию часто предшествует ОРЗ. В сроки от 2–7 дней до 4 нед (в 85% случаев – не более 2 нед) после инфекции миокардит может проявиться болью в грудной клетке неспецифического характера, застоем (по малому или обоим кругам кровообращения), аритмией. При физикальном исследовании обычно обнаруживают тахикардию, непропорциональную тяжести лихорадки, приглушенность I сердечного тона, систолический шум на верхушке сердца (диастолические шумы при миокардите встречаются редко) и артериальную гипотонию. В тяжелых случаях заметны обычные признаки СН – периферические отеки, кардиомегалия, асцит, застойные хрипы в легких и т.д. Хотя при миокардите физикальный осмотр редко позволяет выявить специфические признаки, в отдельных случаях удается заподозрить определенную инфекцию. Например, при инфицировании вирусом Коксаки

В нередко выявляют сопутствующие плевродинию (боль при раздражении плевры), лимфаденопатию, спленомегалию и орхит. В то же время детальное физикальное исследование может оказать существенную помощь в выявлении основного заболевания, в рамках которого развился миокардит (особенно коллагенозов и кожных проявлений аллергических реакций).

Диагностика. Согласно заключению Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, к *большим критериям* миокардита относятся перенесенная инфекция и появление в течение последующих 10 дней СН, кардиогенного шока, синдрома МАС, патологических изменений на ЭКГ, повышение активности миокардиальных ферментов. К *малым критериям* относятся лабораторные подтверждения перенесенного вирусного заболевания, тахикардия, ослабление I тона, ритм галопа, а также результаты субэндомиокардиальной биопсии. Сочетание двух больших критериев или одного большого и двух малых делают диагноз достоверным.

Аллергические и токсико-аллергические миокардиты могут возникнуть в результате воздействия разнообразных лекарств и токсичных веществ. Рубомицин и другие цитостатики, эметин (применяется при амёбной дизентерии), катехоламины могут вызвать патологическую картину воспаления и некроз с картиной СН, аритмией. Гиперчувствительные реакции на сульфаниламиды, пенициллин, ацетилсалициловую кислоту и многие другие лекарства могут привести к кардиальной дисфункции. Радиация может вызвать реакцию воспаления миокарда, обычно вместе с перикардитом.

Антитела к миокарду (антисарколеммальные, антифибриллярные, антимиохондриальные, антинуклеарные и др.) нередко обнаруживаются в определенных фазы течения миокардита, но не всегда появление антимиеокардиальных антител свидетельствует об иммунопатологическом воспалении, т.к. оно может быть следствием, а не причиной первичного повреждения миокарда. В то же время такой характер воспаления подтверждается в части случаев неревматических миокардитов морфологическими изменениями в миокарде и результатами специальных исследований. С помощью иммуногистологических методов при миокардите нередко выявляют антитела, которые *in vitro* фиксируются на мембранах изолированных клеток предсердий (реже на внеклеточном матриксе); в ряде случаев определяют в повышенных титрах антисарколеммальные антитела класса IgM, участие которых в патогенезе миокардита подтверждается их фиксацией в соединении с комплементом на биоптатах миокарда. На фоне иммунодефицита и при иммунопатологическом воспалении формируются различные варианты затяжного, подострого и хронического течения миокардита.

Инструментальные и лабораторные исследования

На ЭКГ, помимо тахикардии, весьма часто обнаруживают различные нарушения ритма и проводимости, а также неспецифические изменения сегмента ST и зубца T. Различные изменения ЭКГ часто выявляются при миокардите и служат обычно для подтверждения диагноза. При УЗИ сердца иногда обнаруживают нарушение систолической и диастолической функции желудочков различной тяжести, а в редких случаях можно обнаружить и нарушение локальной сократимос-

ти. В целом, ценность эхокардиографии при подозрении на миокардит состоит, главным образом, в исключении других возможных причин ухудшения состояния больного.

Выделить возбудитель миокардита (особенно вирусного) удается крайне редко. Предполагалось, что диагностически значимым будет повышение титра вирус-нейтрализующих антител в плазме в 4 и более раза, однако клиническая значимость этого метода пока не доказана. Кроме того, воспалительные и некротические изменения миокарда выявляют с помощью сцинтиграфии с ^{67}Ga и антимиозиновых антител, меченных ^{111}In . Аналогичными возможностями обладает магнитно-резонансно-томографическое исследование сердца. Однако ценность данных методов для клинической практики также трудно считать доказанной.

Доказательством мионекроза может быть повышение в плазме активности креатинфосфокиназы и концентрации тропонина I. Чувствительность в диагностике миокардита недавно предложенного определения уровня сердечного тропонина I достигает 34%, специфичность – 89%, положительная диагностическая значимость – 82%.

Развитие методов катетеризации сердца и трансвенозной эндомикардиальной биопсии сделали возможной прижизненную диагностику миокардита. Однако, несмотря на техническую простоту метода (в современных условиях биопсию миокарда можно повторять неоднократно), в интерпретации результатов имеется немало сложностей. Только в 1986 г. были согласованы рекомендации гистологической диагностики миокардита, получившие название «Далласские критерии» (табл. 9).

Таблица 9. Далласские критерии гистологической диагностики миокардита

Диагноз	Критерии
Определенный миокардит	Воспалительная инфильтрация миокарда с некрозом и/или дегенерацией прилегающих миоцитов, не характерная для ишемических изменений при ИБС
Вероятный миокардит	Воспалительные инфильтраты достаточно редки, либо кардиомиоциты инфильтрированы лейкоцитами. Миокардит не может быть диагностирован из-за отсутствия воспаления
Нет миокардита	Нормальный миокард или патологические изменения ткани невоспалительной природы

При миокардитах данные гистологического исследования миокарда обычно малоспецифичны, за исключением случаев гигантоклеточного миокардита, некоторых гранулематозных и паразитарных поражений сердца. Обычно удается выявить воспалительную инфильтрацию миокарда различными клетками. Считают, что при бактериальных миокардитах в составе инфильтрата преобладают полиморфноядерные нейтрофилы, при аутоимунных поражениях – эозинофилы, при вирусных – лимфоциты. Помимо инфильтрации, в ходе гистологичес-

кого исследования иногда удается выявить признаки дистрофии и даже участки некроза кардиомиоцитов.

Течение миокардитов [43]. Бессимптомные вирусные миокардиты обычно заканчиваются полным выздоровлением или трансформируются в кардиомиопатию, нередко после длительного латентного периода (рис. 4). Однако доказанность безусловного влияния перенесенного вирусного миокардита и наблюдающихся в дальнейшем иммунологических изменений на патогенез дилатационной (воспалительной) кардиомиопатии нельзя считать абсолютной.

Острые миокардиты, как правило, протекают благоприятно и заканчиваются полным выздоровлением даже без лечения, хотя известны случаи летальных исходов. Появление симптомов выраженной СН при остром миокардите не обязательно указывает на неблагоприятный исход или означает переход в хроническую фазу. В большинстве таких случаев лабораторные, ультразвуковые и гистологические показатели нормализуются в течение месяца. Вместе с тем, исходом может быть прогрессирующая дилатация полостей сердца с развитием ХСН, что и определяет дальнейший прогноз выживаемости и трудоспособности.

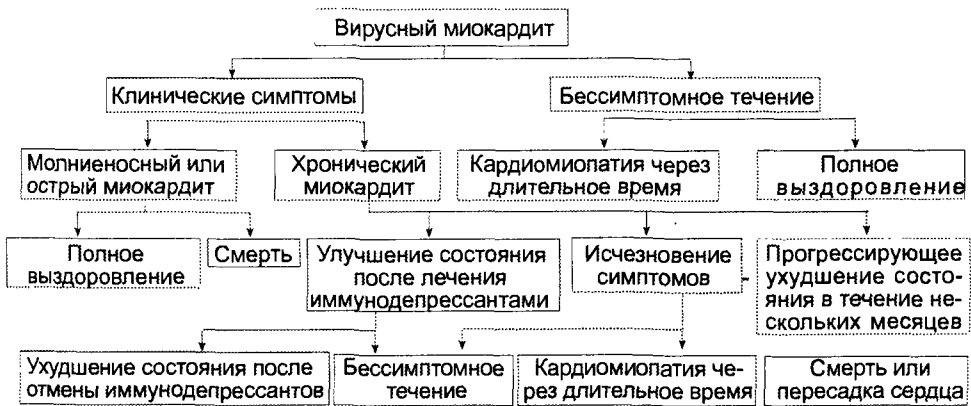


Рис.4. Течение вирусных миокардитов (схема)

Результаты нескольких небольших работ указывают, что через несколько лет после острого миокардита выраженные симптомы поражения сердца (в основном, сердечная недостаточность) имелись у 15% больных, что, впрочем, может быть даже завышено по сравнению с общей популяцией.

Лечение. Острый миокардит, сопутствующий вирусным инфекциям, зачастую протекает малосимптомно, не диагностируется и имеет благоприятный прогноз даже при обычной неспецифической поддерживающей и общеукрепляющей терапии (постельный режим с постепенной активизацией, дезинтоксикационная и общеукрепляющая терапия, витамины, антигистаминные средства). После периода постельного режима физические нагрузки ограничивают

до исчезновения клинических симптомов заболевания, нормализации размеров сердца и показателей его функции. Антибиотики, как правило, существенной роли в лечении миокардитов небактериального происхождения не играют, а при аллергических реакциях и аутоиммунных нарушениях их применение бывает небезопасным.

Недостаточность кровообращения лечат по общеизвестным правилам (ингибиторы АПФ, диуретики, β -адреноблокаторы и антагонисты альдостерона по показаниям). СГ при миокардитах следует назначать очень осторожно, поскольку в острой стадии заболевания их передозировка наступает быстрее, а побочные эффекты гораздо более выражены – даже при использовании небольших доз. В тех случаях, когда необходима профилактика тромбоэмболий, назначают прямые (лучше – низкомолекулярные гепарины) и непрямые антикоагулянты. Однако прежде следует убедиться в отсутствии сопутствующих инфекционного эндокардита и перикардита. При нарушениях ритма сердца показано применение антиаритмических препаратов.

Вопреки вполне обоснованным ожиданиям (механизмы развития болезни, экспериментальные данные и клинические наблюдения), убедительных доказательств благоприятного влияния на исход миокардитов противовирусных и нестероидных противовоспалительных средств, а также иммунодепрессантов не получено.

Считается, что кортикостероиды следует применять только при наличии активности воспалительного процесса и явной неэффективности мероприятий по лечению сердечной недостаточности, иногда вместе с иммунодепрессантами (азатиоприном и циклоспорином А). В то же время следует помнить, что имеющиеся данные об эффективности иммунодепрессантов при миокардитах малоубедительны, поскольку уменьшение морфологических признаков воспаления далеко не всегда сопровождается улучшением клинического состояния и прогностически важных показателей. В частности, американским исследователям не удалось продемонстрировать преимущества комбинации преднизолона с циклоспорином перед плацебо в ходе лечения миокардитов (исследование American Myocarditis Treatment Trial). Тем не менее, в последнее время появляются данные о перспективности применения иммунодепрессантов при гигантоклеточном миокардите и поражении миокарда при СПИДе. Если медикаментозное лечение не позволяет предотвратить нарастание сердечной недостаточности, средством выбора остается трансплантация сердца.

В тех случаях, когда удастся выявить причину миокардита, наряду с симптоматической и общеукрепляющей терапией назначают этиотропное лечение (табл.10, 11).

Надежды в лечении миокардитов связаны с разработкой новых средств с противовирусными и иммунодепрессантными свойствами. В настоящее время проводится сравнительное рандомизированное исследование лечения миокардита муромонабом-CD3, циклоспорином А и глюкокортикостероидами. Кроме того, исследуется эффективность стимуляторов синтеза интерферона.

Таблица 10. Лечение миокардитов, вызванных инфекционными возбудителями

Этиология	Лечение
Вирусы	
Энтеровирусы; вирусы Коксаки А и В ЕСНО-вирусы, вирус полиомиелита	Специфическое лечение не разработано Поддерживающая и симптоматическая терапия
Вирус эпидемического паротита, кори, краснухи	Поддерживающая и симптоматическая терапия
Вирус гриппа А и В	Ремантадин: 100 мг внутрь 2 раза в сут в течение 7 сут Назначают не позднее 48 ч с момента появления симптомов
Вирус лихорадки Денге	Поддерживающая и симптоматическая терапия
Вирус Varicella, zoster, вирус простого герпеса. Вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус	Ацикловир 5–10 мг/кг в/в инфузии каждые 8 ч Ганцикловир: 5 мг/кг в/в инфузии каждые 12 ч (при цитомегаловирусной инфекции)
ВИЧ-инфекция	Зидовудин: 200 мг внутрь 3 раза в сут. Примечание: Зидовудин сам по себе может вызвать миокардит
Микроорганизмы, бактерии и грибы	
Mycoplasma pneumoniae	Эритромицин: 0,5–1,0 в/в инфузии каждые 6 ч
Хламидии	Доксициклин 100 мг в/в инфузии каждые 12 ч
Риккетсии	Доксициклин 100 мг в/в инфузии каждые 12 ч
Staphylococcus aureus	Дл определения чувствительности к антибиотикам – ванкомицин
Грибы	Амфотерицин В: 0,3 мг/кг/сут + фторцитозин: 100–150 мг/кг/сут в 4 приема
Простейшие и гельминты	
Trypanosoma cruzi	Специфическое лечение не разработано. Поддерживающая и симптоматическая терапия
Trychinella spiralis	Мубундазол. В тяжелых случаях – кортикостероиды
Токсоплазмоз	Пириметамин: 100 мг/кг/сут внутрь, затем 25–50 мг/сут внутрь + сульфазин 1–2 г внутрь 3 раза в сутки – в течение 4–6 нед. Фолиевая кислота 10 мг/сут для профилактики угнетения гемопоэза.

Таблица 11. Лечение миокардитов при системных, аллергических и других заболеваниях.

Заболевание	Лечение
Системные заболевания	
Ревматическая лихорадка	Салицилаты, в тяжелых случаях – ГКС
Системная красная волчанка	НПВП. В тяжелых случаях – ГКС, при их неэффективности – иммунодепрессанты
Ревматоидный артрит	НПВП. В тяжелых случаях – ГКС, при их неэффективности – иммунодепрессанты
Эндокринные заболевания	
Тиреотоксикоз	Антитиреоидные препараты. При необходимости – хирургическое лечение основного заболевания.

Заболевание	Лечение
Феохромоцитома	α -адреноблокаторы. При необходимости – хирургическое лечение основного заболевания.
Аллергические реакции (сульфаниламиды, метилдопа, антибиотики, укусы насекомых).	Устранение действия аллергена. При необходимости – антигистаминные препараты.
Токсическое действие лекарственных, наркотических и других средств (алкоголь, кокаин, фторурацил, циклофосфамид, доксорубин, стрептомицин, ацетилсалициловая кислота)	Устранение действия провоцирующих факторов
Другие заболевания	
Болезнь Kawasaki	Салицилаты, в/в иммуноглобулин
Гигантоклеточный миокардит	Специфическое лечение не разработано. Поддерживающая и симптоматическая терапия
Лучевой миокардит	Специфическое лечение не разработано. Поддерживающая и симптоматическая терапия. В тяжелых случаях – ГКС
Отторжение трансплантата	Высокие дозы ГКС в/в или внутрь. В тяжелых случаях при неэффективности ГКС – антилимфоцитарный иммуноглобулин и/или моноклональные антитела ОКТ3 (муромонаб)

1.5.1.1. МИОКАРДИТ АБРАМОВА-ФИДЛЕРА

Выделен в самостоятельную нозологическую форму в связи с особенно тяжелым клиническим течением. До настоящего времени миокардит Абрамова–Фидлера называют идиопатическим, хотя сформировались два представления об его этиологии. Одно из них по существу отрицает нозологичность этой формы патологии, признавая ее вариантом тяжелого течения миокардита разной этиологии с аллергическим (аутоаллергическим) механизмом развития, причем в иницировании аллергии немалое значение придается лекарственным воздействиям. Согласно другому представлению, аутоиммунным механизмам в ряде случаев также отводится ведущая роль в поддержании воспаления и его хронизации, но само возникновение миокардита связывается с вирусной инфекцией. Последняя гипотеза находит все большее признание и в немалой степени подтверждается статистическими данными: в общей популяции частота выявления хронического идиопатического миокардита составляет 0,005%, а у больных, перенесших острый вирусный миокардит, он обнаруживается в 4–9% случаев, то есть в 800–1800 раз чаще. Само воспаление при идиопатическом миокардите не имеет специфических черт.

Патологическая анатомия. Макроскопически сердце при миокардите характеризуется дряблостью стенок, растяжением полостей (иногда с образованием в них пристеночных тромбов), пестротой миокарда на разрезе. При хроническом течении миокардита отмечается гипертрофия преимущественно левого желудочка сердца. При гистологическом исследовании морфологические признаки воспаления определяются главным образом в паренхиме (паренхиматозный миокардит) или в строме миокарда (интерстици-

альный миокардит). По характеру выявленных изменений выделяют неспецифический и специфические (гранулематозный и гигантоклеточный) миокардиты. По распространенности воспалительного процесса миокардит может быть диффузным и очаговым.

Клиническая картина. Клинически идиопатический миокардит проявляется всеми тремя группами признаков синдрома воспалительных, дистрофических и дегенеративных изменений миокарда – болями в области сердца, стойкими и серьезными нарушениями ритма и проводимости, выраженными проявлениями бивентрикулярной сердечной недостаточности. Особенностью болевого синдрома является появление болей типа стенокардитических из-за развития коронарита. Иногда одновременно выявляются очаговые изменения на ЭКГ. Такого рода варианты миокардита требуют дифференциального диагноза с ИБС. Весьма часто при идиопатических миокардитах развивается тромбоэмболический синдром.

Начало острое, характеризуется сильной одышкой, синюшностью, тахикардией, беспокойством и другими признаками сердечной слабости. Увеличены печень и селезенка. Ритм галопа, границы сердца расширены во все стороны. Нередко до начала заболевания – катар верхних дыхательных путей или понос. Чаще болеют дети и лица молодого возраста. В острых случаях болезнь заканчивается летально в течение нескольких дней, в подострых – в течение нескольких месяцев.

Диагностика. ЭКГ: сегмент S–T снижен, зубец T отрицательный или плоский. Лейкоцитоз. Лабораторные признаки воспаления при идиопатическом миокардите, особенно при подостром и хроническом течении, выражены слабо. В этих случаях возникает необходимость дифференциального диагноза с ДКМП. Здесь могут помочь радиоизотопные исследования с радиоактивным кальцием ^{67}Ca , который при скинтиграфии накапливается в участках воспаления миокарда. Такую же картину можно получить, проводя скинтиграфию с моноклональными антителами к миозину, меченному радиоактивным индием – ^{111}In .

Во многих случаях решающим методом исследования для диагностики миокардита может быть только биопсия миокарда. Для миокардита характерны очаги некроза или выраженной дегенерации кардиомиоцитов, вокруг которых располагаются воспалительные лимфоцитарные инфильтраты.

Лечение. Этиотропной терапии идиопатического миокардита не существует. Должна проводиться длительная и энергичная патогенетическая терапия, включающая глюкокортикоиды, антикоагулянты и антиагреганты, ингибиторы АПФ.

1.5.2. КАРДИОМИОПАТИИ

Кардиомиопатии объединяют группу заболеваний миокарда неизвестной этиологии. Традиционно при рассмотрении кардиомиопатий упоминают три их типа: гипертрофический, дилатационный и рестриктивный. Такой способ деления обусловлен особенностями морфологических изменений миокарда, вариантами нарушений систолической и диастолической функций сердца, а также определенной спецификой клинических проявлений.

Существует четвертый тип кардиомиопатии – ИКМП. Термин «застойная кардиомиопатия» был введен в клиническую практику в 1969 г. E.Raфtery и соавт. для пациентов с ИБС, осложненной недостаточностью кровообращения. В 1970 г. G.Burch и соавт. предложили термин «ишемическая кардиомиопатия» для больных с множественным атеросклеротическим поражением венечных артерий, увеличенными полостями сердца и клиническими симптомами ХСН, аналогичными таковым при ДКМП. При этом предполагалось, что изолированные аневризмы желудочков, органические поражения клапанов сердца и дефект межжелудочковой перегородки исключают диагноз ИКМП.

В дальнейшем в целом ряде работ [Шумаков В. И., 1997; Sonnenblick E., 1990 и др.] подобное течение ИБС также определяется термином «ишемическая кардиомиопатия».

1.5.2.1. ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ДКМП – диффузное заболевание миокарда, характеризующееся расширением полостей сердца и выраженным нарушением его систолической функции, и сопровождающееся прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Заболевают преимущественно мужчины (60–80%), чаще в возрасте 41–50 лет.

Этиология заболевания не известна. Однако многие специалисты полагают, что ДКМП является конечной стадией вирусного миокардита. Не менее чем у 30% больных в анамнезе прослеживается злоупотребление алкоголем: считается, что алкогольная дистрофия миокарда может трансформироваться в ДКМП. В 10% случаев выявляется наследственный фактор в рецессивной или доминантной форме.

Патогенез. Происходит повреждение кардиомиоцитов с их гибелью, развивается обширный интерстициальный фиброз. Гипертрофия миокарда носит компенсаторный характер, в большинстве случаев неадекватный. В результате нарушается сократимость миокарда, падает СВ, резко дилатируются камеры сердца, прогрессирует СН.

Нарушения метаболизма в миокарде могут либо быть реализацией генетически обусловленных дефектов (дефицит цитоскелетного белка метавинкулина), либо возникать в течение жизни вследствие различных провоцирующих факторов (снижение активности Ca^{2+} –АТФазы саркоплазматического ретикулула).

Клинические проявления. У большинства больных симптомы СН (наиболее часто одышка) развиваются постепенно, и тогда можно выявить бессимптомную кардиомегалию, изменения ЭКГ. Начальным проявлением может быть тяжелая двухжелудочковая недостаточность. Боли в сердце наблюдаются часто, иногда (до 25%) носят стенокардический характер. Больных беспокоят приступы сердцебиений, перебои. Выявляются кардиомегалия, глухие тоны сердца, протодиастолический ритм галопа, систолический шум митральной регургитации. Признаки венозного застоя выявляются сначала в малом, а потом в большом круге кровообращения. У 1/3 больных возникают тромбозы.

Диагностика. Данные лабораторных и инструментальных методов.

ЭКГ – специфических изменений нет. Могут быть очаговые изменения, даже глубокий зубец Q. Они более характерны для ИБС, постинфарктного кардиосклероза.

ЭхоКГ – изменения неспецифичны, но более или менее характерны – выраженная дилатация полостей сердца без гипертрофии, диффузная гипокинезия, снижение ФВ, смещение створки митрального клапана к задней стенке ЛЖ; интактные клапаны сердца, наличие внутрисердечных тромбов.

Радиоизотопное исследование с ^{67}Ga позволяет отличить ДКМП от миокардита.

Коронарография – позволяет отличить ДКМП от ИБС, коронарные артерии при ДКМП не изменены.

Рентгенография грудной клетки – кардиомегалия, увеличение размеров сердца.

Биопсия сердца – неспецифические дегенеративные изменения – очаги некроза, миоцитоз.

Диагноз ДКМП ставится методом исключения – *exclusionem*. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с ИБС, миокардитом Абрамова–Фидлера, алкогольной миокардиодистрофией.

Лечение симптоматическое, направлено на уменьшение СН, устранение нарушений ритма, предупреждение тромбоэмболических осложнений. Назначают мочегонные, наперстянку, периферические вазодилататоры, антикоагулянты, антиагреганты. Из-за рано наступающей гликозидной интоксикации используют негликозидные кардиотоники: β -адреномиметики, дофаминергические средства, ингибиторы фосфодиэстеразы. Подбор антиаритмических препаратов проводится по общим принципам.

Прогноз. Длительность жизни после выявления признаков ЗСН составляет 4–7 лет. На долю СН как причины смерти приходится до 80% летальных исходов, около 18% погибают от тромбоэмболий.

1.5.2.2. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ГКМП – генетически обусловленное заболевание, характеризующееся гипертрофией КМЦ и нарушением их пространственной ориентации, развитием фиброза миокарда, диспластическим поражением интрамуральных венечных артерий, приводящих вкуче к нарушению внутрисердечной гемодинамики, снижению диастолической способности левого желудочка, относительной коронарной недостаточности и нарушению ритма и проводимости.

Эпидемиология. Частота ГКМП составляет 36 случаев на 100 000 жителей. Мужчины болеют в 1,52 раза чаще, чем женщины.

Общим для всех вариантов ГЛЖ при ГКМП является неадекватная активация диффузного и очагового кардиосклероза.

Этиология и патогенез. Этиология ГКМП, как любой «-патии», точно не определена. Известно, что ГКМП встречается в вариантах наследственной (до 30% всех случа-

ев) и спорадической форм. В обоих случаях имеют место дефекты генов, кодирующих синтез сократительных белков КМЦ, тяжелых цепей β -миозина, а также коллагена. Существуют данные о повышенной чувствительности β -адренорецепторов КМЦ у больных с ГКМП к катехоламинам, стимулирующих процессы гипертрофии клеток миокарда и склерозирования.

Асимметричная гипертрофия перегородки (особенно верхней трети) вкупе с часто встречающимся в таких случаях систолическим смещением кпереди митрального клапана и папиллярных мышц приводят вначале к динамической, а затем к фиксированной обструкции пути оттока из левого желудочка. Такой вариант ГКМП называют также изолированным гипертрофическим субаортальным стенозом.

Характерно значительное снижение способности КМЦ к расслаблению. В значительно меньшей степени страдает, а часто и вообще не изменяется систолическая функция левого желудочка. Ухудшение диастолической способности левого желудочка развивается вследствие «перегрузки» цитоплазмы КМЦ кальцием и ухудшения эластических свойств миокарда на фоне его гипертрофии и кардиосклероза.

Значимое место в патогенезе ГКМП принадлежит снижению коронарного кровотока вследствие уменьшения просвета интрамуральных артерий на фоне пролиферации их интимы. Коронарная недостаточность, кроме того, обуславливается снижением плотности сосудов в единице объема КМЦ и отсутствием полноценного расслабления во время диастолы, когда в норме происходит максимальное (до 70%) поступление крови в миокард.

Выраженные дистрофические процессы, протекающие в миокарде, сопровождаются также развитием явлений нейропатии с соответствующим нарушением нервной регуляции деятельности сердца.

Клиническая картина. Наиболее частые жалобы – одышка, боль в грудной клетке. Типичны синкопальные состояния, возникающие обычно после экстрасистола, когда диастолическое наполнение желудочков уменьшается еще больше, а также при внезапном усилении обструкции пути оттока из левого желудочка (например, при физическом усилии). МА, возникающая в результате хронического повышения давления в левом предсердии, – прогностически плохой признак в отношении развития ХСН. Первым проявлением заболевания может быть внезапная смерть вследствие злокачественных желудочковых аритмий, развивающихся из-за острой ишемии миокарда, обычно при физическом напряжении.

Диагностика. При осмотре можно найти двухволновый каротидный пульс, усиленный верхушечный толчок. Границы сердца нормальные или умеренно смещены влево, редко вверх и вправо. Тоны сердца обычно не изменены, у 1/3 больных определяется расщепление II тона, пресистолический ритм галопа. Специфическим признаком обструктивной ГКМП является своеобразный систолический шум изгнания. Его особенности – максимальное звучание на верхушке, в точке Боткина и изменчивость, так как он зависит от степени сокращения миокарда. Шум не проводится на сосуды шеи и в подмышечную область (если не появился второй систолический шум – шум митральной регургитации).

Изменения на ЭКГ не всегда специфичны. Наиболее характерны:

1) признаки ГЛЖ с его перегрузкой;

2) «патологические» зубцы Q в стандартных и левых грудных отведениях, имитирующие «инфарктную» ЭКГ;

3) «провал» зубцов R в средних грудных отведениях, отсутствие их нарастания от V_1 до V_6 в сочетании с глубокими Q в стандартных и левых грудных отведениях;

4) гигантские положительные T в отведениях V_{2-4} . Часто наблюдаются «P-mitrale». Характерны желудочковые аритмии, которые встречаются у 3/4 больных в виде экстрасистол, пароксизмальной тахикардии, пароксизмов фибрилляции желудочков. У 9% больных регистрируется МА.

ЭхоКГ занимает ведущее место в диагностике ГКМП. При субаортальном стенозе утолщение межжелудочковой перегородки достигает не менее 15 мм, в то время как задняя стенка левого желудочка нормальная или утолщена в меньшей степени (отношение толщины межжелудочковой перегородки к задней стенке не менее 1,5). Определяется также систолическое движение передней створки митрального клапана к межжелудочковой перегородке, раннее среднесистолическое прикрытие аортальных полулуний, уменьшение полости и диастолического наполнения ЛЖ, гиперкинезия его задней стенки. Допплеровское исследование выявляет турбулентный, иногда двухпиковый систолический поток в выносящем тракте, часто в сочетании с митральной регургитацией.

Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике симметричной ГКМП с ИБС, клапанным аортальным стенозом. Верификации диагноза помогает сцинтиграфия с ^{201}Tl , коронарография.

Лечение. Существуют медикаментозный и хирургический методы лечения (последний включает в себя также ЭКС).

Лечебные мероприятия при ГКМП имеют следующие цели и способы их достижения:

- торможение процесса гипертрофии миокарда и развития кардиосклероза, независимо от наличия, выраженности и характера обструкции путей оттока из левого желудочка (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ);

- уменьшение систолического градиента давления между полостью ЛЖ и аортой; при динамическом характере обструкции снижающие сократительную способность миокарда БКК из группы верапамила и дилтиазема (алтиазем), β -адреноблокаторы, а при фиксированной и выраженной обструкции (градиент давления более 50 мм рт.ст.) – септальная миоектомия с возможным протезированием митрального клапана или предсердно-желудочковая двухкамерная ЭКС с укороченной АВ задержкой импульса;

- предупреждение фатальных нарушений ритма (кордарон, соталол, дизопирамид).

Прогноз. ГКМП течет по-разному. Часть больных не предъявляют жалоб в течение многих лет или всю жизнь. Внезапно умирают больше половины больных с ГКМП. У 1/3 пациентов наблюдается постепенное прогрессирование симптомов и в финале наступает дилатация левого желудочка и ХСН.

1.5.2.3. РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

РКМП характеризуется преимущественным нарушением диастолического наполнения сердца вследствие изменений эндокарда и миокарда.

Согласно рекомендации Комитета экспертов ВОЗ, к РКМП отнесены два заболевания: эндомикардиальный фиброз и эндокардит Леффлера. Эндомикардиальный фиброз распространен в тропических районах – Африке, Южной и Центральной Америке, Индии. В экваториальной Африке на долю эндомикардиального фиброза приходится 10–15% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Эндокардит Леффлера встречается в зоне умеренного климата, является редким заболеванием и часто обозначается как «гиперэозинофильный синдром».

Этиология и патогенез. Предполагается, что при воздействии неспецифического агента (инфекционного, например, типа филариоза, или токсического) в присутствии нарушенного иммунитета возникает эозинофилия (в крови 36–75% эозинофилов) с дегрануляцией эозинофилов. Патологически измененные эозинофилы продуцируют белок, который проникает внутрь кардиомиоцитов, вызывая их гибель.

Центральным звеном патогенеза является резкое нарушение диастолической функции одного (как правило, левого) или обоих желудочков вследствие повышенной ригидности и жесткости миокарда, а также уменьшения объема их полости. Несмотря на сохранную систолическую способность сердца, у больных в первую очередь из-за отсутствия полноценного расслабления измененного желудочка в нем происходит повышение конечного диастолического давления. В дальнейшем возрастает давление в соответствующем предсердии, быстро развивается его дилатация и увеличивается давление в малом круге кровообращения при поражении левого и ЦВД при поражении правого желудочка.

Патологическая анатомия. Различают 3 стадии: некротическую, в присутствии выраженной инфильтрации эозинофилами эндокарда, миокарда (5 нед); тромботическую, при которой отмечается пристеночное, внутрисполостное и внутрисосудистое тромбообразование, обратное развитие воспалительной инфильтрации и утолщение эндокарда (10 мес); стадию фиброза, протекающую годами, когда наряду с париетальным эндокардом поражаются пути притока, возникает МН и ТН. По мере прогрессирования верхушка сердца подтягивается в направлении атриовентрикулярных клапанов, приводя иногда к полной облитерации полостей желудочков. В утолщенном эндокарде часто развивается кальцификация, хорошо определяемая при рентгенологическом исследовании.

Клинические проявления. Страдают как оба желудочка (50–70%), так и отдельно правый (11–30%) или левый (10–38%). Проявления ХСН связаны с резким снижением диастолической податливости миокарда и клапанной недостаточностью. При поражении правого желудочка отмечается значительное увеличение ЦВД, набухание и пульсация яремных вен, экзофтальм, «лунообразная» одутловатость лица с цианозом, увеличение объема живота в связи с гепатомегалией и асцитом (псевдоцирроз Пика). Поражение ЛЖ, особенно протекающее с митральной регургитацией, характеризуется симптомами легочной гипертензии. Характерны синусовая тахикардия, мерцательная аритмия. Довольно часто наблюдается перикардит. При вовлечении в процесс обоих желудочков превалируют признаки правожелудочковой недостаточности.

У больных эндомиокардитом Леффлера находят признаки системного заболевания, сопровождающегося гиперэозинофилией, наличием инфильтрации эозинофилов в кожу, сетчатку глаза, стенки сосудов, лимфоузлы, ЖКТ, легкие.

ЭКГ выявляет признаки гипертрофии и перегрузки желудочков и предсердий, наджелудочковые аритмии, наличие патологического Q, главным образом в отведении V_{1-2} . Рентгенологическое исследование обнаруживает выраженную гипертрофию правого или левого предсердия. Вблизи верхушки и в области пути притока можно выявить отложения кальция. ЭхоКГ – наиболее информативный метод диагностики эндокардиального миофиброза. Выявляется утолщение эндокарда, уменьшение полости того или другого желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, в 50–70% – перикардиальный выпот.

Дифференциальная диагностика при правожелудочковой форме РКМП проводится с констриктивным перикардитом и всеми заболеваниями, протекающими с увеличением правого предсердия (миксома предсердия, аномалия Эбштейна и др.). Поражение сердца рестриктивного типа («каменное сердце») наблюдается при инфильтративных болезнях: амилоидозе, гемохроматозе, опухолях сердца, а также при склеродермии, стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий.

Лечение. На ранних стадиях РКМП, особенно при выраженной эозинофилии, применяют ГКС и иммунодепрессанты. Назначают также СГ и салуретики для лечения СН и антикоагулянты для предотвращения тромбоемболий. РКМП в стадии фиброза не поддается консервативному лечению. В основе хирургического лечения – удаление измененного эндокарда с одновременным протезированием митрального или трикуспидального клапанов. Операционная летальность 18–25%.

1.5.2.4. ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Согласно МКБ-10, ИКМП рассматривают как одну из форм хронической ИБС. Если исходить из строгих терминологических позиций, то использование определения «-патия» в данном случае не вполне уместно, поскольку определяющая этиологическая роль фактора ишемии миокарда в развитии данного патологического состояния доказана. Однако поскольку кардиомиопатия развивается далеко не у каждого больного с ИБС и, по-видимому, наряду с ишемией, существуют другие, неизвестные этиологические или, по крайней мере, патогенетические факторы, имеется основание для использования термина «-патия». Сходство же клинической картины ДКМП и ИКМП, а также трудности их дифференциальной диагностики послужили причиной рассмотрения данной формы ИБС в настоящем разделе.

Итак, об ИКМП можно говорить в случае кардиомегалии при ИБС с нарушенной сократительной функцией, необъяснимой степенью ИБС или ишемическим поражением.

Эпидемиология. Больные с ИКМП составляют 58% от общего числа больных с клинически выраженными формами ИБС, или 57 человек на 100 000 жителей.

Возраст больных в среднем – 45 лет. Более 90% пациентов составляют мужчины.

Этиология и патогенез. Атеросклеротическое поражение венечных артерий – основная причина гипоксии миокарда, усугубляемой снижением объема кровотока на единицу массы миокарда в результате его гипертрофии и уменьшения перфузии в субэндокардиальных слоях вследствие повышения внутримиекардиального напряжения.

Ишемия выступает в роли пускового фактора «гибернации» («засыпания») и «бальзамирования» миокарда, развития контрактур миофибрилл, первичного ремоделирования желудочков и, наконец, апоптоза.

Другим возможным механизмом нарушения функции миокарда при ИКМП может являться развитие контрактур миофибрилл. Выраженность и точные механизмы данного явления пока не установлены.

Характерными морфологическими признаками ИКМП являются увеличение массы сердца (500–700 г), бивентрикулярная дилатация, не связанная с формированием аневризмы, тяжелое атеросклеротическое поражение венечных артерий, диспропорциональное истончение стенок левого желудочка. Несмотря на увеличение массы сердца, толщина стенок в зонах отсутствия некроза и фиброза не превышает 1,2 см. При исследовании венечных артерий выявляется их выраженное атеросклеротическое поражение с зонами стенозов и окклюзий. Типичен крупноочаговый, диффузный и заместительный фиброз миокарда. Часто обнаруживаются явления отложения кальция в области кольца аорты и восходящего ее отдела.

Клинические проявления. К особенностям анамнеза заболевания при ИКМП относятся предшествование (в большинстве случаев) развитию ХСН явлений стенокардии; наличие одного или более ИМ, в том числе и крупноочаговых, но без развития аневризм; высокая скорость нарастания у этих больных явлений ХСН.

Клиническая картина ИКМП характеризуется наличием трех основных синдромов: ХСН, стенокардии, тромбоэмболии.

Синусовый ритм наблюдается у 80% больных, мерцательная аритмия у 15–20% больных с ИКМП. Желудочковая экстрасистолия менее выражена, чем при ДКМП. АВ блокады наблюдаются редко (не более чем у 5% больных), блокады ножек предсердно-желудочкового пучка – примерно у 10–15%.

У больных с ИКМП определяются уплотнение, расширение, удлинение и развернутость восходящего отдела и дуги аорты вследствие ее атеросклеротического поражения. Частота тромбоэмболических осложнений при ИКМП наблюдается несколько реже, чем при ДКМП (40% против 60%).

Лечение. Существуют медикаментозный и хирургический методы лечения. Первое направление медикаментозной терапии предполагает использование обычных схем лечения ХСН, но следует иметь в виду, что из-за выраженности ангинозного синдрома иногда существует необходимость ограничивать средства инотропной поддержки миокарда. Вторым главным направлением в терапии ИКМП является улучшение коронарного кровотока, даже при отсутствии синдрома стенокардии. При данной форме недостаточности кровообращения, помимо традиционных средств, при отсутствии абсолютных противопоказаний целесообразно назначение малых доз β -адреноблокаторов.

Хирургическое лечение ИКМП предполагает АКШ, транслюминальную коронарную ангиопластику, трансмиокардиальную лазерную реваскуляризацию и пересадку сердца.

1.6. СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Распространенность синкопальных состояний столь велика, что обойти эту тему в настоящем издании было бы непростительно. Настоящий проект подготовлен Петербургскими кардиологами под председательством А.В.Панова при участии одного из авторов настоящей монографии.

Определение. Обморок или синкопальное состояние – это синдром, характеризующийся кратковременной и относительно внезапной потерей сознания, обычно сопровождающийся утратой мышечного тонуса и падением. После обморока сознание спонтанно, полностью и обычно быстро восстанавливается. Ретроградная амнезия, как правило, не характерна. Иногда в восстановительном периоде могут отмечаться утомление, слабость.

Предсинкопальное состояние представляет собой ситуацию, при которой пациенты ощущают себя на грани утраты сознания. Клинические признаки предсинкопального состояния (например, головокружение) не всегда специфичны, обычно они схожи с симптомами, предшествующими полному обмороку.

Патофизиология синкопальных состояний. Основным механизмом синкопального состояния – кратковременная общая гипоперфузия мозга. Некоторым формам обморока может предшествовать появление общемозговых симптомов (например, головокружения, тошноты, потливости, слабости, зрительных расстройств), предупреждающих о скорой потере сознания.

Факторы, приводящие к обмороку, различны у разных пациентов, но некоторые общие принципы достойны упоминания.

Для полной потери сознания, как правило, достаточно прекращения мозгового кровотока на 6–8 с или уменьшения снабжения мозга кислородом как минимум на 20%.

Классификация. Причины обмороков.

1. Нейрогенные обмороки (обусловлены рефлексом, вызывающими вазодилатацию и/или брадикардию): вазовагальный обморок (простой обморок); обморок при синдроме гиперчувствительности каротидного синуса; постпрандиальная гипотония; ситуационный обморок (при виде крови; при кашле, чихании; при стимуляции органов пищеварительного тракта – глотании, дефекации, висцеральной боли; при мочеиспускании или после него; при физической нагрузке или после нее; в других ситуациях, например, при игре на духовых инструментах, поднятии тяжестей); невралгия тройничного или языкоглоточного нерва.

2. Ортостатические обмороки (результат неспособности автономной нервной системы поддерживать сосудосуживающие механизмы, что приводит к ортостатической гипотензии, особенно при гиповолемии).

3. Гиповолемия: кровотечение, диарея, болезнь Аддисона; лекарственная ортостатическая гипотония (диуретики, антигипертензивные препараты).

4. Аритмические обмороки (причина – снижение сердечного выброса, который в этом случае часто не соответствует потребностям кровообращения): нарушение автома-

тизма синусового узла (СССУ, регуляторная дисфункция синусового узла); нарушение предсердно-желудочкового проведения; пароксизмальные суправентрикулярные и желудочковые тахикардии; наследственные синдромы (например, синдром удлиненного QT, синдром Brugada); нарушение работы имплантированного устройства (кардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора); аритмии, вызванные лекарствами.

5. Обмороки при сердечно-сосудистой патологии (запросы кровообращения превышают возможности сердца): клапанные пороки сердца; острый инфаркт миокарда/ИБС; обструктивная кардиомиопатия; предсердная миксома; острое расслоение аорты; болезни перикарда/тампонада сердца тромбозом легочной артерии/легочная гипертензия.

6. Обмороки при идиопатической артериальной гипотензии (обусловлены исходно низким системным артериальным давлением): цереброваскулярные обмороки (обмороки вследствие кратковременной ишемии ствола головного мозга, протекающей без очаговой неврологической симптоматики); атеросклероз позвоночных артерий в сочетании с шейным остеохондрозом; синдромы подключично-позвоночного обкрадывания (могут вызывать обморок, когда кровеносный сосуд должен одновременно питать как верхнюю конечность, так и часть мозга); патологическая извитость брахиоцефальных сосудов; аномалии строения кранио-цервикального перехода (например, синдром «Сикстинской капеллы»).

Распространенность обмороков. Стратификация риска.

Во Фрамингемском исследовании на протяжении 26-летнего периода наблюдения установлено, что, по крайней мере, один синкопальный эпизод имел место приблизительно у 3% мужчин и 3,5% женщин. В некоторых группах населения обмороки отмечены в 15–25% случаев. В пожилом возрасте частота встречаемости обмороков составляет, по крайней мере, 6% в год, распространенность их достигает 10%.

Приблизительно у 35% пациентов обмороки на протяжении трех лет наблюдения повторяются, причем 82% повторных эпизодов происходят в первые два года. Больные с повторными обмороками имеют ограниченный функциональный статус, подобно пациентам с другими хроническими болезнями.

Смертность пациентов с кардиогенными обмороками на протяжении года была существенно выше (18–33%), чем у больных с некардиальными причинами (0–12%) или обмороками неясной этиологии (6%).

Диагностика. Тактика обследования. Обследование больного с синкопальным синдромом должно начинаться с тщательного сбора анамнеза и физикального обследования, включающего измерение АД в ортостазе. Обязательна съемка 12 отведений ЭКГ.

В ходе первичного обследования должны быть получены ответы на три ключевых вопроса: Является ли бессознательное состояние обмороком? Есть ли у пациента заболевание сердца? Имеются ли в анамнезе клинические особенности, с помощью которых можно предположить диагноз?

Дифференциация истинного обморока от других «несинкопальных» состояний вообще является первым диагностическим шагом и влияет на последующую тактику обследования. Первичное обследование может привести к определенному или предполагаемому диагнозу или не дать никакого результата. В этом случае прибегают к термину «обморок неясной этиологии».

Если при первичном обследовании возникает подозрение на органическое поражение сердца или выявляются изменения на ЭКГ, этой группе больных рекомендовано кардиологическое обследование, включающее эхокардиографию, нагрузочный тест и мероприятия, направленные на обнаружение аритмий – холтеровское мониторирование или электрофизиологическое исследование.

Если такое обследование не дает результатов, в случаях повторных или тяжелых синкопальных состояний рекомендована диагностика, принятая при нейрогенных и ортостатических синдромах. Она включает проведение массажа каротидного синуса и тилт-теста.

Массаж каротидных синусов рекомендован пациентам старше 40 лет с обмороками, этиология которых остается неясной. Во время массажа обязательны непрерывный контроль ЭКГ и АД. Продолжительность массажа от 5 до 10 с. Массаж должен выполняться как в положении пациента лежа на спине, так и в вертикальной позиции. У пожилых лиц предварительно проводится более деликатное воздействие – прижатие сонной артерии в те же сроки.

Результат считается положительным, если синкопальные симптомы воспроизводятся во время или сразу после массажа в результате асистолии более 3 с и/или падения систолического АД на 50 мм рт.ст. и более. В этом случае, при отсутствии другого конкурирующего диагноза этиология обморока может считаться установленной.

Т и л т - т е с т. После пятиминутного отдыха в горизонтальном положении больной укладывается на 45 минут на стол с углом наклона от 60 до 70 градусов. Моментом окончания теста является провокация предобморока либо истечение запланированного времени наклона стола. Тест считается положительным, если удалось спровоцировать предсинкопальные симптомы.

Оценка результатов тилт-теста:

Тип 1 Смешанный. Во время обморока ЧСС уменьшается, однако составляет не менее 40 ударов в мин, либо урежается менее 40 уд./мин, но это длится не более 10 сек. Падение АД опережает урежение ЧСС.

Тип 2А Кардиоингибция без асистолии. ЧСС уменьшается до уровня менее 40 уд./мин, что длится более 10 сек, однако не наблюдается асистолии более 3 с. Снижение АД опережает урежение ЧСС.

Тип 2В Кардиоингибция с асистолией. Асистолия длится более 3 сек. Снижение АД совпадает с урежением ЧСС или опережает его.

Тип 3 Вазодепрессия. Во время обморока ЧСС не уменьшается более чем на 10% от исходной.

Исключение 1. Хронотропная недостаточность. В ортостазе увеличение ЧСС составляет менее 10% от исходной.

Исключение 2. Чрезмерное повышение частоты сердечных сокращений. В ортостазе ЧСС увеличивается более чем на 130 уд./мин.

Тилт-тест не показан для оценки эффективности лечения; при единичных обмороках без травматизации и высокого риска последствий; при четких клинических вазовагальных симптомах, позволяющих установить диагноз, когда подтверждение нейрогенного механизма не изменило бы тактику ведения.

Мониторирование электрокардиограммы. Холтеровское мониторирование показано пациентам как с установленным, так и с неустановленным заболеванием сердца и синкопальными эпизодами, если предполагается высокая вероятность выявления аритмии, вызывающей обморок.

ЭКГ-мониторирование диагностически значимо, если доказана связь обморока с бради- или тахикардиями. ЭКГ-мониторирование исключает аритмическую причину, если обморок возникает на фоне синусового ритма. При отсутствии синкопальных эпизодов при повторном холтеровском мониторировании и сохранении представления об аритмической природе обморока рекомендовано дополнительное обследование (использование систем длительного ЭКГ-мониторирования, электрофизиологическое исследование).

Чреспищеводное электрофизиологическое исследование показано для выявления суправентрикулярных тахикардий с высокой частотой сердечных сокращений у пациентов с «синкопальным» анамнезом на фоне сердцебиений, или с изменениями на электрокардиограмме, и/или с заболеванием сердца, или в случае внезапной смерти у родственников; для оценки функции синусового узла и АВ проведения у больных с обмороками, вероятно связанными с брадикардией.

Инвазивное электрофизиологическое исследование показано при подозрении на аритмический обморок, если при чреспищеводной электрокардиостимуляции не инициируется суправентрикулярная тахикардия, или предполагается связь обморока с желудочковой тахикардией, или предполагается наличие преходящей АВ блокады высокой степени у пациентов с бифасцикулярной блокадой.

Отрицательный результат ЭФИ не может полностью исключить аритмическую причину обморока; если аритмия все-таки вероятна, рекомендовано дальнейшее обследование. С другой стороны, положительный результат ЭФИ в зависимости от клинического контекста не обязательно может трактоваться в качестве причины обморока.

Синкопальные эпизоды, возникающие во время физической нагрузки, требуют проведения специального теста.

Тест с физической нагрузкой является положительным, если во время или сразу после нее воспроизводится обморок, а также регистрируются электрокардиографические и гемодинамические изменения.

Тест с физической нагрузкой является положительным, если во время нагрузки даже при отсутствии обморока развивается АВ блокада второй степени типа Мобитц II или полная поперечная блокада.

Лечение. Основные задачи лечения пациента с обмороком могут трактоваться широко: от предотвращения рецидивов обмороков до уменьшения риска смерти. Лечение должно назначаться с учетом этиологии заболевания, риска смерти, риска физических или эмоциональных травм при повторных обмороках, профессии пациента, эффективности, безопасности и возможных побочных эффектов терапии.

Пациенты с единичными рефлекторными обмороками без высокого риска травматизации себя и окружающих в лечении не нуждаются.

В случае кардиоингибиторных обмороков назначение β -адреноблокаторов противопоказано, так как они могут усугублять брадикардию.

Для лечения пациентов с ортостатической гипотензией важна постановка основного диагноза.

Некоторые положения терапии, несмотря на патогенетические различия ортостатического и нейрогенного синдромов, являются общими. Это касается, например, отказа от провоцирующих агентов (мочегонных, вазодилататоров, алкоголя); исключения провоцирующих и триггерных моментов (резкого вставания и длительного стояния, а также лежания в дневные часы, высокой температуры среды, натуживания, гипервентиляции, значительного напряжения и т.д.); коррекции причинного заболевания при первичной и вторичной автономной недостаточности, гиповолемии; повышенного потребления соли и жидкости (до 2–2,5 литров в день).

В случае неэффективности немедикаментозных методов в качестве дополнительной меры может быть показана фармакотерапия.

При ортостатическом обмороке рекомендовано назначение флуорокортизона (0,1–0,2 мг в день); сон с приподнятым головным концом кровати; использование абдоминальных бандажей и/или эластических колготок; использование портативных сидений; частый прием небольших объемов пищи; применение приемов типа скрещивания ног и сидения на корточках; специальные упражнения для ног и брюшного пресса; назначение мидодрина.

При обмороках, связанных с СССУ и/или нарушением атриовентрикулярного проведения, когда имеется подтверждение связи брадиаритмии с обмороком, показана электрокардиостимуляция.

При пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, приводящей к обмороку, показана катетерная абляция.

В случае обмороков в результате желудочковой тахикардии рекомендована антиаритмическая терапия (предпочтительнее III класс антиаритмических средств, особенно амиодарон). При некоторых формах тахикардии (расположение очага аритмии в области выносящего тракта правого желудочка) методом выбора является катетерная абляция.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана при синкопальном состоянии в результате документированной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков без возможности коррекции причин (например, лекарственно-зависимых)

Следующим показанием для имплантации может быть недокументированный обморок, вероятно, вследствие желудочковой тахикардии или фибрилляции при предшествующем инфаркте миокарда и индуцируемой устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии с серьезными гемодинамическими последствиями, а также отсутствие другого конкурирующего диагноза как причины обморока.

Лечение других форм синкопального синдрома должно быть направлено на конкретное причинное заболевание или его следствия.

В условиях стационара нужно лечить аритмии сердца как причину обморока; обмороки из-за ишемии миокарда, вследствие сердечно-сосудистой патологии; при инсульте или очаговой неврологической симптоматике; при кардиоингибиторном типе нейрогенного обморока для запланированной имплантации кардиостимулятора.

1.7. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание инфекционной природы. Возбудитель первично локализуется на клапанах сердца, пристеночном эндокарде, реже — на эндотелии аорты и крупных артерий.

Эпидемиология. Заболевание регистрируется во всех странах мира и в различных климатогеографических зонах. Заболеваемость по данным разных авторов составляет от 1,7 до 5,3 случая на 100 000 населения в год. Мужчины заболевают в 1,5–3 раза чаще женщин, а в возрастной группе старше 60 лет это соотношение достигает 8:1.

Средний возраст заболевших составляет 40–44 года. В последнее время отмечается четкая тенденция к нарастанию частоты заболевания в пожилом и старческом возрасте.

Этиология ИЭ связана с различными видами возбудителей.

Наряду с зеленым стрептококком важную роль играют золотистый и белый стафилококки, энтерококки, реже — грамотрицательные микроорганизмы, патогенные грибы *Aspergillus* и *Candida*.

В отдельных случаях в качестве причинных агентов могут выступать *Coxiella burnetii* (возбудитель Q-лихорадки), бруцеллы, легионеллы и хламидии.

Патогенез. Первое важное звено патогенеза — повреждение эндотелия сердечных клапанов и пристеночного эндокарда, обусловленные врожденной или приобретенной сердечной патологией (дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, ревматизм, атеросклероз, ПМК с регургитацией, кардиомиопатия, оперированное сердце) и приводящие к формированию асептических вегетаций, состоящих из тромбоцитов и фибрина [2]. Впоследствии во время транзиторной бактериемии, возникающей после экстракции зуба, тонзиллэктомии, родов, аборта, катетеризации мочевых путей, вскрытия абсцесса и прочих вмешательств, относящихся к области малой хирургии, а также без видимых причин происходит инфицирование тромбовегетаций с формированием бородавчатых разрастаний, разрушением клапанов и развитием эмболий. В дальнейшем уже присутствующая бактериемия ведет к стимуляции гуморального и клеточного иммунитета, запуская иммунопатологические механизмы воспаления.

Клиническая картина ИЭ развивается, как правило, спустя 2 нед с момента возникновения бактериемии. Одним из частых и наиболее ранних симптомов заболевания является лихорадка (в большинстве случаев неправильного типа), сопровождающаяся ознобом различной выраженности. В то же время температура тела может быть субфебрильной (и даже нормальной) у пожилых или истощенных пациентов, при ХСН, печеночной и/или почечной недостаточности. Характерны значительная потливость, быстрая утомляемость, прогрессирующая слабость, анорексия, быстрая потеря массы тела (до 10–15 кг).

«Периферические» симптомы ИЭ, описываемые при классической клинической картине, в настоящее время встречаются значительно реже, в основном при длительном и тяжелом течении болезни у пожилых пациентов. Однако геморрагические высыпания на коже, слизистых и переходной складке конъюнктивы (симптом Лукина), узелковые плотные болезненные гиперемированные образования в подкожной клетчатке пальцев кистей или на теноре ладоней (узелки Ослера), мелкие эритематозные высыпания на ладонях и подошвах (повреждения Джейнуэя), несмотря на их низкую встречаемость (от 5 до 25%), по-прежнему сохраняют свою диагностическую значимость и входят в состав малых клинических критериев ИЭ.

Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата встречаются примерно в 40% случаев, нередко являясь начальными признаками, а иногда и опережая на несколько месяцев истинную картину ИЭ. Характерны распространенные миалгии и артралгии (реже моно- или олигоартрит) с преимущественным вовлечением плечевых, коленных и (иногда) мелких суставов кистей и стоп. Примерно в 10% случаев встречаются миозиты, тендиниты и энтезопатии. Возможно развитие септических артритов различной локализации. Наблюдается интенсивный болевой синдром в нижнем отделе спины, обусловленный развитием метастатического бактериального дисцита или позвонкового остеомиелита.

Основной клинический вариант заболевания — эндокардит с достаточно быстрым развитием клапанной регургитации (преимущественно аортальной). В последнее время наблюдается учащение локализации процесса на митральном, трикуспидальном клапанах и клапанах легочной артерии. В случаях изолированного поражения трикуспидального клапана (правосердечный эндокардит наркоманов или эндокардит при инфицировании постоянных венозных катетеров) в дебюте заболевания на первый план выступает клиническая картина двусторонней (нередко абсцедирующей) пневмонии, плохо поддающейся лечению, а аускультативная симптоматика клапанного порока вырисовывается позднее. Нередко развивается миокардит, проявляющийся дилатацией полостей сердца, глухостью тонов и прогрессированием НК. Примерно у 10% больных встречается эфемерный фибринозный перикардит. В отдельных случаях при прорыве миокардиального абсцесса возможен гнойный перикардит.

Необходимо заметить, что нарастание ХСН у пожилых пациентов может быть одним из косвенных симптомов развивающегося ИЭ.

Поражение почек протекает по типу гломерулонефрита, у части больных происходят тромбоэмболические инфаркты, у 3% (при длительном течении болезни) развивается амилоидоз. Спленомегалия наблюдается более чем у половины больных, ее степень обычно коррелирует с длительностью болезни.

Часто выявляется увеличенная печень. У 20–40% больных отмечается поражение центральной или периферической нервной системы, обусловленное тромбоэмболией или разрывом сосудов, реже — энцефалитом и асептическим

менингитом. В отдельных случаях развивается гнойный менингит или эмболические абсцессы мозга.

Особенности течения ИЭ [2]. Современный ИЭ характеризуется полиэтиологичностью, обусловленной широким спектром микроорганизмов. Мировой опыт позволяет выделить определенные особенности клинической картины заболевания в зависимости от вида возбудителя.

Стрептококковый ИЭ, вызванный *S. viridans*, развивается преимущественно у лиц, имеющих врожденную или приобретенную сердечную патологию, чаще протекает подостро с относительно меньшей выраженностью септических проявлений и большей частотой развития иммунокомплексных синдромов (нефрит, васкулит, артрит, миокардит), в связи с чем доля ошибок в диагностике данной формы заболевания превышает 50% случаев.

ИЭ, обусловленный β -гемолитическими стрептококками, напротив, встречается значительно реже, но отличается большей остротой и агрессивностью течения, частыми эмболическими осложнениями и высокой летальностью, достигающей 40%.

Энтерококковый ИЭ чаще развивается у лиц старших возрастных групп после медицинских манипуляций на урогенитальном тракте (>70% случаев) и ЖКТ (20–27%). Предшествующая сердечная патология отмечается примерно у 50% больных. Данной форме в большей степени свойственно подострое течение с преимущественным вовлечением в процесс левых отделов сердца (в том числе у больных наркоманией) и достаточно низкой (10%) частотой развития эмболий.

Пневмококковый ИЭ чаще встречается у больных, страдающих алкоголизмом, хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, а также у пожилых лиц. Протекает, как правило, остро (возможно и подострое развитие болезни), с быстро развивающейся деструкцией клапанов (чаще аортального), формированием обширных вегетаций, абсцессов и системных эмболий. Характерны отсутствие «периферических» симптомов ИЭ и высокая смертность (при задержке оперативного лечения).

Стафилококковый ИЭ, вызванный *S. aureus*, поражает как интактные, так и измененные сердечные клапаны (в том числе клапанные протезы). Наиболее типично острое течение с выраженными явлениями интоксикации, быстрым разрушением клапанов, множественными абсцессами различной локализации (селезенка, почки, миокард), частым поражением ЦНС в виде гнойного менингита или геморрагического инсульта. ИЭ, обусловленный коагулазонегативными стафилококками (*S. epidermidis*), значительно чаще развивается на клапанных протезах и, несмотря на более свойственное ему подострое течение, по частоте осложнений существенно не отличается от ИЭ, вызванного *S. aureus*.

Диагностика. В современной мировой клинической практике для диагностики ИЭ применяют критерии, разработанные научно-исследовательской группой Duke Endocarditis Service из Даремского университета (США) под руководством D. Durack [67].

Клинические критерии ИЭ

Большие критерии

1. Положительная гемокультура: типичные для ИЭ возбудители, выделенные из двух отдельно взятых проб крови зеленащие стрептококки (включая штаммы

с измененными питательными потребностями), *Streptococcus bovis*, или НАСЕК-группа (*Haemophilus spp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella spp*, *Kingella kingae*), или внебольничные *Staphylococcus aureus* или энтерококки при отсутствии первичного очага, или согласующиеся с ИЭ возбудители, выделенные из гемокультуры.

«Большие критерии» значимы, если:

- а) как минимум два положительных результата исследования проб крови, взятых с интервалом не менее 12 ч;
- б) три положительных результата из трех;
- в) большинство положительных результатов из четырех проб крови и более (интервал между взятием первой и последней пробы должен составлять как минимум 1 ч).

2. Доказательства поражения эндокарда. Положительные данные ЭхоКГ: свежие вегетации, или абсцесс, или частичная дегисценция клапанного протеза, или вновь сформированная клапанная регургитация (нарастание или изменение имевшегося сердечного шума не учитывается).

Малые критерии

1. Предрасположенность: кардиогенные факторы или частые внутривенные инъекции лекарств (в том числе наркомания и токсикомания).

2. Температура 38°C и выше.

3. Сосудистые феномены: эмболии крупных артерий, инфаркт легкого, микотические аневризмы, внутрочерепные кровоизлияния, геморрагии на переходной складке конъюнктивы и повреждения Джейнуэя.

4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота (овальные с бледным центром геморрагические высыпания на глазном дне) и ревматоидный фактор.

5. Микробиологические данные: положительная гемокультура, не удовлетворяющая большому критерию (исключая однократные позитивные культуры коагулазоотрицательных стафилококков, обычно эпидермального стафилококка и микроорганизмов, не являющихся причиной ИЭ) или серологическое подтверждение активной инфекции, обусловленной потенциальным возбудителем ИЭ (*Coxiella burnetii*, бруцеллы, хламидии, легионеллы).

6. Эхокардиографические данные, согласующиеся с ИЭ, но не удовлетворяющие большому критерию (утолщение клапанных створок, «старые» вегетации и т.д.).

7. Основные изменения лабораторных показателей: анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево при нормальном (чаще) или уменьшенном количестве лейкоцитов, тромбоцитопения, резко увеличенная СОЭ, гипопротейнемия, гипергаммаглобулинемия, появление С-реактивного белка, гиперфибриногенемия, криоглобулинемия, положительный ревматоидный фактор, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, антинуклеарный фактор в низких титрах, протеинурия, гематурия.

Определенный ИЭ

Патологические критерии: микроорганизмы, выделенные из вегетаций, эмболов или миокардиальных абсцессов, или патоморфологические изменения — вегетации или абсцессы миокарда, подтвержденные гистологически.

Клинические критерии: два больших критерия, или один большой и три малых критерия, или пять малых критериев.

Возможный ИЭ

Результаты исследований согласуются с ИЭ, но для определенного ИЭ недостаточно критериев, а в отвергнутый ИЭ данные не укладываются.

Отвергнутый ИЭ

Точный альтернативный диагноз, регресс симптомов при антибиотикотерапии до 4 дней, отсутствие патоморфологических признаков ИЭ в операционном или аутопсийном материале при антибиотикотерапии до 4 дней.

Дифференциальную диагностику ИЭ у пациентов молодого и среднего возраста следует проводить с острой ревматической лихорадкой, диффузными болезнями соединительной ткани (в первую очередь с СКВ), системными васкулитами. В группе пожилых больных наиболее частой «маской» ИЭ являются злокачественные новообразования и инфекция мочевых путей.

Лечение. Ведущий принцип лечения ИЭ — ранняя, массивная и длительная (не менее 4–6 нед) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. Следует применять антибиотики, оказывающие бактерицидное действие.

В табл. 12 представлены основные схемы антибиотикотерапии ИЭ в зависимости от наиболее часто выявляемых возбудителей.

Как следует из таблицы, применение пенициллина или цефалоспоринов в качестве монотерапии целесообразно только при выявлении высокочувствительных к ним зеленящих стрептококков. В подобной ситуации несомненно заслуживает внимания препарат цефтриаксон (лендацин, лонгацеф, роцефин) — цефалоспориновый антибиотик III поколения, фармакокинетические свойства которого позволяют успешно применять его 1 раз в сутки.

При ИЭ иной этиологии, а также в случаях, когда возбудитель не идентифицирован, наиболее оправдана комбинация β -лактамных и аминогликозидных антибиотиков. Из последних наиболее часто применяют гентамицин.

В настоящее время наряду с изучением новых аминогликозидов (амикацин, нетилмицин) активно разрабатывается принципиально иная стратегия применения этих препаратов, заключающаяся в однократном введении их суточной дозы. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о большей эффективности и лучшей переносимости аминогликозидов при однократном их введении и несомненной перспективности исследований в этом направлении.

При непереносимости β -лактамных антибиотиков либо устойчивой к ним гемокультуре используют ванкомицин в сочетании с гентамицином. Смену антибиотика целесообразно осуществлять только при отсутствии клинического эффекта (но не ранее чем через 5–7 дней от начала применения) или в

случае возникшей в процессе лечения резистентности возбудителя к проводимой терапии.

Таблица 12. Антибиотикотерапия ИЭ

Возбудитель	Используемые препараты и дозы	Продолжительность курса
Зеленящие и другие стрептококки: высокочувствительные к пенициллину (МИК* < 0,1 мкг/мл)	Пенициллин 18 000 000–30 000 000 ЕД/сут в/в, или цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалотин) 8–10 г/сут в/в, или Цефтриаксон (Офрамекс) однократно в/в	4 нед
умеренно чувствительные к пенициллину (МИК 0,1–0,5 мкг/мл)	любой из препаратов, указанных выше, + гентамицин 240–320 мг/сут в/в или в/м	7–10 дней
Энтерококки	Ампициллин 12 г/сут в/в + гентамицин – см. выше	4–6 нед
Стафилококки: чувствительные к метициллину	Нафциллин или оксациллин 8–12 г/сут в/в + гентамицин – см. выше	4–6 нед
резистентные к метициллину	Ванкомицин 30 мг/кг в сутки в/в (но не более 2 г/сут)	4–6 нед
Грамотрицательные микроорганизмы	Цефотаксим или цефтазидим 6–8 г/сут в/в + гентамицин – см. выше Цефтриаксон (лендацин) 4 г/сут в/в	4–6 нед

*МИК — минимальная ингибирующая концентрация.

При выраженных клинических и/или лабораторных иммунопатологических проявлениях оправдано назначение преднизолона в дозе 20–30 мг/сут.

Комбинированная терапия также проводится в случаях ИЭ, вызванного стрептококками, умеренно чувствительными к пенициллину. При этом целесообразно повысить суточную дозу пенициллина до 30 млн ЕД. При непереносимости пенициллина применяют цефалоспорины I (цефазолин) или III (цефтриаксон) поколения. Следует помнить о возможности перекрестных аллергических реакций на пенициллины и цефалоспорины, которые, по данным разных авторов, встречаются в 10–15% случаев.

Комбинированная терапия двумя препаратами также проводится у больных ИЭ клапанных протезов, обусловленном *Str. Viridans*. При этом лечение пенициллином или цефалоспорином сочетают с гентамицином, который следует применять в течение как минимум 2 нед. Необходимо отметить, что длительное применение аминогликозидов (в частности, гентамицина) в высоких дозах нередко сопровождается ото- и нефротоксическим эффектом, особенно у пожилых больных. С целью предупреждения токсического действия целесообразно мониторирование концентрации названных препаратов в сыворотке крови.

Однако соблюдение этого требования не всегда возможно в условиях российских стационаров общего профиля, учитывая их недостаточную техническую оснащенность. Поэтому с практической точки зрения может быть оправдана прерывистая схема применения гентамицина при ИЭ. Препарат назначают в тече-

ние 7–10 дней с последующим 5–7–дневным перерывом с целью профилактики токсических эффектов, затем проводят повторные курсы в тех же дозах. Следует подчеркнуть, что в настоящее время ведутся активное изучение возможностей применения новых аминогликозидов (амикацин, нетилмицин) в терапии ИЭ и отработка принципиально иной схемы лечения этими препаратами, заключающейся в однократном введении их суточной дозы. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о большей эффективности и лучшей переносимости аминогликозидов при однократном их введении и несомненной перспективности дальнейших исследований в этом направлении.

В случаях неэффективности лекарственной терапии ИЭ необходимо хирургическое лечение, основными показаниями к которому являются: некорректируемая прогрессирующая ХСН; не контролируемый антибиотиками инфекционный процесс; повторные эпизоды тромбэмболии; абсцессы миокарда; эндокардит оперированного сердца.

Следует подчеркнуть, что активный ИЭ не считается противопоказанием к оперативному лечению.

Профилактика. В соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации [66] антибиотикопрофилактика ИЭ должна осуществляться у пациентов с «кардиогенными факторами риска» (врожденные и приобретенные, в том числе оперированные, пороки сердца, перенесенный ИЭ, гипертрофическая кардиомиопатия, пролапс митрального клапана) при выполнении у них различных медицинских вмешательств, которые могут сопровождаться преходящей бактериемией: экстракция зуба, тонзиллэктомия, урологические, гинекологические операции и диагностические манипуляции, иссечение и дренирование инфицированных мягких тканей и т. д. (табл. 13).

С учетом потенциальных возбудителей ИЭ рекомендуется пероральный прием амоксициллина (3 г) или клиндамицина (300 мг) либо парентеральное введение ампициллина (2 г) в сочетании с гентамицином (80 мг) или ванкомицина (1 г) не ранее чем за 1 ч до проведения манипуляции с последующим одно- или двукратным приемом тех же препаратов в течение суток в дозах, составляющих половину исходных. Подобная методика считается достаточно обоснованной, поскольку в этих условиях обеспечивается адекватная концентрация антибиотика в сыворотке крови на время проведения манипуляции и практически устраняется возможность развития резистентных штаммов.

Необходимо заметить, что схема приема антибиотиков, назначаемых с целью профилактики рецидива РЛ, не соответствует таковой для предупреждения ИЭ.

Кроме того, у больных, получающих пенициллиновые препараты внутрь, существует высокая вероятность носительства зеленеющих стрептококков, являющихся относительно устойчивыми к антибиотикам этой группы. Поэтому в подобных ситуациях для профилактики ИЭ рекомендуется назначать эритромицин-этилсукцинат (800 мг) или клиндамицин.

Таблица 13. Рекомендуемые схемы профилактики ИЭ при различных медицинских манипуляциях

Область манипуляции	Исходные условия	Антибиотик и схема приема
Полость рта, пищевод, дыхательные пути	Стандартная схема Невозможность перорального приема Аллергия к пенициллинам	Амоксициллин 3 г внутрь за 1 ч до процедуры Ампициллин 2 г в/в или в/м за 30 мин до процедуры Клиндамицин 600 мг или цефалексин/цефадроксил 2 г или азитромицин или кларитромицин 500 мг – внутрь за 1 ч до процедуры
	Аллергия к пенициллинам и невозможность перорального приема	Клиндамицин 600 мг в/в или цефазолин 1 г в/м или в/в – за 30 мин до процедуры
ЖКТ и урогенитальный тракты	Группа высокого риска	Ампициллин 2 г в/м или в/в + гентамицин 1,5 мг/кг в/м или в/в за 30 мин до процедуры; через 6 ч – ампициллин 1 г в/м или в/в или амоксициллин 1 г внутрь
	Группа высокого риска с аллергией к пенициллинам	Ванкомицин 1 г в/в в течение 1–2 ч + гентамицин 1,5 мг/кг в/в или в/м – введение завершить за 30 мин до процедуры
	Группа умеренного риска	Амоксициллин 3 г внутрь за 1 ч до процедуры или ампициллин 2 г в/м или в/в за 30 мин до процедуры Амоксиклав 1 г внутрь/день
	Группа умеренного риска с аллергией к пенициллинам	Ванкомицин 1 г в/в в течение 1–2 ч – введение завершить за 30 мин до процедуры

1.8. ПЕРИКАРДИТЫ

Перикардит – воспаление перикарда, являющееся чаще всего местным проявлением какого-либо общего заболевания (туберкулеза, ревматизма, диффузных заболеваний соединительной ткани) или сопутствующим заболеванием миокарда и эндокарда. На аутопсии признаки активного или перенесенного в прошлом перикардита выявляются в 3–6% вскрытий.

По 10 МКБ–130 Острый перикардит; I31 Другие болезни перикарда; I32 Перикардит при болезнях, классифицированных в других рубриках. Из группы Другие болезни сердца (I30–I52).

Эпидемиология. Признаки активного или перенесенного в прошлом перикардита обнаруживают на аутопсиях в 3–4% случаев. Женщины младшего и среднего возраста болеют перикардитом в 3 раза чаще, чем мужчины. Из инфекционных перикардитов наиболее распространены туберкулезные и вирусные. Перикардит возникает у 1–2% больных пневмонией (чаще при правосторонней ее локализации). В целом доля инфекционных перикардитов, в прошлом превосходивших по частоте асептические в несколько раз,

уменьшилась с началом применения антибиотиков примерно до половины всех перикардитов, но возросла частота уремиического, послеинфарктного и опухолевого перикардита.

Этиология. Причиной перикардитов могут быть: туберкулез, ревматизм, некоторые инфекции, как бактериальные (брюшной тиф, дизентерия, холера), так и вирусные, и риккетсиозные, а также аутоиммунные процессы (диффузные заболевания соединительной ткани, аллергические реакции), заболевания крови (геморрагические диатезы, лейкозы), обменные нарушения (уремия, подагра), опухоли (первичные и метастатические) и травмы. У части больных перикардит носит идиопатический (неустановленный) характер.

Классификация. По этиологии перикардиты разделяют на инфекционные и неинфекционные (асептические). Выделяют также идиопатический, или острый доброкачественный перикардит, этиология которого не установлена. Диагноз такого перикардита ставят не всегда обоснованно, как правило, в случаях, когда не удается доступными методами установить причину заболевания.

По клиническому течению перикардиты разделяют на острые и хронические, а по клинико-морфологическим проявлениям — на фибринозный (сухой), экссудативный (с серозным, серозно-фибринозным или геморрагическим экссудатом), гнойный, гнилостный, экссудативно-адгезивный, адгезивный (слипчивый) и фиброзный (рубцовый). Вариантами перикардита являются «жемчужница» (диссеминация по перикарду воспалительных гранулем) и выпотной перикардит с хилезным или холестериновым выпотом в перикардиальной полости.

Под определением «выпотной», или «экссудативный», описывают только ту форму перикардита, при которой в перикардиальной полости накапливается значительное количество жидкого выпота. Течение и диагностика этой формы перикардита существенно отличаются от так называемого сухого перикардита, характеризующегося фибринозным экссудатом. Гнойные и гнилостные перикардиты описываются также обособленно от экссудативных.

Хронические адгезивные и фиброзные перикардиты разделяют на бессимптомные (протекающие без стойких нарушений кровообращения), констриктивный, или сдавливающий перикардит, в том числе с массивным обызвествлением перикарда (панцирное сердце), перикардиты с экстраперикардиальными сращениями.

Патогенез перикардитов соответствует патогенезу инфекционного или асептического воспаления, патофизиологические и морфологические особенности которого во многом зависят от участия в патогенезе различных типов аллергии, которая играет ведущую роль в развитии инфекционно-аллергических и большинства неинфекционных перикардитов.

Перикард представляет собой важную интероцептивную зону регуляции деятельности сердца и системной циркуляции крови. Так называемая опорная функция перикарда, ограничивающая пределы диастолического расширения камер сердца, в большой мере обеспечивается импульсацией с рецепторов серозной оболочки сердца. Нарушения функций систем кровообращения и дыхания (снижение АД, изменение ритма сердца, тахипноэ) имеют при перикардите рефлекторную природу. При накоплении в перикардиальной полости экс-

судата или формировании слипчивого перикардита и плотной соединительнотканной капсулы существенное влияние на гемодинамику оказывает и механическое ограничение насосной функции сердца из-за снижения диастолического объема желудочков.

При медленном накоплении выпота постепенно растягивается фиброзный перикард, поэтому внутривнутриперикардальное давление существенно не повышается даже при большом объеме выпота (до 2–3 л). В то же время происходит оттеснение легких, ограничивается их объем, изменяется положение сердца, но степень нарушений кровообращения при этом невелика. При быстрой экссудации фиброзный перикард оказывает сопротивление растяжению, поэтому давление в полости перикарда быстро нарастает, и для диастолического наполнения камер сердца требуется еще большее (на 20–30 мм вод. ст.) повышение венозного давления. По мере нарастания внутривнутриперикардального давления сердце сдавливается все сильнее, что приводит к характерным нарушениям гемодинамики, обозначаемым как тампонада сердца. Состояние больного становится несовместимым с жизнью при повышении внутривнутриперикардального давления до показателей, требующих повышения ЦВД выше 340–400 мм вод. ст.

Образование внутривнутриперикардальных спаек и рубцов может приводить к нарушению деятельности сердца. Если рубцы фиксируют сердце к позвоночнику, грудной клетке и диафрагме, то на вдохе, когда грудная клетка расширяется и диафрагма опускается, спайки оказывают механическое сопротивление сокращению сердца. Образование утолщенного и плотного нерастяжимого перикарда (чаще всего при туберкулезе, в исходе гнойного перикардита и гемоперикарде) создает препятствие диастолическому растяжению желудочков сердца, что приводит к стойким гемодинамическим нарушениям, описываемым как констриктивный синдром.

Клинические проявления: синдром поражения перикарда синдромом острофазовых нарушений; синдром иммунных нарушений, и признаки других заболеваний, на основе которых развивается перикардит.

Фибринозный перикардит характеризуется болью в области сердца, наличием шума трения перикарда. В воспалительный процесс вовлекаются также субэпикардальные слои миокарда, что проявляется типичными изменениями на ЭКГ. ЭхоКГ позволяет обнаружить небольшое количество жидкости в перикарде, которое всегда присутствует при фибринозном процессе.

Экссудативный перикардит может развиваться после стадии фибринозного перикардита или минуя ее, при бурно начинающихся тотальных перикардитах (аллергические) и при первично-хронических заболеваниях (туберкулезные, опухолевые). При медленном накоплении жидкости происходит растяжение наружного листка перикарда, свободно провисающий мешок перикарда оттесняет легкие, появляются симптомы сдавления трахеи, бронхов (одышка, кашель), однако даже при объеме выпота до 2–3 л гемодинамика может не нарушаться.

Тампонада сердца. При давлении в полости перикарда в 50–60 мм вод. ст. диастола сердца ограничивается, что приводит к нарушению гемодинамики, возникает так называемая тампонада сердца. Строгого параллелизма между объемом выпота и степенью расстройств гемодинамики нет. Симптомокомплекс тампонады сердца: сильные боли за грудиной, коллапс, тахикардия, парадоксальный пульс. Сдавление верхней полой вены определяет вид больного: «консультская голова», «воротник Стокса». Сдавление нижней полой вены приводит к гепатомегалии, «преждевременному» асциту (псевдоцирроз Пика). Характерна поза Брейтмана. Периодическое нарушение сознания является показанием для срочной пункции перикарда.

Адгезивные перикардиты характеризуются продуктивным соединительнотканым воспалением с формированием рубцовой ткани. В большинстве случаев адгезивный перикардит является следствием гнойных, туберкулезных и геморрагических перикардитов. Спайки и даже полное заращение полости перикарда могут не ограничивать сокращений сердца. В ряде случаев клиническая картина очень скудна. Могут быть стойкие жалобы и функциональные расстройства, вызванные рефлекторными механизмами.

Констриктивный перикардит. При образовании утолщенной и плотной (нерастяжимой) капсулы, которая ограничивает объем диастолического наполнения желудочков сердца, развивается гиподиастолия, и возникают стойкие гемодинамические нарушения, так называемый констриктивный синдром. Ведущие клинические проявления при сдавливающем перикардите охарактеризованы триадой Бека: высокое венозное давление, асцит, «малое тихое сердце». Констриктивный перикардит проходит в своем развитии 3 стадии: начальную, выраженную и дистрофическую.

Панцирное сердце. При значительной давности процесса, особенно в случаях его туберкулезной природы, возникают обызвествления перикарда. Отложения извести хорошо видны при рентгенологическом обследовании и МРТ сердца, КТ.

Диагноз. При типичной клинической картине диагноз каждой из основных клинико-морфологических форм (сухого, экссудативного и констриктивного перикардита) может быть установлен на поликлиническом этапе обследования больного.

Сухой перикардит диагностируют по особенностям возникающих при нем ощущений, болевому синдрому, наличию шума трения перикарда и характерных изменений ЭКГ. Шум трения перикарда – высокоспецифичный симптом, его наличия достаточно для постановки диагноза перикардита. В типичных случаях шум имеет скребущий характер и выслушивается в фазах и систолы, и диастолы сердца. В типичных случаях боль при остром перикардите ощущается в области верхушки сердца, носит постоянный характер, усиливается при движениях тела и, особенно, при дыхании, препятствуя, как и при плеврите, глубокому вдоху.

Наиболее ранним признаком острого перикардита на ЭКГ является конкордантный подъем сегмента ST обычно во всех стандартных отведениях (наиболь-

ший во II отведении), а также в грудных. Однако при локализации воспалительного процесса на ограниченном участке смещение сегмента ST может отмечаться в двух или даже только в одном из стандартных отведений. Характерна динамика изменений ЭКГ. Через 1–2 дня сегмент ST опускается ниже изолинии, затем постепенно, в течение 3–20 дней, возвращается к изолинии, несмотря на продолжающийся воспалительный процесс в перикарде. При этом зубец T постепенно уплощается и через 10–15 дней становится отрицательным или двухфазным в тех отведениях, в которых происходила динамика сегмента ST. Отрицательные зубцы T сохраняются намного дольше, чем смещение сегмента ST.

С помощью ЭхоКГ сухой перикардит распознается по уплотнению листков перикарда, между которыми определяется небольшое количество выпота, иногда слоистого строения. Рентгенологическое исследование сердца с целью диагностики сухого перикардита не информативно.

Этиологический диагноз не труден в тех случаях, когда сухой перикардит возникает на фоне клинических проявлений уже распознанного основного заболевания, например, системной красной волчанки. Учитывают, что сухой перикардит чаще всего наблюдается при обострении ревматизма и других диффузных заболеваний соединительной ткани, при пневмонии и плеврите (контактный перикардит), а также как начальная стадия экссудативного перикардита различной этиологии, в том числе при туберкулезе.

Экссудативный перикардит до развития признаков тампонады сердца выявляют главным образом по данным перкуссии и с помощью рентгенологического и эхокардиографического исследования. Характерными признаками являются увеличение интенсивности перкуторной тупости сердца, расширение ее границ во все стороны с резким расширением зоны абсолютной сердечной тупости (вплоть до ее слияния с границами относительной тупости), образование тупого угла между правой границей сердца и верхней границей печеночной тупости, изменение конфигурации перкуторно определяемых границ при перемене положения тела больного от горизонтального к вертикальному.

Начальные изменения ЭКГ при экссудативном перикардите не отличаются от описанных при сухом, в дальнейшем отмечается снижение вольтажа зубцов ЭКГ, электрическая альтернация желудочковых комплексов.

Ранним рентгенологическим признаком выпотного перикардита является расширение заднего нижнего изгиба перикарда, определяемого в правом боковом или косом положении больного при обычном исследовании и при компьютерной томографии. Отмечается также расширение сосудистого пучка в поперечнике, прежде всего за счет расширения верхней полой вены. Укорачивается высота сосудистого пучка. Достоверным признаком экссудативного перикардита является отсутствие пульсации по контурам сердечной тени, отмечаемое при рентгенокинографии.

Жидкость в полости перикарда хорошо обнаруживается при ЭхоКГ, с помощью которой можно примерно определить и общий объем выпота. КТ позволяет надежно дифференцировать увеличение размеров сердца при экссудативном перикардите и при заболеваниях сердца, сопровождающихся его выраженной дилатацией.

Констриктивный перикардит может быть заподозрен при наличии симптомов системной венозной гипертензии и увеличенной печени либо асцита, выслушивании перикард-тона у больных с перикардитом в анамнезе. Подтвердить диагноз помогают характерные изменения ЭКГ, кривой пульса яремной вены (двухволновая кривая) и особенно данные рентгенологического исследования и эхокардиографии.

На ЭКГ кроме характерной для констриктивного перикардита триады изменений (высокий зубец Р, низковольтный комплекс QRS, отрицательный зубец Т) наблюдаются изменения формы комплекса QRS: расщепление, расширение, образование зазубрин, углубление зубца Q, которые свидетельствуют о глубине вовлечений в патологический процесс миокарда. Увеличенный зубец Р резко контрастирует с низковольтным комплексом QRS, свидетельствуя о рабочей гипертрофии предсердий.

Дифференцировать выпотной перикардит приходится чаще всего с накоплением в перикардимальной полости содержимого невоспалительного происхождения (гидроперикард, гемоперикард). Надежно отличить от выпотного перикардита гидроперикард возможно только путем пункции с последующим лабораторным исследованием полученной жидкости. От экссудата жидкость при гидроперикарде отличается прозрачностью, бедностью форменными элементами крови, низкой относительной плотностью (меньше 1,018) и низким (менее 3%) содержанием белка.

Этиологический диагноз экссудативного перикардита устанавливают на основании сопутствующих признаков основного заболевания, но иногда для определения этиологии перикардита требуется пункция перикарда или его биопсия, которые производят в стационаре.

При диагностике туберкулезного перикардита учитывают, что он чаще возникает у лиц с активным туберкулезным процессом другой локализации или у перенесших туберкулез в недалеком прошлом. Боли в области сердца возникают редко и не бывают сильными. Наблюдаются субфебрильная температура, потливость, сухой кашель. Туберкулиновые пробы становятся высокоположительными. Течение заболевания характеризуется длительностью и торпидностью, внутривнутриперикардимальный выпот может достигать значительно объема, не вызывая тампонады сердца.

Первые признаки ревматического перикардита возникают обычно в конце первой или в начале второй недели со дня начала суставной атаки, при рецидивах полиартрита – в более поздние сроки, на 3–4-й неделе. Большие перикардимальные выпоты представляют исключение, тампонада сердца у взрослых почти никогда не развивается. Нарушения кровообращения чаще являются следствием ревматического миокардита.

Предполагать вирусную этиологию перикардита следует при его сочетании с фарингитом, ринитом, герпесом, очаговой или интерстициальной пневмонией, миалгией, плевритом, серозным менингитом, увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки, со своеобразной сыпью (инфекционный моно-

нуклеоз); иногда диагностическое значение имеют лейкоцитопения, мононуклеарная реакция крови.

Лечение зависит от профилактики и рационального лечения тех заболеваний, которые ведут к возникновению перикардита (ревматизм, туберкулез). При лечении ревматического перикардита применяются большие дозы салицилатов, болеутоляющие средства и гормональная терапия.

Всем больным назначают НПВП (например, индометацин по 100–150 мг/сут, нимесулид по 100 мг 2 раза). ГКС в течение 1–1½ мес (не рекомендуются при опухолевой природе перикардита) – при неполном эффекте НПВП. При перикардитах туберкулезной этиологии применяют длительное противотуберкулезное лечение в начальном периоде болезни, что иногда позволяет избежать сращения перикарда и оперативного вмешательства. Применяются стрептомицин, фтивазид, ПАСК и другие противотуберкулезные препараты и их комбинации.

При экссудативном перикардите осторожно удаляют жидкость, а в перикард вводят примерно такое же количество воздуха. Если в полости перикарда имеется гной, его отсасывают, полость промывают 1–2% раствором риванола, в околосердечную сумку вводят 500000 ЕД пенициллина через каждые 3 дня, сочетая с в/м введением его по обычным правилам.

Если течение экссудативного перикардита хроническое, применяют консервативное лечение мочегонными, слабительными и потогонными средствами. При НК применяют эуфиллин, горицвет и препараты наперстянки. При тампонаде сердца показаны бессолевая диета, ограничение жидкости до 500 мл/сут, мочегонные.

Консервативное лечение констриктивного перикардита неэффективно. Если химиотерапевтическое лечение в течение 2–3 мес не привело к исчезновению признаков сдавливания сердца, больному должна быть рекомендована операция перикардэктомии.

Для борьбы с задержкой воды и электролитов в тяжелых случаях применяют мочегонные средства и диету с малым содержанием натрия. Длительное применение комбинаций мочегонных (гипотиазид, гигротон, фуросемид, урегит) приводит не только к исчезновению отеков и асцита, но и к уменьшению одышки. Уменьшается одутловатость лица, улучшается аппетит, но при этом возникает дефицит всех водорастворимых витаминов, который необходимо компенсировать назначением комплекса витаминов.

СГ малоэффективны, т.к. степень расслабления сердца в период диастолы слаба, крови в желудочек поступает недостаточно и систолический выброс не может увеличиться. В то же время СГ при МА, замедляя темп сердечной деятельности, улучшают подготовку к операции.

Для борьбы с кахексией и гипопроотеинемией применяют повторные переливания протеина, плазмы или цельной крови и анаболические гормоны: ретаболил, неробол, меробол. Диета должна содержать достаточное количество полноценного белка. Продлению жизни способствует операция перикардэктомии, своевременный перевод на инвалидность и освобождение от бытовых нагрузок.

1.9. ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Внезапная сердечная смерть (ВСС) рассматривалась в разделе ИБС как составляющая этого заболевания. В 2001 г. были опубликованы Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC Pocket Guidelines on Prevention of Sudden Cardiac Death. European Heart Journal, 2001;22:1374–1450), в которых проблема ВСС рассмотрена шире, чем фрагмент ИБС. Эти соображения побуждали нас ввести специальный раздел, посвященный ВСС.

ВСС – естественная смерть, наступившая вследствие сердечных причин, проявляющаяся внезапной потерей сознания в течение одного часа с момента появления симптомов; может быть известно о наличии заболевания сердца, однако время и механизм наступления смерти непредсказуемы». Ключевые концепции ВСС – это нетравматическая ее причина и то, что наступление смерти мгновенно и непредсказуемо.

Эпидемиология. Основная причина ВСС – фибрилляция желудочков (в 75–80% случаев), брадиаритмии являются причиной ВСС у минимального числа больных. В 5–10% случаев ВСС у пациентов не выявляется коронарной болезни сердца либо ХСН. Частота ВСС варьирует от 0,36–1,28 на 1000 человек в год. В эти исследования включаются только данные о погибших или реанимированных службой скорой помощи; таким образом, официальные данные ниже, чем реальное количество случаев ВСС в общей популяции.

Частота ВСС среди взрослых составляет 1 на 1000 в год.

Рассматривают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К первым относятся курение, артериальная гипертензия, повышенный уровень ЛПНП, сахарный диабет и ожирение. Ко вторым – возраст, мужской пол, наследственность по ИБС и другие различные генетические факторы.

Поскольку вероятность ВСС даже в группе риска невелика, постольку и действенность профилактики также неопределенна. В связи с этим рекомендации европейского общества кардиологов, направленные на снижение частоты ВСС, распределены следующим образом:

Класс I: достоверные доказательства и/или единство мнений экспертов в том, что данная процедура или вид лечения целесообразны, полезны и эффективны.

Класс II: противоречивые доказательства и/или расхождение во мнениях экспертов о пользе/эффективности процедуры или лечения.

Класс IIa: преобладают доказательства и/или мнения экспертов за пользу/эффективность.

Класс IIb: польза/эффективность недостаточно хорошо подтверждена доказательствами и/или мнениями экспертов.

Термины «первичная» и «вторичная» профилактика используется в основном применительно к желудочковой аритмии. Терапия, рекомендуемая пациентам с остановкой сердца и синкопами/гипотензией на фоне пароксизма желудочковой тахикардии, является «вторичной» профилактикой.

I. Инфаркт миокарда и сердечная недостаточность

A. Стратификация риска (используются как неинвазивные, так и инвазивные тесты) у пациентов, перенесших ИМ с развитием / без развития СН.

Класс I. Демографическая изменчивость; фракция выброса левого желудочка; вариабельность ритма; высокая чувствительность барорецепторов; объем левого желудочка.

Класс IIa. Экстрасистолия; неустойчивая желудочковая тахикардия; ЧСС покоя.

Класс IIb. Поздние потенциалы ЭФИ; динамичность зубца T; проходимость инфаркт-зависимой артерии.

Б. Первичная и вторичная профилактика ВСС у пациентов с ИМ в анамнезе

В этой группе к первичной профилактике относится медикаментозное лечение β -адреноблокаторами, аспирином, ингибиторами АПФ и холестерин-снижающими препаратами. У больных с документированной устойчивой ЖТ или ФЖ, альтернативой является имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (КД) или амиодарон, а в отдельных случаях абляция или хирургическое лечение. У пациентов с ИМ в анамнезе, снижением ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ ($\leq 35\%$) и пароксизмами неустойчивой ЖТ, либо индуцируемой устойчивой или неустойчивой ЖТ при программированной электростимуляции (ЭФИ), рекомендованным методом лечения является имплантация КД. Для вторичной профилактики ВСС применение КД рекомендовано реанимированным после ФЖ и пациентам с гемодинамически значимыми пароксизмами ЖТ.

II. Кардиомиопатии

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). ГКМП является относительно часто встречаемой патологией сердца (частота среди взрослых около 1:500), при которой ВСС является вероятным исходом в любом возрасте, но наиболее часто у молодых, нередко асимптомных пациентов. Имплантация КД для профилактики ВСС серьезно обоснована у больных, выживших после остановки сердца (вторичная профилактика). Профилактическое использование КД также возможно у пациентов с двумя и более факторами риска.

Класс I. Устойчивая ЖТ; ФЖ.

Класс IIa. Семейный анамнез ВСС; синкопы; ГЛЖ (ТМЖП > 3 см); неустойчивая ЖТ; гипотония во время выполнения нагрузочного стресс-теста.

Класс IIb. Высокий риск мутаций.

Первичная профилактика: Класс IIa – кардиовертер-дефибриллятор; Класс IIb – Амиодарон.

Вторичная профилактика: Класс I – кардиовертер-дефибриллятор.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ). АДПЖ является одной из основных причин ВСС в «докоронарной» возрастной группе. ВСС чаще случается у пациентов с выраженными изменениями правого желудочка, а также с вовлечением в процесс ЛЖ. У реанимированных после ВСС (вторичная профилактика), у пациентов с устойчивой ЖТ и неэффективной терапией антиаритмиками и у больных из группы высокого риска с документированными пароксизмами ЖТ наиболее адекватным лечением является имплантация КД.

Класс I. Устойчивая ЖТ; ФЖ.

Класс IIa. Устойчивая ЖТ/ФЖ; дилатация ПЖ; дисфункция ПЖ; индуцируемая ЖТ/ФЖ при ЭФИ.

Класс IIb. Семейный анамнез ВСС; поздние потенциалы + дисфункция ЛЖ; ЖТ; индуцируемая ЖТ/ФЖ при ЭФИ.

Первичная профилактика: класс IIa – кардиовертер-дефибриллятор; класс IIb – антиаритмические препараты.

Вторичная профилактика: Класс I – кардиовертер-дефибриллятор.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

ВСС является одной из наиболее частых механизмов смерти при ДКМП, особенно на ранних стадиях заболевания. Доказано, что фракция выброса (ФВ) является наиболее точным предиктором исхода как в отношении ВСС, так и смерти при прогрессирующей СН. Частота синкопальных эпизодов также считается одним из достоверных факторов риска ВСС.

Общая терапевтическая стратегия, направленная на снижение риска ВСС у пациентов с ДКМП, включает использование ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов и антагонистов рецепторов альдостерона, тогда как амиодарон и имплантация КД используются в индивидуальных случаях. В нескольких исследованиях, изучавших роль антиаритмических препаратов у больных с ДКМП, получены данные (не доказанные статистически), что медикаментозное лечение, рекомендуемое больным, перенесшим ИМ с развитием СН, столь же эффективно у больных ДКМП. Использование КД для вторичной профилактики считается допустимым, имплантация КД также рекомендуется пациентам из группы высокого риска с целью первичной профилактики ВСС.

III. Генетическая патология ионных каналов

Удлинение интервала QT. Синдром «удлиненного QT» ассоциируется с высоким риском ВСС. Стратификация риска в основном базируется на наличии синкопальных эпизодов, Torsades de Pointe (ЖТ «пируэт») и остановки сердца в анамнезе. Первичная профилактика ВСС в целом основана на лечении β -адреноблокаторами. Имплантация КД рекомендована для вторичной профилактики, а также у больных с ЖТ/ФЖ на фоне адекватного лечения β -адреноблокаторами в анамнезе.

Синдром Бругада. Диагностика синдрома Бругада (СБ) основана на наличии спонтанной или индуцируемой элевации сегмента ST в отведениях V_1 – V_3 с/без блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ). Стратификация риска до настоящего времени недостаточно определена, обсуждается роль ЭФИ для выявления пациентов с факторами высокого риска. У выживших после остановки сердца рекомендуется имплантация КД. Профилактическое использование КД в группе высокого риска настоятельно рекомендуется, однако данный подход ограничен отсутствием четко определенных критериев риска.

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия. До настоящего времени отсутствует точное определение катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ), так как проведение крупномасштабных исследований невозможно. Это заболевание ассоциируется с высоким риском ВСС в молодом возрасте, но критерии для стратификации отсутствуют. Профилактика ВСС основана на применении β -адреноблокаторов; КД рекомендованы для вторичной профилактики, так как значимость КД для первичной профилактики не определена.

IV. Патология клапанов

Аортальный стеноз. В 20% случаев смерти при аортальном стенозе (АС) обусловлены ВСС. «Асимптомные» пациенты с гемодинамически выраженным аортальным стенозом должны находиться под постоянным наблюдением и при развитии симптомов – безотлагательно прооперированы. У пациентов с документированной устойчивой желудочковой тахикардией должна рассматриваться возможность имплантации КД.

Пролапс митрального клапана. Пролапс митрального клапана (ПМК), как правило, имеет благоприятный прогноз; имеются предположения о риске ВСС, однако доказательства отсутствуют. Большинство случаев ВСС описано у пациентов, перенесших ранее синкопы или остановку сердца, семейный анамнез ВСС в молодом возрасте, с выраженным пролабированием или миксоматозным изменением створок митрального клапана. Пациентам, выжившим после остановки сердца, рекомендуется имплантация КД.

V. Патология коронарных артерий

Аномальное отхождение коронарных артерий. Наиболее часто ВСС случается у пациентов с аномальным отхождением ствола левой коронарной артерии от правого либо некоронарного синусов Вальсальвы. Следовательно, особое внимание должно уделяться молодым пациентам с болью в груди, похожей по описанию на ангинозную. Хирургические вмешательства являются наиболее подходящим методом лечения у пациентов с высоким риском ВСС.

VI. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW)

По данным современных исследований, у пациентов с синдромом WPW частота ВСС составляет 0,15% в год. Основной причиной ВСС является переход ФП с быстрым желудочковым ответом в ФЖ. Выжившие после реанимации по поводу ВСС, как правило, характеризуются отсутствием симптомов, укорочением интервалов R–R (<250 мс) во время пароксизма ФП, наличием множественных или заднеперегородочных дополнительных путей проведения. Электрофизиологическое исследование с возбуждением предсердий и определением интервалов R–R между предвозбужденными комплексами QRS имеет высокую чувствительность, но специфичность и значимость при определении положительного предиктора ограничены. У пациентов с высоким риском ВСС рекомендована катетерная абляция, в особенности у реанимированных после ФЖ или больных с клиническими проявлениями во время приступов ФП с быстрым ответом желудочков.

VII. Брадиаритмии

Установлено, что брадиаритмии являются причиной ВСС в 15–20% случаев. Факторами риска брадиаритмической смерти являются AV блокада высокой степени с нарушениями внутрижелудочкового проведения, однако при наличии структурных изменений в сердце эти факторы могут предрасполагать к развитию тахикардий. Электрокардиостимуляция является средством выбора у пациентов группы высокого риска с брадиаритмией: она купирует симптоматику и может снизить летальность.

Внегоспитальная реанимация

Выживаемость после остановки сердца варьирует от 5% до 60% в зависимости от характеристик остановки сердца (то есть сердечной этиологии или нет; верифицированная или нет; фибрилляция желудочков или нет). На результат сердечно-легочной реанимации (СЛР) влияет не только успешность ее проведения, но и состояние пациента до начала СЛР.

В настоящее время общепринятым считается тот факт, что время, прошедшее до электрической дефибрилляции, является единственным и наиболее значимым определяющим фактором выживаемости после остановки сердца.

Инструкция к автоматическому наружному дефибрилятору позволяет проводить дефибрилляцию в случаях внегоспитальной ФЖ или ЖТ людям немедицинских профессий, часто за много минут до прибытия бригады скорой помощи. Эта стратегия известна на Западе как «дефибрилляция, проведенная первым отреагировавшим», по принципу взаимопомощи.

1.10. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

По данной теме составлены рекомендации В.Ю.Маревым [18], основанные на американских стандартах. Мы будем широко цитировать эти рекомендации, используя, однако, и наши материалы [59].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – кардиально обусловленное нарушение (насосной) функции с соответствующими симптомами, заключающееся в неспособности системы кровообращения доставлять органам и тканям необходимое для их нормального функционирования количество крови. Таким образом, это диспропорция между состоянием кровообращения и обменом веществ, которая нарастает с увеличением активности жизненных процессов; патофизиологическое состояние, при котором нарушение функции сердца не позволяет ему поддерживать уровень кровообращения, необходимый для метаболизма в тканях.

Эпидемиология. Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции не менее 1,8–2,0%. Среди лиц старше 65 лет частота встречаемости ХСН возрастает до 6–10%, и декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных. Число больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ не менее чем в 4 раза превышает количество пациентов с клинически выраженной ХСН. За 15 лет число госпитализаций с диагнозом ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз. Пятилетняя выживаемость больных с ХСН все еще ниже 50%. Риск внезапной смерти в 5 раз выше, чем в популяции. В США насчитывается более 2,5 млн больных с ХСН, ежегодно умирает около 200 тыс. пациентов, 5-летняя выживаемость после появления признаков ХСН составляет 50%.

Причины. ХСН может развиваться на фоне практически любого заболевания сердечно-сосудистой системы, однако основными тремя являются следующие наднозологические формы: ИБС, артериальные гипертензии и сердечные пороки.

ИБС. Из существующей классификации особенно часто острый инфаркт миокарда (ОИМ) и ишемическая кардиомиопатия (ИКМП – нозологическая единица, введенная в

клиническую практику МКБ–10), приводят к развитию ХСН. Механизмы возникновения и прогрессирования ХСН вследствие ОИМ обусловлены изменением геометрии и локальной сократимости миокарда, названным термином «ремоделирование левого желудочка» (ЛЖ), при ИКМП имеет место снижение тотальной сократимости миокарда, названное термином «гибернация («спячка») миокарда».

Артериальные гипертензии. Вне зависимости от этиологии гипертензии происходит структурная перестройка миокарда, имеющая специфическое название – «гипертоническое сердце». Механизм ХСН в данном случае обусловлен развитием диастолической дисфункции ЛЖ.

Сердечные пороки. Для России до настоящего времени характерно развитие ХСН вследствие приобретенных и некорригированных ревматических пороков.

Несколько слов необходимо сказать о *дилатационной кардиомиопатии* (ДКМП), как о причине ХСН. ДКМП – заболевание достаточно редкое, неуточненной этиологии, которое развивается в относительно молодом возрасте и быстро приводит к сердечной декомпенсации.

Установление причины ХСН необходимо для выбора тактики лечения каждого конкретного больного.

Принципиальная «новизна» современных представлений о патогенезе ХСН связана с тем фактом, что далеко не все больные имеют симптомы декомпенсации в результате снижения насосной (пропульсивной) способности сердца. Важными факторами на пути развития и прогрессирования ХСН являются снижение сердечного выброса (у большинства больных), задержка натрия и избыточной жидкости в организме.

Патогенез (см. рис.4).

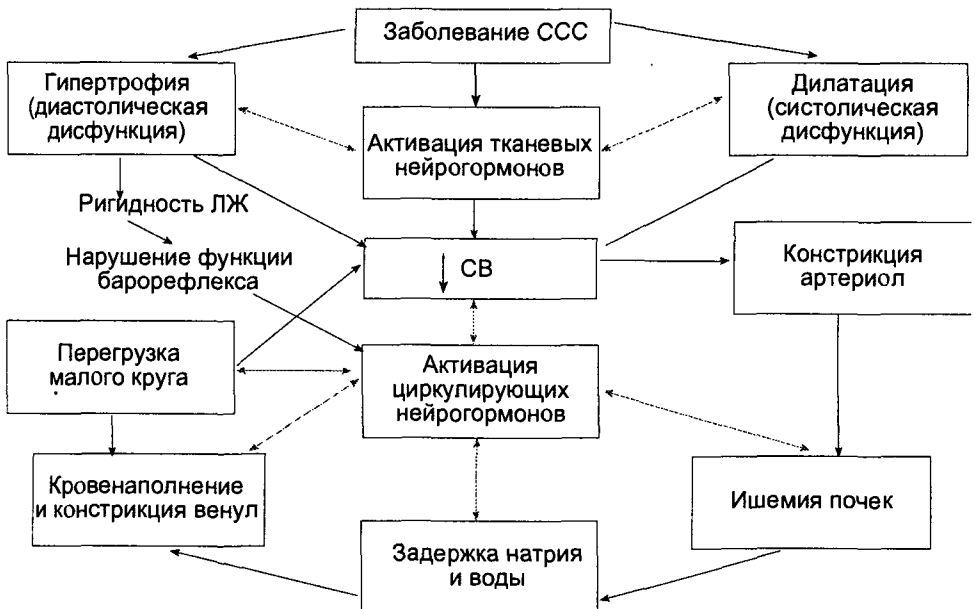


Рис. 4. Схема патогенеза ХСН (В.Ю. Мареев, 1995)

С точки зрения современной теории, основную роль в активизации компенсаторных механизмов (тахикардия, механизм Франка–Старлинга, констрикция периферических сосудов) играет гиперактивация локальных или тканевых нейрогормонов. В основном это симпатико-адреналовая система (САС) и ее эффекторы – норадреналин и адреналин и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ее эффекторы – ангиотензин II (А-II) и альдостерон, а также система натрийуретических факторов. Проблема заключается в том, что «запущенный» механизм гиперактивации нейрогормонов является необратимым физиологическим процессом. Со временем кратковременная компенсаторная активация тканевых нейрогормональных систем переходит в свою противоположность – хроническую гиперактивацию. Последняя сопровождается развитием и прогрессированием систолической и диастолической дисфункции ЛЖ (ремоделирование).

При повреждении сердца ударный объем желудочка будет уменьшаться, а конечно-диастолический объем и давление в этой камере расти. Это увеличивает конечно-диастолическое растяжение мышечных волокон, что приводит к большему систолическому их укорочению (закон Старлинга). Механизм Старлинга помогает сохранить СВ, но результирующий хронический подъем диастолического давления будет передаваться на предсердия, легочные вены или вены большого круга кровообращения. Увеличивающееся капиллярное давление сопровождается транссудацией жидкости с развитием отеков. Уменьшенный СВ, особенно при снижении АД, активизирует САС, стимулирующую сокращения миокарда, частоту сердечных сокращений, венозный тонус, а уменьшение перфузии почек ведет к снижению скорости гломерулярной фильтрации, обратному всасыванию воды и хлорида натрия, активации РААС.

Гипоксия тканей при ХСН является не только результирующим звеном патогенеза, но и фактором, имеющим непосредственное провоцирующее действие на остальные ведущие его компоненты – снижение насосной способности сердца, преднагрузку, посленагрузку и ритм сердца. Гипоксия является сложным мультикомпонентным, многоступенчатым процессом. Прямые первичные эффекты гипоксии направлены на мишени, локализованные на самых различных уровнях: организменном, системном, клеточном и субклеточном. На субклеточном уровне гипоксия инициирует развитие апоптоза [Бойцов С.А., 1995].

Результатом описанных процессов является увеличение периферического сосудистого сопротивления и ОЦК с соответствующим ростом постнагрузки и преднагрузки.

Классификация ХСН. Наиболее удобна и отвечает запросам практики функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца, предполагающая выделение четырех функциональных классов по способности больных переносить физические нагрузки. Эта классификация рекомендована к использованию ВОЗ.

Принцип, заложенный в ее основу – оценка физических (функциональных) возможностей пациента, которые могут быть выявлены врачом при целенаправленном, тщательном и аккуратном сборе анамнеза, без применения сложной диагностической техники. Выделено четыре функциональных класса (ФК) ХСН.

I ФК. Больной не испытывает ограничений в физической активности. Обычные нагрузки не провоцируют возникновения слабости (дурноты), сердцебиения, одышки или ангинозных болей.

II ФК. Умеренное ограничение физических нагрузок. Больной комфортно чувствует себя в состоянии покоя, но выполнение обычных физических нагрузок вызывает слабость (дурноту), сердцебиение, одышку или ангинозные боли.

III ФК. Выраженное ограничение физических нагрузок. Больной чувствует себя комфортно только в состоянии покоя, но меньшие, чем обычно, физические нагрузки приводят к развитию слабости (дурноты), сердцебиения, одышки или ангинозных болей.

IV ФК. Неспособность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности или синдром стенокардии могут проявляться в покое. При выполнении минимальной нагрузки нарастает дискомфорт.

Проще всего определить ФК у пациентов можно по дистанции 6-минутной ходьбы. Этот метод широко используется в последние 4–5 лет в США, в том числе и в клинических исследованиях. Состояние пациентов, способных за 6 мин преодолеть от 426 до 550 м, соответствует легкой ХСН; от 150 до 425 м – средней, а тех, кто не способен преодолеть и 150 м, – тяжелой декомпенсации. Таким образом, функциональная классификация ХСН отражает способность больных к выполнению физических нагрузок и очерчивает степень изменений функциональных резервов организма. Это особенно значимо при оценке динамики состояния больных.

Клинические проявления. У большинства больных первично развивается недостаточность левого сердца. Наиболее частой жалобой является инспираторная одышка, вначале связанная с физической нагрузкой и прогрессирующая до ортопноэ, пароксизмальной постуральной, до одышки в покое. Характерны жалобы на непродуктивный кашель, никтурию. Больные с ХСН отмечают слабость, утомляемость, которые являются результатом уменьшенного кровоснабжения скелетных мышц и ЦНС. При правожелудочковой недостаточности появляются жалобы на боль в правом подреберье из-за застоя в печени, потерю аппетита, тошноту из-за отека кишки или уменьшенной гастроинтестинальной перфузии, периферические отеки.

При осмотре можно отметить, что часть больных, даже с выраженной ХСН, в покое выглядят хорошо, у других одышка появляется при разговоре или минимальной активности; больные с длительным и тяжелым течением выглядят кахексичными, цианотичными. У части больных находят тахикардию, артериальную гипотензию, падение пульсового давления, холодные конечности, потливость (признаки активации САС). При обследовании сердца выявляется сердечный толчок, расширенный или приподнимающий верхушечный толчок (дилатация или гипертрофия желудочков), ослабление I тона, протодиастолический ритм галопа. При левожелудочковой недостаточности выслушиваются жесткое дыхание, сухие хрипы (застойный бронхит), крепитация в базальных отделах легких, может определяться тупость в базальных отделах (гидроторакс). При правожелудочковой СН выявляются набухшие яремные вены, увеличение печени; небольшое надавливание на нее может увеличить набухание яремных

вен – положительный гепатоягулярный рефлекс. Асцит и анасарка появляются у части больных.

Методы оценки тяжести ХСН. Оценка тяжести состояния больного и особенно эффективности проводимого лечения является насущной задачей каждого практического врача. С этой точки зрения необходим единый универсальный критерий состояния больного с ХСН.

Именно динамика ФК при лечении позволяет объективно решить, правильны ли и успешны ли наши терапевтические мероприятия. Проведенные исследования доказали и тот факт, что определение ФК в известной степени предопределяет и возможный прогноз заболевания.

Использование простого и доступного 6-минутного теста коридорной ходьбы дает возможность количественно измерить тяжесть и динамику состояния больного с ХСН при лечении и его толерантность к физическим нагрузкам.

Кроме динамики ФК и толерантности к нагрузкам для контроля за состоянием больных с ХСН применяются оценка клинического состояния пациента (выраженность одышки, диурез, изменения массы тела, степень застойных явлений и т.п.); динамика ФВ ЛЖ (в большинстве случаев по результатам эхокардиографии); оценка качества жизни больного, измеряемая в баллах при использовании специальных опросников, наиболее известным из которых является опросник Миннесотского университета, разработанный специально для больных с ХСН.

Прогноз. Годичная смертность больных ХСН I функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (ФК NYHA) составляет около 10%, при II ФК – 20%, при III ФК – 40%, при IV ФК – более 60%. Несмотря на внедрение новых методов терапии, уровень смертности больных с ХСН не снижается.

Лечение ХСН [см. 37, 34]. Целями лечения ХСН являются устранение или минимизация клинических симптомов ХСН – повышенной утомляемости, сердцебиения, одышки, отеков; защита органов-мишеней – сосудов, сердца, почек, головного мозга (по аналогии с терапией АГ), а также предупреждение развития гипотрофии поперечно-полосатой мускулатуры; улучшение качества жизни, увеличение продолжительности жизни уменьшение количества госпитализаций.

Существуют немедикаментозные и медикаментозные методы лечения.

Немедикаментозные методы.

Диета. Главный принцип – ограничение потребления соли и в меньшей степени – жидкости. При любой стадии ХСН больной должен принимать не менее 750 мл жидкости в сутки. Ограничения по употреблению соли для больных ХСН I ФК – менее 3 г в сутки, для больных II-III ФК – 1,2–1,8 г в сутки, для IV ФК – менее 1 г в сутки.

Физическая реабилитация. Варианты – ходьба или велотренажер по 20–30 мин в день до пяти раз в неделю с осуществлением самоконтроля самочувствия, пульса (эффективной считается нагрузка при достижении 75–80% от максимальной для пациента ЧСС).

Медикаментозное лечение ХСН (см. рис. 5).

Весь перечень лекарственных средств, применяемых для лечения ХСН, подразделяют на три группы: основная, дополнительная, вспомогательная.

Основная группа препаратов полностью соответствуют критериям «медицины доказательств» и рекомендована к применению во всех странах мира: ингибиторы АПФ, мочегонные средства, СГ, β -адреноблокаторы (дополнительно к иАПФ).

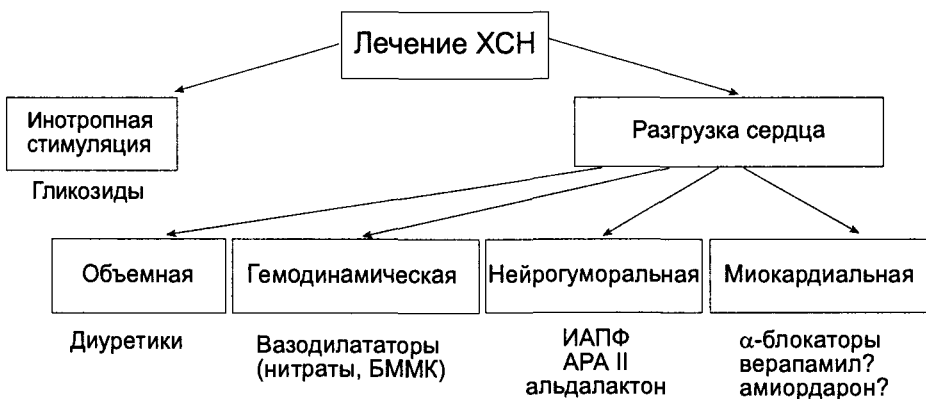


Рис.5. Схема лечения ХСН.

Дополнительная группа, эффективность и безопасность которой доказана крупными исследованиями, однако требует уточнения (проведения мета-анализа): антагонисты альдостерона, антагонисты рецепторов к А-II, БКК последнего поколения.

Вспомогательные препараты, применение их диктуется определенными клиническими ситуациями. К ним относятся периферические вазодилататоры, антиаритмические средства, антиагреганты, прямые антикоагулянты, негликозидные положительные инотропные средства, кортикостероиды, статины.

Несмотря на большой выбор лекарственных средств, в лечении больных недопустима полипрагмазия (неоправданное назначение большого количества групп препаратов). В то же время сегодня на уровне поликлинического звена основная группа препаратов для лечения ХСН не всегда занимает ведущие позиции, порой отдается предпочтение препаратам второй и третьей групп.

Ниже приведена характеристика препаратов основной группы.

Ингибиторы АПФ. В России полностью доказана эффективность и безопасность в лечении ХСН следующих иАПФ: каптоприл, эналаприл, рамиприл, фозиноприл, трандолаприл.

Назначение иАПФ показано всем больным ХСН, вне зависимости от стадии, функционального класса, этиологии и характера процесса. Назначение иАПФ ведет к увеличению смертности больных с ХСН. Наиболее раннее назначение иАПФ, уже при I ФК ХСН, способно замедлить прогрессирование ХСН.

Возможными побочными реакциями при назначении иАПФ (в сумме не более 7–9 % причин отмены) являются: сухой кашель, артериальная гипотензия, нарастание степени ХПН в виде азотемии, гиперкалиемии. Сухой кашель, возникающий примерно в 3% случаев, обусловлен блокадой разрушения брадикинина в бронхах. Доказана возможность назначения иАПФ при наличии хронического бронхита или бронхиальной астмы, при этом степень кашля не усиливается. Наименьший риск данного побочного действия имеет фозиноприл. Нарастание степени протеинурии, азотемии – достаточно редкое осложнение, встречающееся преимущественно у пациентов с сопутствующей ХПН. В таких случаях целесообразно также назначать фозиноприл, имеющий два пути элиминации из организма – почечный и печеночный. Артериальная гипотензия может иметь место сразу после начала терапии иАПФ вследствие быстрого воздействия на циркулирующие нейрогормоны. При терапии в титрующих дозах этот эффект либо не возникает, либо уменьшается максимум к концу второй недели терапии. А длительный эффект иАПФ реализуется через блокаду тканевых нейрогормонов.

Минимизация артериальной гипотензии достигается отказом от одновременного назначения иАПФ и вазодилататоров (β -адреноблокаторов, БКК, нитратов), после стабилизации уровня АД при необходимости можно вернуться на прежнюю терапию; отказом от предшествующей активной мочегонной терапии, особенно накануне с целью избежать потенцирующего эффекта препаратов. У пациентов с исходной гипотензией возможно кратковременное применение небольших доз стероидных гормонов – 10–15 мг/сут, однако, если исходное систолическое артериальное давление (АДс) менее 85 мм рт.ст., терапия иАПФ не показана. Начало терапии любым иАПФ следует начинать с минимальных (стартовых) доз, которые рассмотрены ниже.

Основные принципы дозирования иАПФ. Существует понятие стартовых и максимальных (целевых) доз для каждого конкретного препарата.

Удвоение дозы препарата производится не чаще, чем 1 раз в неделю (титрование), при условии хорошего самочувствия пациента, отсутствии побочных реакций, а также уровне АДс не менее 90 мм рт.ст.

Мочегонные средства (диуретики). Основное показание для назначения мочегонных препаратов – клинические признаки и симптомы избыточной задержки жидкости в организме больного ХСН. Однако следует помнить о том, что диуретики обладают двумя негативными свойствами – гиперактивируют нейрогормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также вызывают электролитные нарушения.

Принципы терапии диуретиками:

- комбинируются с иАПФ, что позволяет снизить дозу мочегонных средств при одинаковом клиническом эффекте;

- назначается слабейший из эффективных диуретиков с целью предотвращения развития зависимости пациента от мочегонных средств, а также для возможности иметь резерв по типу и дозе диуретика в период декомпенсации ХСН;

- назначаются ежедневно в минимальной дозе с достижением положительного баланса жидкости по диурезу в фазу терапии декомпенсации ХСН 800–1000 мл, при поддерживающей терапии – 200 мл под контролем массы тела.

Характеристика наиболее часто используемых диуретиков. В настоящее время в основном применяются две группы диуретиков – тиазидные и петлевые.

Из группы тиазидных диуретиков предпочтение отдается гидрохлортиазиду, который назначается при умеренной ХСН (II-III ФК NYHA). В дозе до 25 мг в сутки вызывает минимум побочных реакций, в дозе более 75 мг могут регистрироваться дисэлектролитные расстройства. Максимальный эффект – через 1 ч после приема, длительность действия – 12 ч. Рекомендован прием утром натощак.

Один из наиболее мощных петлевых диуретиков – фуросемид, начальный эффект – через 15–30 мин, максимальный эффект – через 1–2 ч, продолжительность действия – 6 ч. Диуретический эффект сохраняется также при сниженной функции почек. Доза варьирует от степени выраженности симптомов ХСН – от 20 до 500 мг в сутки. Рекомендован прием утром натощак.

Этакриновая кислота – препарат, похожий на фуросемид, однако из-за действия на разные ферментативные системы петли Генле может применяться при развитии рефрактерности к фуросемиду, либо комбинироваться с ним при упорных отеках. Дозировка – 50–100 мг в сутки, максимальная доза – 200 мг. Рекомендован прием утром натощак.

Сердечные гликозиды. В настоящее время наиболее распространенный сердечный гликозид в России – дигоксин, единственный препарат из группы положительных инотропных средств, остающийся в широкой клинической практике при длительном лечении ХСН. Негликозидные средства, повышающие сократимость миокарда, негативно влияют на прогноз и длительность жизни пациентов и могут применяться в виде коротких курсов при декомпенсации ХСН.

Эффект СГ в настоящее время связывают не столько с их положительным инотропным действием, сколько с отрицательным хронотропным влиянием на миокард, а также с воздействием на уровень нейрогормонов, как циркулирующих, так и тканевых, а также с модулированием барорефлекса.

Исходя из вышеописанных характеристик, дигоксин является препаратом первой линии у больных с ХСН при наличии постоянной тахисистолической формы МА. При синусовом ритме отрицательный хронотропный эффект дигоксина слаб, а потребление миокардом кислорода значительно возрастает вследствие положительного инотропного действия, что приводит к гипоксии миокарда. Таким образом, возможно провоцирование различных нарушений ритма, особенно у пациентов с ишемической этиологией ХСН.

Итак, *оптимальные показания* для назначения СГ следующие: постоянная тахисистолическая форма МА; выраженная ХСН (III-IV функциональный класс NYHA); фракция выброса менее 25%; кардиоторакальный индекс более 55%; неишемическая этиология ХСН (ДКМП и т.д.).

Принципы лечения в настоящее время: назначение небольших доз СГ (дигоксин не более 0,25 мг в сутки) и, что желателно, но проблематично в общероссийской практике, – под контролем концентрации дигоксина в плазме крови (не более 1,2 нг/мл). При назначении дигоксина необходимо учитывать его фармакодинамику – концентрация в плазме экспоненциально увеличивается к восьмому дню от начала терапии, поэтому таким больным в идеале показано выполнение суточного мониторирования ЭКГ с целью контроля за нарушениями ритма.

Мета-анализ исследований по дигоксину, проведенных по правилам доказательной медицины, показал, что гликозиды улучшают качество жизни (через уменьшение симптомов ХСН); снижается число госпитализаций, связанных с обострением ХСН; однако дигоксин не влияет на прогноз у больных.

β-адреноблокаторы. В 1999 г. в США и странах Европы, а теперь и в России, β-адреноблокаторы рекомендованы к использованию в качестве основных средств для лечения ХСН. Таким образом, был опровергнут постулат о невозможности назначения больным с ХСН препаратов, обладающих отрицательным инотропным действием.

Доказана эффективность следующих препаратов:

- карведилол – β-адреноблокатор, обладающий β-блокирующей активностью, а также антипролиферативным и антиоксидантным свойствами;
- бисопролол – наиболее избирательный в отношении β₁-рецепторов селективный β-адреноблокатор;
- метопролол (ретардная форма с медленным высвобождением) – селективный липофильный β-адреноблокатор.

Принципы терапии β-адреноблокаторами. Перед назначением β-адреноблокаторов необходимо выполнение следующих условий:

- пациент должен находиться на отрегулированной и стабильной дозе иАПФ, не вызывающей артериальной гипотензии;
- необходимо усилить диуретическую терапию, так как из-за временного краткосрочного снижения насосной функции возможно обострение симптомов ХСН;
- по возможности отменить вазодилататоры, особенно нитропрепараты, при гипотонии возможен короткий курс кортикостероидной терапии (до 30 мг в сутки перорально);
- стартовая доза любого β-адреноблокатора при лечении ХСН – $1/8$ средней терапевтической: 3,125 мг – для карведилола; 1,25 – для бисопролола; 12,5 – для метопролола; удвоение дозировок β-адреноблокаторов не чаще, чем 1 раз в две недели, при условии стабильного состояния больного, отсутствии брадикардии и гипотонии; достижение целевых доз: для карведилола – по 25 мг два раза в сутки, для бисопролола – 10 мг в сутки однократно (либо по 5 мг два раза), для метопролола медленного высвобождения – 200 мг в сутки.

Принципы сочетанного применения основных средств для лечения ХСН.

Монотерапия при лечении ХСН применяется редко, и в этом качестве могут быть использованы только иАПФ при начальных стадиях ХСН.

Двойная терапия иАПФ + диуретик оптимально подходит для пациентов с ХСН II-III ФК NYHA с синусовым ритмом; применение схемы диуретик + гликозид, чрезвычайно популярная в 50–60-е годы, в настоящее время не применяется.

Тройная терапия (иАПФ + диуретик + гликозид) – была стандартом в лечении ХСН в 80-х годах, и сейчас остается действенной схемой в лечении ХСН, однако для пациентов с синусовым ритмом рекомендуется замена гликозида на β-адреноблокатор.

Золотой стандарт с начала 90-х годов по настоящее время – комбинация четырех препаратов – иАПФ + диуретик + гликозид + β-адреноблокатор.

Часть 2
ЗАБОЛЕВАНИЯ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Пульмонология – раздел, отличающийся от остальных не только кругом заболеваний, но и своим, неповторимым путем развития. Ни в одном другом разделе не отказывались с такой легкостью от старых приоритетов, понятий, представлений. Состояние проблемы пульмонологии нужно переписывать заново каждый год. Попробуем в этот раз сделать это с помощью ведущего пульмонолога России – А. Г. Чучалина [53].

Данные середины 90-х годов свидетельствуют о том, что более 25% больных, которые ежедневно обращаются к врачам, имеют патологию дыхательных путей. Значительная часть больных переносит острые воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей (острый ринит, ларинготрахеит, фарингит и т. д.); из этой группы около 1% болеют пневмонией. Сохраняется достаточно высокий уровень летальности больных с тяжелыми пневмониями – более 10%, а в группе больных нозокомиальной пневмонией он существенно выше – 40% и, наконец, при вентиляционных пневмониях превышает 70%. И сегодня остаются актуальными респираторные инфекции, включая и туберкулез; участились аллергические заболевания дыхательных путей, среди которых наиболее тяжело протекает бронхиальная астма, значителен рост числа ХОБЛ. Из прежних «редких» болезней потеряли этот статус интерстициальный фиброз легких и рак легких.

А. Г. Чучалиным приводятся впечатляющие цифры роста легочных заболеваний. Так, общая заболеваемость среди взрослых по классу болезней органов дыхания с впервые установленным диагнозом составила 15073,2 на 100000 жителей России, среди детей – 66780,4, т.е. в четыре раза выше. Рост числа больных бронхиальной астмой (БА) оказался более чем на 32% (приказ МЗ РФ № 507, 1997 г.). Однако следует отметить чрезвычайно низкую выявляемость бронхиальной астмы.

Это общие данные. Несколько слов о «частностях».

Мы уже писали о генетической природе большинства, если не всех хронических заболеваний. Применительно к заболеваниям органов дыхания это особенно справедливо. Интересно, что муковисцидоз, эссенциальная эмфизема легких и ряд других заболеваний являются моногенными, т. е. на них распространяется схема ген-болезнь. С полигенными заболеваниями и разбираться не просто, и выявлять их гораздо сложнее.

Сегодня факторы риска – это факторы, определяющие возникновение многих заболеваний. Большинство из них были описаны в предыдущем разделе. Но, пожалуй, нигде так ярко не проявляется связь курения с развитием заболевания, как в пульмонологии. С курением связывают смерть 400000 человек в США в [McGinnis J., Foege W., 1993]. К сожалению, связь порой трудно доказуема, однако слишком частые совпадения и отчетливое улучшение жизни больных, прекративших курение, не оставляют сомнений в значимости курения как тяжелейшего фактора риска. Особенно четко прослеживается связь курения с возникновением рака бронха. 90% всех больных раком бронхов курили! Особенно ярко это проявляется у жен-

щин – там все курили [US DHHS, 1990]. Подходя к этому вопросу очень серьезно, авторы исследования нашли меньшую связь при использовании фильтров.

Настоящий раздел написан на материалах статей А. Г. Чучалина, Г. Б. Федосеева, а также нормативных документов (приказ №300 МЗ РФ 09.10.98) [45].

Ниже приводится список заболеваний, описание которых читатель найдет в этом разделе. Заодно познакомится с принятой во всем мире и, наконец, у нас Международной классификацией болезней.

J06 Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации; J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа; J12 Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках; J13 Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*. Бронхопневмония, вызванная *S. pneumoniae*; J14 Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae* [палочкой Афанасьева–Пфейффера]. Бронхопневмония, вызванная *H. influenzae*; J15 Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках. Включено: бронхопневмония, вызванная другими, отличными от *S. pneumoniae* и *H. influenzae* бактериями; J18 Пневмония без уточнения возбудителя; J20 Острый бронхит; J21 Острый бронхит; J42 Хронический бронхит неуточненный; J43 Эмфизема; J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь; J45 Астма; J46 Астматическое состояние (*status asthmaticus*); J47 Бронхоэктазия, бронхиолэктазия; J61 Пневмокоциоз, вызванный асбестом и другими минеральными веществами; J80 Синдром респираторного расстройства [дистресса] у взрослого: болезнь гиалиновых мембран у взрослого; J84 Другие интерстициальные легочные болезни; J85 Абсцесс легкого и средостения; J90 Плевральный выпот, не классифицированный в других рубриках. Плеврит с выпотом.

2.1. ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Острые респираторные заболевания и грипп – традиционно наиболее распространенные заболевания, которые в структуре инфекционной патологии занимают 95–97%. По данным специалистов, ежегодные эпидемии поражают около 10% населения, в том числе 20% детского населения. Однако в период масштабных эпидемий и пандемий поражается население целых городов и стран мира.

Эпидемии гриппа сопровождаются высокой летальностью, особенно у лиц старше 65 лет, детей раннего возраста, в том числе первого года жизни. Причиной смерти является не сам грипп, а вызванные им осложнения (в 70% случаев), прежде всего со стороны бронхолегочной системы (пневмония, бронхит и др.).

В последние годы высокий уровень респираторной патологии регистрируется не только в осенне-зимний период, но и в течение всего эпидемического цикла, что наносит огромный социально-экономический ущерб. Так, в 1998 г. экономические потери, связанные с гриппоподобными заболеваниями в Москве, составили почти 1,5 млрд рублей [41].

ОРВЗ. Особо важное положение респираторных инфекций среди других заболеваний вирусной этиологии определяется их абсолютным количественным преобладанием, множественностью входящих сюда отдельных этиологических групп вирусов и серологических вариантов (адено-, риновирусы и др.), а также

невозможностью радикального решения проблемы их профилактики с помощью какого-либо одного универсального способа, например, активной иммунизации.

Эпидемиология. ОРВЗ составляют до 30% от острых заболеваний у взрослых и до 60% – у детей.

Этиология. Чаще других возбудителей ОРВЗ вызываются аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом, вирусами гриппа и парагриппа. Микоплазменная острая респираторная инфекция практически не отличима от ОРВЗ по клиническим симптомам, если заболевание не сопровождается развитием пневмонии.

Патогенез. Внедряясь в клетки различных структур респираторного тракта, вирусы вызывают анатомическое повреждение эпителиальных и интерстициальных структур, выполняющих барьерные функции. В результате этого нарушается бронхиальная секреция, развиваются бронхоспастические явления. Эпителиальные покровы некротизируются и слущиваются, в интерстиции развивается воспалительный отек. Внедряясь в другие клетки, выполняющие локальные защитные функции, вирусы подавляют фагоцитарную активность нейтрофилов, активность Т- и В-лимфоцитов, в частности, продукцию секреторного IgA. В поврежденных и лишенных защиты тканях начинает размножаться вторичная бактериальная флора, приводя к увеличению гнойного компонента воспаления.

Клинические проявления. ОРВЗ обычно начинается постепенно, с появления симптомов, которые зависят от вида возбудителя.

Аденовирусная инфекция начинается с фаринго-конъюнктивальных симптомов, особенно ярко выраженных у детей. Развиваются пленчатые конъюнктивиты, фарингиты, тонзиллиты, ринит с обильными слизистыми выделениями, сопровождающиеся симптомами умеренной интоксикации и субфебрилитетом. Присоединение пневмонии у детей иногда сопровождается кишечной диспепсией и может стать опасным для жизни осложнением.

Вирус парагриппа поражает весь дыхательный тракт. Имеются ринит, ларингит, трахеит. У детей часто развивается ложный круп. Симптомы интоксикации обычно выражены умеренно, температура тела субфебрильная или фебрильная.

Синцитиальная респираторная вирусная инфекция начинается с явлений умеренного ринита и фарингита с субфебрилитетом или без него. Почти у половины детей младшего возраста и изредка у взрослых развиваются бронхит и бронхиолит с выраженным астматическим синдромом: постоянный кашель, экспираторная одышка со свистящим дыханием, тимпанит, сухие хрипы.

Риновирусная инфекция (заразный насморк, инфекционный ринит, common cold) начинается с познбливания, сухости и першения в носоглотке, чихания и заложенности носа с обильными жидкими серозными выделениями, которые постепенно становятся слизисто-гнойными и более густыми.

Коронавирусная инфекция чаще протекает сходно с риновирусной. Тяжелые формы заболевания характеризуются волнообразной лихорадкой, увеличением шейных лимфатических узлов, селезенки и печени и, как правило, осложняются пневмонией.

Грипп (по МКБ-10 – J10 грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа) – острое респираторное заболевание, вызываемое различными типами вирусов гриппа. Источник их – человек, особенно в начальный период болезни.

Вирус выделяется при разговоре, кашле и чиханье до 4–7-го дня болезни. Заражение здоровых людей происходит воздушно-капельным путем.

Эпидемиология. Об эпидемии говорят тогда, когда одновременно заболевают гриппом большое количество людей в одной стране. Продолжительность эпидемии гриппа обычно составляет 3–6 недель.

В случае пандемии грипп поражает одновременно большое количество людей в разных странах. В этом случае заболевание вызывается новыми серотипами вируса гриппа, к которым восприимчива подавляющая часть населения. Поэтому вирус распространяется с очень высокой скоростью и вызывает заболевание в очень тяжелой форме.

Структура и свойства. Вирус гриппа (*Mixovirus influenzae*) принадлежит к семейству ортомиксовирусов. Он имеет сферическую структуру и размер 80–120 нанометров. Сердцевина вируса содержит одноцепочечную отрицательную цепь РНК, состоящую из 8 фрагментов, которые кодируют 10 вирусных белков. Фрагменты РНК имеют общую белковую оболочку, которая объединяет их, образуя нуклеопротеид. Снаружи вирус покрыт липидной оболочкой. Именно липиды ответственны за ту тяжелую интоксикацию, которая поражает человека во время болезни. Нуклеопротеид (также называемый S-антигеном) постоянен по своей структуре и определяет тип вируса (А, В или С). Поверхностные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза – V-антигены) изменчивы и определяют разные штаммы одного типа вируса.

Вирус гриппа А, как правило, вызывает заболевание средней или сильной тяжести. Поражает как человека, так и некоторых животных (лошадь, свинья, хорек, птицы). Именно вирусы гриппа А ответственны за появление пандемий и тяжелых эпидемий. Известно множество подтипов вируса типа А, известно 16 типов гемагглютинина и 9 типов нейраминидазы. Вирус видоспецифичен: как правило, вирус птиц не может поражать свинью или человека, и наоборот.

Вирус гриппа В способен изменять свою антигенную структуру. Вирусы типа В не вызывают пандемии и обычно являются причиной локальных вспышек и эпидемий, иногда охватывающих одну или несколько стран. Вирусы гриппа В циркулируют только в человеческой популяции (чаще вызывая заболевание у детей).

Вирус гриппа С в отличие от вирусов А и В содержит только 7 фрагментов нуклеиновой кислоты и один поверхностный антиген. Инфицирует только человека. Является причиной спорадических заболеваний, чаще у детей. Заболевания, вызванные вирусом гриппа С, часто совпадают с эпидемией гриппа типа А.

Вирус гриппа наиболее устойчив при низких температурах – он может сохраняться при температуре 4°С в течение 2–3 нед; прогревание при температуре 50–60°С вызывает инактивацию вируса в течение нескольких минут, действие дезинфицирующих растворов – мгновенно.

Разработана международная система кодировки вирусов гриппа, благодаря которой каждый вариант получил свой код, например: А/Бангкок/1/79(Н3N2) – 1) обозначение типа вируса (А, В или С) = А; 2) географическое место выделения вируса = Бангкок; 3) порядковый номер выделенного в данном году и в данной лаборатории вируса = 1; 4) год выделения = (19)79; 5) обозначение антигенного подтипа = Н3N2.

Клинические признаки поражения дыхательных путей: «запаздывание» катаральных симптомов от начала заболевания на несколько часов или 1–2 дня; сухой (в ряде случаев – влажный, с выделением незначительной слизистой мокроты) кашель.

Синдром сегментарного поражения легких – динамично нарастающая (в течение нескольких часов) легочно-сердечная недостаточность с типичной сегментарной тенью в одном из легких (сегментарный отек легких); при благоприятном исходе клинико-рентгенологические изменения проходят в течение 2–3 дней (дифференциальное отличие от пневмонии). При гипертоксической форме возможен отек легких, обычно заканчивающийся геморрагической пневмонией.

Общий анализ крови: лейкоцитоз с нейтрофилезом в первые сутки заболевания (в неосложненных случаях количество лейкоцитов остается неизменным); лейкопения с относительным лимфоцитозом в дальнейшем.

Контагиозность. Начинается с конца инкубационного и длится весь лихорадочный период, достигая своего максимума через 1–2 дня после начала заболевания. После 5–7-го дня болезни концентрация вируса в выдыхаемом воздухе резко снижается, и больной становится практически не опасным для окружающих. Большую эпидемическую опасность представляют больные, которые при заболевании гриппом не остаются дома, а продолжают посещать общественные места. Продолжая вести активный образ жизни, они успевают заразить большое число людей.

Специфическая диагностика. Лабораторные диагностические методы предназначены для целей ранней (экстренной) или ретроспективной диагностики. Вирус гриппа может быть выделен из мазков горла и носоглотки в течение 3 дней после начала заболевания. Культивирование производится на 10–11-дневных куриных эмбрионах (в амниотической или аллантоисной жидкости) в течение 48 часов (для достижения необходимого для обнаружения количества вируса). Для определения типа вируса требуется 1–2 дня.

Прямая и непрямая иммунофлюоресценция. При данном способе диагностики цитоплазматические вирусные включения обнаруживают на мазках эпителия слизистой оболочки носа.

Серологический тест показывает наличие антигриппозных антител. Образец для диагностики острой фазы инфекции должен быть взят в течение 5 дней после начала заболевания, и образцы выздоравливающего берутся на 10–14-й или 21-й день после начала инфекционного процесса.

Реакция связывания комплемента служит выявлению различия между S-антигенами и позволяет узнать тип вируса, вызвавшего инфекцию (А или В).

Реакция торможения гемагглютинации – наиболее важный тест. Позволяет определить различие между V-антигенами (поверхностными белками) и, таким образом, подтип вируса. Реакция основана на том, что вирус гриппа способен агглютинировать человеческие или куриные эритроциты, а специфические антитела ингибируют этот процесс.

Течение. ОРВЗ в большинстве случаев заканчиваются выздоровлением в течение 1–2 нед, при присоединении осложнений – через более длительный срок. Опасными для жизни могут быть ОРВЗ у детей первых лет жизни и тяжелые формы гриппа.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Лечение. В большинстве случаев ОРВЗ можно лечить в амбулаторных (домашних) условиях. Госпитализации подлежат дети первых лет жизни, если у них на фоне заболевания появляются осложнения, а также все пациенты с тяжелыми и осложненными формами гриппа.

Базисная терапия. Необходимо назначение специфических противовирусных средств и адекватной терапии антибактериальными и другими препаратами (чтобы не допустить осложнений).

При возникновении первых симптомов гриппа показано применение следующих средств.

1. Обильное питье в виде горячего чая, клюквенного или брусничного морса, щелочных минеральных вод (боржоми с молоком и др.).

2. Жаропонижающие средства: парацетамол (например, панadol, колдрекс), НПВС (солпафлекс, найс) в возрастной дозировке; ацетилсалициловая кислота (аспирин) – противопоказана детям младше 16 лет из-за риска развития синдрома Рейе.

3. Сосудосуживающие средства местно для облегчения носового дыхания.

4. Мукалтин, корень солодки или настойку алтея и другие средства для разжижения и отхождения мокроты.

5. Противокашлевые средства: пертуссин – при повышенном кашлевом рефлексе, тусупрекс, или бронхолитин, или глаувент – при сухом кашле; либексин – при упорном болезненном кашле; бромгексин – при влажном кашле и трудноотходящей мокроте; грудной сбор, включающий корень алтея, лист мать-и-мачехи, душицу, корень солодки, шалфей, сосновые почки, плоды аниса, – при длительно сохраняющемся кашле; декстрометорфан – при ночном кашле.

6. Детям старше 2 лет и взрослым в первые дни болезни рекомендуется проведение паровых ингаляций с настоями из ромашки, календулы, мяты, шалфея, зверобоя, багульника, сосновых почек, 1–2% раствором натрия гидрокарбоната и др.

7. Аскорбиновая кислота, поливитамины.

8. Антигистаминные препараты (тавегил, или супрастин, или задитен и др.).

9. Немедикаментозные средства: тепловые процедуры, паровые ингаляции. Если ОРВЗ проявляется симптомами поражения в основном или только верхних дыхательных путей (ринит, ларингит, фарингит, трахеит), то полезны повторные, в течение суток, умывания (полоскания) рук, предплечий и лица в горячей воде комфортной температуры.

10. Из лекарственных препаратов при ОРВЗ наиболее эффективны противовирусные препараты, действующие этиологически. При гриппе А на период лихорадки назначают: ремантадин (0,3 г – в первые сутки, 0,2 г – во вторые, 0,1 г – в последующие дни); противогриппозный γ -глобулин (2–3 дозы в/м ежедневно). В первые дни заболевания при ОРВЗ любой этиологии, в том числе и при гриппе – интерферон человеческий лейкоцитарный интраназально по 3–5 капель 4 раза в день путем распыления или интратрахеально в виде аэрозоля (2–3 ампулы разводятся в 3–5 мл кипяченой или дистиллированной воды) через парокислородную палатку или ингалятор типа ИП-2.

Амантадин и ремантадин могут вызвать следующие побочные реакции: головокружение, тошнота, нарушения внимания, бессонница. Также иногда отмечаются такие серьезные побочные реакции, как: нарушения поведения, расстройства сознания, галлюцинации, беспокойство и припадки. Препараты также обладают гепатотоксическим и гематотоксическим действием.

Арбидол. Обладает интерферониндуцирующей активностью и способностью стимулировать гуморальные и клеточные реакции иммунитета, чем повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Препарат предупреждает развитие постгриппозных осложнений, снижает частоту обострения хронических заболеваний, нормализует иммунологические показатели. Применяют у взрослых и детей старше 6 лет в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторных инфекциях (ОРВИ), в том числе осложненных бронхитами и пневмониями. Дозы: по 2 таблетки (0,2 г), детям от 6 до 12 лет по 1 таблетке (0,1 г) 3–4 раза в сутки в течение 3 дней; затем взрослым и детям старше 12 лет по 2 таблетки (0,2 г) 1 раз в неделю в течение 3–4 нед.

Из других противовирусных препаратов в России наиболее доступен рибавирин – рег ос по 10 мг/(кг×сут) взрослым. Назначение рибавирина детям рег ос нежелательно из-за способности препарата давать токсические эффекты, но весьма эффективно и малотоксично ингаляционное его применение.

Новые противовирусные препараты. Ингибиторы нейраминидазы. В настоящее время разработаны новые препараты, которые будут эффективны не только против вирусов гриппа типа А, но и против вирусов гриппа В – ингибиторы нейраминидазы. Последние являются аналогами сиаловой кислоты, они блокируют активный центр нейраминидазы, и сиаловая кислота клеток и вируса остаются нерасщепленными. Вирусный гемагглютинин связывается с нерасщепленными остатками сиаловой кислоты, в результате чего происходит агрегация вируса на клетке и уменьшение количества свободных вирионов. Однако ингибиторы нейраминидазы на сегодняшний день мало изучены и пока дороги.

Кроме этиологически действующих средств, назначают патогенетическую и симптоматическую терапию. Обычно назначают не влияющий на вирусы гриппа «Антигриппин» (ацетилсалициловая кислота 0,5; аскорбиновая кислота 0,3; рутин 0,02; димедрол 0,02; кальция лактат 0,1) по 1 порошку 3 раза в сутки.

В качестве патогенетического при ОРВЗ средства рекомендуется препарат под коммерческим названием «Апротинин». Этим названием объединяются все антипротеазные препараты (контрикал, трасилол, антагозан, гордокс), подавляющие активность ферментов и биологически активных веществ, участвующих в патогенезе заболевания. Ингаляции с помощью ультразвуковых ингаляторов 10 мл раствора препарата, содержащего по 350 ЕД/мл, 3 раза в день в течение 4–5 дней существенно ускоряют исчезновение основных симптомов заболевания.

При сильном кашле назначают противокашлевые препараты (кодтерпин, либексин, тусупрекс – по 1 таб 3–4 раза в день), при выраженном рините –

сосудосуживающие капли (0,05% раствор нафтизина по 1–2 капле в каждый носовой ход 2–3 раза в день).

При гипертермии, не уменьшающейся после приема антигриппина, назначают НПВП *per os* или, лучше, в/м (2 мл 50% раствора анальгина, 5 мл раствора пирабутола), холодные компрессы на лоб. При гипертермии у детей, кроме этих средств, во избежание развития спазмофилии применяют обтирание конечностей и туловища водой, в которую на 1 л добавлено по 1–2 столовых ложки столового (9%) уксуса и водки (или одеколона).

При наличии ярко выраженного инфекционного токсикоза (гипертермия, судороги, потеря сознания) назначают: литическая смесь (50% раствор анальгина, 1% р-р димедрола, 0,5% р-р новокаина) по 0,1 мл на 1 год жизни в/м; при отсутствии эффекта у больных с выраженной гиперемией кожи («красная гипертермия») проводят физическое охлаждение (обтереть тело водкой или 50% спиртом, приложить холод к магистральным сосудам или сделать клизму с холодной водой – +8–+10°C); при «белой гипертермии» (спазм сосудов) необходимо согревание – грелки, ножные ванны и введение спазмолитиков – но-шпа, папаверин. Для снятия упорных судорог вводят в/м 0,5% р-р седуксена: до года – 0,3–0,5 мл, 1–7 лет – 0,5–1 мл, в 8–14 лет – 1–2 мл 1 раз в день. При признаках сердечно-сосудистой недостаточности в/в вводят 20% р-р глюкозы с 0,06% р-ром коргликона, или 0,05% р-ром строфантина, или 0,2% р-ром норадреналина, или 1% р-ром мезатона в возрастной дозировке. При появлении признаков отека мозга (судороги, стойкая гипертермия, потеря сознания) в/в или в/м вводят гидрокортизон по 5–10 мг/кг массы в сутки, лазикс – по 0,5–1 мг/кг, маннитол – по 1,5 г/кг в сутки. С целью улучшения реологических свойств крови вводят трентал (2% р-р, 0,25 мл/кг). При возникновении обструктивного синдрома назначают эуфиллин, этимизол, алуpent и др. В целях дезинтоксикации внутривенно капельно вводят 10% р-р глюкозы, инсулин (1 ЕД на 5 г сахара), кокарбоксылазу, реополиглюкин (5–10 мл/кг), альбумин (5 мл/кг) под контролем диуреза, уровня электролитов, ЭКГ. При возникновении олигурии или анурии введение жидкости противопоказано до восстановления диуреза. Улучшению почечного кровотока способствуют растворы эуфиллина, препараты кальция, глюкозо-инсулиновая смесь.

При гриппе, сопровождающемся тяжелым токсикозом и явлениями менингизма, дозу противогриппозного γ -глобулина увеличивают, его вводят по 3 мл в/м повторно, с промежутками в 6–8 ч, до уменьшения токсикоза. В/в ежедневно вводят гемодез по 200–400 мл. Хороший эффект дает форсирование диуреза (в/в введение 500–1000 мл 5% раствора глюкозы, растворов электролитов и 20–40 мг лазикса), но использовать его необходимо осторожно при наличии сердечной или почечной недостаточности.

При малейшем подозрении на осложнение острого респираторного вирусного заболевания бактериальной инфекцией (бронхит, пневмония, отит, синусит и т.д.) назначают антибактериальные средства (см. раздел «Пневмония»).

При острой дыхательной недостаточности, которая при ОРЗ может быть следствием «ложного крупа», острого бронхита с астматическим компонен-

том, массивной пневмонии или токсического отека легких (респираторного дистресс-синдрома), а также при появлении ортостатического коллапса или инфекционно-токсического шока, назначают глюкокортикостероиды: преднизолон 2–3 мг/(кг×сут) или другой препарат в адекватной дозе в/в.

Профилактика ОРВЗ предусматривает защиту органов дыхания при контактах с больными (ношение масок, ватно-марлевых повязок), закаливание организма. При угрозе эпидемии гриппа проводят массовые вакцинации противогриппозными вакцинами. При эпидемии гриппа А профилактический эффект дает прием ремантадина по 50 мг/сут в течение 2–4 нед.

2.2. ПНЕВМОНИИ

Пневмония – острое инфекционное заболевание преимущественно бактериальной этиологии, поражающее респираторные отделы легких с внутриальвеолярной экссудацией, инфильтрацией клетками воспаления и пропитывание паренхимы экссудатом, наличием ранее отсутствовавших клинико-рентгенологических признаков локального воспаления, не связанного с другими причинами. По МКБ-10: J12 Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках; J13 Пневмония (бронхопневмония), вызванная *Streptococcus*. J14 Пневмония (бронхопневмония), вызванная *Haemophilus influenzae*. J15 Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках [Включено: болезнь «легионеров» (A48.1)]. J16 Пневмония, вызванная другими инфекционными возбудителями. J17* Пневмония при болезнях, классифицированных в других рубриках. J18 Пневмония без уточнения возбудителя

Классификация. Согласно международному консенсусу выделяют:

- внебольничные пневмонии (первичные);
- нозокомиальные (госпитальные) пневмонии;
- пневмонии у больных с иммунодефицитами;

Сохраняются классификации:

- по этиологии – пневмококковая, стафилококковая и т. д.
- по локализации – доля, сегмент;
- по осложнениям – осложненные (с указанием осложнения: плеврит, перикардит, – инфекционно-токсический шок и т. д.), неосложненные.

По тяжести пневмонии делятся на легкие и тяжелые. Критерии тяжелого течения приведены в показаниях для госпитализации и проведения интенсивной терапии.

Этиология. При внебольничных пневмониях наиболее частыми возбудителями являются: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Influenza virus*, *Chlamidia pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Staphylococcus aureus* и грамотрицательная флора – редко. В 20–30% этиология пневмоний не устанавливается; при госпитальных – грамположительная флора (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*), грамотрицательная флора (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*), анаэробы, вирусы, *Aspergillus*, *Candida*, *Pneumocystis carini*.

Пневмонии могут вызываться различными бактериями, вирусами, хламидиями, микоплазмой, риккетсиями, грибами, простейшими.

Среди *первичных* пневмоний как самостоятельных заболеваний по этиологии различают:

1) бактериальные пневмонии (пневмококковая, фридлендеровская – вызванная *Klebsiella pneumoniae*, синегнойная; гемофильная; стрептококковая; стафилококковая; пневмония, вызываемая *E.coli* и протеем);

2) вирусные пневмонии (аденовирусная, респираторно-синтициальная, парагриппозная, риновирусная);

3) микоплазменные.

Остальные пневмонии, включая гриппозную и легионеллезную, считаются проявлениями основного заболевания (гриппа, болезни легионеров и т.п.). См. сводку возможных возбудителей в табл. 14 [28].

Таблица 14. Клинические ситуации и возможные возбудители пневмоний

Клиническая ситуация	Возможный возбудитель
Возраст моложе 25 лет	Пневмококк, микоплазма, хламидия
Возраст старше 60 лет	Пневмококк, гемофильная палочка
Хронический бронхит или курение	Пневмококк, гемофильная палочка
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, пневмококк, стафилококк, гемофильная палочка
Семейная вспышка ОРВИ	Вирусы, микоплазма, хламидия
Алкоголизм	Клебсиелла, пневмококк, МБТ
Наркомании	Стафилококк, пневмоцисты, МБТ
ВИЧ-инфекция	Пневмоцисты, МБТ, грамотрицательные палочки
Аспирация, торакоабдоминальное вмешательство	Грамотрицательные палочки, анаэробы
Комы, пролежни, черепно-мозговая травма	Грамотрицательные палочки, стафилококки

Патогенез. Инфицирование легочной ткани чаще всего бронхогенное, крайне редко – гемато- или лимфогенное; оно возможно при недостаточности местных факторов защиты легких, развивающейся при ОРВИ и охлаждении, или крайне высокой агрессивности возбудителя, способствующих развитию первичных (у ранее здоровых лиц) пневмоний. Возникновению вторичных пневмоний могут способствовать самые разнообразные факторы, по которым среди них различают гипостатические, контактные, аспирационные, травматические, послеоперационные, при инфекционных заболеваниях, токсические, термические.

При первичных бактериальных пневмониях факторы системного иммунитета активируются, его напряженность постоянно, вплоть до начала этапа анатомического восстановления, возрастает.

При пневмониях, вызванных эндотоксинообразующими возбудителями (пневмококк, клебсиелла, гемофильная палочка и др.), процесс начинается с токсического поражения альвеолокапиллярной мембраны, приводящего к прогрессирующему бактериальному отеку. При пневмониях, вызванных экзотоксинообразующими бактериями (стафилококк,

стрептококк), процесс начинается с развития очагового гнойного воспаления с обязательным гнойным расплавлением ткани легких в центре его. Микоплазменные, орнитозные и некоторые вирусные пневмонии начинаются с воспалительного поражения интерстициальной ткани легких. Гриппозная пневмония, вследствие цитопатогенного действия вируса на клетки эпителия дыхательных путей, начинается с геморрагического трахеобронхита с быстрым прогрессированием заболевания при присоединении бактериальной флоры, чаще стафилококковой.

Клинические проявления. Пневмококковая пневмония, вызываемая I–III серотипами пневмококка («крупозная», по терминологии старых авторов), начинается внезапно с озноба, сухого кашля, с появлением ржавой мокроты на 2–4-е сутки, боли при дыхании на стороне поражения, одышки. На I стадии (бактериального отека) в проекции пораженной доли определяется притупленно-тимпанический перкуторный звук, незначительно усиленное голосовое дрожание, резко ослабленное, вследствие сжатия, дыхание. При снятии боли выслушиваются жесткое дыхание, крепитация или шум трения плевры. На II стадии (опеченения) в зоне поражения появляется тупой перкуторный тон, усиленное голосовое дрожание и бронхиальное дыхание, при вовлечении в процесс бронхов – влажные хрипы. На III стадии (разрешения) выраженность этих симптомов постепенно уменьшается вплоть до исчезновения, на короткий срок появляется крепитация.

Бактериальные пневмонии другой этиологии характеризуются также острым началом и различными сочетаниями симптомов бактериальной инфекции, уплотнения легочной ткани и поражения бронхов. **К о л л оидная пневмония** чаще встречается у лиц, страдающих сахарным диабетом, иммунодефицитом, алкоголизмом, у пожилых. Этот же контингент поражается и **клебсиеллой (палочкой Фридендера)**, стимулирующей образование вязкого липучего экссудата, часто кровянистого, с запахом подгоревшего мяса. При фридлендеровской пневмонии часто возникает ранний, на 2–5-е сутки заболевания, распад легочной ткани. **Гемофильная палочка** вызывает тяжелые пневмонии у детей, а у взрослых (чаще на фоне ХНЗЛ) может приводить к сепсису или гнойным метастатическим поражениям. **Синегнойная пневмония** обычно возникает у стационарных больных (после операций), на фоне истощающих заболеваний. **Стафилококковые пневмонии** обычны после гриппа А.

Микоплазменная пневмония начинается с симптомов ОРВЗ и выраженной астенизации, через несколько дней от начала которых появляются постоянная лихорадка и симптомы очагового, сегментарного или лобарного поражения паренхимы легких.

Вирусные пневмонии начинаются с респираторных симптомов постепенно и приобретают развернутую клиническую картину при присоединении вторичной бактериальной флоры. Гриппозная пневмония начинается с симптомов токсикоза (лихорадка, головная боль, менингизм), к которым в 1–2-е сутки присоединяется геморрагический трахеобронхит, а затем и пневмония, прогрессирующая самостоятельно или вследствие стафилококковой суперинфекции.

Лабораторные исследования позволяют выявлять острофазовые реакции крови, выраженность которых пропорциональна тяжести заболевания. Исключение составляют микоплазменная и вирусные пневмонии, при которых обычны лейкопения и лимфопения. Исследованием мокроты (бактериоскопия, посев) выявляют возбудителя пневмоний.

При токсическом поражении внутренних органов, кроме соответствующих клинических симптомов, появляются патологические сдвиги в биохимических и инструментальных показателях оценки их функций.

Рентгенологически пневмония характеризуется появлением различных по плотности и распространенности затенений в легочных полях.

Диагностика. Существует понятие «золотого стандарта» при постановке диагноза пневмонии, он складывается из пяти признаков. Первый признак относится к началу заболевания: пневмония – острое заболевание, сопровождается лихорадкой и повышением температуры; второй признак – появляется кашель и начинает отделяться мокрота гнойного характера; третий признак – укорочение легочного звука, появляются аускультативные феномены пневмонии над пораженным участком легкого; четвертый – лейкоцитоз или лейкопения, последняя бывает реже, с нейтрофильным сдвигом; пятый признак – выявляемый с помощью рентгенологического метода инфильтрат в легких, который ранее не определялся.

Развернутый клинический диагноз подразумевает этиологическую верификацию возбудителя, определение локализации пневмонии, установление степени тяжести и осложнений. См. табл. 15.

Таблица 15. Характер рентгенологических изменений в зависимости от этиологии пневмонии

Рентгенологическая картина	Возможный возбудитель
Долевая и многодолевая инфильтрация	Бактерии (в том числе пневмококк, легионелла, анаэробы), грибы
Очагово-сливная двусторонняя инфильтрация	Вирус гриппа, пневмококк, стафилококк, легионелла
Гомогенная очаговая и многоочаговая инфильтрация	Пневмококк, легионелла
Негомогенная очаговая и многоочаговая инфильтрация	Вирусы, стафилококк, микоплазма
Сочетание инфильтративных и интерстициальных изменений	Вирусы, микоплазма, пневмоцисты
Интерстициальные изменения милиарные	Сальмонелла, микобактерия туберкулеза, грибы
Интерстициальные изменения сетчатые	Вирусы, микоплазма, хламидия, пневмоцисты
Сочетание инфильтративных или интерстициальных изменений с лимфоаденопатией	Вирусы кори, ветряной оспы. Микобактерия туберкулеза, грибы, микоплазма, хламидия
Множественные перибронхиальные, легко дренируемые абсцессы	Стафилококк
Единичные крупные абсцессы легких	Клебсиелла

Дополнительные исследования:

– Рентгеномография, компьютерная томография (при поражении верхних долей, лимфатических узлов, средостения, уменьшении объема доли, подозрении на абсцедирование, при неэффективности адекватной антибактериальной терапии).

– Микробиологическое исследование мокроты, плевральной жидкости, мочи и крови, включая и микологическое исследование при продолжающемся лихорадочном состоянии, подозрении на сепсис, туберкулез, суперинфекцию, СПИД.

– Серологическое исследование (определение антител к грибкам, микоплазме, хламидии и легионелле, цитомегаловирусу) при нетипичном течении пневмонии в группе риска у алкоголиков, наркоманов, при иммунодефиците (включая СПИД), у стариков.

– Биохимическое исследование крови при тяжелом течении пневмонии с проявлениями почечной, печеночной недостаточности, у больных, имеющих хронические заболевания, декомпенсации сахарного диабета.

– Цито- и гистологическое исследование в группе риска по раку легких у курильщиков после 40 лет, с хроническим бронхитом и раковым семейным анамнезом.

– Бронхоскопическое исследование: диагностическая бронхоскопия при отсутствии эффекта от адекватной терапии пневмонии, при подозрении на рак легких в группе риска, инородное тело, в том числе и при аспирации у больных с потерей сознания, проведение биопсии. Лечебная бронхоскопия при абсцедировании для обеспечения дренажа.

– Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости при подозрении на сепсис, бактериальный эндокардит.

– Изотопное сканирование легких и ангиопульмография при подозрении на ТЭЛА.

Критерии для госпитализации.

Возраст старше 70 лет; сопутствующие хронические заболевания (ХОБЛ, ХСН, ХГ, ХГН, СД, алкоголизм или токсикомания, иммунодефициты); неэффективное амбулаторное лечение в течение 3 дней; спутанность или снижение сознания; возможная аспирация; число дыханий более 30 в 1 мин; нестабильная гемодинамика; септический шок; инфекционные метастазы; многодолевое поражение; экссудативный плеврит; абсцедирование; лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$; анемия – гемоглобин менее 90 г/л; ПН – креатинин более 0,12 ммоль/л; социальные показания.

Критерии для проведения интенсивной терапии.

Дыхательная недостаточность: $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ($F < 200$ при ХОБЛ); признаки утомления диафрагмы; необходимость в механической вентиляции.

Недостаточность кровообращения: шок – систолическое АД < 90 мм рт.ст., диастолическое АД < 60 мм рт.ст.; необходимость введения вазоконстрикторов чаще, чем через 4 ч; диурез $< F$ 20 мл/ч; острая почечная недостаточность и необходимость диализа; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; менингит; кома.

Лечение. Цели: 1. Полная элиминация возбудителя; 2. Обеспечение abortивного течения болезни с ограничением территории воспаления и быстрым снижением интоксикации; 3. Предупреждение затяжного течения и осложнений заболевания.

Принципы: 1. Необходимо знать этиологическую структуру современных пневмоний; 2. Начальная антибактериальная терапия должна быть ориентирована на клинико-рентгенологические особенности течения болезни и конкретную эпидемиологическую ситуацию; 3. Начинать лечение следует как можно раньше, не дожидаясь выделения и идентификации возбудителя пневмонии; 4. Применять антибактериальные средства следует в таких дозах и с такими интервалами, чтобы в крови и легочной ткани создавалась и поддерживалась лечебная концентрация препарата; 5. Нужно контролировать эффективность лечения клиническим наблюдением и, если возможно, бактериологически; 6. Целесообразно сочетать антибактериальную терапию с патогенетическими средствами лечения, направленными на улучшение дренажной функции бронхов; 7. На этапе разрешения инфекционного процесса оправдано использование немедикаментозной терапии, направленной на укрепление неспецифической резистентности организма.

Общие замечания. В лечении нетяжелых (амбулаторных) форм внебольничной пневмонии предпочтение следует отдавать антибиотикам для приема внутрь. Напротив, при тяжелом течении инфекций антибиотики необходимо вводить в/в. В последнем случае высокоэффективной является и ступенчатая терапия, которая предполагает переход с парентерального на пероральный путь введения. Переход следует осуществлять при стабилизации течения или улучшении клинической картины заболевания (в среднем через 2–3 дня после начала лечения). При неосложненной внебольничной пневмонии антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела. Длительность лечения обычно составляет 7–10 дней.

Длительность применения антибиотиков при осложненных внебольничных пневмониях и нозокомиальной пневмонии определяют индивидуально. Сохранение отдельных клинических, лабораторных и/или рентгенологических признаков не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В большинстве случаев разрешение этих признаков происходит самопроизвольно или под влиянием симптоматической терапии.

В практической работе лечение приходится начинать до верификации флоры. Такое лечение называется эмпирическим (по данным журнала *Clinical Infectious Diseases*, 2003). У амбулаторных пациентов без сопутствующей патологии, не получавших системные антибактериальные препараты в предшествующие 3 месяца, адекватной терапией считается назначение макролидных антибиотиков (эритромицин, азитромицин, кларитромицин) в виде монотерапии, альтернативным им препаратом является доксициклин.

При наличии сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, сахарный диабет, ХПН, ХСН, злокачественное новообразование) предпочтительными являются современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) в случае, если пациент не получал предшествующую антибактериальную терапию и респираторные хинолоны (моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин или гемифлоксацин) или комбинация современных макролидов с β -лактамами (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат в высоких дозах, цефподоксим, цефprozил, цефуроксим) — если в предшествующие 3 месяца пациент получал системные антибиотики. Схожий набор:

Бензилпенициллин в/в, в/м; Ампициллин в/в, в/м; Амоксициллин/клавуланат в/в; Цефуроксим в/в, в/м; Цефотаксим в/в, в/м; Цефтриаксон в/в, в/м рекомендуется при тяжелом течении внебольничных пневмоний.

При госпитальных пневмониях препаратами выбора являются пенициллины с клавулановой кислотой, цефалоспорины 3-й генерации, фторхинолоны, аминогликозиды, карбапенемы. Комбинированная терапия проводится при неизвестной этиологии и чаще всего состоит из 2 или 3 антибиотиков: пенициллиновый + аминогликозидный антибиотик; цефалоспориновый 1 + аминогликозидный антибиотик; цефалоспориновый 3 + макролидный антибиотик; пенициллиновый (цефалоспориновый) + аминогликозидный + клиндамицин.

Комплексное лечение тяжелых пневмоний

Иммунозаместительная терапия: нативная и/или свежезамороженная плазма 1000–2000 мл за 3 сут, иммуноглобулин 6–10 г/сут однократно в/в.

Коррекция микроциркуляторных нарушений: гепарин 20000 ед/сут, реополиглюкин 400 мл/сут.

Коррекция диспротеинемии: альбумин 100–500 мл/сут (в зависимости от показателей крови), ретаболил 1 мл в 3 суток №3.

Дезинтоксикационная терапия: Солевые растворы (физиологический, Рингера и т. д.) 1000–3000 мл, глюкоза 5% – 400–800 мл/сут, гемодез 400 мл/сут. Растворы вводятся под контролем ЦВД и диуреза.

Кислородотерапия: Кислород через маску, катетеры, ВИВЛ и ИВЛ в зависимости от степени дыхательной недостаточности.

Кортикостероидная терапия: преднизолон 60–90 мг в/в или эквивалентные дозы других препаратов ситуационно. Кратность и длительность определяются тяжестью состояния (инфекционно-токсический шок, инфекционно-токсическое поражение почек, печени, бронхиальная обструкция и т.д.).

Антиоксидантная терапия: аскорбиновая кислота – 2 г/сут per os, рутин – 2 г/сут per os.

Антиферментные препараты: контрикал и др. 100 000 ед/сут в течение 1–3 суток при угрозе абсцедирования.

Бронхолитическая терапия: эуфиллин 2,4% – 5–10 мл 2 раза в сутки в/в капельно, атровент 2–4 вдоха 4 раза в сутки, беродуал 2 вдоха 4 раза в сутки, кортикостероиды – см. «кортикостероиды», отхаркивающие (лазольван – 100 мг/сут, ацетилцистеин 600 мг/сут). Отхаркивающие и бронхолитики при интенсивной терапии вводятся через смеситель при кислородотерапии.

Длительность лечения. Определяется исходной тяжестью заболевания, осложнениями, сопутствующими заболеваниями и т.д. Ориентировочные сроки проведения антибактериальной терапии могут быть для пневмококковой пневмонии – 3 сут после нормализации температуры (минимум 5 сут); для пневмонии, вызванной энтеробактериями и синегнойной палочкой, – 1–4 сут; стафилококками, – 1 сут; пневмоцистами, – 14–21 сут; легионеллой, – 21 сут; абсцедированием, – 42–56 сут.

Наиболее надежными ориентирами для отмены антибиотиков являются, помимо положительной клинической динамики, нормализация рентгенологической картины, показателей крови и, конечно, мокроты, которые позволяют объективизировать показания к продолжению, смене или отмене антибактериальной терапии в конкретном клиническом случае, который не обязательно укладывается в стандартную, пусть и современную, схему лечения.

Тактика лечения. На период лихорадки назначают строгий постельный режим и диету с ограничением углеводов (поставщиков наибольшего количества CO_2) при достаточном количестве жидкости и витаминов.

Если нет признаков, свидетельствующих о конкретном возбудителе, то антибиотикотерапию начинают, исходя из предположения о наиболее часто встречающейся флоре (пневмококк, гемофильная палочка), с амоксицилина (амоксиклава) или макролидов (эритромицина, кларитромицина) внутрь в стандартных дозировках (см. приложение). При отсутствии эффекта переходят к парэнтеральному введению средств, целенаправленно ориентированных на возбудителя, которого к этому времени желательнее определить.

Гемофильная пневмония – ампициллин (2–3 г/сут), цефуроксим (в/м или в/в по 0,75–1,5 г каждые 8 ч) и цефтриаксон (в/м по 1–2 г 1 раз в сутки). Препаратами резерва могут быть бисептол, спарфлоксацин (спарфло), флюороинолоны, макролиды (азитромицин, кларитромицин, спирамицин).

Микоплазменная пневмония – эритромицин (по 250–500 мг per os или в/в 4 раза в сутки) или доксициклин (per os или в/в – 0,2 г в первые сутки, по 0,1 г – в последующие 5 сут). Неэффективность предшествовавшей терапии ленициллинами, аминогликозидами и цефалоспоридами при высокой эффективности тетрациклинов или эритромицина является косвенным доказательством микоплазменной этиологии пневмонии. Препаратами резерва могут быть флюорохинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин), азитромицин и кларитромицин.

Легионеллезная пневмония – эритромицин по 1 г в/в каждые 6 ч; при отчетливом клиническом улучшении возможно последующее назначение препарата per os по 500 мг 4 раза в сутки; оптимальным является 21-дневный курс лечения. Пациентам с иммунодефицитом дополнительно назначают синергично действующий рифампицин.

Фридендеровская пневмония – цефалоспорины 2-го или 3-го поколения. Резервными препаратами считаются имипенем (по 0,5–0,75 г каждые 12 ч в/м с лидокаином – при инфекциях средней тяжести; при тяжелых инфекциях – по 0,5–1 г каждые 6 ч в/в капельно медленно, в течение 30 мин, на 100 мл изотонического раствора глюкозы или натрия хлорида), ципрофлоксацин (ципролет) по 0,5–0,75 г в/в инфузионно каждые 12 ч, азтреонам (в/м или в/в по 1–2 г каждые 6–8 ч) или бисептол. При недоступности перечисленных препаратов могут использоваться левомецетин (до 2 г/сут per os или в/м), стрептомицин (1 г/сут в/м) или их сочетание.

Колибациллярная пневмония – ампициллин или цефуроксим. При инфекции β -лактамазонегативными штаммами эффективен ампициллин. Препаратами резерва могут быть бисептол, ципрофлоксацин, азтреонам или ими-

пенем. При недоступности перечисленных препаратов могут быть рекомендованы левомицетин (1–2 г/сут) и аминогликозиды (гентамицин или бруламицин по 160–320 мг/сут) или мефоксин.

Синегнойная палочка и протей – карбенициллин (4–8 г/сут в/в инфузионно в 2–3 введения), пиперациллин или цефтазидим (в/м или в/в по 1–2 г каждые 8–12 ч) в сочетании с антисинегнойными аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, сизомицин 3–5 мг/(кг(сут) в 2–3 введения). При резистентных к пиперациллину и цефтазидиму штаммах используют имипенем по 0,5–0,75 г 2 раза в сутки в/м с лидокаином в сочетании с аминогликозидами. Альтернативными препаратами являются ципрофлоксацин (по 0,5–0,75 г 2 раза в сутки per os, или в/в инфузии по 0,2–0,4 г 2 раза в сутки на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида) и азтреонам (по 1–2 г в/м или в/в 3–4 раза в сутки).

Стрептококковая пневмония (пенициллин, дозируемый пропорционально тяжести заболевания, вплоть до в/в введения огромных доз (30–50 млн ЕД/сут) препарата. При угрожающей жизни ситуации пенициллин (или ампициллин) необходимо сочетать с аминогликозидами. Можно также применять цефалоспорины 3-го поколения или имипенем. При аллергии к пенициллинам назначают эритромицин, клиндамицин или ванкомицин.

Если эмпирически выбранный пенициллин дал хороший эффект при стафилококковой пневмонии, значит, патогенный штамм не продуцировал β-лактамазу. Альтернативными препаратами при пневмониях, вызванных стафилококками, продуцирующими β-лактамазу, могут быть клиндамицин, имипенем, β-лактамазоустойчивые цефалоспорины (мефоксин по 3–6 г/сут), или рифампицин – по 0,3 г 3 раза в сутки per os.

При угрозе или развитии абсцедирования проводят пассивную иммунизацию антистафилококковым γ-глобулином по 3–7 мл ежедневно в/м или в/в.

При пневмонии, вызванной хламидией, назначают доксициклин или тетрациклин per os в течение от 14 до 21 дней. Альтернативными препаратами являются эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки, флюорохинолоны и азалиды.

При вирусных пневмониях назначают то же лечение, что и при острых респираторных вирусных заболеваниях (см.), которое дополняется антибиотикотерапией, вначале эмпирической, а в последующем – в зависимости от характера выделенных из мокроты пациента возбудителей.

При неясной этиологии тяжелой пневмонии необходимо антибактериальное лечение препаратами, подавляющими максимальное количество видов микрофлоры из бактериального «пейзажа». Клиндамицин (Далацин С) по 600 мг в/м 3–4 раза в сутки (в сочетании с аминогликозидами) рекламируется как «золотой стандарт» для лечения пациентов с анаэробными и аэробными инфекциями, в частности, бронхолегочными.

Коррекция антибактериальной терапии при ее неэффективности должна производиться не позднее 2-х суток лечения с учетом особенностей клинической картины и результатов бактериоскопии мокроты. Если проведенная коррекция ожидаемых результатов не принесла, то препараты, которые могут подействовать надежно, могут быть выбраны только после иммунофлюоресцентно-

го исследования с антисыворотками мокроты, отделяемого из носа и получения результатов посева мокроты.

При неосложненном течении пневмонии введение антибиотиков прекращают на 3–4-й день после стойкой нормализации температуры тела. Исключением являются легионеллезные, микоплазменные и хламидийные пневмонии, при которых длительность лечения эффективно подействовавшим препаратом может быть продлена до 3 нед, если рассасывание инфильтрата течет замедленно.

В комплекс лечения пневмонии включают отхаркивающие (см. «хронический бронхит») и бронхоспазмолитические (см. «лечение бронхиальной астмы») препараты. Противокашлевые препараты показаны только при мучительном надсадном или вызывающем боль кашле.

При инфекционно-токсическом шоке или ортостатической гипотензии, являющейся начальным признаком угрожающего шока, обязательно назначают глюкокортикостероидные гормоны – преднизолон по 60–120 мг/сут или гидрокортизон по 100–200 мг/сут в/в инфузионно в сочетании с гемодезом, реополиглюкином или полиионными смесями, ежедневно до купирования осложнения.

При острой дыхательной недостаточности показано введение ГКС в такой же или большей дозе, в сочетании с бронхоспазмолитическими препаратами и ингаляциями кислорода. Если лекарственная терапия достаточного эффекта не дала, то необходима вспомогательная ИВЛ.

Бактериальные пневмонии, как правило, сопровождаются выраженным синдромом ДВС крови. На высоте пневмонии, при развитии гиперфибриногенемии и тромбоцитопении потребления, особенно если у пациента при этом отмечается кровохарканье (на фоне выраженной гиперкоагуляции), показано назначение гепарина в дозе до 40 000 ЕД/сут или антиагрегантов. При пневмококковой пневмонии гепарин не только нивелирует гиперкоагуляцию, но и, что особенно важно, блокирует патогенное действие активированного комплексом «пневмококковый фосфохолин – СРБ» комплемента, который определяет основные особенности клинической картины пневмонии, напоминающей анафилактические реакции.

Гемостатическая терапия показана только при гриппозной пневмонии и при осложнении пневмонии острым желудочным кровотечением; в остальных случаях она может усугубить состояние пациента.

Суммируя изложенное выше, можно рекомендовать в качестве начальной эмпирической лекарственной терапии при тяжело протекающей, с гиперпирексией, острой легочной недостаточностью или инфекционно-токсическим шоком, до того не леченной антибиотиками первичной бытовой типичной пневмонии в/в инфузии дважды в сутки натриевой соли бензилпенициллина по 10–20 млн ЕД (после взятия крови для посева) в сочетании с ГКС (преднизолон 90–150 мг, или другие препараты) и гепарином по 10 000 ЕД на изотоническом растворе натрия хлорида. В промежутках между инфузиями можно вводить пенициллин и в/м, с учетом того, что экскреция пенициллина почками не превышает 3 млн ЕД/ч, т.е., после внутривенного введения 20 млн ЕД пенициллина его высокая концентрация в крови сохранится в течение 6–7 ч. Если в течение суток

такое лечение не дало заметного эффекта, а вероятный возбудитель еще не известен, то необходимо активизировать лечение подключением второго антибиотика, выбор которого должен основываться на анализе клинической картины заболевания и результатов бактериоскопии мокроты, окрашенной по Граму. Если анализ не позволит предположить вероятную этиологию пневмонии, то целесообразно усилить лечение каким-либо антибиотиком из групп аминогликозидов (бруламицин, гентамицин и т. д.) или цефалоспоринов в максимально допустимой дозе, или, при очень тяжелом течении пневмонии, одной из комбинаций, рекомендованных выше для лечения пневмоний неясной этиологии.

При затяжном течении пневмоний может выявляться недостаточность факторов системного иммунитета и латентно протекающий синдром ДВС крови. Для ускорения репарации и активизации факторов иммунной и неиммунной защиты назначают метилурацил по 1 г 4 раза в сутки в течение 2 нед. Показано назначение на короткий срок, на 5–7 дней, преднизолона в дозе 15–20 мг/сут или любых других ГКС, которые при кратковременном применении вызывают ускорение дифференциации нейтрофилов и не успевают подавить гуморальный иммунитет. Полезно также назначение стероидных анаболических гормонов. Латентный синдром ДВС крови уступает действию ацетилсалициловой кислоты (0,5 г/сут в течение 1–2 нед).

Выздоровевшие от пневмонии в большинстве случаев трудоспособны.

2.2.1. ЛЕГИОНЕЛЛЕЗ

Легионеллез – острая инфекционная болезнь, протекающая с катарально-респираторным синдромом, нередко пневмонией, кожными высыпаниями, интоксикацией, лихорадкой.

Открытие и изучение легионеллеза – ранее неизвестного заболевания (по Т. Лисуковой и К. Чекалиной, 2000) – тесно связано с конгрессом организации «Американский легион», который проходил в Филадельфии в июле 1976 г. Из 4400 человек, принимавших участие в этом мероприятии, заболел 221 человек, притом в 34 случаях наступил летальный исход.

Этиология заболевания оставалась неизвестной еще пять месяцев, пока Me Dode (1977) не выделил неизвестную палочку из легочной ткани человека, умершего во время вспышки. Этиологическая роль выделенного микроорганизма была доказана с помощью изучения сывороток больных и контрольных сывороток здоровых людей. Высокий уровень специфических антител к неизвестному микробу в сыворотках больных подтвердил диагноз.

Первое название – «болезнь легионеров» – заболевание получило с легкой руки журналистов и репортеров, которые широко комментировали эту вспышку в прессе и на телевидении. В настоящее время термин «болезнь легионеров» сохраняется лишь за заболеваниями, вызванными *L.pneumophila* и сопровождающимися клинической пневмонией.

Заболевание вызывается грамотрицательными бактериями из семейства Legionellaceae, насчитывающего около 30 видов. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет вид *L.pneumophila*, состоящий из 11 серологических вариантов. Легионеллы

являются естественными обитателями пресноводных водоемов, колонизируют они и различные искусственные водные объекты: душевые установки, ванны, плавательные бассейны, системы кондиционирования воздуха, водопровод (особенно ту его часть, которая состоит из резины). Их находят и в теплых водах, сбрасываемых электростанциями.

Основным фактором передачи служит водный аэрозоль, образующийся при функционировании различных систем промышленного, бытового, лабораторного и др. назначения. Заражение в быту чаще связано с использованием комнатными увлажнителями воздуха, душевыми установками, питьевыми бачками и т.д. Легионеллы могут также передаваться с пылью, поднимающейся в воздух при земляных и строительных работах. Для эпидемических вспышек характерна летне-осенняя сезонность.

Спорадические заболевания встречаются на протяжении всего года. Чаще болеют люди пожилого и старческого возраста, а также лица с неблагоприятным преморбидным фоном (диабет, новообразования, болезни крови), курение, алкоголизм, применение иммунодепрессантов и т.д.

Патогенез. Легионеллы, попадая в организм человека аэрогенным (воздушным) путем, повреждают различные отделы респираторного тракта, но чаще нижние (бронхиолы, альвеолы), что сопровождается легочной инфильтрацией. Микроорганизмы могут попадать и в кровь. При их гибели, в результате выделения эндотоксина, возможно развитие инфекционно-токсического шока.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 2–10 сут (чаще 5–7 дней). Основные клинические формы две – острое респираторное заболевание без пневмонии (лихорадка Понтиак) и собственно «болезнь легионеров» – тяжелая легионеллезная пневмония. Легкие формы болезни напоминают респираторную вирусную инфекцию: кратковременная лихорадка (до 2–5 дней), незначительные симптомы интоксикации, сухость и боль в горле, кашель.

Легионеллезная пневмония, как правило, начинается остро с тех же жалоб, но температура поднимается быстро до высоких цифр (39–40°C), нарастает интоксикация, появляются боли в грудной клетке, кашель (вначале сухой, затем со слизисто-кровянистой мокротой). В дальнейшем быстро нарастает одышка, появляется цианоз губ, кончиков пальцев рук, больные принимают вынужденное сидячее положение. Развивается пневмония и инфекционно-токсический шок с прогрессирующей сердечно-сосудистой и легочной недостаточностью. Возможен геморрагический синдром (носовое, легочное кровотечение, геморрагическая сыпь на теле, кровоизлияния в слизистую оболочку). Возникает почечная недостаточность. В этих случаях прогноз, как правило, неблагоприятный. Легионеллез, сопровождающийся поражением легких, может протекать также в средне-тяжелой и легкой формах. В этих случаях заболевание мало чем отличается от пневмоний, вызванных другими возбудителями. В периферической крови у больных легионеллезом отмечается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, лимфопения, тромбоцитопения, повышенное и резко повышенное СОЭ.

Диагностика. Для подтверждения диагноза проводят серологические, бактериологические исследования. Наибольшее распространение получил метод непрямой иммунофлуоресценции и реакции микроагглютинации. Для первой в качестве антигена используют убитую культуру легионелл в суспензии желточных мешков куриных эмбрионов. Титры антител определяют при помощи лю-

минесцентного микроскопа по интенсивности свечения образовавшихся иммунных комплексов. Рекомендуется исследовать парные сыворотки, так как антитела появляются с 6–7-го дня, а титр их нарастает к 5-й неделе заболевания.

Для бактериологического исследования используют плевральную жидкость или кусочки легочной ткани (мокрота и кровь менее пригодны), а также почву, воду. Материал вводят внутривентриально морским свинкам. Спустя 4–8 дней животных забивают. Из внутренних органов (селезенки) делают суспензию, которую засевают на угольно-дрожжевой кровяной агар или вносят в куриный эмбрион. Спустя 3–5 дней инкубации при 35–36°C делают мазки.

Дифференцируют легионеллез с гриппом, ОРВИ, бактериальными (чаще стафилококковыми и пневмококковыми) пневмониями, тяжелыми формами легочного орнитоза, Ку-лихорадкой, микоплазмозом и другими заболеваниями, протекающими с заболеванием легких.

Лечение. В комплексной терапии легионеллеза первостепенную роль играют антибиотики. Лучшим этиологическим средством является эритромицин. Получены неплохие результаты при сочетании эритромицина с рифампицином. Перспективными представляются препараты группы макролидов (сумамед, ровамицин), а также производные оксихинолиновой кислоты – таривид. Показана дезинтоксикационная терапия (гемодез, реополиглюкин, сывороточный альбумин, аскорбиновая кислота), вдыхание увлажненного кислорода через носовой катетер, бронхорасширяющие и отхаркивающие средства (зуфиллин, солутан, бромгексин, терпингидрат и др.).

Глюкокортикоидные препараты используют при развернутой клинической картине инфекционно-токсического шока, осложненного острой дыхательной недостаточностью.

При неотложных состояниях проводят весь комплекс интенсивных реанимационных мероприятий в палатах интенсивной терапии или реанимации.

Профилактика. Охрана источников водоснабжения от загрязнения микроорганизмами, обеззараживание воды, ваннх помещений, плавательных бассейнов и т.д. Дезинфекция проводится формалином и хлорсодержащими дезинфицирующими препаратами. Больных целесообразно размещать в отдельных палатах или боксах, где проводится текущая дезинфекция. Средства специфической профилактики находятся в стадии разработки.

2.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ БРОНХОВ

Прежде чем начать изучение этой темы, читатель должен быть подготовлен к тому, что он столкнется с накопившимися за много лет противоречиями, не замечаемыми ни учителями, ни учащимися, подобно тому, как не замечаются противоречия между мировым уровнем знаний в некоторых других разделах пульмонологии и уровнем знаний многих российских терапевтов.

Если сравнить отношение российских пациентов к двум наиболее частым хроническим заболеваниям бронхов – бронхиальной астме и хроническому брон-

хиту, то в большинстве случаев первый диагноз их пугает, тогда как второй, почти всегда приводящий к потере трудоспособности и нередко угрожающий жизни, воспринимается спокойно.

2.3.1. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

На Западе заболеваемость астмой, удваиваясь каждые двадцать лет, превращается во все более серьезную проблему (по А.Г.Голубеву, Терра Медика Нова, №2,97). Например, в США на астму приходится треть всех детских неотложных случаев. Без всякого намерения принизить значение этой медицинской проблемы для России, тем более для С.-Петербурга, можно, однако, обратить внимание на некоторые нетривиальные наблюдения из области сравнительной эпидемиологии [Science 1997; 275: 41–42]. Заболеваемость астмой в экологически чистом Мюнхене выше, чем в гораздо более загрязненном в период принадлежности к ГДР Лейпциге. В истоко блюдушей свою чистоту Швеции от астмы страдают чаще, чем в живущей несколько другими проблемами Польше. Таким образом, кроме генетической предрасположенности (ведь и Мюнхен, и Лейпциг населены по большей части немцами – не могла же идеология вестись в генотип!) и загрязненности среды, в заболеваемость астмой может вносить серьезный вклад еще какое-то обстоятельство, связанное с чистотой, но уже с обратным знаком. Одно из предположений относительно природы этого обстоятельства основано на известных фактах о влиянии микробов на баланс иммунных реакций. Микробные инфекции приводят к активации лимфоцитов-хелперов типа Th1, которые, секретировав интерлейкин-2 и интерфероны, стимулируют Т-иммунитет и ингибируют Th2-хелперы. Функции последних состоят в секреции интерлейкинов-4,5,6,10 и 13, которые стимулируют продукцию иммуноглобулинов Е В-лимфоцитами.

Бронхиальной астмой называют заболевание, характеризующееся рецидивирующим генерализованным воспалением бронхов, возникающим при их повреждении патогенными медиаторами тучных клеток, эозинофилов и Т-лимфоцитов, гиперреактивных к факторам, нейтральным для здоровых лиц, и клинически проявляющееся пароксизмами «свистящего» дыхания, кашля и одышки (вплоть до астматического статуса).

Ключевые положения определения бронхиальной астмы

1. Бронхиальная астма – хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей вне зависимости от тяжести течения.

2. Воспалительный процесс приводит к гиперреактивности бронхов, обструкции и появлению респираторных симптомов.

3. Обструкция дыхательных путей бывает четырех форм:

– острая бронхоконстрикция вследствие спазма гладких мышц;

– подострая – вследствие отека слизистой дыхательных путей;

– обтурационная – вследствие образования слизистых пробок;

– склеротическая – склероз стенки бронхов при длительном и тяжелом течении заболевания.

4. Имеет место атопия – генетическая предрасположенность к продукции иммуноглобулинов класса Е(IgE).

Эпидемиология. БА является распространенным заболеванием. От 4 до 10% населения планеты страдают БА различной степени выраженности. У детей этот процент повы-

шается до 10–15%. В отдельных регионах, где сконцентрированы лица с отягощенной по БА наследственностью, болеют до 35% людей.

Рост заболеваемости и более тяжелое течение бронхиальной астмы за последние десятилетия обусловлены экологическими нарушениями.

В возрасте до 5 лет и старше 60 лет чаще заболевают мужчины, в промежутке – чаще заболевают женщины. Очевидно, что такое распределение зависит от гормонального фона.

На долю БА (включая хронический бронхит с астматическим компонентом, когда реально следует говорить о сочетании двух заболеваний – БА и ХБ) приходится почти половина всех случаев инвалидности от ХНЗЛ.

Летальность при БА невысокая, составляет около 50 случаев смерти на 100 000 больных в год, однако летальность имеет тенденцию к росту в последние годы. Чаще всего больные с астмой погибают во время астматического статуса.

Этиология. БА – генетически детерминированное заболевание. Важным представляется установленная генетическая гетерогенность наследования при БА. Сама атопия была маркирована на хромосоме 11q, но передача атопии через ген, локализованный в позиции 11q, возможна лишь только по материнской линии. В-субъединицы высокоаффинных рецепторов IgE являются генами-кандидатами на хромосоме 11q. Экспрессия этих рецепторов установлена в тучных клетках, базофилах, что имеет важное значение в реализации механизмов IgE-зависимой дегрануляции тучных клеток. Была также выявлена область генома человека, включающая гены, которые играют важную роль в развитии воспаления при атопии в случае БА: интерлейкины – 3, 4, 5, 9 и 13, а также гранулоцит – макрофагстимулирующий фактор и фактор роста №1 фибробластов.

Установлены многочисленные виды мутаций гена β_2 -рецептора. Мутация в 16-й позиции (Gly by Arg) ассоциирует с тяжелым течением бронхиальной астмы. При полиморфизме гена β_2 -рецептора чаще возникает бронхиальная астма с низким ответом на ингаляции сальбутамола.

Факторы риска БА. Факторами, вызывающими сенсibilизацию предрасположенных к астме лиц путем индукции избыточного синтеза IgE, являются домашняя пыль, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, лекарственные и изредка – другие аллергены. В домашней пыли содержатся сенсibilизирующие продукты жизнедеятельности человека и насекомых, заселяющих жилище хозяина, обычно – микроскопических клещей, из которых наиболее часто встречается *Dermatofagoidus pteronissinus*, реже – других насекомых, например, тараканов или клопов. Основной аллергенной активностью обладают испражнения насекомых. Актуальны эпидермальные аллергены домашних и комнатных животных и птиц: перхоть и шерсть собак, кошек, лошадей, перо и пух кур, домашних певчих и других птиц.

Пыльцевые аллергены являются сезонными, провоцируют обострение БА весной или летом. Сезонными являются и аллергены спор различных видов грибов, в том числе плесень, вызывающие обострение заболевания в сырое время года – весной или осенью.

Наиболее аллергенными пищевыми продуктами являются мед (содержит пыльцу!), орехи, цитрусовые, бобовые (особенно какао). Аллергические реакции могут возникать при употреблении крабов, рыбных продуктов, коровьего молока, куриных яиц, злаков. Ягоды, овощи и кондитерские изделия, содержащие природные салицилаты и сходные с ними вещества, могут вызывать обострение БА неиммунными механизмами.

Обострение БА могут вызывать сенсibilизирующие лекарственные препараты: антибиотики, витамины, ферментные и белковые препараты. Среди лекарственных препара-

тов, способных привести к обострениям БА, нужно назвать ацетилсалициловую кислоту и анальгетики. Среди больных так называемой аспириновой астмой самый высокий процент смертельных исходов, что связывают с неосторожным назначением врачами разных специальностей НПВП.

Среди факторов риска нужно назвать инфекционные вирусные заболевания дыхательных путей, что ведет вследствие высокой поляризации Th2-клеток к повышенной продукции интерлейкинов 4 и 5.

Далее нужно назвать поллютанты с выраженным бронхоконстриктивным действием: диоксиды серы и азота, озон, черный дым. В последние годы накопились данные об агрессивном воздействии табачного дыма на дыхательные пути человека.

Патогенез. В основе патогенеза бронхиальной астмы лежит хроническое воспаление. Для астмы характерна особая форма воспаления бронхов, приводящая к формированию их гиперреактивности (повышенной чувствительности к различным неспецифическим раздражителям по сравнению с нормой); ведущая роль в воспалении принадлежит эозинофилам, тучным клеткам и лимфоцитам.

Воспаленные гиперреактивные бронхи реагируют на воздействие триггеров спазмом гладких мышц дыхательных путей, гиперсекрецией слизи, отеком и воспалительной клеточной инфильтрацией слизистой оболочки дыхательных путей, приводящими к развитию обструктивного синдрома, клинически проявляющегося в виде приступа одышки или удушья.

Ранняя астматическая реакция опосредуется гистамином, простагландинами, лейкотриенами и проявляется сокращением гладкой мускулатуры дыхательных путей, гиперсекрецией слизи, отеком слизистой оболочки.

Поздняя астматическая реакция развивается у каждого второго взрослого больного бронхиальной астмой. Лимфокины и другие гуморальные факторы вызывают миграцию лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов и приводят к развитию поздней астматической реакции. Медиаторы, продуцируемые этими клетками, способны повреждать эпителий дыхательных путей, поддерживать или активировать процесс воспаления, стимулировать афферентные нервные окончания. Например, эозинофилы могут выделять большинство основных белков, лейкотриен C₄, фактор активации тромбоцитов. Макрофаги – источники тромбоксана, лейкотриена B₄ и фактора активации тромбоцитов. Центральную роль в регуляции локальной эозинофилии и появлении избытка IgE играют Т-лимфоциты. В промывной жидкости бронхов у больных с атопической астмой повышено количество Т-хелперов (CD4⁺-клетки).

Профилактическое назначение β₂-адреномиметиков блокирует только раннюю реакцию, а ингаляционные препараты глюкокортикоидов – только позднюю. Кремоны (например, недокромил) действуют на обе фазы астматического ответа.

Механизм развития атопической бронхиальной астмы – взаимодействие антиген-IgE, активизирующее фосфолипазу A₂, под действием которой из фосфолипидов мембраны тучной клетки отщепляется арахидоновая кислота, из которой под действием циклооксигеназы (ЦОГ) образуются простагландины (E₂, D₂, F_{2α}), тромбоксан A₂, простаглицлин, а под действием липооксигеназы – лейкотриены C₄, D₄, E₄, через специфические рецепторы повышающие тонус гладкомышечных клеток и приводящие к воспалению дыхательных путей. Этот факт обосновывает применение относительно нового класса противоастматических препаратов – антагонистов лейкотриенов.

Классификация. БА можно классифицировать [45] на основе этиологии, тяжести течения и особенностей проявления бронхиальной обструкции. Однако в настоящее время

в первую очередь БА следует классифицировать по степени тяжести, т.к. именно это определяет тактику ведения больного. Степень тяжести устанавливается в соответствии с «глобальной инициативой по профилактике и лечению БА» по следующим показателям: количество ночных симптомов в неделю; количество дневных симптомов в день и в неделю; кратность применения β_2 -агонистов короткого действия; выраженность нарушений физической активности и сна; значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ее процентное соотношение с должным или наилучшим значением; суточные колебания ПСВ.

Как уровень обструкции, так и степень ее обратимости позволяют подразделить астму по степени тяжести на легкую интермиттирующую (эпизодическую), легкую персистирующую, средней тяжести и тяжелую.

По фазам течения заболевания выделяют 4 фазы: обострения, нестабильной ремиссии, ремиссии и стойкой ремиссии.

Клиническая картина.

Легкое эпизодическое течение характеризуется перемежающимися кратковременными эпизодическими симптомами менее 1 раза в неделю; ночные симптомы менее 1 раза в месяц; отсутствие симптомов в период между обострениями; нормальные или близкие к нормальным величины пиковой объемной скорости выдоха (ПОС) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в период между обострениями; потребность в β_2 -агонистах (β_2 -адреномиметиках) короткого действия менее 3 раз в неделю.

Легкое персистирующее течение: приступы 1–2 раза в неделю; ночные симптомы 1–2 раза в месяц; симптомы легкие, но персистирующие; ПОС и ОФВ₁: более 80% от должных величин, суточный разброс показателей менее 20%.

Среднетяжелое течение: обострения более 1–2 раз в неделю; обострения могут приводить к ограничению активности, нарушению сна; ночные симптомы более 2 раз в месяц; ПОС и ОФВ₁: 60–80% от должных величин, суточный разброс показателей – 20–30%.

Тяжелое течение: частые обострения; постоянное наличие симптомов; частые ночные симптомы; ограничение физической активности; ПОС и ОФВ₁ менее 60% от должных величин, суточный разброс показателей более 30%.

Лаконично суммируя эту схему, можно сказать, что БА имеет легкое течение, если для сдерживания ее симптомов достаточно одного препарата; среднетяжелое течение – если для этого необходимы два препарата из различных групп, один из которых является противоастматическим с противовоспалительным механизмом действия; тяжелое – при необходимости постоянного применения трех и более препаратов с различным механизмом действия.

В последние годы ввели специальный термин «тяжелая бронхиальная астма», при котором в англоязычной литературе подразумевают следующие состояния: acute severe asthma, status asthmaticus, brittle asthma, fatal asthma, chronic difficult asthma, sudden onset attacks, slow onset attacks. Русские аналоги приведенных англоязычных терминов могли бы быть следующими: острая тяжелая астма, астматическое состояние, нестабильная астма, фатальная астма, тяжелая хроническая астма, внезапно возникшая тяжелая астматическая атака, мед-

ленно развивающаяся астматическая атака. Следует раскрыть приведенные названия.

Термин *«острая тяжелая астма»* подразумевает острое начало болезни, которое протекает так тяжело, что угрожает жизни больного. Астматическое состояние характеризуется клинической картиной нарастающего обострения и резким снижением эффективности бронхорасширяющих препаратов. В клинической картине обострения БА появляется такой синдром, как «немое легкое»; в особо тяжелых случаях развивается гипоксическая кома.

Нестабильная БА – относительно новый термин для российской медицины. Этим термином описываются больные БА с якобы хорошо подобранным лечением, но с внезапно возникающими тяжелыми обострениями. Ярким примером может служить аспириновая форма болезни, когда внезапное тяжелое обострение провоцируется приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Термин *«хроническая тяжело протекающая БА»* применяют в тех случаях, когда болезнь плохо контролируется ингаляционными глюкокортикостероидами; возникает необходимость назначать системные стероидные препараты.

Термин *«фатальная астма»* используют для описания внезапной смерти у больного, страдающего БА. Необходимо сказать, что данная тема недостаточно разработана в отечественной медицинской школе. Термины «внезапно...» или «замедленно возникшая астматическая атака» отражают темпы развития обострения заболевания. Примером может служить замедленное обострение болезни, возникающее при респираторной вирусной инфекции.

В течении БА выделяют 4 фазы.

Фаза обострения – возобновление, учащение и усиление приступов, кашля, одышки, дистантных хрипов, снижение эффективности бронхолитических препаратов. Нарастание признаков дыхательного дискомфорта может сопровождаться клиническими (повышение температуры тела, ознобы, потливость) и лабораторными (лейкоцитоз, эозинофилия и др.) признаками воспаления.

Фаза неустойчивой ремиссии – состояние, при котором признаки дыхательного дискомфорта стали менее выраженными, но еще не достигнута стабильная ремиссия.

Ремиссия бронхиальной астмы – диагностируется в тех случаях, когда купированы приступы дыхательного дискомфорта, возможно возникновение единичных приступов удушья или других признаков дыхательного дискомфорта в соответствии с тяжестью течения бронхиальной астмы.

Стойкая ремиссия может быть диагностирована у тех больных, у которых признаков обострения болезни не было более 2 лет.

Критерии постановки диагноза БА (по приказу №300 от 09.10.98 г.).

1. Анамнез и оценка симптомов. Наиболее распространенными симптомами заболевания являются эпизодические приступы удушья, одышки, появление свистящих хрипов, ощущение тяжести в грудной клетке, а также кашель. Однако сами по себе эти симптомы еще не являются диагнозом. Важный

клинический маркер БА – исчезновение симптомов спонтанно или после применения бронходилататоров и противовоспалительных препаратов. При оценке и сборе анамнеза значение придается следующим фактам: повторные обострения, чаще всего провоцируемые аллергенами или неспецифическими стимулами – холодным и влажным воздухом, физической нагрузкой, различными запахами, плачем, смехом или вирусной инфекцией, а также сезонная вариабельность симптомов и наличие атопических заболеваний у больного или его родственников.

2. Клиническое обследование. Поскольку симптомы астмы меняются в течение дня, при физикальном обследовании врач может и не выявить характерных признаков болезни. При обострении БА вероятность клинических проявлений, таких как одышка, раздутие крыльев носа при вдохе, прерывистая речь, возбуждение, включение вспомогательной дыхательной мускулатуры, положение ортопноэ, постоянный или прерывающийся кашель, достаточно высока. При аускультации врач чаще всего выслушивает сухие хрипы. Однако необходимо помнить, что у некоторых больных даже в период обострения при аускультации хрипы могут не выслушиваться, в то время как с помощью объективных исследований будет зарегистрирована значительная бронхообструкция, вероятно, за счет преобладающего вовлечения в процесс мелких бронхов.

3. Исследование функции внешнего дыхания значительно облегчает постановку диагноза. Измерение показателей функции внешнего дыхания обеспечивает объективную оценку бронхообструкции, а характер ее колебаний – непрямую оценку гиперреактивности дыхательных путей. Существует широкий диапазон различных методов для оценки степени бронхиальной обструкции, но наиболее часто используют измерение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и связанное с ним измерение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также измерение форсированной (пиковой) скорости выдоха (ПСВ). Важным диагностическим критерием является значительное увеличение ОФВ₁ (более 12%) и ПСВ (более 15%) после ингаляции β_2 -агонистов короткого действия. Необходимые приборы: спирометры, позволяющие определить форсированную жизненную емкость легких и объем форсированного выдоха за 1 с. Эти приборы в первую очередь применяются в поликлиниках и стационарах.

Пикфлоуметрия – наиболее важное нововведение в диагностике и контроле БА. Мониторирование астмы с помощью пикфлоуметра дает следующие возможности врачу: определить обратимость бронхиальной обструкции; оценить тяжесть течения заболевания; оценить гиперреактивность бронхов; прогнозировать обострение астмы; определить профессиональную астму; оценить эффективность лечения.

Каждому больному БА показана ежедневная пикфлоуметрия.

4. Оценка аллергологического статуса. Наряду с оценкой симптомов, анамнеза, физикальных данных и показателей функции внешнего дыхания для постановки диагноза имеет большое значение изучение аллергологического статуса. Наиболее часто используются скарификационные, внутрикожные

ные и уколочные (прик-тест) тесты. Однако в ряде случаев кожные тесты приводят к ложнонегативным или ложнопозитивным результатам. Поэтому показано исследование специфических IgE-антител в сыворотке крови.

Итак, *диагностика астмы* строится на основании анализа симптомов и анамнеза, а также исследования функции внешнего дыхания и данных аллергологического обследования. Наиболее важными легочными функциональными тестами являются: выявление ответа на ингаляции β_2 -агонистов, изменение вариабельности бронхиальной проходимости с помощью мониторинга пиковой скорости выдоха (ПСВ), провокации с помощью физической нагрузки у детей. Важным дополнением к диагностике является определение аллергологического статуса.

С целью дифференциальной диагностики необходимы: рентгенография легких, ЭКГ, клинический анализ крови, мокроты.

Затруднения при диагностике: как было уже сказано выше, бронхиальную астму довольно часто неправильно диагностируют и, как следствие этого, назначают неправильную терапию. Особенно трудно диагностировать астму у детей, пожилых людей, а также при воздействии профессиональных факторов риска, сезонной астме и при кашлевом варианте астмы.

Для успешной диагностики и эффективного лечения больных БА в повседневной врачебной практике необходимо дифференцировать больных не только по тяжести течения БА, как указано в итоговых рекомендациях различных консенсусов, но и по сути тех изменений различных органов и систем, которые формируют и делают клинически значимым воспаление бронхов у больных.

Атопический клиничко-патогенетический вариант БА возникает в результате сенсибилизации больных к неинфекционным (бытовым, пыльцевым, эпидермальным, лекарственным и др.) аллергенам.

Инфекционно-зависимая бронхиальная астма отражает важное патогенетическое значение инфекционного звена в формировании БА. Инфекционные агенты могут выполнять роль триггеров, стимулируя клиническое проявление неинфекционной аллергии. Приступы удушья у больных с инфекционно-зависимой БА характеризуются меньшей остротой развития, продолжаются дольше, хуже купируются β -адреномиметиками.

Аутоиммунная астма – это форма заболевания, возникающая в результате сенсибилизации больных к антигенам легочной ткани. Вероятно, развитие этого клиничко-патогенетического варианта обусловлено аллергическими реакциями III и IV типа и встречается у 0,5–1% больных.

Дисгормональный (гормонозависимый) вариант – имеются в виду больные, для лечения которых необходимо применение глюкокортикоидных гормональных препаратов, а их отмена или уменьшение дозировки приводит к ухудшению состояния.

Дизовариальный вариант БА диагностируется в тех случаях, когда обострения БА возникают в разные фазы менструального цикла. У таких больных обострение заболевания обычно наступает в предменструальном периоде, сопровождается теми или иными симптомами предменструального напряже-

ния: мигренью, сменой настроения, пастозностью лица и конечностей, альгоменореей. Еще один вариант БА – адренергический дисбаланс – это нарушение соотношения между α - и β -адренергическими реакциями со сдвигом в сторону β -адренергической активности. Наиболее простым и доступным для широкого применения критерием диагностики адренергического дисбаланса является уменьшение реакции бронходилатации в ответ на ингаляцию адреномиметиков или парадоксальная реакция (нарастание обструкции бронхов более чем на 20% после ингаляции адреномиметика).

Холинергический вариант возникает преимущественно у пожилых, формируется через несколько лет после заболевания БА. Наиболее ярким клиническим проявлением холинергического варианта течения БА является продуктивный кашель с отделением большого количества слизистой, пенистой мокроты (500 мл и более в сутки), что дало повод назвать этот вариант БА «влажной» астмой. Подтвердить наличие у больного холинергического варианта БА можно, применив провокационную ингаляционную пробу с ацетилхолином и определив уровень ацетилхолина в сыворотке крови. Ингаляция ацетилхолина приведет к уменьшению ОФВ₁ или ПСВ более чем на 20% исходной величины, а уровень ацетилхолина в сыворотке крови – выше нормальных величин.

Нервно-психический клиничко-патогенетический вариант БА диагностируется в тех случаях, когда нервно-психические факторы способствуют провокации и фиксации астматических симптомов, а изменения функционирования нервной системы становятся механизмами патогенеза бронхиальной астмы.

Аспиринный клиничко-патогенетический вариант БА связан с приемом нестероидных противовоспалительных средств. Провоцирующими факторами первого приступа удушья может быть не только прием нестероидных противовоспалительных препаратов, но и контакт с аллергенами, респираторная вирусная инфекция, оперативное вмешательство на придаточных пазухах носа, холодный воздух, резкие запахи, физическая нагрузка.

Лечение. Для назначения адекватной терапии необходимо учитывать тяжесть течения БА, фазу течения, тяжесть обострения (если заболевание в стадии обострения), клиничко-патогенетический вариант БА. В связи с этим необходимо проводить лечение бронхиальной астмы не в целом, а дискретно, различая:

1) лечение приступа БА (или ранней астматической реакции), направленные на ликвидацию пароксизмального спазма гладкой мускулатуры бронхов и бронхиол;

2) лечение обострения БА и патогенетически близкой ему поздней астматической реакции, направленное на подавление воспалительных реакций, текущих в бронхиальном дереве;

3) лечение астматического статуса, включающее неотложные мероприятия по борьбе с аллергическим воспалением бронхов, бронхоспазмом, острой дыхательной недостаточностью, синдромом «рикошета», гиповолемией и гиперкоагуляцией крови;

В фазе стабильной ремиссии БА лечения не требуется.

Начнем с *организационных мероприятий*.

Элиминационная терапия [47] проводится с целью удаления из окружения больного аллергенов, вызывающих аллергические реакции. Она является важным и обязательным видом лечения, способным уменьшить частоту обострений БА и выраженность клинических симптомов, снизить потребность больных в лекарственных препаратах. Это лечение должно быть использовано у всех больных и не имеет противопоказаний и побочных действий.

Бытовая сенсibilизация более всего связана с аллергией к клещам. Для декартелизации жилища проводятся следующие мероприятия: удаление из комнаты мягкой мебели и ковров; использование специальных чехлов, непроницаемых для клещей, на подушки, матрасы и одеяла; постельные принадлежности рекомендуется чистить пылесосом не реже 1 раза в неделю, а постельное белье регулярно стирать (каждые 1–2 недели); пуховые и перовые перины и подушки следует заменить на синтепоновые; использовать пылесосы, снабженные фильтрами или резервациями для воды.

– Ежедневно проводить влажную уборку помещений. Имеются данные, что мытье полов 10–20% раствором поваренной соли уменьшает количество клещей; хранить книги в застекленных шкафах; поддерживать относительную влажность воздуха не выше 50%, что отрицательно сказывается на росте и размножении клещей. Необходимо регулярно проветривать помещения; рекомендуется использовать воздухоочиститель с фильтрами.

Элиминационные мероприятия при сенсibilизации к аллергенам животных: устранить из квартир домашних животных и тщательно убрать помещения после этого; нельзя заводить новых животных; если устранить животное невозможно, необходимо не допускать его в спальню.

– Использовать одежду из синтетических тканей вместо изделий из шерсти и меха; больным с эпидермальной сенсibilизацией нельзя вводить гетерологичные сыворотки (противостолбнячную, противодифтерийную, противоботулиническую, антирабическую и др.) из-за перекрестной реакции между антигенами перхоти и сыворотки животных.

При пыльцевой аллергии рекомендуются следующие элиминационные мероприятия: отъезд больных в другую местность, где нет растений, пыльца которых вызывает развитие заболевания; запрещается выезд больных за город в период полликации растений и прогулки в сухую ветреную погоду; закрывать окна и форточки тканью или пленкой, которые не пропускают пыльцу в жилище.

– При возвращении домой с улицы нужно прополоскать зев, принять душ и поменять одежду; на улице носить очки; в те дни, когда концентрация пыльцы в воздухе особенно высока, больным рекомендуется не выходить на улицу; рекомендуется применять фильтры для очистки от пыльцы поступающего в жилые помещения воздуха; в случае перекрестной аллергии необходимо соблюдать элиминационную диету (запрещается употреблять яблоки при аллергии к пыльце березы и др.).

При инсектной аллергии принимаются меры по борьбе с тараканами. Использование фосфорорганических инсектицидов допустимо только при длительном отсутствии больного в данном помещении.

При аллергических реакциях на укусы насекомых рекомендуется: не ходить босиком по траве; носить закрытую одежду и головной убор; не пользо-

ваться дезодорантами и духами, привлекающими насекомых; при появлении насекомых не делать резких движений, не размахивать руками; закрывать окна и двери сеткой для защиты от насекомых; иметь противошоковый набор (жгут, по 2 ампулы с адреналином, преднизолоном, тавегилом, спирт, вату).

При грибковой сенсибилизации необходимы следующие профилактические меры: в помещениях, где живет больной, не должно быть плесени; своевременно лечить грибковые заболевания ногтей и кожи; запретить употребление дрожже-содержащих продуктов (пиво, квас, сыр, сухие вина, дрожжевое тесто и др.); нельзя использовать антибиотики из группы пенициллина.

Элиминационная терапия при наличии пищевой аллергии включает следующее:

– При очевидной непереносимости каких-либо продуктов употребление их запрещено на всю жизнь.

– При отсутствии убедительных данных о непереносимости тех или иных продуктов больному назначается гипоаллергенная диета с исключением «облигатных» аллергенов: цитрусовых, рыбы, яиц, шоколада, орехов, клубники, земляники, красных сортов яблок, ананасов, копченостей, икры, консервов, покупных кулинарных изделий, алкогольных напитков, газированных напитков, ограничивается соль.

– Большим разрешаются нежирные сорта мяса (отварное говяжье и куриное мясо), масло (сливочное, подсолнечное, кукурузное, оливковое), молочно-кислые продукты (творог, кефир, простокваша), каши (гречневая, овсяная, рисовая), овощи и фрукты (отварной картофель, брюква, капуста, огурцы, зеленые сорта яблок, арбуз, дыня и др.), ягоды (смородина, крыжовник, вишня, слива и др.), компоты, чай, несдобный хлеб.

– Если выявлены определенные аллергены, то из рациона больного исключаются все пищевые продукты, в которые они входят. Например, при непереносимости куриных яиц исключаются содержащие яйца кондитерские изделия (торты, пирожные, печенье, кексы, мороженое и др.), майонез, макароны, куриное мясо, а также вакцины против гриппа, паротита, кори, краснухи, сыпного тифа, которые изготавливаются с использованием куриных эмбрионов.

– Развитию пищевой аллергии способствуют различные заболевания органов пищеварения (хронический холецистит, панкреатит, дисбактериоз кишечника и др.).

При лекарственной аллергии сведения о том, какие препараты вызывают аллергическую реакцию, выносятся на лицевую сторону истории болезни или амбулаторной карты. Элиминационные мероприятия при этом сводятся к следующему:

– Запрещается использование как самого лекарственного средства, так и комбинированных препаратов, в состав которых он входит. Например, при аллергии к производному пиразолона запрещается использование теофедрина, баралгина, пенталгина, спазмалгона и др.

– Запрещается применение препаратов, имеющих общие антигенные детерминанты с непереносимыми средствами. Например, при аллергических реакциях на пенициллин нельзя применять цефалоспорины, при аллергии к сульфаниламидам – местные анестетики.

Антибактериальная, противовирусная и антимикотическая терапия.

Антибактериальная, противовирусная и антимикотическая терапия могут рассматриваться как этиотропное лечение для больных с инфекционным вариантом БА и доказанной активностью инфекционного возбудителя.

Назначение антимикробных средств больным бронхиальной астмой показано в следующих клинических ситуациях:

- при обострении инфекционно-зависимой бронхиальной астмы, развившемся на фоне острой пневмонии, обострении хронического гнойного бронхита;
- при наличии активных очагов инфекции в ЛОР-органах;
- больным гормонозависимой астмой, осложненной грибковым поражением дыхательных путей.

Лекарственная терапия. Обзор лекарственных препаратов, применяемых при БА.

Антигистаминные препараты применяются для лечения больных БА только в тех случаях, когда астма сочетается с внелегочными проявлениями аллергии. Используются преимущественно антигистаминные препараты второго поколения (кларитин, зиртек, кестин и др.) и третьего поколения (фексофенадин – телфаст, цетиризин – цетрин). Для купирования острых аллергических реакций применяются антигистаминные препараты первого поколения (супрастин) в виде инъекций.

К антигистаминным препаратам 3-го поколения относится цетрин (цетиризин). Обладает выраженным противоаллергическим действием, блокирует гистаминовые H_1 -рецепторы, уменьшая выраженность аллергических реакций и предупреждая их возникновение. Снижает гистамининдуцированную бронхоконстрикцию при бронхиальной астме легкого течения.

Применяется при аллергическом рините, конъюнктивите, крапивнице, ангионевротическом отеке, аллергическом дерматите.

Применение цетрина противопоказано при наличии гиперчувствительности к нему. Рекомендуются прием 1 таблетки (10 мг) 1 раз в день.

С т а б и л и з а т о р ы м е м б р а н к л е т о к : кромогликат натрия (интал), недокромил натрия (тайлед).

Фармакологические свойства: 1. Подавление выделения медиаторов и цитокинов из тучных клеток под действием аллергенов и неспецифических раздражителей (холода, физической нагрузки, поллютантов); 2. Торможение активности эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов и тромбоцитов; 3. Уменьшение чувствительности афферентных нервов.

Препараты используются как профилактическое средство. Полный терапевтический эффект наступает через 10–14 дней систематического применения. Необходимо ингалировать как минимум 4 раза в день. Возможно применение в течение 3–4 мес и более. За 10–15 мин до ингаляции интала провести ингаляцию адrenomиметика.

Эффективно применение комбинированных препаратов: дитека (интал и беротек) или интала плюс (интал и сальбутамол).

Противовоспалительное и мембраностабилизирующее действие недокромилла натрия (тайлед) значительно выраженнее, чем интала; возможны

ингаляции два раза в сутки; полный терапевтический эффект наступает через 5–7 дней систематического применения.

β_2 -агонисты. Препараты короткого действия применяются для предотвращения обструкции бронхов и для купирования приступов (по требованию): сальбутамол, (длительного действия применяются преимущественно с профилактической целью: сальметерол (серевент), формотерол (форадил), ингалируются 2 раза в сутки.

Особенности лечебного действия: расслабление гладких мышц бронхов; активация мукоцилиарного клиренса; уменьшение секреции тучных клеток; повышение сократимости диафрагмы; предупреждение обструкции бронхов, вызываемой аллергенами, холодом и физической нагрузкой.

Формотерол (форадил) – высокоселективный β_2 -адреномиметик, взрослым назначают содержимое 1–2 капсул (12–24 мг) 2 раза в сутки. Детям 5 лет и старше – по 12 мкг 2 раза в сутки. С особой осторожностью назначают форадил больным ИБС, с нарушениями ритма и проводимости, выраженной сердечной недостаточностью, подклапанным аортальным стенозом, обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом.

Серетид – препарат для ингаляционного введения и предназначен для регулярного лечения взрослых и детей, больных бронхиальной астмой. Сочетая в себе комплементарную активность флутиказона, пропионата и сальметерола, серетид оказывает как противовоспалительное, так и бронхорасширяющее действие. Серетид выпускается в виде порошка и в виде гидрофторалканового дозированного ингалятора, не содержащего хлорфторуглерода. Каждая доза серетида (два вдоха для дозированного ингалятора) содержит 50 мкг сальметерола ксинафоата в комбинации со 100 мкг флутиказона пропионата или с 250 мкг или с 500 мкг флутиказона пропионата.

Антихолинергические препараты – менее мощные бронходилататоры, чем β_2 -агонисты, и, как правило, начинают позже действовать.

М-холинергический препарат ипратропиума бромид (атровент) применяется в виде ингаляций. Он усиливает действие β_2 -агонистов при их совместном применении (комбинированные препараты фенотерола и ипратропиума). Способ введения ингаляционный, в виде дозированных аэрозолей или растворов через небулайзер (см. ниже).

Комбинированный препарат беродуал, включающий беротек и атровент, применяется в виде ингаляций. Особенности лечебного действия беродуала: быстрое и продолжительное действие, отсутствие побочных эффектов. Наиболее эффективен при сочетании бронхиальной астмы с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца.

Теofilлины. Эуфиллин (препарат короткого действия) применяется в таблетках и в инъекциях, препараты пролонгированного действия (теолонг, теопек и др.) – в таблетках. Применение эуфиллина, особенно в/в введение, противопоказано при резко пониженном АД, ПТ и экстрасистолии, СН, особенно связанной с инфарктом миокарда, при наличии коронарной недостаточности и нарушениях ритма сердца.

Теofilлины пролонгированного действия применяют перорально. Они уменьшают частоту ночных приступов, замедляют раннюю и позднюю фазу астматического ответа на воздействие аллергена. Применение теofilлинов может вызвать серьезные осложнения. Необходимо мониторировать содержание теofilлинов в плазме.

Антилейкотриеновые препараты: зафирлукаст (аколат), монтелукаст и др.

Фармакологические свойства: блокируют рецепторы от воздействия лейкотриенов. Прием внутрь 1–2 раза в день.

Муколитические препараты. Бромгексин – таблетки, сироп, раствор для ингаляций. Особенности лечебного действия: 1) оказывает муколитическое и отхаркивающее действие; 2) снижает вязкость секрета бронхов; 3) способствует образованию сурфактанта.

Противопоказан при беременности, лактации. Не рекомендуется при наличии язвенной болезни.

Бронхосан – комбинированное лекарство, включающее бромгексин и фитопрепараты.

Противопоказания те же, что и для бромгексина. Муколитические препараты особенно показаны при сочетании БА с хроническим бронхитом.

Системные глюкокортикостероиды. Глюкокортикоидные гормоны в виде инъекций (гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон и др.) применяются для купирования обострений БА. Для приема внутрь глюкокортикоидные гормоны (преднизолон, берликорт, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон) назначаются в тех случаях, когда другие лечебные воздействия оказываются недостаточно эффективными.

Ингаляционные ГКС: беклометазон дипропионат (альдецин, бекотид, бекломет), триамцинолон ацетонид, флунизолид (ингакорт), будесонид (пульмикорт), флютиказон пропионат и др.

Высокоэффективным ингаляционным ГКС для терапии больных бронхиальной астмой является беклометазона дипропионат с ингаляционной камерой (ДЖЕТ-система) – Беклоджет 250. Взрослым при среднетяжелом и тяжелом течении бронхиальной астмы назначают от 500 до 1000 мкг/сут. При необходимости возможно увеличение дозы до 2 мг/сут. У детей среднетерапевтическая доза составляет от 250 до 500 мкг/сут (при необходимости – до 1 мг/сут). Беклоджет 250 не предназначен для купирования приступов БА и астматического статуса. Терапевтический эффект проявляется через 4–7 дней от начала лечения. Резкая отмена препарата недопустима. Из побочных явлений при применении Беклоджета 250 возможно появление першения в горле и развитие кандидоза ротоглотки. Беклоджет 250 показан для длительного применения.

При БА, как уже упоминалось выше, используется способ введения препаратов через небулайзер, поэтому остановимся специально на характеристике этого метода.

Небулайзеры – это устройства для распыления лекарственных препаратов и их доставки в дыхательные пути.

Небулайзерная терапия позволяет вводить высокие дозы лекарственных средств, техника ингаляции проста. Не требуется координировать вдох и ингаляцию. Важно отсутствие пропеллентов, раздражающих дыхательные пути.

Различают 2 основных типа небулайзеров:

1. Ультразвуковые, в которых распыление достигается высокочастотной вибрацией пьезоэлектрических кристаллов. Они состоят из источника ультразвуковых колебаний и собственно распылителя (небулайзера). Большая часть образующихся в них частиц имеет крупные размеры и оседает в проксимальных дыхательных путях.

2. Струйные, в которых генерация аэрозоля осуществляется сжатым воздухом или кислородом. Они состоят из компрессора, который является источником потока газа, и небулайзерной камеры, где происходит распыление жидкости. Образующиеся капельки имеют размеры (1–5 мкм), оптимальные для проникновения в дистальные бронхи и альвеолы. Объем жидкости, рекомендуемой для распыления в большинстве небулайзеров, составляет 3–4 мл. В необходимых случаях для его достижения к лекарственному препарату можно добавить физиологический раствор. Скорость подачи газа в небулайзерах составляет 6–10 л/мин, время распыления – 5–10 мин.

Для лечения обострений в клинической практике, как правило, используют струйные небулайзеры.

Базисное лечение больных БА. В руководстве для врачей России по лечению бронхиальной астмы (формулярная система, 1999), основанном на Глобальной стратегии лечения и профилактики астмы, рекомендуемой ВОЗ (1995), в соответствии с приказом № 300 МЗ России от 1998 г. подробно описан ступенчатый метод лечения больных БА, который является базисным лечением.

Согласно этому методу, интенсивность терапии увеличивается по мере нарастания степени тяжести астмы. Ступенчатый подход к терапии астмы рекомендуется из-за того, что наблюдается большое разнообразие вариантов течения астмы у различных людей и у одного и того же пациента в разные временные периоды. Цель этого подхода состоит в достижении контроля астмы с применением наименьшего количества препаратов. Доза и кратность приема лекарств увеличиваются (ступень вверх), если течение астмы ухудшается, и уменьшается (ступень вниз), если течение астмы хорошо контролируется. Ступенчатый подход также предполагает необходимость избегать или контролировать триггеры на каждой ступени. Следует учитывать, что наименьшая тяжесть течения астмы представлена в Ступени 1, а наибольшая – в Ступени 4.

Ступень 1. Рекомендован профилактический прием лекарств перед физической нагрузкой при необходимости (ингаляционные β_2 -агонисты, кромогликат, их комбинированные препараты или недокромил). Альтернатива ингаляционным β_2 -агонистам короткого действия – антихолинергические препараты, пероральные β_2 -агонисты короткого действия или теофиллины короткого действия, хотя эти препараты начинают действие позднее и/или у них выше риск развития побочных эффектов.

Ступень 2. Ежедневный длительный профилактический прием ингаляционных кортикостероидов 200–500 мкг, кромогликата натрия или недокромилла, или теофиллинов пролонгированного действия. Если симптомы персистируют

несмотря на начальную дозу ингаляционных кортикостероидов, и врач уверен в том, что больной правильно использует препараты, дозу ингаляционных препаратов беклометазона дипропионата или его эквивалента следует увеличить от 400–500 до 750–800 мкг в день. Возможной альтернативой увеличению дозы ингаляционных гормонов, особенно для контроля ночных симптомов астмы, следует считать добавление (к дозе по крайней мере 500 мкг ингаляционных кортикостероидов) бронходилататоров пролонгированного действия на ночь.

Степень 3. Ежедневно прием профилактических противовоспалительных препаратов для установления и поддержания контроля над астмой.

– Доза ингаляционных кортикостероидов должна быть на уровне 800–2000 мкг беклометазона дипропионата или его эквивалента. Рекомендуется использовать ингалятор со спейсером.

– Бронходилататоры длительного действия могут быть назначены дополнительно к ингаляционным ГКС, особенно для контроля ночных симптомов. Можно применять теофиллины длительного действия, пероральные и ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия. При назначении теофиллинов следует мониторировать концентрацию теофиллина длительного действия, обычный диапазон терапевтической концентрации 5–15 мкг на мл.

– Купировать симптомы следует β_2 -агонистами короткого действия или альтернативными препаратами.

– При более тяжелых обострениях следует проводить курс пероральных кортикостероидов.

Степень 4. Больным с тяжелым течением астмы полностью контролировать состояние не удастся. Целью лечения становится достижение лучших возможных результатов: минимальное количество симптомов, минимальная потребность в β_2 -агонистах короткого действия, лучшие возможные показатели ПСВ, минимальный разброс ПСВ и минимальные побочные эффекты от приема препаратов. Лечение обычно проводят с помощью большого количества контролирующих течение астмы препаратов.

Первичное лечение включает ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах (от 800 до 2000 мкг в день беклометазона дипропионата или его эквивалента).

– Пероральные кортикостероиды постоянно или длительными курсами.

– Пролонгированные бронходилататоры.

– Возможно применение антихолинэргического препарата (ипратропиума бромид) или его фиксированной комбинации с β_2 -агонистом.

– Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия можно использовать при необходимости для облегчения симптомов, но частота их приема не должна превышать 3–4 раз в сутки.

Метод оптимизации противоастматической терапии можно описать в виде блоков следующим образом.

Блок 1. Первый визит пациента к врачу, оценка степени тяжести, определение тактики ведения больного. Если состояние больного требует

экстренной помощи, то лучше его госпитализировать. При первом визите точно установить степень тяжести сложно, т.к. для этого необходимы колебания ПСВ в течение недели, выраженность клинических симптомов. Обязательно следует учитывать объем проводимой терапии до первого визита к врачу. Продолжить терапию на период мониторингования. При необходимости можно рекомендовать дополнительный прием β_2 -агонистов короткого действия.

Назначается вводный недельный период мониторингования, если у больного предположительно астма легкой или средней степени тяжести, не требующая экстренного назначения терапии в полном объеме. В противном случае необходимо проводить адекватное лечение и мониторировать больного в течение 2 нед. Пациент заполняет дневник клинических симптомов и регистрирует показатели ПСВ в вечерние и утренние часы.

Блок 2. Определение степени тяжести астмы и выбор соответствующего лечения осуществляются на основании классификации степеней тяжести БА. Предусматривает визит к врачу через неделю после первого визита, если не назначена терапия в полном объеме.

Блок 3. Двухнедельный период мониторингования на фоне проводимой терапии. Пациент, также как и во время вводного периода, заполняет дневник клинических симптомов и регистрирует показатели ПСВ.

Блок 4. Оценка эффективности терапии. Визит через 2 нед на фоне проводимой терапии.

Ступень вверх. Увеличение объема терапии, если не удастся достичь контроля астмы. Однако при этом следует учитывать, правильно ли больной принимает лекарства соответствующей ступени, и нет ли контакта с аллергенами или другими провоцирующими факторами. Контроль считается неудовлетворительным, если у больного отмечаются: эпизоды кашля, свистящего или затрудненного дыхания возникают более 3 раз в неделю; симптомы появляются ночью или в ранние утренние часы; увеличивается потребность в использовании бронходилататоров короткого действия; увеличивается разброс показателей ПСВ.

Ступень вниз. Снижение поддерживающей терапии возможно, если астма остается под контролем не менее 3 мес. Это помогает снизить риск побочного действия и повышает восприимчивость больного к планируемому лечению. Уменьшать терапию следует «ступенчато», понижая или отменяя последнюю дозу или дополнительные препараты. Необходимо наблюдать за симптомами, клиническими проявлениями и показателями функции внешнего дыхания.

Таким образом, хотя БА – заболевание неизлечимое, вполне уместно ожидать, что у большинства больных может и должен быть достигнут контроль за течением заболевания.

Важно также отметить, что подход к диагностике, классификации и лечению астмы с учетом тяжести ее течения позволяет создавать гибкие планы и специальные лечебные программы в зависимости от доступности противоастматических препаратов, системы регионального здравоохранения и особенностей конкретного больного.

Следует еще раз отметить, что одно из центральных мест в лечении астмы в настоящее время занимают образовательная программа больных и диспансерное наблюдение.

Важнейшие элементы лечения обострения БА.

Обострение БА – это эпизоды прогрессивного нарастания одышки, кашля, появление свистящих хрипов и чувство нехватки воздуха и сдавления грудной клетки или различные сочетания этих симптомов. Отмечается снижение ПСВ и $ОФВ_1$, причем эти показатели более объективно отражают тяжесть обострения, чем выраженность клинических проявлений. При обострении БА необходимо уведомить больного о ранних признаках обострения БА и способах самостоятельного начала терапии пациентом.

Терапия включает ингаляционные β_2 -агонисты для быстрого уменьшения бронхиальной обструкции, прием системных кортикостероидов для лечения среднетяжелых и тяжелых обострений или для лечения пациентов при неэффективности ингаляционных β_2 -агонистов. Для уменьшения гипоксемии назначается оксигенотерапия. Необходимо мониторирование эффективности терапии с помощью спирометрии и пикфлоуметрии.

Рассматриваются этапы купирования приступа, а также лечение (и предупреждение).

Начальный этап лечения.

Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия обычно через спейсер, по одной дозе каждые 20 минут в течение часа или через небулайзер – фенотерол 1,0–4,0 мг, сальбутамол 5,0–10,0 мг; оксигенотерапия, если сатурация меньше 90%; системные кортикостероиды, если нет немедленного ответа на лечение или больной недавно принимал стероиды (до 6 мес), или приступ удушья тяжелый.

Легкий приступ удушья: на начальном этапе вводят β_2 -агонисты 3–4 раза в течение 1 ч. При хорошем ответе на начальную терапию: (ответ на β_2 -агонисты сохраняется в течение 4 ч, ПСВ более 80%) – продолжить прием β_2 -агонистов каждые 4 ч в течение 24–48 ч. При неполном ответе в течение 1–2 ч (ПСВ 60–80%) – добавить перорально кортикостероиды, продолжить прием β_2 -агонистов каждые 4 ч в течение 24–48 ч. При плохом ответе в течение 1 ч (ПСВ меньше 60%) – добавить перорально кортикостероиды, немедленно вызвать скорую помощь; госпитализация в клинику для оказания неотложной помощи.

Среднетяжелый приступ удушья: мониторинг состояния каждые 15–30 мин. На начальном этапе дают β_2 -агонисты 3–4 раза в течение 1 ч или фенотерол 1 мг, сальбутамол 5 мг через небулайзер. Кортикостероиды перорально. Продолжить наблюдение в течение 1–3 ч, ожидая улучшения. При хорошем ответе (ПСВ более 70%, ответ на β_2 -агонисты сохраняется в течение 4 ч) оставить больного дома, продолжить прием β_2 -агонистов каждые 4 ч в течение 24–48 ч, пероральных стероидов. При неполном ответе в течение 1–2 ч (ПСВ 50–70%, сохраняются симптомы астмы): рекомендовано добавить перорально ГКС, продолжить прием β_2 -агонистов, немедленная госпитализация в клинику. При плохом ответе в течение 1 ч (выраженные клинические симптомы астмы – $ОФВ_1$ или ПСВ 50–30% от

должного или наилучшего для больного, pO_2 меньше 60 мм.рт. ст., pCO_2 больше 45 мм рт.ст.) – рекомендована срочная госпитализация.

В стационаре – ингаляционные β_2 -агонисты 5 мг через небулайзер с кислородом; добавить ингаляционные холинолитики (ипратропиум 0,5–1 мл либо их фиксированную комбинацию – фенотерол + ипратропиум 2–4 мл) через небулайзер; кортикостероиды 30–60 мг в пересчете на преднизолон в течение суток или преднизолон (гидрокортизон, метилпреднизолон) 200 мг внутривенно каждые 6 ч; оксигенотерапия. При угрожающем состоянии – проведение ИВЛ.

Тяжелый приступ удушья: мониторинг состояния каждые 15–30 мин.

На начальном этапе β_2 -агонисты ежедневно или постоянно через небулайзер; кортикостероиды перорально или в/в; немедленная госпитализация. При хорошем ответе на начальную терапию ($ОФВ_1$ или ПСВ более 70%, нет расстройств дыхания, ответ на β_2 -агонисты сохраняется в течение 4 ч) – продолжить прием β_2 -агонистов каждые 4 ч в течение 24–48 ч и пероральных стероидов. При неполном ответе в течение 1–2 ч ($ОФВ_1$ или ПСВ 50–70%, сохраняются симптомы астмы) – добавить перорально кортикостероиды (2 таблетки каждые 2 ч) из расчета 30–60 мг в сутки в пересчете на преднизолон, продолжить прием β_2 -агонистов.

При плохом ответе в течение 1 ч (состояние больного расценивается как угрожающее, $ОФВ_1$ или ПСВ 50–30% от должного или наилучшего для больного, pO_2 меньше 60 мм рт.ст., pCO_2 больше 45 мм рт.ст. – срочная госпитализация в отделение интенсивной терапии; ингаляционные β_2 -агонисты до 5 мг через небулайзер с кислородом; добавить ингаляционные холинолитики (ипратропиум 0,5–1 мл, через небулайзер), кортикостероиды 30–60 мг в пересчете на преднизолон в течение суток, оксигенотерапия, при угрожающем состоянии проведение ИВЛ. Необходимо срочно госпитализировать больного в отделение интенсивной терапии для проведения интубации и ИВЛ.

Следует помнить, что любые седативные препараты не разрешены при обострении БА.

Пациент остается в стационаре до прекращения ночных симптомов и до тех пор, пока ПСВ не достигает уровня более 75% от должного или наилучшего для больного. Стероиды в дозе 30 мг или выше (в пересчете на преднизолон) перорально продолжают назначать в течение 3 сут после стабилизации состояния и показателей ФВД. Лечение пероральными стероидами обычно продолжается 7–14 дней. Перед выпиской из стационара больному следует обязательно назначить ингаляционную стероидную терапию на несколько месяцев. Доза ингаляционных стероидов должна быть выше, чем до обострения («ступень вверх»). Показано наблюдение за состоянием больного амбулаторно. Необходимо провести образовательный курс.

Для успешной терапии обострений бронхиальной астмы важно обеспечить врача «скорой помощи» и стационара спирометрами или пикфлоуметрами для определения $ОФВ_1$ или ПСВ.

Бригадам «скорой помощи», приемным отделениям клиник, пульмонологическим или аллергологическим стационарам необходимо иметь небулайзеры для ингаляций β_2 -агонистов и холинолитиков.

Теофиллины короткого действия (эуфиллин) не должны назначаться парентерально, если больной получает пролонгированные теофиллины.

2.3.1.1. АСТМАТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Особое место при БА занимает астматическое состояние (*status asthmaticus*). Возникновению астматического состояния у больных БА предшествует обострение заболевания. Наиболее характерной чертой этого периода обострения является резкое снижение эффективности симпатомиметиков; более того, они начинают действовать парадоксально. Очень важным аспектом в ведении этой категории больных является ранняя диагностика и адекватное лечение, которое предотвратило бы развитие комы.

Чаще всего практическому врачу приходится иметь дело с *метаболическим астматическим статусом*.

Метаболическим этот тип астматического статуса назван потому, что его развитию предшествует постепенное накопление в организме метаболитов как аллергических реакций, активация которых и приводит к обострению астмы, так и бронхоспазмолитических препаратов, употребляемых пациентами при этом состоянии во все большем количестве, достигающем до передозировки препаратов.

Передозировка холинолитиков вызывает выраженную тахикардию, мидриаз, нарушение аккомодации, атонию кишечника, обострение глаукомы (если она имела у пациента), уменьшение количества и повышение вязкости бронхиального секрета, затрудняющих его откашливание.

Передозировка метилксантинов вызывает тахикардию и иногда приводит к появлению аритмий сердца.

Передозировка β_2 -адреномиметиков при БА может приводить к парадоксальному нарастанию обструкции бронхов из-за их способности дозозависимо стимулировать бронхиальную секрецию и вызывать вазодилатацию, в результате которых просвет бронхов может перекрываться накапливающимся в нем избыточным бронхиальным секретом и набухающей вследствие гиперемии слизистой оболочкой. Такое состояние иногда называют синдромом «запираания» или «рикошета». Но еще опаснее непосредственное стимулирующее влияние β_2 -адреномиметиков на КМЦ при одновременном усилении ими длительной стрессовой (гиперкатехоламиновой) гипокалиемии, угрожающих развитием фибрилляции желудочков – основной причиной летальных исходов при астматическом статусе.

Передозировка β_2 -адреномиметиков развивается быстрее при использовании обычных дозирующих ингаляторов, что объясняется частыми «пиковыми» повышениями их концентрации в плазме крови и тканях. В последние годы изобретены более эффективные и безопасные, по сравнению с дозирующими инга-

ляторами, способы ингаляционного применения β_2 -адреномиметиков: через камерные приспособления (воздушные камеры, или спейсеры (англ. spacer – пространство, промежуток), при некамерном линейном (непрерывном) дозировании и при использовании многодозовых ингаляторов с сухим порошком («турбухалер»), «запускаемых» дыханием (при вдохе), подобно «спинхалеру».

Наиболее частые **причины** развития астматического статуса: 1) бесконтрольный прием симпатомиметиков и кортикостероидов; резкое прекращение длительно проводимого приема гормональных препаратов; 2) обострение хронического или острого воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате; 3) применение лекарственных препаратов, которые больной не переносит (НПВП, антибиотики и т.п.); 4) чрезмерное воздействие причиннозначимых аллергенов (пыль, пищевые аллергены) и неспецифических факторов (физическая нагрузка, холодный воздух); 5) нервно-психический стресс; 6) отсутствие адекватной терапии при постепенном ухудшении состояния: учащение приступов удушья, плохая купируемость (нестабильная астма).

Клинические проявления. При анафилактическом (анафилактичном) астматическом статусе быстро, иногда мгновенно, развивается тотальная бронхиальная обструкция, которая может завершиться асфиксией при несвоевременном оказании медицинской помощи.

Течение метаболического астматического статуса имеет достаточно выраженную стадийность. I стадия называется «стадия резистентности к симпатомиметикам». Она характеризуется нарастающим удушьем, не купирующимся или даже усугубляемым селективными β_2 -адреномиметиками, а также снижением продуктивности кашля из-за снижения эффективности кашлевого толчка. Возможность гипервентиляции позволяет поддерживать практически нормальные показатели газового состава крови и обычно приводит к гипокапнии и компенсированному дыхательному алкалозу. При объективном исследовании выявляется та же симптоматика, что и при обычном приступе БА, но не исчезающая после применения бронхоспазмолитических средств.

При прогрессировании астматический статус переходит во II стадию, которая носит название «стадия немного легкого». Вследствие нарастания бронхиальной обструкции появляются участки, в которых бронхи полностью обтурированы, и эти зоны, чаще нижние отделы легких, не вентилируются. В результате этого при аускультации дыхательные шумы в этих участках не выслушиваются, хотя отчетливо слышны дистанционные (оральные) свистящие хрипы. Прогрессирующая гиповентиляция приводит к развитию гипоксемии и гиперкапнии с респираторным и метаболическим ацидозом. В результате ацидоза и действия различных медиаторов аллергических реакций (фактора активации тромбоцитов и др.) развивается диффузное внутрисосудистое свертывание крови. Одновременно вследствие потери жидкости из-за форсированного дыхания и обильного потоотделения развивается гиповолемия.

Характерный вид пациентов (типичное положение, экспираторное тахипноэ с дистантными свистящими хрипами, признаки острой эмфиземы, «серый» диф-

фузный цианоз и обильный гипергидроз) обычно не вызывают сомнений, и, видимо, поэтому II стадия астматического состояния диагностируется гораздо чаще первой, хотя должно было бы быть наоборот.

III стадию астматического статуса, при которой в результате дальнейшего прогрессирования артериальной гипоксии, гиперкапнии и респираторного и метаболического ацидоза возникают церебральные и неврологические расстройства, называют гиперкапнической астматической комой. Если у больного с клинической картиной астматического статуса II стадии появляется дезориентация, спутанность сознания, то очевидно прекоматозное состояние. При развитии комы тяжелая гипоксическая, дисметаболическая и дисциркуляторная энцефалопатия и является причиной летального исхода.

Диагностика. Описанная выше характерная клиническая картина является безусловным ключом к диагностике астматического статуса. Кроме того, у больных выявляются следующие расстройства. Гиповолемия – уменьшение объема крови на 10% характерно для больных, находящихся в астматическом статусе. Это сопровождается увеличением показателя гематокрита и концентрации белков плазмы крови. Уменьшение внутрисосудистого объема может predispose к циркуляторному коллапсу. Описано возникновение и гиперволемии с развитием водной интоксикации и гипернатриемии.

Метаболический ацидоз развивается в результате увеличения в крови содержания молочной и пировиноградной кислот. Нарастание интенсивности гликолиза и анаэробного гликолиза в дыхательных мышцах в период чрезвычайной обструкции воздухоносных путей также могут вызвать изменение кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону.

Характерно изменение газового состава крови. В I стадии отмечается умеренная артериальная гипоксемия (pO_2 60–70 мм рт.ст.), норма- или гипокapния (pCO_2 меньше 35 мм рт.ст.). II стадия сопровождается выраженной гипоксемией (pO_2 50–60 мм рт.ст.) и нарастающей гиперкапнией (pCO_2 50–70 мм рт.ст.). В III стадии развивается тяжелая артериальная гипоксемия (pO_2 40–50 мм рт.ст.) и резко выраженная гиперкапния (pCO_2 80–90 мм рт.ст.).

У больных в астматическом статусе заметно повышается активность аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Концентрация ионов Mg^{2+} и K^+ в сыворотке крови остается нормальной. Основной величиной, изменяющейся в сыворотке крови, является 2,3-дифосфоглицерат, концентрация которого повышается до 17,5 мкмоль/г Hb при верхней границе нормы до 16 мкмоль/г Hb; возможно, это является компенсаторным механизмом для усиления доставки кислорода к тканям в продолжение астматического статуса.

Лечение анафилактического (анафилактоидного) астматического статуса заключается в экстренном болюсном в/в введении 120–150 мг преднизолона и 0,5–1 мл 5% раствора эфедрина (или 0,2–0,5 мл 0,1% раствора адреналина) и определении последующей тактики лечения по результатам действия введенных препаратов: повторение болюсных инъекций указанных препаратов при слабом эффекте от первой дозы, либо, при хорошем эффекте, их в/

в инфузия, продолжающаяся до полной нормализации показателей функции внешнего дыхания и гемодинамики.

Лечение метаболического астматического статуса. Основными принципами терапии АС являются отмена β_2 -симпатомиметиков; проведение мощной бронходилатирующей терапии; немедленное начало введения глюкокортикостероидов; быстрое проведение лечебных мероприятий; необременительность процедур для пациента; коррекция вторичных расстройств газообмена, кислотно-щелочного состояния, гемодинамики и др.

Лечение проводится в зависимости от стадии. В первой стадии астматического статуса (стадии резистентности к симпатомиметикам), когда кашель становится все менее продуктивным, а β_2 -адреномиметики теряют бронхоспазмолитический эффект, обязательна их отмена, если нет возможности обеспечить их непрерывное дозирование по одному из указанных выше методов.

ГКС являются препаратами первого ряда при АС. Они способны устранить функциональную блокаду β -адренорецепторов. Введение этих препаратов должно быть начато незамедлительно, однако не следует рассматривать терапию глюкокортикостероидами как монотерапию, так как эффект от этих препаратов при в/в введении следует ожидать не раньше чем через 1–2 ч. Обычная дозировка гидрокортизона при АС – 600–1200 мг/сут.

Терапия глюкокортикостероидами рег ос проводится из расчета 0,5 мг/кг преднизолона с последующим прогрессивным уменьшением дозы. Если гормональные препараты введены в достаточной дозе, восстанавливается купирующий эффект симпатомиметиков.

В случае крайне тяжелого состояния пациентов, вызванного стремительно нарастающей генерализованной бронхиальной обструкцией, при малой эффективности лечебных мероприятий показано проведение курса процедур пульс-терапии метилпреднизолоном (1000 мг). Опыт применения пульс-терапии при АС однозначно свидетельствует о высокой эффективности этого способа лечения данной категории больных.

Итак, базисной терапией метаболического астматического статуса в его первой стадии является назначение в/в инфузионно:

1) ГКС – гидрокортизона в дозе 1 мг/(кг×ч), или других ГКС препаратов в дозе, пересчитанной на гидрокортизон;

2) метилксантинов – эуфиллина (теофиллина) в дозе, обеспечивающей концентрацию препарата в плазме крови от 10 до 20 мг/л;

3) препаратов калия – 100–200 мл 0,5% раствора калия хлорида в сутки под контролем за содержанием калия в крови;

4) препаратов магния – 10–30 мл 25% раствора магния сульфата в сутки под контролем за содержанием магния в крови.

Вместо растворов калия хлорида и магния сульфата может быть использован панангин – 20–30 мл/сут.

Болюсное введение ГКС при метаболическом типе астматического статуса сочетается с постоянными в/в инфузиями, обеспечивающими непрерывное поступление препарата в легкие.

Необходимость определения концентрации эуфиллина в плазме крови диктуется тем, что малые (ниже 10 мг/л) концентрации не обеспечивают достаточного эффекта, а большие (выше 20 мг/л) могут приводить к развитию аритмий сердца.

При невозможности определения концентрации эуфиллина в плазме крови ориентируются на его максимальную суточную дозу – 1,5 г, что эквивалентно 10 таблеткам или 6 ампулам препарата.

В/в введение препаратов калия и магния необходимо для профилактики аритмий сердца, особенно если выявляется гипокалиемия и гипомagneмиемия.

Для инфузий препаратов при астматическом статусе нельзя применять в качестве растворителя растворы глюкозы. При ее метаболизме образуется большое количество углекислого газа, увеличивающего гиперкапнию. По этой же причине необходимо резко ограничить количество углеводов в пище.

При прогрессировании астматического статуса, его переходе во вторую стадию (стадия «немного легкого»), необходимо, на фоне продолжающейся инфузии ГКС, метилксантинов, препаратов калия и магния дополнительно проводить следующие лечебные мероприятия: оксигенотерапию; в/в введение раствора натрия гидрокарбоната для нивелирования ацидоза (под контролем за КОС плазмы крови); восстановление объема циркулирующей плазмы до должного реополиглюкином, изотоническим раствором натрия хлорида, и другими (кроме глюкозы) растворами; предотвращение или уменьшение выраженности синдрома ДВС крови гепарином по 5 000–10 000 ЕД 2–4 раза в сутки в/в под контролем за временем свертывания цельной крови, коагулограммы, концентрации гепарина в плазме крови или других доступных методов; назначение (по показаниям, при наличии пищевой аллергии) солевых слабительных и энтеросорбентов для уменьшения энтеральной сенсibilизации.

Оксигенотерапия показана при АС в случае артериальной гипоксемии (pO_2 менее 60 мм рт.ст.). При ее проведении с содержанием кислорода менее 30%, как правило, нарастания гиперкапнии не наблюдается. Терапию кислородом обычно проводят с помощью носовой канюли или маски Venturi со скоростью 1–5 л/мин. Контроль газометрии артериальной крови проводят через 20–30 мин после начала оксигенотерапии, которая считается эффективной, если удается поддерживать уровень pO_2 более 80 мм рт.ст. и Sat O_2 более 90%.

При недостаточной эффективности вышеназванной терапии очень хороший эффект дает дополнительное назначение 5–6 растолченных таблеток любых ГКС препаратов, принятых одновременно per os и запитых слабым раствором питьевой соды.

При появлении острофазовых реакций крови на фоне астматического состояния второй стадии показано применение антибиотиков, так как возможно вторичное инфицирование бронхиального дерева.

Вспомогательными, но часто эффективными при астматическом статусе, методами лечения являются гемосорбция и плазмаферез.

При прогрессировании астматического состояния до развития гиперкапнической комы (III стадия) больному, наряду с продолжением всего указанного

выше лечения, оказывается реанимационное пособие: под внутривенным (но не ингаляционным!) наркозом проводится вспомогательная или принудительная вентиляция легких, а при ее неэффективности, дополнительно, санационная бронхоскопия с промыванием бронхиального дерева изотоническим раствором натрия хлорида, для вымывания сгустков мокроты.

Вспомогательная вентиляция легких (ВВЛ) показана в случае сохранения артериальной гипоксемии, прогрессирования артериальной гиперкапнии у пациентов на фоне оксигенотерапии, а также при выраженном утомлении дыхательной мускулатуры. Основная задача ВВЛ – выиграть время для проведения массивной медикаментозной терапии, направленной на ликвидацию бронхообструкции, без угнетения спонтанного дыхания пациента. ВВЛ проводится как в триггерном, так и в адаптационном режимах с помощью лицевых или носовых масок. С целью профилактики экспираторного коллапса мелких бронхов, а также для снижения чрезмерных энергетических затрат дыхания у пациентов с высоким уровнем спонтанного положительного давления в конце выдоха рекомендуется использование внешнего положительного давления на выдохе в пределах 5–9 см вод.ст. под контролем гемодинамических показателей.

Показаниями к переводу пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при АС являются: обязательные – нарушение сознания, остановка сердца, фатальные аритмии сердца; необязательные – прогрессирующий ацидоз ($\text{pH} < 7,2$), прогрессирующая гиперкапния, рефрактерная гипоксемия, угнетение дыхания, возбуждение, выраженное утомление дыхательной мускулатуры.

Основная проблема, которая возникает во время проведения ИВЛ у больных АС, – предотвращение увеличения «перераздувания» легких. С этой целью рекомендуется придерживаться следующей тактики: проводить ИВЛ, не допуская развития высокого давления в дыхательных путях (менее 35 см вод. ст.), частота вентиляции не должна превышать 6–10 в мин, дыхательный объем – 6–8 мл/кг. Это неизбежно приводит к снижению минутной альвеолярной вентиляции и нарастанию гиперкапнии (пермиссивная или допустимая гиперкапния). Адекватный уровень pO_2 поддерживается с помощью повышения содержания кислорода во вдыхаемой смеси более 60%, снижение pH артериальной крови ниже 7,2 корригируется введением бикарбоната натрия. Стратегия контролируемой гиповентиляции позволяет обеспечивать адекватный уровень оксигенации артериальной крови, значительно снижая при этом риск баротравмы легких и частоту развития гемодинамических осложнений ИВЛ, часто встречающихся у больных АС.

Анализ причин и закономерностей развития АС позволяет утверждать, что его течение во многом зависит от поведения врача.

Ранняя диагностика, быстрая рациональная терапия обеспечивают надежную профилактику прогрессирования АС, в поздних стадиях которого эффективность лечения становится сомнительной.

2.3.2. БРОНХИТ

Бронхит – сборная группа мало похожих друг на друга заболеваний, хотя и объединенных одним названием. Бронхит характеризуется острым или хроническим воспалительным процессом бронхов инфекционного или неинфекционного генеза. На примере бронхита лучше всего просматривается принятое в последнее время разделение болезней на острые (обратимые) и хронические. Детально этот вопрос разобран в общей части монографии. Рекомендуемая классификация (см. Л.И.Васильева и соавт., 2001) разделяет бронхиты по этиологии на инфекционные, неинфекционные и смешанные; по уровню поражения на проксимальные (преимущественно крупные бронхи), дистальные (преимущественно мелкие бронхи) и бронхиолиты (поражение бронхиол кондуктивной зоны); по наличию бронхообструкции на необструктивный и обструктивный; по характеру мокроты на катаральный, гнойный, геморрагический и особые формы (фибринозный, гнилостный, гнойно-септический); по течению на острый (полностью излечимый с восстановлением функции) и хронический. Если острый бронхит вполне вписывается в принятую схему, то в случае хронического мы сталкиваемся с двумя заболеваниями: необструктивным и обструктивным. В первом случае это «доброкачественные кашлюны», с радостью опровергающие ханжеское предупреждение Минздрава о смертельной опасности курения. Во втором – тяжелое прогрессирующее заболевание, в исходе которого – развитие ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких). Именно эта форма бронхита будет нами рассмотрена в рубрике «Хронический обструктивный бронхит».

2.3.2.1. ОСТРЫЙ БРОНХИТ

Острый бронхит (ОБ) – острое воспаление трахеобронхиального дерева, обычно самокупирующееся и заканчивающееся полным излечением и восстановлением функции. Характеризуется кашлем и отделением мокроты, а при поражении мелких бронхов – и одышкой.

Эпидемиология. Среди всех заболеваний внутренних органов ОБ составляет 1,5%, среди неспецифических заболеваний легких – 30%. Распространенность микоплазменных бронхитов резко возрастает во время эпидемических вспышек, повторяющихся каждые 4–5 лет.

Классификация. По этиологическому признаку различают острые бронхиты инфекционные (вирусные, бактериальные, микоплазменные и т. д.), неинфекционные (от воздействия химических и физических агентов) и смешанные. Патогенетическое разделение острых бронхитов на первичные и вторичные спорно, так как фактически они всегда вторичны (после острых респираторных вирусных заболеваний, термического или химического ожога слизистой оболочки бронхов и т. д.). При остром бронхите могут поражаться проксимальные (острый необструктивный бронхит) или дистальные (острый обструктивный бронхит) отделы бронхиального дерева. В последнем случае возможно при-

соединение бронхоспастического синдрома. Поражение самых мелких бронхиол кондуктивной зоны называют бронхиолитом.

По характеру бронхиального секрета (мокроты) различают катаральный, гнойный и геморрагический острый бронхит. Крайне редкими его формами являются фибринозный, гнилостный и гнойно-некротический.

По течению острый бронхит всегда должен быть острым, не превышающим по длительности 4 нед. Затяжные или рецидивирующие острые бронхиты реально являются дебютом бронхиальной астмы или хронического бронхита, или начальным проявлением другого, более редкого заболевания легких.

Этиология. Наиболее частыми причинами (в 80%) ОБ являются: вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, коронарновирусы, респираторно-синцитиальный вирус. В прошлые годы большое диагностическое значение придавалось типичным бактериальным возбудителям бронхолегочных инфекций (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus*, *M.catarrhalis*), однако в настоящее время эти возбудители чаще вызывают ОБ у лиц с угнетенным иммунитетом и детей. Более частыми стали ОБ, вызываемые *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis* [Bartlett J., 1999]. Далее – внешние химические (пары кислот, щелочей и других химически активных соединений) или физические (горячие водяные пары, горячий или холодный воздух) факторы. Иногда ОБ вызывается аллергенами (аллергический ОБ), но в этих случаях динамическим наблюдением необходимо исключить дебют БА.

Патогенез. Этиологические факторы, инициирующие воспалительный процесс, вызывают повреждение бронхиального эпителия – его цитоллиз, дегенерацию или слушивание. При небактериальном ОБ на поврежденной слизистой оболочке бронхов закономерно возникает вторичное бактериальное воспаление. Развивающиеся нарушения микроциркуляции (локальная гиперемия, стазы, микротромбозы) и иннервации (повреждения нервных клеток и их аксонов) способствуют прогрессированию воспаления.

Клинические проявления. Основной симптом – кашель, появляющийся после воздействия этиологического фактора, вначале сухой, мучительный, надсадный (чувство «царапания» за грудиной и между лопаток), в последующем, при появлении откашливаемой мокроты, – более легкий. При вирусной этиологии заболевания ему сопутствуют симптомы ОРВЗ: субфебрилитет или лихорадка с ознобом, насморк, головная боль, ломота. При одновременном поражении гортани кашель становится «лающим». Одышка не осознается пациентами, если не появляется в покое, но в большинстве случаев выясняется снижение физической трудоспособности из-за затрудненного дыхания. Боли в нижних отделах грудной клетки, появляющиеся при кашле, объясняются резкими сокращениями диафрагмы. Результаты осмотра, пальпации и перкуссии грудной клетки не информативны, за исключением редких случаев поражения дыхательных путей малого калибра (дистальный бронхит, бронхиолит), когда появляются симптомы острой эмфиземы легких. Аускультативные симптомы зависят от уровня поражения бронхов и реологических свойств бронхиального секрета: выслушиваются хрипы – разного тембра сухие и разнокалиберные влажные.

Микоплазменные бронхиты чаще возникают у молодых людей, клиническая картина обычно включает лихорадку, фарингит, миалгии, астению и внелегочные осложнения. Заболевание может излечиваться спонтанно в течение 1–

2 нед, но нередко продолжается 4–6 нед со всеми проявлениями болезни, включая кашель со слизистой мокротой. Коклюшные бронхиты до последнего времени практически не рассматривались, потому что считалось невозможным развитие коклюша при массовых прививках против этой инфекции. Доказано, что иммунизация надежно предупреждает тяжелые формы заболевания, в то время как эта инфекция в легких формах возможна у 40% привитых. Для коклюшных бронхитов типичны пароксизмы непродуктивного кашля, кашель с репризами, признаки трахеобронхиальной дискинезии. Коклюшеподобное течение респираторной инфекции может отмечаться и в случаях, вызванных микоплазмой и хламидиями.

Диагностика. Критериями диагноза острого бронхита являются признаки острого генерализованного воспаления бронхиального дерева, обычно инфекционной этиологии, при котором не выявляются признаки уплотнения паренхимы легких.

Аускультативные симптомы зависят от уровня поражения бронхов и реологических свойств бронхиального секрета. Обычно на фоне жесткого дыхательного шума выслушиваются разного тембра сухие и разнокалиберные влажные хрипы.

В клинических анализах крови выявляется лейкопения (при вирусной этиологии острого бронхита) или лейкоцитоз; при биохимическом исследовании крови выявляются ее острофазовые реакции.

Исследования мокроты обычно малоинформативны, но при первичном или вторичном бактериальном остром бронхите они могут дать характеристику возбудителя.

Цитологическая характеристика мокроты и промывных вод бронхов совпадает с характером клеточных изменений, выявляемых при исследовании биоптатов.

На рентгенограммах органов грудной клетки может выявляться усиленный бронхиально-сосудистый рисунок.

При исследовании функции внешнего дыхания могут выявляться обструктивные нарушения, выраженность которых зависит от тяжести поражения дистальных бронхов. При выздоровлении показатели функции внешнего дыхания нормализуются.

Эндоскопически при остром бронхите выявляется картина катарального или гнойного эндобронхита. Очень редко встречается гнойно-некротический или геморрагический эндобронхит.

Дифференциальная диагностика. При диагностике острого бронхита необходимо исключить пневмонию, обострение хронического бронхита и дебют бронхиальной астмы.

При пневмонии, в отличие от острого бронхита, в проекции ее локализации выявляется синдром уплотнения паренхимы легкого.

Обострение хронического бронхита может быть диагностировано только при наличии его формальных временных критериев (продуктивный кашель, со-

храняющийся не менее 3 мес подряд или с перерывами в течение года, на протяжении не менее чем 2 лет подряд).

Бронхиальная астма отличается от острого бронхита, в том числе и остро го аллергического бронхита, признаками гиперреактивности бронхов. Исключением является острый бронхит, вызванный респираторно-синцитиальным вирусом, при котором как на фоне заболевания, так и в течение 2–3 нед после клинического выздоровления нагрузочными пробами (см. раздел «Бронхиальная астма») могут выявляться признаки гиперреактивности бронхов.

Диагноз микоплазменного бронхита может быть подтвержден выявлением 4-кратной сероконверсии специфических антител к микоплазме в парных сыворотках или выявлением специфических антител класса IgM с помощью теста ELISA. Хламидийные бронхиты могут быть подтверждены данными сероконверсии, наиболее современным считается тест ELISA. В настоящее время для диагностики микоплазменной и хламидийной инфекций стали использовать полимеразно-цепную реакцию.

Течение. В большинстве случаев в течение 1–3 нед наступает выздоровление.

Прогноз при неосложненном течении благоприятный. Развитие на фоне пневмонии, острой легочной недостаточности или затяжное течение ОБ делают прогноз менее благоприятным. В последнем случае необходимо исключить другие неспецифические заболевания легких.

Лечение Антибактериальную терапию при неосложненных вирусных бронхитах не применяют. При гриппозных бронхитах целесообразно назначать противовирусные средства (ремантадин). При микоплазменных и хламидийных бронхитах лечение необходимо начинать с макролидов (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) или доксициклина. Эти препараты также активны и в отношении многих других бактериальных агентов. Новое поколение фторхинолонов (левофлоксацин) хорошо подавляет грамположительную и грамотрицательную флору, а также внутриклеточные возбудители, и поэтому может с успехом применяться при лечении ОБ. При малой эффективности препаратов первого ряда целесообразно использовать амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины II–III генераций. Как правило, антибиотики при лечении ОБ используют перорально. Парентеральное применение антибактериальных средств показано при предполагаемом нарушении всасываемости или в тяжелых, осложненных случаях.

Определенное значение имеет местное антибактериальное лечение, когда максимальные концентрации лечебного препарата создаются непосредственно на слизистой дыхательных путей. Одним из таких препаратов является фюзафюнжин, получивший в последние годы достаточно широкое распространение в нашей стране. Фюзафюнжин выпускается в виде дозированного (20 мл – 400 доз) аэрозоля, снабженного адаптерами для пероральных ингаляций и эндоназального введения. Препарат получают из грибка-миксомицета *Fusarium lateritium*. Фюзафюнжин активен в отношении грамположительных кокков (штаммы пневмококка, стрептококков, стафилококков), грамотрицательных палочек (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), а также микоплазмы, легионеллы

и некоторых вирусов. Фюзафунжин также подавляет дрожжевой грибок *Candida albicans*. Важной особенностью препарата является отсутствие к нему резистентности микроорганизмов, в том числе и перекрестной. Кроме антибактериального действия фюзафунжин обладает и противовоспалительной активностью. Существенно, что в состав препарата не входят вазоконстрикторы и кортикостероиды. Режим дозирования: 4 пероральных ингаляции или в каждую половину носа ежедневно. Длительность терапии 5–7 дней. Отчетливый эффект отмечается в первые 1–3 дня лечения. Побочные эффекты редки. Некоторые пациенты отмечают появление неприятных ощущений (сухость и жжение) в полости рта.

Представляет интерес применение иммуномодуляторов для лечения инфекций дыхательных путей. В России зарегистрирован препарат ИРС 19, представляющий собой лизат 19 штаммов наиболее частых возбудителей бронхолегочных инфекций. Применение ИРС 19 приводит к росту числа иммунокомпетентных (антителообразующих) клеток, увеличивает продукцию секреторного IgA и образование защитной пленки из секреторного IgA на поверхности слизистой оболочки, повышает уровень лизоцима и активность альвеолярных макрофагов. Препарат выпускается в безфреоновых аэрозольных упаковках (20 мл) для интраназального распыления. При острых инфекциях у взрослых ИРС 19 распыляют по одной дозе в каждый носовой ход 5 раз в сутки в течение 2–5 дней до исчезновения симптомов заболевания. С целью профилактики инфекций препарат распыляют по одной дозе в каждый носовой ход утром и вечером (2 раза в сутки) в течение 14–30 дней. Препарат не имеет противопоказаний. Из побочных эффектов изредка отмечают усиление секреции у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом.

При инфекциях дыхательных путей показано применение безопасных противовоспалительных средств. К подобным препаратам может быть отнесен фенспирид, производимый в таблетках, содержащих 80 мг хлоргидрата фенспирида и в сиропе (300 мг фенспирида хлоргидрата в 150 мл). Фенспирид подобно кортикостероидам уменьшает образование арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембран и обеспечивает высокую противовоспалительную активность без побочных эффектов, свойственных кортикостероидам. Уменьшение воспалительного отека слизистой верхних дыхательных путей и бронхов улучшает бронхиальную проходимость и предупреждает развитие бронхоспастического синдрома. Препарат обладает антигистаминным и спазмолитическим действием. Стандартным режимом дозирования является применение фенспирида по 80 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 2 нед. Эффект обычно наступает в первые дни лечения. В острый период болезни или при тяжелом течении фенспирид назначают по 80 мг 3 раза в сутки.

При неосложненных вирусных инфекциях назначение антибиотиков безрезультатно. Течение вирусных инфекций часто осложняется бактериальной суперинфекцией, что нередко ведет к быстрому ухудшению состояния больного. Бактериальная суперинфекция особенно опасна у лиц пожилого и старческого возраста. Поэтому представляется оправданным применение антибиотиков при

клинически очерченных острых респираторных вирусных инфекциях у лиц старше 55 лет при частом кашле, гнойной мокроте и выраженной интоксикации.

Независимо от этиологии ОБ, при появлении гнойной мокроты, указывающей на возможность первичной или вторичной бактериальной инфекции, назначают антибактериальные препараты, выбор которых осуществляют по правилам, принятым для пневмонии (см. раздел «Пневмония»). При эмпирическом выборе антибактериального препарата предпочтение следует отдавать новым макролидам (klarитромицин или азитромицин по 0,5 г/сут per os или в/м) или фторхинолонам (норфлоксацин или офлоксацин по 0,4 г 2 раза в сутки per os или в/в), хотя во многих случаях достаточно эффективны тетрациклины (особенно доксициклин), полусинтетические пенициллины (ампициллин, амоксициллин) и бисептол.

Во всех случаях ОБ показаны отхаркивающие препараты (отвар корневища и корней девясила, настой корней алтея, травы термопсиса и т. д.), противокашлевые (тусупрек по 0,01 г, либексин по 0,1 г 3 раза в сутки) и бронхоспазмолитические препараты (эуфиллин по 0,15 г 3 раза в сутки, теофедрин по 1/2 таблетки 2–3 раза в сутки, бронхолитин или любые другие). При повышении температуры тела показана противовоспалительная терапия (ацетилсалициловая кислота по 0,5 г 3 раза в сутки или другие НПВП).

Госпитализированным пациентам, кроме указанных выше препаратов, назначают:

- при тяжелом вирусном токсикозе – гемодез (200–400 мл в/в капельно); при отсутствии противопоказаний – форсированный диурез, гемосорбция;
- при прогрессирующей бронхиальной обструкции – оксигенотерапия, эуфиллин (по 10 мл 2,4% р-ра медленно в/в 2–3 раза в сутки) и глюкокортикоидные гормоны (преднизолон по 2–3 мг/(кг/сут) в/в с быстрой отменой при нормализации функции внешнего дыхания).

Профилактика заключается в защите органов дыхания: ватно-марлевыми повязками при контакте с пациентами, больными вирусными заболеваниями; респираторами или противогазами при работе в задымленной или загазованной атмосфере.

2.3.2.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ

Хронический обструктивный бронхит – заболевание, характеризующееся хроническим диффузным воспалением бронхов, ведущее к прогрессирующему нарушению вентиляции по обструктивному типу и проявляющееся кашлем, одышкой и выделением мокроты, не связанными с поражением других систем и органов. ХОБ характеризуется прогрессирующей обструкцией дыхательных путей и усиленной бронхоконстрикцией в ответ на неспецифические раздражители.

Эпидемиология. Заболеваемость ХОБ составляет более 300 случаев на 10000 населения. Смертность от него равна смертности от рака легких. ХОБ – болезнь второй половины жизни, чаще возникающая после 40 лет. Имеет место большая распространенность ХОБ среди мужчин и курящих женщин. Следует иметь в виду, что в течение 10–15

лет болезнь протекает бессимптомно, т. е. ее начало может приходиться на старший детский и юношеский возраст.

Этиология. В основе ХОБ – генетическая предрасположенность, которая реализуется вследствие длительного воздействия на слизистый покров бронхов факторов, оказывающих повреждающее (токсическое) действие.

Таковыми факторами являются:

1) длительное воздействие на дыхательные пути раздражающих или повреждающих их загрязнителей воздуха – токсико-химических агентов (табачного и других дымов, паров кислот, щелочей и других химически активных соединений) и(или) неорганической пыли (угольной, сланцевой, цементной и др.);

2) рецидивирующие респираторные инфекции – вирусная, микоплазменная или бактериальная, сопровождающиеся бронхоспастическим синдромом и подавляющие местные факторы защиты.

Климатические факторы (сырость, холод), не являясь непосредственной причиной ХОБ, могут увеличивать заболеваемость им вследствие учащения случаев респираторных инфекций.

Причинами обострения ХОБ обычно являются пневмококк или гемофильная палочка.

Патогенез. Главным следствием воздействия этиологических факторов является развитие хронического воспаления. Локализация воспаления и особенности пусковых факторов определяют специфику патологического процесса при ХОБ. Биомаркерами воспаления при ХОБ являются нейтрофилы. Они преимущественно участвуют в формировании местного дефицита антипротеаз, развитии «оксидативного стресса», играют ключевую роль в цепи процессов, характерных для воспаления, ведущего в конечном итоге к необратимым морфологическим изменениям.

Важную роль в патогенезе заболевания играет нарушение мукоцилиарного клиренса. Эффективность мукоцилиарного транспорта, важнейшего компонента нормального функционирования воздухоносных путей, зависит от скоординированности действия реснитчатого аппарата мерцательного эпителия, а также качественных и количественных характеристик бронхиального секрета. Под влиянием факторов риска нарушается движение ресничек вплоть до полной остановки, развивается метаплазия эпителия с утратой клеток реснитчатого эпителия и увеличением числа бокаловидных клеток. Изменяется состав бронхиального секрета, что нарушает движение значительно поредевших ресничек. Это способствует возникновению мукостаза, вызывающего блокаду мелких воздухоносных путей.

Изменение вязкоэластических свойств бронхиального секрета сопровождается и существенными качественными изменениями состава последнего: снижается содержание в секрете неспецифических компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью – интерферона, лактоферина и лизоцима. Наряду с этим уменьшается содержание секреторного IgA. Нарушения мукоцилиарного клиренса и явления местного иммунодефицита создают оптимальные условия для колонизации микроорганизмов. Густая и вязкая бронхиальная слизь со сниженным бактерицидным потенциалом – хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (вирусы, бактерии, грибы).

Весь комплекс перечисленных патогенетических механизмов ведет к формированию двух основных процессов, характерных для ХОБ: нарушению бронхиальной проходимости и развитию центрилобулярной эмфиземы.

Бронхиальная обструкция при ХОБ складывается из необратимого и обратимого компонентов. Необратимый компонент определяется деструкцией эластичной коллагеновой основы легких и фиброзом, изменением формы и облитерацией бронхов. Обратимый компонент формируется вследствие воспаления, сокращения гладкой мускулатуры бронхов и гиперсекрецией слизи. Вентиляционные нарушения при ХОБ главным образом обструктивные, что проявляется экспираторной одышкой и снижением ОФВ₁ – интегрального показателя, отражающего выраженность бронхиальной обструкции. Прогрессирование болезни, как обязательный признак ХОБ, проявляется ежегодным снижением ОФВ₁ на 50 мл и более.

Клиника. Основная жалоба – продуктивный кашель, преимущественно в утренние часы. При прогрессировании заболевания и присоединении обструктивного синдрома появляется более или менее постоянная одышка, кашель становится менее продуктивным, приступообразным, надсадным.

Объективная симптоматика варьирует от минимальных проявлений в дебюте заболевания до выраженных при ХОБ в фазе обострения, когда выражены симптомы интоксикации, дыхательной недостаточности и эмфиземы легких. При аускультации выявляются самые разнообразные феномены: ослабленное или жесткое дыхание, сухие свистящие и разнокалиберные влажные хрипы, при наличии плевральных сращений выслушивается стойкий плевральный «треск». Острофазовые реакции крови выражены слабо. Может развиваться эритроцитоз и связанное с ним уменьшение СОЭ. В мокроте выявляются возбудители обострения ХОБ. На рентгенограммах грудной клетки могут обнаруживаться усиление и деформация бронхо-сосудистого рисунка и признаки эмфиземы легких. Функция внешнего дыхания нарушается по обструктивному типу или смешанному с преобладанием обструктивного.

Развивающиеся на фоне ХОБ пневмонии, легочное сердце являются осложнениями. У 30–40% больных развивается астматический синдром; эмфизема легких и пневмофиброз являются обязательными компонентами ХОБ, а не осложнениями.

Диагностика. Своеобразие этого раздела в том, что диагноз ХОБ ставится путем исключения иных причин развития синдрома бронхообструкции. Установление формального диагноза ХОБ влечет за собой следующий шаг – выяснение степени обструкции, ее обратимость, а также выраженность дыхательной недостаточности.

ХОБ следует подозревать при хроническом продуктивном кашле или одышке напряжения, происхождение которых неясно, а также при выявлении признаков замедления форсированного выдоха. Основанием для окончательного диагноза является:

– обнаружение функциональных признаков обструкции дыхательных путей, сохраняющейся несмотря на интенсивное лечение с использованием всех возможных средств;

– исключение специфической патологии (например, силикоза, туберкулеза или опухоли верхних дыхательных путей) как причины этих функциональных нарушений.

Кашель у большинства больных продуктивный. Количество и качество выделяемой мокроты может изменяться в зависимости от выраженности воспалительного процесса. Вместе с тем большое количество мокроты не характерно для ХОБ.

Диагностическая значимость объективного обследования при ХОБ незначительна. Физикальные изменения зависят от степени обструкции дыхательных путей, выраженности эмфиземы легких. Классическими признаками являются свистящие хрипы при единичном вдохе или при форсированном выдохе, указывающие на сужение дыхательных путей. Однако эти признаки не отражают тяжесть заболевания, а их отсутствие не исключает наличие ХОБ у пациента. Другие признаки, такие как ослабление дыхания, ограничение экскурсии грудной клетки, участие дополнительных мышц в акте дыхания, центральный цианоз также не показывают степень обструкции дыхательных путей.

Неуклонное прогрессирование болезни – важнейший признак ХОБ. Выраженность клинических признаков у больных ХОБ постоянно нарастает. Для определения прогрессирования болезни используется повторное определение $ОФВ_1$. Уменьшение $ОФВ_1$ более чем на 50 мл в год свидетельствуют о прогрессировании заболевания.

Увеличение $ОФВ_1$ более чем на 15% после ингаляции бронхолитиков свидетельствует о значительной обратимости обструкции дыхательных путей. Оно часто отмечается у больных ХОБ, но не патогномонично для него. Отсутствие такой обратимости, если о нем судят по данным однократного тестирования, не всегда указывает на фиксированную обструкцию. Нередко обратимость обструкции выявляется лишь после длительного, максимально интенсивного медикаментозного лечения.

При лабораторных исследованиях подсчет эритроцитов может выявить эритроцитоз у больных с хронической гипоксемией. При определении лейкоцитарной формулы иногда обнаруживается эозинофилия, что, как правило, свидетельствует о ХОБ типа астматического.

Спирометрия показывает характерное снижение экспираторного дыхательного потока с замедлением форсированного выдоха (уменьшение $ОФВ_1$). Замедление форсированного выдоха отчетливо прослеживается также по кривым поток – объем. ЖЕЛ и ФЖЕЛ несколько снижены у больных с тяжелым ХОБ, но ближе к норме, чем параметры выдоха. $ОФВ_1$ гораздо ниже нормы; отношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ при клинически выраженных ХОЗЛ обычно не достигает 60%. Диагноз можно считать подтвержденным только при сохранении этих нарушений несмотря на длительное, максимально интенсивное лечение.

При ХОБ возникают и различным образом проявляются нарушения в распределении вентиляции и перфузии. Избыточная вентиляция физиологического мертвого пространства указывает на наличие в легких участков, где она очень высока в сравнении с кровотоком, т. е. идет «вхолостую». Физиологическое шун-

тирование, напротив, говорит о присутствии плохо вентилируемых, но хорошо перфузируемых альвеол. В этом случае часть крови, поступающей из артерий малого круга в левое сердце, не полностью оксигенирована, что приводит к гипоксемии. На поздних стадиях возникает общая альвеолярная гиповентиляция с гиперкапнией, обостряющей гипоксемию, вызванную физиологическим шунтированием. Хроническая гиперкапния обычно хорошо компенсирована и рН крови близок к норме, за исключением периодов резкого обострения заболевания.

Установление обратимого компонента бронхиальной обструкции и более детальная ее характеристика осуществляется при проведении ингаляционных проб с бронходилататорами (холинолитики и β_2 -агонисты). Проба с беродуалом позволяет объективно оценить как адренергический, так и холинергический компоненты обратимости бронхиальной обструкции. У большинства больных происходит возрастание $ОФВ_1$ после ингаляции антихолинергических препаратов или симпатомиметиков. Бронхиальная обструкция считается обратимой при возрастании $ОФВ_1$ на 15% и более после ингаляции фармпрепаратов. Рекомендуется проведение фармакологической пробы перед назначением бронходилатационной терапии. В домашних условиях для мониторинга функции легких рекомендуется определение пиковой скорости выдоха (ПСВ) с использованием пикфлоуметров.

Лечение. Цель лечения – снижение темпов прогрессирования диффузного повреждения бронхов, ведущего к нарастающей дыхательной недостаточности, снижение частоты обострений, удлинение ремиссии, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни.

Несмотря на то, что ХОБ является необратимым прогрессирующим заболеванием, тактика минимального терапевтического воздействия неоправдана. Лечебные мероприятия направлены на уменьшение степени выраженности обратимого компонента обструкции. Терапия должна включать в себя все доступные методы и средства.

Активное участие пациентов в лечебном процессе – одно из главных условий эффективности лечения ХОБ. Это достигается путем информирования пациентов о природе болезни, лечебных мероприятиях и формулировке совместно с пациентом реалистической цели лечения, его индивидуальной программы, а также обучение пациента основным принципам самоконтроля.

Прекращение курения – первый обязательный шаг. Необходимо объяснить пациенту вредное воздействие курения, преимущества его прекращения, поддержать его в стремлении бросить курить, вести здоровый образ жизни. Возможно использование никотин-замещающих препаратов.

Устранение действия других раздражителей респираторной системы возможно осуществлять только путем профессиональной ориентации больных. Однако выполнение данных условий не гарантирует прекращения болезни.

Лекарственная терапия.

Бронхорасширяющие препараты. Бронходилататоры занимают ведущее место в лечении ХОБ, являясь средствами так называемой базисной терапии. Существуют три группы названных препаратов: антихолинергические

средства, β_2 -агонисты, метилксантины. Возможны различные пути введения в организм названных лекарственных препаратов. Наиболее предпочтителен и безопасен ингаляционный путь введения, который обычно не вызывает серьезных побочных эффектов. Существует большое разнообразие ингаляторов, наиболее распространены дозированные ингаляторы. Пациент должен быть обязательно обучен правильному пользованию ингалятором. В процессе наблюдения за больным необходимо проверять правильность применения ингалятора.

Антихолинергические препараты обладают бронхолитическим эффектом благодаря угнетению парасимпатической импульсации, что является следствием их конкурентного антагонизма с ацетилхолином на рецепторах. В настоящее время применяются ингаляционные четвертичные антихолинергические препараты. Наиболее известным из них является ипратропиум бромид. Используется преимущественно в дозированных аэрозолях. Благодаря низкой всасываемости через слизистую оболочку бронхов, ингаляционные холинолитики не вызывают системных побочных эффектов. Чувствительность М-холинорецепторов бронхов не ослабевает с возрастом. Это особенно важно, так как позволяет применять холинолитики у пожилых больных ХОБ и у пациентов с сердечными и циркуляторными нарушениями. Действие ингаляционных антихолинергических препаратов развивается медленно, достигая максимума через 30–60 мин, и продолжается в течение 4–8 ч.

Ингаляционные холинолитики являются препаратами первого выбора при лечении ХОБ. Отсутствие побочных эффектов позволяет рекомендовать четвертичные антихолинергические средства для базисной длительной бронхорасширяющей терапии. Данные препараты менее эффективны при БА, так как не могут быть использованы для купирования приступа удушья.

Применение антихолинергических аэрозолей наиболее эффективно при ХОБ с постоянной одышкой при наличии или отсутствии эмфиземы.

Наиболее распространенным препаратом является атровент, содержащий 20 мкг ипратропиума бромида в одной ингаляционной дозе. Рекомендуемая дозировка – 2–4 ингаляции 3–4 раза в день.

β_2 -агонисты оказывают менее выраженный бронходилатирующий эффект при ХОБ, чем при астме. Селективные β_2 -агонисты рекомендуется назначать больным с интермиттирующей симптоматикой для уменьшения клинических проявлений. Данные препараты рекомендуется использовать не более 3–4 раз в день, или в качестве профилактики перед физической нагрузкой. Предпочтительнее назначение β_2 -агонистов в ингаляциях, однако возможно их назначение перорально или парентерально. По показаниям рекомендовано применение спейсеров для лучшей доставки препарата и уменьшения побочных эффектов.

Действие β_2 -агонистов начинается в течение нескольких минут, достигая пика через 15–30 мин, и продолжается в течение 4–5 ч. Необходима осторожность при назначении β_2 -агонистов пожилым больным, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Возможно назначение пролонгированных β_2 -агонистов.

Наиболее распространенными препаратами являются следующие: беротек-100 (100 мкг фенотерола в одной ингаляционной дозе), беротек (200 мкг фенотерола в одной дозе), сальбутамол (100 мкг сальбутамола в одной дозе).

Наилучший бронходилатирующий эффект достигается при комбинации антихолинергических и адrenomиметических средств, комбинированное применение которых оказывает взаимно потенцирующее действие при меньшей дозе адrenomиметиков.

Устойчивой комбинацией данных препаратов является дозированный аэрозоль беродуал, содержащий 20 мкг ипратропиума бромидом и 50 мкг фенотерола в одной ингаляционной дозе.

Метилксантины. Бронходилатирующий эффект теофиллинов ниже, чем у холинергических и адrenomиметических препаратов, однако они увеличивают сердечный выброс, снижают сопротивление сосудов легких. Теофиллины назначаются перорально, в/в, в свечах; могут применяться у больных, которым трудно использовать ингаляторы. Широкое распространение получило применение пролонгированных теофиллинов, которые назначаются 1–2 раза в день. Необходима осторожность при назначении теофиллинов больным с нарушениями сердечного ритма. Международный консенсус рекомендует позволить терапию теофиллином под контролем уровня препарата в крови.

Хорошо известным теофиллином пролонгированного действия является теопэк. Раствор эуфиллина рекомендуется вводить по специальным показаниям.

Мукорегуляторные средства целесообразно применять при нарушении выделения мокроты. Различают муколитики и мукорегуляторы. Муколитики содержат вещества, разрушающие мукопротеины, мукорегуляторы уменьшают вязкость мокроты путем нарушения синтеза сиаломуцинов. Эти препараты назначаются перорально или парентерально. Наиболее эффективны амброксол (лазолван), ацетилцистеин.

Недопустимым является практиковавшееся ранее использование в качестве муколитиков протеолитических ферментов.

Противоинфекционная терапия. Антибиотики назначаются при наличии клинических признаков интоксикации и гнойных элементов в мокроте. При бактериальной инфекции предпочтение отдается антибиотикам широкого спектра действия. Обычно лечение назначается эмпирически на срок 7–14 дней. При отсутствии эффекта проводится культуральное исследование мокроты и подбирается соответствующий антибиотик. Антибиотики не назначаются для профилактики обострений бронхита.

Коррекция дыхательной недостаточности: оксигенотерапия, системные кортикостероиды, тренировка дыхательной мускулатуры.

Оксигенотерапия жизненно необходима больным ХОБ с наличием дыхательной недостаточности. Предпочтение отдается длительной (18 ч в сутки и во время сна) малопоточной (2–5 л/мин) кислородотерапии на дому, что значительно удлиняет жизнь и улучшает ее качество у больных ХОБ.

Для домашней оксигенотерапии используются концентраторы кислорода, а также неинвазивная вентиляция с отрицательным или положительным экстра-

торакальным давлением. Домашняя кислородотерапия проводится под контролем специально обученного среднего медперсонала и врача.

ГКС назначаются перорально, в/в или в ингаляциях. Системное назначение кортикостероидов показано при обострениях ХОБ с тяжелой формой дыхательной недостаточности, осложненной гиперкапнией. Длительное системное применение кортикостероидов возможно только при наличии четкого функционального улучшения. Пробная терапия должна продолжаться не менее 3 нед. Возможно использование ингаляционных стероидов, преимущество которых состоит в значительном снижении или отсутствии побочных эффектов по сравнению с системным применением. Однако их роль в лечении ХОБ остается окончательно не уточненной. Обычно терапию системными кортикостероидами продолжают в течение 7–14 дней в дозе 30 мг в пересчете на преднизолон (или при противопоказаниях к пероральному приему стероидов соответствующие дозы в/в). Более длительно терапию системными стероидами не применяют, при неэффективности их отменяют. Перевод больного в дальнейшем на ингаляционные стероиды решается индивидуально.

Лечебная дыхательная гимнастика рекомендована больным ХОБ даже при наличии выраженной обструкции. Индивидуально подобранная программа ведет к улучшению качества жизни пациента. Возможно применение чрескожной электростимуляции диафрагмы.

Реабилитационная терапия. Назначается во все фазы ХОБ. В зависимости от тяжести, фазы болезни и степени компенсации дыхательной и сердечно-сосудистой систем лечащий врач определяет индивидуальную программу реабилитации для каждого больного, которая включает режим, ЛФК, физиотерапевтические процедуры, санаторно-курортное лечение.

Другие фармакологические средства. Назначение психотропных препаратов пожилым больным ХОБ для лечения депрессии, тревожности, бессонницы следует проводить с осторожностью в связи с их угнетающим действием на дыхательный центр.

При тяжелом ХОБ или при развитии ЛС возникает необходимость в сердечно-сосудистой терапии. В таких случаях лечение может включать иАПФ, БКК, диуретики, возможно применение дигоксина. Назначение адренергических блокаторов противопоказано.

Рекомендуется ежегодная профилактическая вакцинация больных ХОБ при легкой и средней степенях тяжести заболевания при частоте инфекционных рецидивов более 2 раз в год. Предпочтительнее поливалентные бактериальные вакцины, применяемые перорально (рибомунил, бронхомунал, бронховаксом). При тяжелом течении ХОБ достоверных данных о профилактическом эффекте данных вакцин не получено.

Показания для госпитализации: неэффективность лечения в амбулаторных условиях; нарастание симптомов бронхита, невозможность передвижения по комнате (для ранее мобильного человека); нарастание одышки во время еды и во сне; прогрессирующая гипоксемия; возникновение и/или нарастание гиперкапнии; наличие сопутствующих легочных и внелегочных заболеваний;

возникновение и прогрессирование симптомов «легочного сердца» и его декомпенсация; психические нарушения.

Лечение в условиях стационара [см. 48]:

1. Оксигенотерапия. При наличии тяжелого обострения болезни и выраженной дыхательной недостаточности показана постоянная оксигенотерапия.

2. Бронхолитическая терапия проводится теми же препаратами, что и в условиях амбулаторного лечения.

Распыление β_2 -адреномиметиков и холинолитика рекомендуется с помощью небулайзера, осуществляя ингаляции каждые 4–6 ч. При недостаточной эффективности кратность ингаляций может быть увеличена, рекомендуется использовать комбинации препаратов. При терапии через небулайзер она может производиться в течение 24–48 ч. В дальнейшем бронхолитики назначаются в виде дозированного аэрозоля или сухой пудры. Если ингаляционная терапия недостаточна, назначается внутривенное введение метилксантинов (эуфиллин, аминофиллин и др.) со скоростью 0,5 мг/кг/ч.

3. Антибактериальная терапия назначается при наличии тех же показаний, которые учитывались на амбулаторном этапе лечения. При неэффективности первичной антибиотикотерапии подбор антибиотика осуществляется с учетом чувствительности флоры мокроты больного к антибактериальным препаратам.

4. Показания к назначению и схемы назначения глюкокортикоидных гормонов те же, что и на амбулаторном этапе лечения. При тяжелом течении болезни рекомендуется внутривенное введение ГКС.

5. При наличии отеков назначают мочегонные препараты.

6. При тяжелом обострении заболевания рекомендуется назначение гепарина.

7. Вспомогательная искусственная вентиляция легких применяется при отсутствии положительного эффекта от перечисленной выше терапии, при возрастании pCO_2 и падении pH.

Немедикаментозные методы лечения используются прежде всего для того, чтобы облегчить выделение мокроты, особенно если больной лечится отхаркивающими средствами, обильным щелочным питьем.

Позиционный дренаж – откашливание мокроты с помощью глубокого форсированного выдоха в позе, оптимальной для отхождения мокроты.

Откашливание улучшается при применении вибрационного массажа.

Прогноз. В исходе ХОБ – развитие ХОБЛ (см.). Прогностически неблагоприятными факторами являются пожилой возраст, тяжелая бронхиальная обструкция (по показателям ОФВ₁), тяжесть гипоксемии, наличие гиперкапнии.

Смерть больных обычно наступает от таких осложнений, как острая дыхательная недостаточность, декомпенсация легочного сердца, тяжелая пневмония, пневмоторакс, нарушения сердечного ритма.

2.3.3. БРОНХОЭКТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Бронхоэктатическая болезнь (БЭБ) – первично-хроническое заболевание бронхов, при котором поражение паренхимы легких отсутствует [11], характеризуется регионарным расширением бронхов, возникающим в детстве и проявляющееся хроническим, преимущественно эндобронхиальным нагноением.

По МКБ-10 – J47 Бронхоэктазия. К БЭБ не относятся вторичные бронхоэктазы, развившиеся вследствие туберкулеза, ХБ и т. д., при которых основное заболевание приводит к преобладанию поражения легочной паренхимы, чего при БЭБ не отмечается. В мировой практике термины «бронхоэктазы», «бронхоэктазия», вынесенные в начало диагноза, являются синонимами БЭБ.

Эпидемиология. БЭБ встречается у 0,1–0,6% населения. Заболеваемость зависит от генетических факторов, санитарно-гигиенических и географических условий, а также от уровня медицинского обслуживания.

Классификация БЭБ [3]. По периоду заболевания: обострение, ремиссия; по тяжести течения: легкая, средней тяжести и тяжелая; по форме бронхоэктазов: цилиндрические, мешотчатые, веретенообразные, смешанные; по характеру осложнений: легочные (кровотечение, дыхательная недостаточность), внелегочные (хроническое легочное сердце, амилоидоз почек, септицемия).

Этиология. БЭБ (нозологическая форма) является генетически обусловленным заболеванием. Генетические дефекты представлены локальной гипоплазией стенки бронха (ее хрящевого, мышечного или эластического слоев) или гипоплазией целых участков бронхиального дерева, возникающих вследствие редукции ветвления пневмомеров (шаровидных «почек» на зачатках бронхов) в антенатальном периоде; генетически обусловленными могут быть и дефекты системы защиты бронхов.

Заболевание может быть спровоцировано бронхолегочной инфекцией, сопровождающейся гнойным расплавлением стенки бронха; аспирацией инородных тел; развитием воспалительных (при бронхоадените) или рубцовых (после гнойного воспаления) стенозов бронхов с задержкой секрета и постоянным нагноением дистальнее стеноза.

Патогенез. Развитие БЭБ обусловлено деструкцией или нарушением нервно-мышечного тонуса стенок бронхов вследствие воспаления, приводящего к их дистрофии и склерозу, или гипоплазией структурных элементов бронхов. Пусковых механизмов два: нарушение бронхиальной проходимости (с формированием обтурационного ателектаза) и воспаление бронхов (бронхит) взаимосвязанны. Бронхи, расположенные дистальнее бронхоэктазов, как правило, сужены. Это приводит к гиповентиляции или, реже, к ателектазу соответствующего участка респираторной зоны с перифокальной эмфиземой и резкому снижению эффективности дренажа. Постоянно скапливающийся в просвете расширенного бронха секрет заселяется палочкой Фридендера (*Klebsiella pneumoniae*), синегнойной палочкой или золотистым стафилококком, реже – другой флорой, поддерживающей постоянно, с периодическими обострениями, текущее эндобронхиальное нагноение.

При эрозии сосудов, расположенных в стенке бронхов, возникают различной интенсивности легочные кровотечения.

Генерализация иммунных реакций в ответ на хроническое локальное нагноение приводит к синтезу патологических иммуноглобулинов, являющихся причиной развития амилоидоза внутренних органов.

Развитие периостоза Бамбергера–Мари (Bamberger–Marie), или легочной гипертрофической артропатии (пальцы в виде барабанных палочек), связывают с реакцией костной системы на хроническую интоксикацию и гипоксию. Причиной появления данного симптома может быть нарушение метаболических функций легкого, о чем свидетельствует его формирование при некоторых формах рака легкого в течение 2–3 мес.

Клинические проявления. Основным симптом – продуктивный кашель, преимущественно по утрам, меняющийся при изменении положения тела (постуральный). Количество мокроты колеблется от нескольких десятков миллилитров слизисто-гнойной мокроты в период ремиссии до нескольких сотен миллилитров гнойной мокроты при обострении. Не менее чем у 1/4 больных встречается кровохарканье, изредка бывают профузные легочные кровотечения. Одышка появляется при возникновении осложнений. Боли в грудной клетке могут быть обусловлены присоединением пневмонии и плеврита. В фазе обострения появляются симптомы гнойной интоксикации, субфебрилитет или лихорадка. Характерно изменение пальцев, принимающих форму барабанных палочек, с деформацией ногтей по типу часовых стекол. Изменение формы грудной клетки может быть связано с развитием эмфиземы легких и(или) пневмофиброза. Данные перкуссии малоспецифичны. Важнейший аускультативный симптом – очаг или очаги стойко удерживающихся влажных средне- или крупнопузырчатых хрипов.

Диагностика. Особенности клинической и аускультативной симптоматики помогают поставить предварительный диагноз. При исследовании крови выявляются изменения, характеризующие степень активности воспалительного процесса. Патологические изменения в анализах мочи (прежде всего – протеинурия) могут указывать на амилоидоз почек. Исследования мокроты важны для уточнения характера микрофлоры и исключения специфических поражений легких. Рентгенограмма выявляет деформацию легочного рисунка, локальный пневмофиброз, ячеистый легочный рисунок, а при обострении – очаги перифокальной пневмонии. На бронхограммах в пораженных зонах контрастированием выявляется различной формы расширение бронхов, обычно 4–6-го порядков, и отсутствие контрастирования бронхов, расположенных дистальнее БЭ (симптом «обрубленного веника»). Чаще всего БЭ локализируются в нижних долях легких, особенно левого.

Бронхофиброскопия выявляет различной степени выраженности эндобронхит в пораженной зоне легкого. *Функция внешнего дыхания* нарушается при обострении заболевания или при присоединении поражения паренхимы (эмфизема легких, пневмофиброз), а также при генерализованном процессе.

Критерии диагностики. Многолетний, обычно с детства продуктивный постуральный кашель; стойкая локальная аускультативная симптоматика; документирующий метод – бронхография с обязательным полным контрастированием бронхов обоих легких.

Течение заболевания волнообразное, с периодами обострений, с общей тенденцией к прогрессированию. Излечение, достигаемое хирургическими методами, возможно только при ограниченных БЭ.

Прогноз относительно благоприятный при ограниченном поражении бронхиального дерева, когда возможно оперативное лечение; при распространенном процессе и развитии осложнений прогноз неблагоприятный.

Лечение. Обязательны активные (эндобронхиальные санации, чрескожная микротрахеостома, лаваж с введением препаратов в просвет бронхов) и пассивные (позиционный дренаж, отхаркивающие препараты) методы санации бронхиального дерева. Антибактериальная терапия проводится по общим правилам лечения бронхолегочной инфекции, но обычно более длительно и препаратами широкого спектра действия (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины и др.). При грамположительной флоре лучший эффект дает линкомицин (по 1 мл 30% раствора в/м 3–4 раза или по 0,5 г per os 2–3 раза в сутки), имеющий малые размеры молекулы, позволяющие ему проникать в очаги воспаления через участки перибронхиального пневмосклероза. При грамотрицательной флоре лучшие результаты обеспечивает применение аминогликозидов (гентамицин или тобрамицин по 40–80 мг 3 раза в сутки в/м), левомицетина (левомицетин сукцинат по 1 г 2 раза в сутки в/м).

Больше всего проблем в терапии возникает при заселении бронхоэктазов синегнойной палочкой или протеем. На них лучше всего действуют карбенициллин (4–8 г/сут в/в инфузионно на 2–3 введения), пиперациллин или цефтазидим (в/м или в/в по 1–2 г каждые 8–12 ч) в сочетании с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, сизомицин 3–5 мг/(кгхсут) на 2–3 введения). При резистентных к пиперациллину и цефтазидиму штаммах используют имипенем по 0,5–0,75 г 2 раза в сутки в/м с лидокаином; при тяжелой инфекции – по 0,5–1 г 4 раза в сутки в/в капельно медленно (в течение 30 мин!) в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида в сочетании с аминогликозидами. Альтернативными препаратами являются ципрофлоксацин (по 0,5–0,75 г 2 раза в сутки per os или в/в инфузии по 0,2–0,4 г 2 раза в сутки на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида) и азтреонам (по 1–2 г в/м или в/в 3–4 раза в сутки).

Парентеральное применение указанных препаратов обязательно должно сочетаться с эндобронхиальным (ингаляционным, гортанным шприцем или через бронхоскоп) их введением. При любой бактериальной флоре высокоэффективно эндобронхиальное введение диоксидина по 10 мл 1% раствора. Эндобронхиально вводятся муколитические препараты: террилитин по 100–200 ПЕ, или другие ферменты, в 5–8 мл 0,9% раствора натрия хлорида и ацетилцистеин по 5 мл 10–20% раствора. Показаны бронхоспазмолитические препараты, активизирующие мукоцилиарный клиренс и улучшающие состояние пациентов даже при отсутствии бронхоспазма.

В фазе ремиссии показано лечение в специализированных санаториях. При частых обострениях и распространенности бронхоэктазов не более чем на одну долю показано хирургическое лечение (сегментарная резекция, лобэктомия). При появлении осложнений проводится соответствующее лечение.

Профилактика врожденных БЭ не разработана, так как не установлены факторы риска или генетические знаки (маркеры) заболевания. Профилактика приобретенных БЭ заключается в раннем и интенсивном лечении бронхолегочных инфекций у детей.

2.4. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хроническое медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимой или частично обратимой (при применении бронхолитиков или другого лечения) обструкцией бронхиального дерева. Правильнее, все же, говорить о ХОБЛ как собирательном понятии, а не о заболевании. Тем не менее, ХОБЛ – не синдром.

ХОБЛ является комбинацией поражения бронхиального дерева и эмфиземы и, как правило, осложняется легочной гипертензией, что клинически проявляется дыхательной недостаточностью и признаками легочного сердца. ХОБЛ является *следствием* длительно протекающих обструктивных заболеваний легких – хронического обструктивного бронхита и в ряде случаев тяжелой бронхиальной астмы, при которой постепенно формируется необратимая обструкция бронхиального дерева.

Таким образом, установление диагноза ХОБЛ проводится на основании:

– сведений о наличии в анамнезе обструктивных заболеваний легких, клинической картины, с наличием бронхиальной обструкции и/или кашля (чаще всего продуктивного), а также одышки;

– объективных признаков обструкции бронхиального дерева, определяющихся с помощью спирометрических тестов, показатели которых не приходят к норме в результате лечения.

По Международной классификации болезней и причин смерти 10-го пересмотра ХОБЛ шифруется по коду основного заболевания, приведшего к развитию ХОБЛ – хронического обструктивного бронхита [код 491 (2)] и иногда бронхиальной астмы (код 493).

Эпидемиология. 11–13% людей в общей популяции страдают от выраженной обструкции дыхательных путей. За последние два десятилетия смертность вследствие ХОБЛ удваивается каждые 5 лет.

Этиология и патогенез. ХОБЛ определяется заболеванием, вызвавшим его: хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой (см. соответствующие разделы).

Классификация изложена в табл. 16.

Течение заболевания. При оценке характера течения заболевания важно не только изменение клинической картины, но и определение динамики падения бронхиальной проходимости. При этом особое значение имеет определение параметра $ОФВ_1$ – объема форсированного выдоха за первую секунду. В норме с возрастом у некурящих происходит падение $ОФВ_1$ на 30 мл в год. У курящих снижение этого параметра достигает 45 мл в год. Прогностически неблагоприятно

ятым признаком является ежегодное снижение ОФВ₁ на 50 мл, что свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания.

Клиника. У больных с тяжелой формой заболевания обычно присутствуют клинические симптомы эмфиземы; сухие хрипы, в особенности на форсированном выдохе; на поздних стадиях болезни возможна потеря веса; цианоз (при его отсутствии возможно наличие небольшой гипоксемии); возможно наличие периферических отеков; набухание шейных вен, увеличение правых отделов сердца.

Таблица 16. Классификация ХОБЛ

Степень тяжести	Клиническая картина	Функциональные показатели
Легкое течение	Кашель курильщика, одышки нет или она незначительна	ОФВ ₁ 60–70% от должного, ОФВ ₁ /ЖЕЛ и другие скоростные показатели слегка снижены
Течение средней тяжести	Одышка (и/или хрипы) при физической нагрузке, кашель (с мокротой или без), патологические изменения при клиническом обследовании	ОФВ ₁ 40–59% от должного, может увеличиваться сопротивление бронхиального дерева, снижаться диффузионная способность. В некоторых случаях наблюдается гипоксемия; гиперкапния не бывает
Тяжелое течение	Одышка при малейшей физической нагрузке, хрипы и кашель присутствуют всегда. Определяются явные признаки эмфиземы, цианоз, у некоторых отеки и полицитемия.	ОФВ ₁ менее 40% от должного, признаки выраженной эмфиземы. Обычно низка диффузионная способность. Наблюдается гипоксемия и иногда гиперкапния.

При аускультации определяется расщепление I тона на легочной артерии. Появление шумов в зоне проекции трикуспидального клапана свидетельствует о легочной гипертензии, хотя эти признаки могут маскироваться выраженной эмфиземой.

Признаки обострения заболевания: появление гнойной мокроты; увеличение количества мокроты; усиление одышки; усиление хрипов в легких; появление тяжести в грудной клетке; задержка жидкости.

Диагностика. При сборе анамнеза особое значение имеет оценка интенсивности курения. Эту оценку производят путем подсчета по следующей формуле:

$$\text{Общее количество пачек/лет} = \frac{\text{Количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{число лет}}{20}$$

20

Считается, что если данное значение превышает 25 пачек/лет, больной может быть отнесен к «злостным курильщикам». В этом случае, если этот показатель достигает значение 10 пачек/лет, то пациент считается «безусловным курильщиком». «Бывшим курильщиком» пациент считается в случае прекращения курения на срок 6 мес и более.

Следующим обязательным этапом диагностики является и с с л е д о в а - н и е ф у н к ц и и в н е ш н е г о д ы х а н и я . При установлении диагноза ХОБЛ следует учитывать следующие функциональные критерии: снижение $ОФВ_1$ менее 80% от должного, соотношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ менее 70% от должного и незначительные колебания ПСВ (пиковой скорости выдоха) при проведении мониторинга с помощью пикфлоуметра достоверно указывают на наличие ХОБЛ; нормальные значения $ОФВ_1$ достаточно достоверно исключают диагноз ХОБЛ; колебания ПСВ при мониторинге с помощью пикфлоуметра более 20% могут указывать на астму, однако следует иметь в виду, что при исходно низких значениях ПСВ колебания могут быть невыраженными, а при адекватной терапии бронхиальной астмы колебания ПСВ также снижаются; нормальные значения ПСВ (более 80% от должного) не исключают диагноз ХОБЛ, так как ПСВ не всегда коррелирует с тяжестью заболевания.

Тест с бронхолитиком (сальбутамол, фенотерол, ипратропиума бромид) проводят с целью исключения группы больных со значительным приростом $ОФВ_1$ в ответ на введение бронхолитика, у которых можно подозревать бронхиальную астму; для выяснения лучшего значения $ОФВ_1$ как прогностического показателя.

При этом исследуют функцию внешнего дыхания (ФВД) до и после ингаляции (для сальбутамола и фенотерола через 15 мин, для ипратропиума бромида через 30 мин, для комбинации – через 30 мин). Препараты вводят через небулайзер, однако можно применять дозированный аэрозоль или дозированный аэрозоль со спейсером. Оценивают тест следующим образом: прирост $ОФВ_1$ более чем на 15% (или 200 мл) свидетельствует об обратимости бронхиальной обструкции; показатель $ОФВ_1$ после применения бронхолитика имеет прогностическое значение и говорит о резервных возможностях лечения, а при отсутствии прироста $ОФВ_1$ больной может отмечать субъективное уменьшение одышки и увеличение дистанции ходьбы, что свидетельствует о целесообразности назначения ему бронхолитика несмотря на негативный функциональный ответ.

Рентгенография грудной клетки при ХОБЛ в первую очередь применяется для дифференциального диагноза и выявления сопутствующих заболеваний при ХОБЛ.

При присоединении новых симптомов болезни рентгенография показана для выявления рака легкого, который часто встречается у этой категории больных.

Исследование газов артериальной крови может выявить гипоксемию и гиперкапнию. Для рутинного наблюдения может применяться пульсоксиметрия (которая информативна при сатурации крови кислородом более 92%), однако при появлении осложнений она не должна заменять прямое исследование газов в артерии.

Компьютерная томография может выявить степень и распространенность эмфиземы. В рутинной практике она, как правило, не применяется.

С помощью электрокардиографии можно оценить состояние миокарда и наличие признаков гипертрофии и перегрузки правого желудочка и предсердия.

Клинический анализ крови выявляет возможную недиагностированную анемию и полицитемию. Других изменений в анализе крови при ХОБЛ (при отсутствии осложнений) не наблюдается.

Исследование мокроты может выявить клеточный состав бронхиального секрета, хотя ценность этого метода относительна. Бактериологическое исследование мокроты полезно для идентификации возбудителя при признаках гнойного процесса в бронхиальном дереве, а также его чувствительности к антибиотикам.

Лечение. Отказ от курения. Прекращение курения является чрезвычайно важным мероприятием, которое улучшает прогноз заболевания. Оно должно занимать первое место в лечении данной патологии. Прекращение курения уменьшает степень и скорость падения ОФВ₁.

Лекарственная терапия.

Бронхолитические препараты. Основными группами бронхолитических препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ, являются антихолинергические средства, β_2 -симпатомиметики и теофиллин. Выбор препарата и объем терапии зависят от степени тяжести заболевания (табл. 17).

Применение ингаляционных бронхолитиков в основном осуществляется с помощью дозированных аэрозолей, спейсеров и сухих пудр.

В некоторых случаях больным ХОБЛ показана бронхолитическая терапия с помощью небулайзеров. Обычно такое лечение проводится при тяжелой бронхиальной обструкции, когда больной не может полноценно сделать вдох для доставки лекарства в бронхиальное дерево, а также при обострении заболевания.

Таблица 17. Терапия ХОБЛ

ХОБЛ легкого течения	Ипратропиум бромид по потребности или регулярно	Суточная доза 160–320 мкг
ХОБЛ средней тяжести	Ипратропиум бромид регулярно β_2 -симпатомиметики по потребности	160–320 мкг
ХОБЛ тяжелого течения	Ипратропиум бромид регулярно Теофиллин длительного действия β_2 -симпатомиметики по потребности	160–320 мкг 400–600 мг

Препараты, влияющие на количество и качество бронхиального секрета. Больным на всех этапах заболевания рекомендуется назначать муколитические и отхаркивающие препараты как средства, улучшающие функцию мукоцилиарного эскалатора.

Терапия глюкокортикостероидами. Терапия ингаляционными ГКС применяется при наличии в анамнезе положительного результата от применения данных препаратов или при эффективности пробного курса таблетированными или ингаляционными кортикостероидами. При этом терапия назначается

согласно правилам лечения бронхиальной астмы. Не допускается длительное назначение таблетированных глюкокортикостероидов.

Антибактериальная терапия назначается при наличии признаков активизации микробного воспаления в бронхиальном дереве. Как правило, обострение заболевания всегда связано с данным феноменом. Данное лечение обычно проводят в течение 7–10 дней, выбирая антибиотик соответственно характеристике больного и степени тяжести заболевания.

Лечение обострения в амбулаторных условиях:

- назначение или увеличение дозы бронходилататоров (при обязательной проверке техники использования ингалятора);
- антибактериальная терапия, если имеются два или более признака: увеличение одышки, увеличение объема мокроты, появление гнойной мокроты;
- назначение таблетированных или ингаляционных кортикостероидов в случае: если больной уже получает таблетированные кортикостероиды, если имеются анамнестические указания на эффективность курса стероидной терапии, если нет достаточного ответа на применение бронхолитиков, если это первый случай развития обструкции бронхиального дерева.

Обычно таблетированные кортикостероиды назначаются на неделю в дозе 30 мг (в пересчете на преднизолон). Более длительно их не применяют. При необходимости переходят на ингаляционные стероиды. При неэффективности терапии ГКС их отменяют и более не возобновляют их применение.

Лечение обострения заболевания в условиях стационара:

1. **О к с и г е н о т е р а п и я**. Больному в состоянии тяжелого обострения при поступлении назначается постоянная оксигенотерапия, целью которой является поддержание pO_2 на уровне как минимум 6,6 кРа с рН крови не ниже 7,26.

2. **Б р о н х о л и т и ч е с к а я т е р а п и я**. Больному назначают β_2 -симпатомиметик или холинолитик через небулайзер каждые 4–6 ч, однако при необходимости кратность может быть увеличена. При недостаточной эффективности каждого лекарства в отдельности их рекомендуется комбинировать. При терапии через небулайзер показана одновременная ингаляция кислородом.

Если ингаляционная терапия недостаточна, возможно длительное внутривенное введение метилксантинов (теофиллин, аминофиллин со скоростью 0,5 мг/кг/ч). При этом, если возможно, рекомендуется определение концентрации теофиллина в крови.

Обычно терапия с помощью небулайзера проводится в течение 24–48 ч. В дальнейшем бронхолитики назначаются в виде дозированного аэрозоля или сухой пудры.

3. **А н т и б а к т е р и а л ь н а я т е р а п и я**. При обострении заболевания, которое обычно сопровождается обострением бронхолегочной инфекции, назначают антибиотики первого ряда. При их выборе учитывают, что, как правило, возбудителями при этом являются гемофильная палочка, пневмококк и моракселла катаралис. Также возможно наличие атипичной флоры. При неэффективности антибиотиков первой линии или при наличии особых показаний возможно назначение антибиотиков резерва. Антибактериальную терапию рекомендуется корректировать по результатам микробиологического анализа мокроты.

4. Т е р а п и я Г К С . Показания к назначению системных ГКС: получение больным постоянного лечения таблетированными ГКС; наличие анамнестических указаний на эффективность курсов стероидов при предыдущих обострениях; отсутствие эффекта на бронхолитическую терапию; первый эпизод бронхообструктивного синдрома.

Обычно терапию системными кортикостероидами продолжают в течение 7–14 дней в дозе 30 мг в пересчете на преднизолон (или при противопоказаниях к пероральному приему стероидов соответствующие дозы в/в). Более длительно терапию системными стероидами не применяют, при неэффективности их отменяют. Перевод больного в дальнейшем на ингаляционные стероиды решается индивидуально.

5. М о ч е г о н н ы е . При наличии признаков периферических отеков назначают мочегонную терапию.

6. А н т и к о а г у л я н т ы . При тяжелом обострении заболевания возможно назначение гепарина для улучшения микроциркуляции.

7. Ф и з и о т е р а п и я не назначается во время острого периода ухудшения состояния.

8. П р и м е н е н и е вспомогательной искусственной вентиляции легких может рассматриваться при возрастании pCO_2 и падении рН крови при отсутствии эффекта от перечисленной терапии.

2.4.1. ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ

Эмфиземой легких называют патологическое увеличение воздушных пространств, расположенных дистальнее терминальных бронхиол, вследствие их расширения и(или) разрушения стенок альвеол. По рекомендации Европейского респираторного общества эмфизема легких рассматривается с патологоанатомических позиций как деструктивный процесс эластического остова легочной ткани. Однако следует подчеркнуть, что подобный подход в определении эмфиземы не подменяет этиологических, клинических и рентгенологических особенностей этой легочной патологии.

Многие авторы называют увеличение этих воздушных пространств легких, не сопровождающееся их разрушением, например, при астматическом статусе или в зоне вокруг ателектаза, не эмфиземой, а вздутием легкого. Такое разделение спорно как чисто терминологически (греч. $\epsilon\mu\phi\upsilon\sigma\alpha\omega$ – надувать, раздувать), так и потому, что частое возникновение или длительное существование таких состояний приводит к деструктивным изменениям в альвеолах.

Эпидемиология. В общей популяции больные с симптомами эмфиземы встречаются более чем в 4%, а по данным аутопсий она регистрируется у умерших мужчин в 60% и женщин в 30% случаев. Частота деструктивной эмфиземы легких, не связанной с хроническим бронхитом, составляет около 10% от всех ее случаев. Данная форма легочной патологии увеличивается с возрастом и после 60 лет является одной из ведущих клинических проблем.

Этиология. Генетическая природа эмфиземы после описания Eriksson в 1965 г. дефицита α_1 -антитрипсина стала предметом интенсивных исследований [54]. α_1 -Анти-

трипсин выступает в качестве основного механизма антипротеолитической системы. Место синтеза – печень. При его недостатке происходит протеолиз собственных соединительно-тканых структур и развивается первичная эмфизема легких.

В молодом возрасте чаще развивается генетически обусловленная (эссенциальная) эмфизема; эта форма часто сочетается с циррозом печени. В основе возникновения патологического процесса, – низкая ингибирующая активность в легочных структурах нейтрофильной эластазы, что и приводит к протеолитической деструкции респираторной ткани и, в первую очередь, эластических волокон.

Вторичная диффузная острая эмфизема развивается при бронхоспастическом синдроме, хроническая – при хронических бронхообструктивных заболеваниях.

Патогенез. Эмфизема определяется как аномальное увеличение или всех составляющих частей ацинуса, или же определенной его анатомической части. Аномальное увеличение ацинуса наступает вследствие деструкции респираторной ткани. Гипервоздушность дыхательных путей может появляться у человека при энергичном разговоре, интенсивной физической нагрузке, холодовом воздействии на дыхательные пути, однако увеличение воздушного пространства не рассматривается как эмфизема. Обратимый характер гипервоздушность носит и при приступе бронхиальной астмы, но она регрессирует вместе с исчезновением признаков обострения астмы. Клиницисты, описывая клиническую картину гипервоздушных легких, иногда пользуются термином «викарная эмфизема».

Для эмфиземы характерен деструктивный процесс эластических волокон легочной ткани и необратимость этих анатомических изменений. Курение является, пожалуй, одним из наиболее агрессивных факторов в развитии хронического обструктивного заболевания легких. Табачный дым вызывает миграцию нейтрофилов, включая терминальный отдел дыхательных путей. Другой повреждающий механизм при хроническом курении связан с накоплением в альвеолярных макрофагах элементов смолы табачного дыма. Альвеолярные макрофаги приобретают песочный цвет, что позволяет цитологам из большого многообразия патологических процессов у человека выделить макрофаги курящего человека. Элиминация смолы из макрофагов затруднена, так как она не переваривается, и только персистирует от старого и гибнущего макрофага к молодой фагоцитирующей клетке.

Определено, что через 15–20 лет курения наступают легочные изменения как бронхитического, так и эмфизематозного характера.

Морфологические особенности эмфиземы. Дистальная ацинарная эмфизема характеризуется вовлечением в патологический процесс преимущественно альвеолярных ходов. Последняя анатомическая разновидность эмфиземы обозначается как иррегулярная (неправильная), и для нее характерно многообразие в увеличении ацинусов и их деструкции. Она часто сочетается с выраженным рубцовым процессом в легочной ткани, с чем и связывают иррегуляторный характер эмфиземы. Подобного рода патологический процесс наблюдается при гранулематозных легочных заболеваниях (туберкулез, саркоидоз, пневмокониоз, гистоплазмоз и зоинофильная гранулема).

Следует выделить особую форму эмфиземы, которая известна как буллезная форма. Под буллой понимается эмфизематозный участок легкого, превышающий в диаметре 1 см. Reid выделяет три типа булл. Первый тип булл возникает вне зависимости от распространенности эмфиземы. Она располагается субплеврально в верхних долях легких, имеет фиброзно измененную ткань входа в буллу. Второй и третий тип булл встречаются при распространенной эмфиземе и отличаются друг от друга тем, что второй тип

характеризуется субплевральной локализацией, в то время как для третьего типа характерна произвольная локализация.

Пульмоногенная интерстициальная эмфизема (подкожная эмфизема, пневмомедиастинум, пневмоторакс и др.). Эта форма эмфиземы может встречаться у больных БА и осложнять течение астматического состояния, при проведении искусственной и вспомогательной вентиляции легких, бронхоскопии, баротравме, постановке подключичного катетера.

Клиническая картина эмфиземы не имеет ярких патогномоничных признаков и это одна из причин, почему существует понятие ХОБЛ, объединяющее такие близкие заболевания, как обструктивный бронхит, бронхиальная астма и эмфизема.

Одышка у больных с эмфиземой развивается исподволь и, как правило, начинает беспокоить человека на шестой-седьмой декаде жизни. Эмфизематозный характер одышки относится к определенному типу и в период обострения болезни при присоединяющемся кашле лицо приобретает розовый оттенок. В англоязычной литературе используют термин «pink puffers» (у нас – «розовые пыхтельщики»), тем самым подчеркивая особенности дыхательной недостаточности больных эмфиземой и противопоставляя их больным с хроническим бронхитом – «blue bloaters» («синюшные отечники»). Имеется в виду диффузный синий цианоз.

У больных с эмфиземой мокрота всегда отделяется в скудном количестве и носит мукоидный характер. В практических целях необходимо обращать внимание на появление непродуктивного кашля и прекращение отхождения мокроты. Эти симптомы свидетельствуют о тяжелом обострении ХОБЛ: с одной стороны, респираторный инфекционный процесс, с другой – формирование синдрома утомления дыхательных мышц.

У больных с эмфиземой происходит значительная потеря массы тела. Они, как правило, субтильны, обращают на себя внимание большим дефицитом массы тела. Порой больные напоминают кахектичных людей, и возникает небольшая техническая трудность при проведении перкуссии и аускультации. Изменения массы у больных с эмфиземой связаны с напряженной работой респираторных мышц, которая направлена на преодоление высокого сопротивления терминального отдела дыхательных путей. В прогнозе болезни большое значение придается функциональному состоянию респираторных мышц, и с появлением синдрома их утомления болезнь всегда прогрессирует, что мгновенно сказывается на усугублении признаков дыхательной недостаточности. В современных рекомендациях по ведению легочных больных обращается внимание на оценку группы мышц, участвующих в акте дыхания, появление признаков парадоксального дыхания, синхронное участие в респираторном цикле диафрагмы, мышц брюшного пресса, межкостальных верхнего плечевого пояса и шеи. Желательно оценку производить в сидячем положении и в положении лежа. У больных с эмфиземой и выраженными изменениями грудной клетки и утомлением респираторных мышц горизонтальное положение вызывает напряженную работу диафрагмы, и они порой вынуждены спать в сидячем положении.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Внешний осмотр, перкуссия и аускультация дают врачу возможность получить целый ряд дифферен-

циально-диагностических признаков. Грудная клетка у больных с эмфиземой цилиндрической формы, легочный звук над всей поверхностью носит коробочный оттенок. Нижние границы легких опущены на одно-два ребра, верхушки легких выступают над ключицами; при аускультации дыхание резко ослаблено, появление хрипов не характерно для эмфиземы и их скудное количество может появиться при проведении кашлевой пробы или же как трахеальный звук на высоте форсированного выдоха. У больных хроническим обструктивным бронхитом клиническая картина в целом напоминает вышеописанную.

Однако появление хрипов, их увеличение в горизонтальном положении, рзотональность при форсированном выдохе и при проведении кашлевой пробы различают эти две формы обструктивной легочной патологии.

При исследовании ССС также отмечаются различительные признаки. Так, формирование *cor pulmonale* более характерно для больных хроническим обструктивным бронхитом, в то время как у больных с эмфиземой эти изменения если развиваются, то они характерны уже для терминальной стадии болезни. Следует подчеркнуть сложность аускультации сердца у больных обструктивными заболеваниями легких; сердечные тоны из-за эмфиземы выслушиваются с трудом, настолько они приглушены, аускультацию рекомендуют проводить в эпигастральном углу, где визуально определяется возбужденная работа гипертрофированных правых отделов сердца.

Рентгенологические исследования органов грудной клетки имеют большое значение в диагностике эмфиземы легких, так как выявляют характерные для нее признаки. Всегда обращается внимание на низкое расположение купола диафрагмы и ее уплощение. Если проводить функциональные пробы, то можно обнаружить, что экскурсия диафрагмы заметно снижена. Эти изменения коррелируют с повышенной воздушностью легочных полей и увеличением ретростерального пространства (признак Соколова); сердечная тень сужена и вытянута, иногда используют образное выражение – «капельное сердце»; легочные поля обеднены сосудистыми тенями, которые от корня легких приобретают нитеобразный характер и исчезают к периферии легочных полей. Усиление легочного рисунка более характерно для участков буллезной эмфиземы.

Компьютерная томография обеспечивает важной диагностической информацией, подтверждая гипервоздушность, обеднение легочных полей сосудистым рисунком, и более четко выявляет буллы, их локализацию и размеры.

Эмфизематозные легкие выявляют большие нарушения в соотношении вентиляции и перфузии, что исследуется с помощью радиоизотопной техники. У больных хроническим обструктивным бронхитом при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки также выявляются вышеописанные изменения. Однако при этом обращают на себя внимание высокая плотность стенки бронхов, инфильтрация по ходу их протяженности, то есть выявляется целый ряд признаков, характеризующих воспалительный процесс в бронхиальном дереве.

В постановке диагноза хронической обструктивной болезни легких большая роль отводится исследованию функции дыхания. Для эмфиземы наиболее характерными функциональными признаками являются: снижение эластических свойств легких, коллапс дистального отдела дыхательных путей, увеличение резистент-

ности дыхательных путей, выявляемые с помощью общей плетизмографии, увеличение мертвого пространства. Скоростные показатели кривой поток – объем изменены, но они более характерны для обструктивного бронхита.

В современной пульмонологии распространены ингаляционные тесты с бронходилататорами. Они позволяют оценить обратимый и необратимый характер обструктивных нарушений. У больных с эмфиземой обструкция носит стойкий необратимый характер, в то время как у больных обструктивным бронхитом отмечается частичный бронходилатирующий ответ. В этих двух группах выявляется разница в диффузионной способности легких, которая нарушена в большей степени у больных с эмфиземой. Этими изменениями можно объяснить тот факт, что у больных с эмфиземой раньше наступают гипоксемические расстройства. У больных обструктивным бронхитом отмечается раннее стойкое повышение давления в системе легочной артерии, что оказывает влияние на появление характерного синего цианоза у этой группы больных, в то время как у больных с эмфиземой давление в легочной артерии длительное время сохраняется на нормальном уровне или повышается при физической нагрузке.

С развитием гипоксемии у больных обструктивными легочными заболеваниями формируется полицитемический синдром, для которого характерны повышение числа эритроцитов, высокий гемоглобин, низкая скорость оседания эритроцитов и повышенная вязкость крови. Эритроцитоз и гипервязкость крови усугубляют гипоксемические расстройства, и с их появлением нарастают признаки дыхательной недостаточности. В этот период цианоз приобретает характерный фиолетовый оттенок слизистых, кончика носа, конечностей. Описанные изменения более свойственны больным, страдающим хроническим обструктивным бронхитом.

Необходимым обследованием этих групп больных является измерение напряжения кислорода в артериальной крови. Следует выделять особую группу тех больных, у которых напряжение кислорода в артерии ниже 60 мм рт.ст., то есть это признак терминальной дыхательной недостаточности. Им показана длительная, более 12–15 ч в сутки, терапия кислородом. Следует также выделить больных, у которых повышенное напряжение CO_2 в артериальной крови, – гиперкапническая группа больных, они не требуют срочных лечебных мероприятий. С гиперкапнией связывают обострение дыхательной недостаточности и появление синдрома утомления респираторных мышц. Необходимо мониторировать газы крови с тем, чтобы правильно строить программу лечения и определять прогноз.

Биомаркерами эмфиземы является высокая эпидемиологическая распространенность, особенно в старших возрастных группах (пожилые люди); факторы риска – курение, поллютанты внешней и внутренней среды обитания человека, профессиональные вредности (шахтеры, сталевары, текстильное производство, строительные работы – для пожилых в анамнезе), генетическая предрасположенность, связанная с появлением генов, нарушающих синтез ингибиторов протеаз (теория эмфиземы протеолиз–антипротеолиз), рентгенологические признаки гипервоздушных легочных полей, их обеднение сосудистым рисунком, плоский купол диафрагмы низко расположен, вентиляционные расстройства

обусловлены снижением эластических свойств легочной ткани, повышением общего сопротивления дыхательных путей, высокими показателями остаточного объема, мертвого пространства и минимальной эффективностью бронхорасширяющих средств. Конечно, появление определенных симптомов заставляет выделить больных в разные группы: буллезная эмфизема, интерстициальная эмфизема, генетическая эссенциальная эмфизема, наконец, болезни легких курящего человека, профессиональные легочные заболевания. В клинической практике сохраняется значительная группа больных, которые трактуются как больные хронической обструктивной болезнью легких. У этой категории больных трудно провести разграничение ведущих патологических процессов или связанных с обструктивным бронхитом, или же с развитием эмфиземы. В этом плане особую трудность составляют больные с облитерирующим бронхиолитом.

Специфических **лечебных программ** при эмфиземе легких не проводится, а проводимые существенно не отличаются от тех, которые рекомендуются в группе больных хроническими обструктивными болезнями органов дыхания. Однако следует указать на то, что уже более 10 лет назад были сделаны попытки внедрить заместительную терапию человеческим α_1 -антитрипсином, но это осталось на уровне преклинических лечебных программ и в настоящее время широко в клинической практике не применяется. Манипуляции в системе протеолиз–антипротеолиз сводятся к назначению секретолитических, антиоксидантных средств и витаминов. Ни одно из этих назначений не имеет прямого влияния на систему протеолиза. Большое внимание уделяется длительному назначению ацетилцистеина, так как он обладает свойствами снижать продукцию свободных радикалов, регулирует образование секрета и обладает свойствами комплексообразования.

В лечебной программе больных эмфиземой легких на первое место должны выходить общие мероприятия, повышающие качество жизни больных. Большое значение придается отказу от курения. Современные исследования по болезням курящего человека обнаруживают крайне низкую активность врачей в помощи курящим больным. Формальный вопрос о курении врачи ставят перед больным менее чем в 50%, а предлагают программы лечения и того реже – в 5–8%. Для успешного лечения больных эмфиземой позиция врача играет центральную роль. Однако и обращение больных, и их активное выявление ставит перед фактом, что профилактические программы не играют уже столь эффективной роли, которую они могли сыграть несколько лет тому назад.

Медикаментозная программа включает назначение бронхорасширяющих средств, антихолинергических препаратов, теофиллинов и кортикостероидов. Назначение первых двух групп (β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов) больше показано для лечения больных обструктивным бронхитом, чем для больных с эмфиземой легких. В клинической практике эти препараты, особенно β_2 -агонисты, часто назначаются из-за сопутствующего характера легочного заболевания. В последние годы стали делать акцент на пролонгированные β_2 -агонисты (сальметерол, формотерол) и комбинированные β_2 -агонисты в сочетании с антихолинергическим препаратом (фенотерол + ипратропиум бромид). Для

пожилых пациентов это следует учитывать, так как у них более выражен кардиотоксический эффект β_2 -агонистов.

Предпочтение следует отдавать теofilлинам. Однако у пожилых людей могут рано проявиться аритмические свойства теofilлина. Предпочтение отдают пролонгированным теofilлинам, которые позволяют создавать концентрацию в крови не выше 15 г/л. Показанием к назначению теofilлинов служит нарушение вентиляции и перфузии, что так характерно для больных с эмфиземой.

Противоречивы показания к назначению кортикостероидов; более чем 20% больных с обструктивными заболеваниями легких не отвечают положительно на терапию. Необходимо учитывать миопатическое действие кортикостероидов, которое крайне нежелательно у больных с эмфиземой. Показанием служит острое прогрессирование болезни, которое не удастся приостановить с помощью других медикаментозных программ. Обычно рекомендуют назначать преднизолон в дозе 15–20 мг с оценкой эффективности в ближайшие три-четыре дня. При эмфиземе у человека развивается остеопороз, который может усугубляться назначением кортикостероидов. Для лечения остеопороза рекомендуются витаминные препараты и особенно витамин D₃, в более тяжелых случаях показана курсовая терапия кальцитонином.

У всех больных с эмфиземой показаны физические программы, особенно массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика и обучение больного кинезитерапии.

2.4.2. МУКОВИСЦИДОЗ

Муковисцидоз – генетическое аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза. Характеризуется нарушением секреции экзокринных желез жизненно важных органов с поражением, прежде всего, дыхательного и желудочно-кишечного трактов, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Впервые выделено из группы целиакий венским педиатром Гвидо Фанкони в 1936 г.

Эпидемиология. Вероятность рождения больного ребенка по европейским данным составляет 1:2000–1:2500. Число диагностированных больных в развитых странах составляет 7–8 на 100000 населения; из них больные старше 18 лет составляют 20%, а в США даже 32%. В России большая часть этих пациентов выявляется поздно, нередко в запущенной стадии болезни, поэтому распространенность муковисцидоза по данным наших статистиков не превышает 1:100000 населения.

Этиология. Ген муковисцидоза локализован на 7-й хромосоме (7q31). В одном гене может быть множество мутаций, каждая из которых характерна для определенной популяции или региона. Основная мутация дельта-F508, т. е. замена аминокислоты фенилаланина на 508-м месте, встречается в России в 56% случаев, другие мутации (W1282X, N1303K и т.д.) встречаются в России с частотой 3–5%. Тяжелое течение муковисцидоза свойственно гомозиготам по дельта-F508, а также при мутациях W1282X, G542X, N1303K как самостоятельных, так и в сочетании с дельта-F508. Относительно легкое течение муковисцидоза наблюдается у детей с мутациями R334W, S1196X (иногда в сочета-

нии с дельта-F508). Но предсказать течение и прогноз болезни даже при одной и той же мутации малореально.

Патогенез муковисцидоза связан с дефектом синтеза белка, выполняющего роль хлоридных каналов, участвующего в водно-электролитном обмене эпителиальных клеток дыхательных путей, ЖКТ, ПЖ, печени, репродуктивной системы. В 70% случаев идентичных мутаций в европейской популяции наблюдается потеря аминокислоты фенилаланина в белке. В связи с неспособностью дефектного белка адекватно выполнять работу хлоридного канала, внутри клетки накапливаются ионы Cl^- . Изменяется электрический потенциал в просвете выводных протоков, внутрь клетки устремляется ион натрия. Последний, в свою очередь, выполняет роль насоса, что обуславливает усиленное всасывание воды из околоклеточного пространства. В итоге сгущается секрет большинства желез внешней секреции, затрудняется его эвакуация, в органах возникают вторичные изменения, наиболее серьезные – в бронхолегочной системе. В стенках бронхиального дерева развивается хроническое воспаление различной выраженности, разрушается соединительнотканый каркас, формируются бронхиоло- и бронхоэктазы. В условиях постоянной обструкции вязкой мокротой и нарастающей деструкции легочной паренхимы бронхоэктазы становятся распространенными, нарастает гипоксия, развивается легочная гипертензия и ЛС. Патогенез муковисцидоза включает в себя и другие механизмы. В частности, уменьшена продукция IgA, снижены противовирусный иммунитет, образование интерферона, фагоцитарная активность лейкоцитов, их бактерицидное действие. Альвеолярный макрофаг – основной фагоцит легких – главный источник интерлейкина 8 (ИЛ-8), основного хемоаттрактанта для нейтрофилов. У больных муковисцидозом повышается концентрация ИЛ-8 в мокроте и бронхоальвеолярной жидкости, положительно коррелирующая с тяжестью бронхолегочного процесса. При муковисцидозе в большом количестве обнаруживают другие хемоаттрактанты (C5a, лейкотриен B4), цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, β -фактор некроза опухоли), эластазу, играющие важную роль в формировании хронического воспаления [15]. Большое количество нейтрофилов, привлеченных в дыхательные пути, увеличивает количество гнойной мокроты.

Клиническая картина. Выраженный полиморфизм муковисцидоза определяет разные варианты его течения. В 8–20% гомозиготных случаев муковисцидоз манифестирует с рождения мекониальным илеусом с возможным исходом в мекониальный перитонит. В менее трагичных ситуациях стул обильный, с сильным отвратительным запахом, «жирный». У $1/3$ больных наблюдается выпадение прямой кишки, но при назначении адекватной дозы пищеварительных ферментов угроза анального пролапса ничтожна. Следует напомнить, что мекониальный илеус, как правило, указывает на наличие муковисцидоза у новорожденного. У больных школьного возраста первыми симптомами могут быть кишечные колики. При обследовании таких детей в брюшной полости пальпируются плотные образования (каловые массы, смешанные с густой плотной слизью), которые вызывают вздутие живота, повторные рвоты, запоры. Дистальная кишечная обструкция или эквивалент мекониального илеуса в его острой, подострой или хронической форме могут наблюдаться у подростков, юношей и даже взрослых.

После назначения ферментов кишечная симптоматика отодвигается на 2-й план, уступая место легочной. Острый дебют бронхолегочной патологии наблюдается нечасто. Обычно постепенно развивается хронический (в $1/3$ случаев –

обструктивный) бронхит. При рождении дыхательные пути интактны, но уже в новорожденном и грудном возрасте присоединяются кашель, приступы удушья, одышка, иногда рвота, рецидивирующие бронхопневмонии. Затем формируется эмфизема, нередко – ателектазы, быстро появляются бронхоэктазы. Периодически присоединяется мучительный сильный кашель, особенно по ночам. Мокрота вязкая, иногда гнойная. Может быть симптоматика бронхиальной астмы. Вначале аускультативная картина вне обострений не изменена, но при тщательном обследовании обнаруживается небольшая одышка, увеличение объема грудной клетки в основном за счет переднезаднего размера, незначительное, но постоянное снижение экскурсии грудной клетки. Как следствие перегрузки малого круга развивается ЛС. Хроническая гипоксия приводит к деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол».

Поражение ПЖ обуславливает синдром мальабсорбции с дистрофией, обильным жирным стулом. На поздних стадиях развивается СД и у 13% больных смешанной и кишечной формами муковисцидоза – цирроз печени. Цирроз печени типичен для мутации W1282X. У 5–10% больных выявляют билиарный цирроз с портальной гипертензией. В целом же, клинически, лабораторно, инструментально и морфологически изменения печени обнаруживают у 86% больных, так как поражаются все органы, содержащие слизьпродуцирующие железы, то типичны колитический синдром, хронический холецистит, синуситы.

Диагностика.

1. Общие симптомы: дистрофия, отставание в физическом развитии, рецидивирующие хронические заболевания органов дыхания, полипоз носа, упорно текущий хронический гайморит, хронический бронхит, рецидивирующий панкреатит, синдром мальабсорбции с «жирным» стулом, неясные диспептические нарушения, цирроз печени, азооспермия, сниженная фертильность у женщин, дыхательная недостаточность, «тепловой коллапс». Хронические колиты, холециститы у родственников.

2. Потовый тест: ионофорез с пилокарпином. Повышение Cl^- более 60 мэкв/л – вероятный диагноз; концентрация $Cl^- > 100$ мэкв/л – достоверный диагноз. При этом разница в концентрации хлора и натрия не должна превышать 60 ммоль/л. Осмолярность пота равна или превышает 200 ммоль/кг. Пилокарпиновая проба для постановки окончательного диагноза должна быть положительной не менее 3 раз.

Предварительно необходимо исключить занятия спортом и любое обильное потоотделение (ложноположительный результат), бассейн и душ (ложноотрицательный результат). Потовую пробу необходимо проводить каждому хронически кашляющему ребенку.

3. Химотрипсин в стуле. Химотрипсины – группа эндопептидаз, образуются клетками поджелудочной железы как химотрипсиногены А, В и С. После поступления в ЖКТ активируются. Для определения химотрипсина в стуле необходимо не менее чем за 3 дня до исследования отказаться от приема пищеварительных ферментов. При муковисцидозе концентрация химотрипсина в каловых массах снижена (проба не стандартизована. Нормативные значения

разрабатываются в конкретной лаборатории). Ложноотрицательные значения получают при незначительном и умеренном снижении экзокринной функции поджелудочной железы. Ложноположительные значения могут быть при поздней отмене энзимных препаратов перед проведением пробы.

4. Определение жирных кислот в стуле. В норме < 20 ммоль/день. Пограничные значения – 20–25 ммоль/день. Проба положительна при снижении экзокринной функции не менее чем на 75%.

5. ДНК-диагностика наиболее чувствительная и специфическая. Ложные результаты получают в 0,5–3% случаев. Оправдана для стран, где частота дельта-F508 выше 80%. В России из-за относительно низкой частоты последней ДНК-диагностика затруднительна и дорога. Как указано выше, частота разных мутаций варьирует среди этнических групп. Признано, что если ни одна из 10 локальных мутаций не обнаруживается на той или иной аллеле хромосомы ребенка и родители его не являются родственниками, вероятность муковисцидоза у данного пациента практически ничтожна. ДНК-обследование родителей и других членов семьи без клинических признаков болезни нецелесообразно, за исключением случаев пренатальной диагностики.

6. Пренатальная ДНК-диагностика. Исследование изоэнзимов интестинальной щелочной фосфатазы из околоплодных вод. Возможно с 18-го месяца беременности. Ложноположительные и ложноотрицательные значения получают в 4% случаев.

В настоящее время в нашей стране идентификации доступно около 75% мутантных хромосом, что не позволяет проводить массовый скрининг. Но возможно проведение каскадного скрининга, когда в центре находится семья больного муковисцидозом и родственники. Скрининг новорожденных может осуществляться методом IRT (иммунореактивный трипсин) или ВМ-лабстик-тест («Хехст»). Метод IRT очень дорогой и дает около 10% ложноположительных и ложноотрицательных результатов. ВМ-тест значительно дешевле, прост в работе, но может дать 15% ложноотрицательных результатов. Скрининг новорожденных перспективен, т.к. позволяет определить частоту муковисцидоза в стране, рано начать интенсивное лечение и идентифицировать семейные пары для генетического консультирования.

Лечение муковисцидоза требует комплексного подхода. Питание должно превышать возрастные калорийные нормы на 10–15%, обязательно введение поливитаминов, микроэлементов. Полноценная и обильно белковая диета. На начальном этапе необходимо ограничение жиров, но при адекватной ферментной заместительной терапии это требование не звучит так категорически, как в прежних руководствах.

Лечение должно проводиться в специализированных центрах и под их контролем. Родители должны быть информированы о сути заболевания своих детей, характере и особенностях течения процесса, методах лечения, обучены диагностике ухудшений, ряду лечебных и реабилитационных методов.

Необходимо эффективно очищать бронхиальное дерево от вязкой мокроты, бороться с инфекцией и обеспечить хорошее физическое развитие больного. Кинезотерапия включает позиционный массаж, клопф-массаж, вибрацию,

специальные кашлевые упражнения, активные циклы дыхания, форсированную экспираторную технику, аутогенный дренаж, дыхание с положительным давлением на выдохе. Последняя процедура проводится под контролем врача, т.к. возможно прогрессирование эмфиземы. Обязательно применение бронходилататоров, муколитиков, по возможности – амилорида (блокатор натрия) и/или «пульмозима» (ДНК-аза).

Для лечения легочной патологии необходимо частое применение антибиотиков. Они должны назначаться при ранних признаках активации воспаления с длительностью курсов до 2–3 нед. Многие антибиотики, эффективные по отношению к псевдомонадам, требуют внутривенного введения. При псевдомонадной инфекции (по антибиотикограмме!) эффективны аминогликозиды и современные цефалоспорины. Некоторые из цефалоспоринов и тобрамицин могут быть ингалированы. Последний в дозе 80 мг 2–3 раза в сутки. При стафилококковом обсеменении эффективен клотримаксозол, но клиренс его у пациентов с МВ повышен, поэтому надо увеличить обычную терапевтическую дозу.

Антибиотик азитромицин во многих случаях облегчает состояние больных, страдающих муковисцидозом. Это новое свойство азитромицина, который уже давно применяют для лечения хламидиозов и стрептококковых инфекций, обнаружили лондонские терапевты, возглавляемые Марком Розенталем.

Муколитики – неперенный атрибут терапии муковисцидоза. Назначают как *per os*, так и в ингаляциях: N-ацетилцистеин 50–200 мг трижды в сутки (передозировка препарата ведет к лизису слизистой). Бронхоскопическое введение муколитиков (с аспирацией секрета) и антибиотиков (с дисперсией ультразвуком) – эффективный путь ингаляторного введения препаратов. Современные методики трансназальной гибкой бронхоскопии позволяют применять процедуру амбулаторно.

В случаях бронхоспастического синдрома – ингаляции β -миметиков (длительное применение чревато развитием аритмий и дилатационной кардиомиопатии). У детей старшего возраста и взрослых не исключено применение кортикостероидов (интермиттирующим курсом или в ингаляциях) с целью уменьшить воспалительные процессы в легких (побочное действие – остеопороз, избыточный вес, инфекционные осложнения), НПВП. Эти препараты снижают воспалительные реакции бронхиального дерева, которые приносят иногда больше вреда, чем собственно инфекционный агент. С этой точки зрения оправдано применение β_1 -антитрипсина, сывороточного лейкоцитарного ингибитора протеаз, антицитокинов (прежде всего – антиинтерлейкины ИЛ2, ИЛ8). Альтернативные хлоридные каналы открывает АТФ.

По единичным сообщениям известно о пересадке легких или комплекса сердце-легкие, генно-инженерных подходах с коррекцией функции мутантного гена путем применения пневмотропных вирусов со встроенными в них генетическими конструкциями.

При проведении терапии необходимо учитывать наличие у пациентов панкреатической недостаточности. Хороший нутритивный статус – одна из основных целей в лечении детей с муковисцидозом. Поэтому необходима постоянная

ферментная терапия. Пациенты с хорошим физическим развитием имеют лучший прогноз. Они более активны, лучше переносят физические нагрузки, у них лучшие показатели функции внешнего дыхания и иммунитета. Эффективны (по нарастающей) панкреатин, мезим-форте, креон, локреаз. Препараты должны назначаться в кислотоустойчивых капсулах. Доза индивидуальна. Обычно начинают с 12000–18000 ед. липазы, повышают постепенно, исходя из характеристик стула, показателей веса ребенка. Передозировка приводит к раздражению слизистой кишечника, воспалению. В крайне редких случаях возможны поствоспалительные стенозы кишечника.

Хороший эффект оказывает назначение таурина, способствующего выведению желчных кислот, которые облегчают переваривание жиров.

2.5. ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ

Легочное сердце (*cor pulmonale*) (ЛС) – патологическое состояние, характеризующееся гиперфункцией миокарда правых отделов сердца вследствие легочной артериальной гипертензии, обусловленной патологией бронхолегочного аппарата, сосудов легких или торакодиафрагмальными нарушениями. ЛС проявляется признаками повышения работы правого желудочка сердца, его гипертрофией и (или) дилатацией, постепенным или быстрым формированием правожелудочковой СН. Согласно предупреждению Комитета экспертов ВОЗ (1961), к ЛС не относят гипертрофию и дилатацию правого желудочка при поражениях легких и легочной гипертензии, являющихся вторичными по отношению к первичной патологии левых отделов сердца или врожденным порокам сердца и крупных сосудов.

Эпидемиология ЛС как осложнения, маскируемого основным заболеванием или составляющего его обязательный компонент, достоверно не известна вследствие трудностей статистического учета. Во второй половине XX века доля ЛС в структуре всех органических поражений сердца в развитых странах значительно возросла в связи с нарастанием частоты хронических неспецифических заболеваний легких. Если в 20–30-е гг. она составляла не более 1%, то в 50–60-х гг. этот показатель увеличился, по разным данным, до 6–9%, причем у больных с сердечной недостаточностью ЛС как ее причина обнаруживалось в 30% случаев, т.е. примерно с такой же частотой, как клапанные пороки сердца, и лишь несколько реже, чем ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь вместе взятые. При хронических заболеваниях бронхолегочного аппарата и поражении сосудов легких ЛС наряду с дыхательной недостаточностью относится к основным причинам инвалидизации и смерти больных.

Этиология. Причинами ЛС являются заболевания, первично нарушающие прохождение воздуха в бронхах и альвеолах; первично влияющие на движения грудной клетки и первично поражающие легочные сосуды.

Основной причиной развития хронического ЛС (70–80% случаев) является хронический обструктивный бронхит.

Классификация. По *э т и о л о г и*: васкулярная (вследствие поражения легочных сосудов), бронхолегочная (при бронхиальной обструкции и поражениях паренхимы легких) и торакодиафрагмальная.

По течению: острое ЛС (возникает за несколько часов или дней), подострое ЛС (развивается за недели, месяцы) и хроническое ЛС (обычно осложняет многолетнее течение болезней органов дыхания с длительным существованием дыхательной недостаточности).

По степени компенсации: в зависимости от нарушений сердечной деятельности традиционно выделяют стадию компенсированного ЛС (проявляется только гипертрофией правого желудочка) и стадию декомпенсации ЛС (определяется со времени появления признаков правожелудочковой СН). Для хронического ЛС, ранняя диагностика которого особенно актуальна, предлагают различать три стадии. I стадия характеризуется проходящей легочной артериальной гипертензией и признаками напряженной деятельности правого желудочка, которые выявляются только инструментальными методами. Для II стадии характерны признаки гипертрофии правого желудочка сердца обычно на фоне устойчивой легочной АГ. III стадия соответствует декомпенсации ЛС – правожелудочковой СН, которая всегда сочетается со стабильной дыхательной недостаточностью, что в определенной мере оправдывает использование для характеристики данной стадии ЛС термина «легочно-сердечная недостаточность».

Патогенез. Гиперфункция правого желудочка, приводящая к его гипертрофии, во всех случаях ЛС обусловлена легочной АГ, на начальных этапах – и рефлекторным повышением СВ.

При васкулярной форме сопротивление кровотоку в артериях малого круга кровообращения возрастает преимущественно за счет органического сужения общего просвета легочных сосудов вследствие закупорки их эмболами (например, при тромбоэмболии), опухолевой или воспалительной инфильтрации стенок, облитерации их просвета (при системных васкулитах).

При бронхолегочной и торакодиафрагмальной формах ЛС сужение просвета легочных сосудов возможно за счет облитерации, микротромбоза и сдавления сосудов в зонах воспаления, склеротического или опухолевого процессов в легких. При легочных фиброзах, пикквикском синдроме, фиброзированных нерастяжимых сегментах легких ведущее значение имеют функциональные механизмы формирования легочной АГ, связанные с нарушениями механики дыхания, вентиляции альвеол и гипоксией.

Основные механизмы развития ЛС при ХОБЛ следующие.

1. Повышение внутригрудного, в т.ч. внутриальвеолярного, давления.
2. Рефлекторное сужение легочных артерий в ответ на снижение pO_2 в альвеолярном газе (рефлекс Эйлера – Лильестранда).
3. Повышение сердечного выброса, возникающее в ответ на гипоксию при любом типе дыхательной недостаточности, а при бронхиальной обструкции обусловленное прежде всего значительным повышением работы дыхательных мышц, на обеспечение которой при тяжелых степенях обструкции (например, при астматическом статусе) может расходоваться до 80% всего поглощаемого кислорода.
4. Рост сопротивления кровотоку за счет повышения вязкости крови вследствие компенсаторного эритроцитоза при гипоксии; этот механизм участвует в формировании легочной АГ при любом типе дыхательной недостаточности, проявляющейся выраженным цианозом.

Патологическая анатомия. Острое ЛС характеризуется резким расширением правого желудочка и истончением стенки; гипертрофия развиться не успевает.

В большом круге кровообращения определяется острое застойное полнокровие органов. При подостром и хроническом ЛС увеличивается масса миокарда правого желудочка сердца (развивается гипертрофия) и в той или иной степени возрастает объем правых отделов органа. Данный симптом имеет диагностическую ценность при наличии патологии органов дыхания или сосудов легких и в отсутствие первичных заболеваний сердца, приводящих к гипертрофии правого желудочка.

Микроскопически при хроническом ЛС определяются гипертрофия мышечных волокон, огрубение стромы, утолщение эндокарда, дистрофические изменения кардиомиоцитов, нарастающие в период декомпенсации легочного сердца.

Клинические проявления. Рассматривают синдромы основного заболевания, легочной артериальной гипертензии, гипертрофии и(или) дилатации правого желудочка, правожелудочковой СН.

В клинической картине *острого* и *подострого* легочного сердца ведущими являются симптомы быстрого прогрессирования недостаточности правого желудочка на фоне легочной АГ. Появляются одышка, диффузный цианоз, набухание шейных вен, одутловатость лица, патологические пульсации (прекордиальная и эпигастральная), расширение границ абсолютной и относительной сердечной тупости, тахикардия, эмбриокардия, акцент и расщепление II тона над легочной артерией, увеличение и болезненность печени. На ЭКГ появляется легочный зубец R и признаки перегрузки правого желудочка, например, симптом S_I-Q_{III}.

Клиническая картина *хронического легочного сердца* до наступления его декомпенсации обычно отнесается на второй план симптомами заболевания, являющегося его причиной, и поэтому для своевременной его диагностики необходим поиск симптомов легочной артериальной гипертензии и гипертрофии правых отделов сердца у угрожаемого контингента больных.

Симптомами легочной АГ являются определяемые аускультативно акцент и расщепление II тона на легочной артерии; рентгенологические признаки: а) выбухание ствола легочной артерии, б) усиление сосудистого рисунка корней легкого при относительно светлой периферии, в) усиление пульсации в центральных полях легких и ослабление ее в периферических отделах, г) увеличение диаметра правой нисходящей ветви легочной артерии.

Признаками гипертрофии правого желудочка являются прекардиальная и эпигастральная пульсации, расширение абсолютной и относительной сердечной тупости, усиление I тона над мечевидным отростком (при выраженной эмфиземе легких это усиление может не определяться) и рентгенологически определяемое расширение тени сердца вправо.

Осложнениями ЛС являются: 1) легочно-сердечная кома (вследствие гиперкапнической энцефалопатии); 2) кашлево-обморочный синдром (беттолепсия, греч., betto – кашлять, lepsis – хватание, приступ) – потеря сознания, сопровождающаяся судорогами, на высоте кашля, вследствие резкого ухудшения церебрального кровотока; 3) язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Диагностика. Острое ЛС следует предполагать даже при недостаточ-
но четких клинических проявлениях во всех случаях, когда имеются предпосыл-

ки к его развитию – ТЭЛА, клапанный пневмоторакс, затяжной астматический статус. Диагноз на догоспитальном этапе может быть подтвержден данными срочно произведенной ЭКГ, а в стационаре также рентгенологическим исследованием грудной клетки, которое позволяет уточнить как диагноз основного заболевания, так и признаки острой гипертензии малого круга кровообращения, а также расширение правых отделов сердца и путей оттока из правого желудочка.

ЭКГ диагностика острого ЛС при ТЭЛА основывается на характерных для него признаках перегрузки правых отделов сердца. В сравнении с исходной ЭКГ (до тромбоэмболии) электрическая ось сердца отклоняется вправо, переходная зона в грудных отведениях смещается влево (что соответствует повороту сердца вокруг продольной оси по часовой стрелке), часто появляются глубокие зубцы S_1 и Q_{III} (так называемый синдром S_1Q_{III}); увеличивается амплитуда зубцов R (или появляются зубцы R') в отведениях AV_R, V_{1,2}, и зубцов S в левых грудных отведениях; сегмент ST в отведении III часто смещается вверх, а в отведениях I и правых грудных – вниз от изолинии; зубец T в III отведении может стать отрицательным; зубец P в отведениях II и III становится высоким, иногда заостренным (так называемая P-pulmonale), возрастает амплитуда его положительной фазы в отведении V₁. При клапанном пневмотораксе и АС на формирование изменений ЭКГ существенно влияет анатомическое смещение сердца, которое при пневмотораксе обусловлено смещением средостения, а при АС – оттеснением сердца вниз вследствие острого вздутия легких (формируется так называемый S-тип ЭКГ).

Диагностика хронического ЛС: наличие признаков гипертрофии и гиперфункции правого желудочка, установление легочной АГ при исключении их связи с первичной патологией сердца. Названные признаки ЛС выявляют измерением фазы изометрического расслабления правого желудочка, скорости движения задней створки клапана легочного ствола, амплитуды систолической волны правого предсердия и др. Для этого применяют кинетокардиографию, реографию, эхокардиографию и другие неинвазивные методы исследования сердца.

Инструментальные методы, как прямые (катетеризация), так и косвенные (определение длительности фазы изометрического расслабления правого желудочка, реография, сонография) позволяют (косвенные – с определенной погрешностью) определять величину давления в легочной артерии. В норме систолическое давление в легочном стволе не превышает 30/12 мм рт.ст., а при заболеваниях, приводящих к развитию легочного сердца, оно может повышаться до (60...80)/(30...40) мм рт.ст., иногда и больше.

Амбулаторно диагноз хронического ЛС устанавливается при наличии ЭКГ или рентгенологических признаков ГПЖ. К ЭКГ-признакам ГПЖ относятся, в частности, отрицательные зубцы T в отведениях V₁-V₃ и изменения соотношения амплитуд зубцов R и S в грудных отведениях, отражающие, в основном, ротационные сдвиги. Начальные изменения ЭКГ характеризуются отклонением электрической оси сердца в полувертикальное, вертикальное положение или вправо, сдвигом переходной зоны влево и признаками отклонения верхушки сердца назад. По мере нарастания легочной артериальной гипертензии

постепенно увеличивается амплитуда зубца Р во II и III отведениях, изменяется их конфигурация вплоть до формирования типичных R-pulmonale. Изменения желудочковых комплексов при разных формах бронхолегочной патологии неоднородны. В зависимости от преимущественных изменений амплитуды зубцов R и S в грудных отведениях выделяют три типа изменений ЭКГ при гипертрофии правого желудочка: R-тип, характеризующийся высоким зубцом R в отведении V_1 ($R > S$). Без выраженного зубца S в левых грудных отведениях; RSR', проявляющийся наличием в отведении V_1 зубца R'; S-тип, при котором глубокий зубец S определяется в большинстве отведений ЭКГ, включая левые грудные, а в отведениях V_1-V_3 желудочковый комплекс может приобретать форму QS или зубец R имеет малую амплитуду. Прямыми признаками гипертрофии при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса являются зубец R в отведении V_1 более 7 мм или в сумме с зубцом S в отведении V_1 более 10,5 мм, желудочковый комплекс формы QR в отведении V_1 . В большинстве случаев относительно ранняя электрокардиографическая диагностика хронического ЛС, особенно при эмфиземе легких, основывается на косвенных признаках, но высокую достоверность она приобретает при сочетании их хотя бы с одним прямым признаком гипертрофии.

Рентгенологически хроническое ЛС выявляется чаще на фоне выраженной эмфиземы легких при исследовании в прямой и косых проекциях. Отмечают относительно небольшие размеры сердца, признаки гипертрофии путей оттока от правого желудочка: выбухание легочного конуса в прямой и правой косой проекциях; в выраженных случаях выступающая по левому контуру вторая дуга легочного конуса может имитировать «митральную» конфигурацию сердца. Имеет место расширение легочного ствола и его крупных ветвей, которое часто сочетается с сужением более мелких разветвлений (симптом «ампутации» корня) и обеднением периферического сосудистого рисунка легких.

Описанные изменения лучше видны на томограммах легких. В последующих стадиях развития ЛС рентгенологически определяется прогрессирующее увеличение правого желудочка за счет гипертрофии, а затем и дилатации. При значительном расширении правого желудочка он может оттеснять левый желудочек кзади и становиться краеобразующим как по правому, так и по левому контуру сердца. При рентгенокимографии отмечаются увеличение амплитуды сокращений и расширение зон пульсации правого желудочка и легочного ствола. В стадии декомпенсации сердца тень его расширяется вправо главным образом за счет дилатации правого предсердия; на рентгенокимограммах зона пульсации правого предсердия расширена, зубцы правого желудочка деформированы, амплитуда его пульсации снижена.

Дифференциальный диагноз с гипертрофией правого желудочка при первичной патологии сердца является непременным условием диагноза ЛС и обычно не труден. В редких случаях поздней диагностики хронического ЛС (в стадии декомпенсации с кардиомегалией) необходимо его дифференцировать с пороками сердца, дилатационной кардиомиопатией, кардиосклерозом в исходе ишемической болезни сердца. Клинически в пользу ЛС свидетельствует резко

выраженный цианоз, т.к. декомпенсация ЛС наступает обычно при высокой степени дыхательной недостаточности с уровнем гипоксемии, который практически никогда не наблюдается при первичной патологии сердца. Исключением являются веноартериальные шунты при врожденных дефектах перегородок сердца и патологических соустьях между аортой и легочным стволом. В этих случаях ингаляция больным 100% кислорода не приводит к уменьшению гипоксемии и цианоза, который при дыхательной недостаточности в тех же условиях резко уменьшается или исчезает. Тщательное рентгенологическое исследование и эхокардиография при всех вышеуказанных болезнях сердца позволяют выявить гипертрофию или дилатацию его левых отделов, при клапанных пороках на эхокардиограммах определяются изменения пораженных клапанов, а с помощью доплер-эхокардиографии могут быть установлены патологические потоки крови через дефекты перегородок. При остром ЛС трудности диагностики нередко связаны с недостаточно тщательной дифференциальной диагностикой с основным заболеванием. Так, резкая боль в груди при пневмотораксе или тромбоэмболии легочных артерий может быть расценена как стенокардия, а сочетание болей в груди с коллапсом при тромбоэмболии легочных артерий и появление на ЭКГ в III отведении глубокого зубца Q со смещением вверх сегмента ST и инверсией зубца T часто расцениваются как проявления инфаркта миокарда задней стенки; резкие боли в животе, связанные с быстрым растяжением капсулы печени при декомпенсации острого ЛС, иногда интерпретируются как печеночные колики или симптом острого аппендицита.

Течение острого ЛС зависит от характера основного заболевания, оно может быть как фатальным (массивная ТЭЛА), так и полностью обратимым (массивная пневмония, спонтанный пневмоторакс, астматический статус и т.д.); подострое и хроническое ЛС имеют тенденцию к прогрессированию.

Прогноз заболеваний, осложняющихся ЛС, всегда серьезный. ТЭЛА представляет непосредственную угрозу жизни больного, но если она не завершается смертельным исходом, то большинство признаков острого ЛС регрессирует, как правило, в течение первой недели, а при эффективном лечении и в случаях поражения артерий не крупного калибра – в течение первых двух суток. Аналогична динамика острого ЛС при пневмотораксе, астматическом статусе. В случае подострого ЛС прогноз плохой как для трудоспособности больного (она резко ограничивается практически сразу), так и для жизни в ближайшие месяцы или 3–5 лет, что связано с неизлечимостью и прогрессирующим характером основных заболеваний (лимфогенный карциноматоз легких, первичная легочная артериальная гипертензия, прогрессирующий фиброзирующий альвеолит и др.). Развитие хронического ЛС при хронических неспецифических заболеваниях легких носит прогрессирующий характер и ухудшает их прогноз. В редких случаях назначение тяжелым больным для постоянного применения глюкокортикоидов дает столь выраженное снижение степени дыхательной недостаточности и легочной АГ, что гиперфункция правого желудочка сердца резко снижается и в течение многих лет легочное сердце не прогрессирует.

Лечение и профилактика. Больные с *острым* ЛС подлежат экстренной госпитализации, т.к. эффективное лечение, предотвращающее смертельный исход, возможно только в стационаре и должно начинаться как можно раньше. На месте и в процессе транспортировки больному необходимо создать максимальный двигательный покой, по возможности обеспечить ингаляцию кислорода и оказать первую помощь по основному заболеванию (см. «Бронхиальная астма», «Пневмоторакс», «ТЭЛА»), например, при ТЭЛА ввести гепарин. Целесообразна госпитализация больных в многопрофильную больницу, где при необходимости может быть произведено срочное оперативное вмешательство, например, в случае тромбоэмболии легочного ствола или его крупных ветвей (эмболэктомия) или в связи с клапанным пневмотораксом. При астматическом статусе больных направляют в отделение реанимации или палаты интенсивной терапии пульмонологического отделения.

Лечение и вторичная профилактика *подострого* и *хронического* ЛС совпадают в аспектах этиологической и патогенетической терапии, т.е. направленной главным образом на основное заболевание и механизмы развития легочной артериальной гипертензии. Все больные с подострым и хроническим ЛС подлежат диспансеризации по основному заболеванию и должны постоянно наблюдаться участковым терапевтом, который назначает, контролирует и изменяет терапию, проводимую больному практически постоянно. Особое внимание уделяют ограничению физической нагрузки, т.к. каждое физическое усилие больного с ЛС сопровождается не только дополнительным дефицитом обеспечения сердца кислородом, но и дополнительной гиперфункцией миокарда вследствие возрастания гипертензии в малом круге кровообращения.

Этиологическая терапия ЛС зависит от основного заболевания. При бронхолегочной инфекции – антибактериальные препараты; при бронхообструктивных процессах – бронхоспазмолитические средства (метилксантины, холинолитики, β_2 -адреномиметики); при ТЭЛА – антикоагулянты, фибринолитические препараты; при торакодиафрагмальном варианте ЛС существенную помощь может оказать только вспомогательная искусственная вентиляция легких.

Патогенетическая терапия занимает центральное место в комплексном лечении больных с подострым и хроническим ЛС. Она направлена на снижение легочной АГ: периферические вазодилататоры – нитраты, апрессин, БКК, β_2 -адреномиметики (сальметер 25 мкг/доза), ингибиторы АПФ (энам 2,5–5–10 мг); при обратимости ЛАГ эффективны малопоточная и гипербарическая оксигенация; при выраженном эритроцитозе снижение ЛАГ достигается повторными кровопусканиями по 200–300 мл, применением антиагрегантных препаратов. Следует помнить, что применение бронхолитиков из класса β_2 -адреномиметиков при ЛС, особенно декомпенсированном, должно строго контролироваться, т.к. вызываемое ими повышение потребности миокарда в кислороде не всегда обеспечивается соответствующим снижением гипоксемии (при недостаточном улучшении вентиляции альвеол) и усугубляет прогрессирование гипоксической миокардиодистрофии. Это относится и к препаратам группы теofilлина, в т.ч. пролонгированного действия (теопек), хотя они имеют некоторые преимуще-

ства, непосредственно снижая давление в малом круге кровообращения. Индивидуальный выбор бронхолитического средства для больного с ЛС затруднен в связи с необходимостью ориентации не только на наибольший бронхолитический эффект, но и на способ введения (ингаляционный, внутрь), дозу и частоту применения, которые должны быть подобраны таким образом, чтобы не возростала частота сердечных сокращений.

При тяжелой бронхиальной обструкции смешанного патогенеза (воспаление, аллергический отек слизистой оболочки бронхов, перибронхиальный пневмосклероз) бронхолитические средства часто подобрать не удается. Поэтому декомпенсированное ЛС у больных с бронхиальной обструкцией является одним из ведущих показаний к постоянному применению больным преднизолона или других глюкокортикоидов, если последние улучшают бронхиальную проходимость.

Симптоматическая терапия (на фоне этиологического и патогенетического лечения) необходима при декомпенсации ЛС В зависимости от степени недостаточности кровообращения больному назначают домашний, полупостельный или постельный режим. Показана диета, обогащенная белками, легко усваиваемыми жирами и витаминами (особенно А, В, С); ограничивают употребление поваренной соли, исключают продукты, вызывающие у больного метеоризм. Как и при СН другого происхождения, применяют фенигидин, нитраты и другие вазодилататоры, мочегонные средства и СГ, но тактика использования последних при ЛС отличается рядом существенных особенностей в связи с гипоксией миокарда, обусловленной дыхательной недостаточностью. Терапевтический эффект гликозидов не может реализоваться в условиях дефицита окислительного фосфорилирования, связанного с гипоксией, а вероятность токсического их действия на миокард при этом существенно повышается прежде всего из-за снижения содержания в кардиомиоцитах калия (гипокалигемия всегда сопутствует гипоксическому повреждению клеток). Поэтому при назначении сердечных гликозидов больным с ЛС учитывают высокую опасность дигиталисной интоксикации не только в период насыщения, но и при постоянном применении уже подобранной поддерживающей дозы, которая может стать токсической в случае обострения дыхательной недостаточности и возрастания в связи с этим степени гипоксии миокарда.

Основные особенности использования гликозидов состоят в следующем:

1) предпочтение отдают препарату, который имеет больший коэффициент суточной элиминации (для в/в введения – коргликон, для постоянного приема внутрь – дигоксин);

2) для случаев первого применения препарата начальная доза коргликона не превышает 0,6 мл 0,06% раствора, строфантин К – 0,25 мл 0,05% раствора; суточная доза в первые дни приема для дигоксина не превышает 0,75 мг, для изоланида – 1,25 мг;

3) начальную дигитализацию в период резко выраженного обострения дыхательной недостаточности проводят только на фоне кислородной терапии и только путем капельного в/в введения коргликона или строфантина; переход на применение внутрь изоланида или дигоксина и определение их поддерживающей дозы

осуществляют только после стабилизации дыхательной недостаточности на уровне, обычном для фазы ремиссии болезни у данного больного;

4) одновременное с коргликоном или строфантином введение β_2 -адреномиметиков, эуфиллина, кофеина, а также растворов препаратов кальция недопустимо;

5) для постоянного применения в амбулаторных условиях рекомендуют только 2/3 суточной поддерживающей дозы гликозида;

6) терапия СГ проводится на фоне использования препаратов калия (или калийсберегающих диуретиков).

Когда лечение гликозидами чрезвычайно затруднено или невозможно и соответственно возрастает роль мочегонных средств. Выбор при дыхательной недостаточности оптимального мочегонного препарата по отклонениям pH, содержанию CO_2 и электролитов в крови возможен только в условиях стационара. При применении мочегонных средств в условиях поликлиники исходят из опасности для больного с ЛС повышенных потерь с мочой калия и учитывают возможность декомпенсации дыхательного ацидоза при использовании диакарба больными с гиперкапнией. Обычно назначают либо калийсберегающие мочегонные средства, либо фуросемид в сочетании со спиронолактоном, подбирая дозу и частоту применения по диурезу или, что лучше, по изменению массы тела больного, для чего пациенту рекомендуют приобрести напольные весы. Кровопускания (300–400 мл крови) при лечении больного дома показаны только при тяжелой степени сердечной недостаточности с высокой венозной гипертензией и наличии полицитемии (не чаще 1 раза за 2 нед.). К основным клиническим признакам, которые позволяют прогнозировать лечебный эффект кровопусканий, относится набухание шейных вен, сохраняющееся на входе в положение больного сидя в сочетании с красным (фиолетовым) оттенком цианоза лица.

Первичная профилактика ЛС состоит в предупреждении и эффективном лечении болезней, при которых оно развивается.

2.6. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одно из тяжелейших и катастрофически протекающих острых сосудистых заболеваний, сопровождающихся высокой летальностью. ТЭЛА – закупорка артериального русла легкого тромбом, образовавшимся в венозной системе большого круга кровообращения, в правом предсердии или в правом желудочке сердца. По МКБ-10–I26–I28 Легочная эмболия: инфаркт, тромбоэмболия.

Эпидемиология. Отечественные статистические сведения по ТЭЛА отсутствуют. В США она ежегодно диагностируется у 630000 больных, из которых умирают 200000; среди причин летальности она занимает 3-е место. Даже массивное эмболическое поражение легочных артерий прижизненно не диагностируется у 40–70% пациентов.

Этиология. Причиной ТЭЛА является отрыв венозного тромба и закупорка им части или всего русла легочной артерии. В большинстве случаев источник эмболии находится в бассейне нижней полой вены или в венах нижних конечностей и таза,

реже – в правых камерах сердца и венах верхних конечностей. Иногда к тромбоэмболии может приводить тромбоз правого предсердия, который развивается на фоне мерцательной аритмии и дилатационной кардиомиопатии. Эмболизация легочного сосудистого русла возможна также при эндокардите трехстворчатого клапана и эндокардиальной электрокардиостимуляции, осложненной тромбозом правых отделов сердца [11].

Патогенез. Условия, способствующие возникновению флелотромбозов, возникают при СН, травмах (в том числе операционных), онкологических, гнойно-септических, неврологических и других заболеваниях, особенно в условиях постельного режима. Обычно ТЭЛА возникает при флотирующих (плавающих) тромбах, которые свободно располагаются в просвете сосуда и имеют единственную точку фиксации в своем дистальном отделе. Поток крови такой тромб легко может быть смыт и принесен в малый круг кровообращения. Окклюзивное тромботическое поражение, при котором тромбы плотно спаяны со стенкой вены на значительном протяжении, не осложняется эмболией. Принципиально тромбоз любой локализации может обусловить тромбоэмболию, между тем источником массивной ТЭЛА, под которой понимают эмболическое поражение легочного ствола и/или главных легочных артерий, в 65% случаев является тромбоз илеокавально-го сегмента, в 35% – подколенно-бедренного.

Изменения паренхимы легких в зоне поражения могут проявляться простой переходящей ишемией при быстром восстановлении кровотока. При более массивной или длительной окклюзии может развиться геморрагический инфаркт легкого с последующей асептической воспалительной реакцией («инфаркт-пневмония»). Плевральная реакция на ТЭЛА может быть в виде фибринозного плеврита, геморрагического плеврита или образования трансудативного плеврального выпота.

Легочно-артериальная окклюзия частично или полностью блокирует кровоток в малом круге, вызывает генерализованный спазм сосудов малого круга и бронхоспазм. В результате развивается острая ЛАГ, перегрузка правых отделов сердца, аритмии. Резкое ухудшение вентиляции и перфузии легких приводит к шунтированию справа налево недостаточно оксигенированной крови. Резкое падение СВ и гипоксемия в сочетании с вазоспастическими реакциями приводят к ишемии миокарда, головного мозга, почек и других органов. Причиной смерти при массивной острой ТЭЛА может быть ФЖ, развивающаяся вследствие острой перегрузки правого желудочка и ишемии миокарда.

При рецидивирующей ТЭЛА развивается хроническое васкулярное ЛС.

Клинические проявления разнообразны, могут быть представлены различными сочетаниями симптомов из следующих пяти синдромов: легочно-плеврального, кардиального, абдоминального, церебрального и почечного.

Легочно-плевральный синдром проявляется бронхоспазмом, одышкой, кашлем, кровохарканьем, шумом трения плевры, симптомами плеврального выпота, изменениями на рентгенограмме легких.

Кардиальный синдром включает загрудинные боли, тахикардию, артериальную гипотензию, повышение ЦВД, набухание шейных вен, цианоз, акцент II тона и шумы (систолический и диастолический) над легочной артерией, шум трения перикарда, изменения ЭКГ. Ортопноэ не характерно, и пациенты обычно остаются в горизонтальном положении.

Абдоминальный синдром (боли в правом верхнем квадранте живота) обусловлен раздражением правого купола диафрагмы при реактивном плеврите и(или) растяжением капсулы печени, развивающимся при острой правожелудочковой недостаточности.

Церебральный (потеря сознания, судороги, парезы) и почечный (анурия) синдромы являются проявлением ишемии и гипоксии органов.

По степени убывания частоты возникновения, основные симптомы ТЭЛА расположены в следующей последовательности: 1) тахикардия; 2) боли в груди; 3) одышка; 4) кровохарканье; 5) повышение температуры тела; 6) влажные хрипы; 7) цианоз; 8) кашель; 9) шум трения плевры; 10) коллапс.

Диагностика. При обследовании больного с подозрением на ТЭЛА врач должен решить следующие задачи: 1. Подтвердить наличие легочной эмболии, поскольку методы лечения этого заболевания достаточно агрессивны и не должны применяться без строгих объективных оснований. 2. Оценить объем эмболического поражения легочного сосудистого русла и выраженность гемодинамических расстройств в малом и большом кругах кровообращения. 3. Определить локализацию тромбоемболов, особенно если речь идет о возможном хирургическом вмешательстве. 4. Установить источник эмболизации, что чрезвычайно важно для выбора метода предотвращения рецидива эмболии.

Лабораторные методы диагностики позволяют выявлять наличие сидерофагов в мокроте, в крови – умеренную гиперкоагуляцию.

– На ЭКГ при массивной ТЭЛА можно увидеть признаки острого ЛС: синдром Me Ginn-White ($S_1 Q_3 T_3$), смещение переходной зоны (глубокий S_{V_5-6} в сочетании с отрицательными T_{V_1-4}), обусловленное повышением уровня давления в малом круге кровообращения свыше 50 мм рт.ст. Трудности трактовки ЭКГ-изменений возникают у пациентов пожилого возраста с органическими поражениями коронарных артерий. Вместе с тем, отсутствие ЭКГ-проявлений не исключает наличие ТЭЛА. На рентгенограммах органов грудной клетки могут появиться расширение корня легкого, признаки диффузной или локальной олигемии и высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, а также инфаркт легкого, плевральный выпот, базальные ателектазы, расширение тени сердца.

– Обзорная рентгенография грудной клетки позволяет исключить другую, нежели эмболия, патологию легких, сходную с ней по симптоматике. Дилатация правых отделов сердца с расширением путей венозного притока, высокое стояние диафрагмы на стороне окклюзии и обеднение легочного сосудистого рисунка указывают на массивный характер эмболического поражения. У трети больных рентгенографические признаки эмболии вообще отсутствуют. Классическая треугольная тень легочного инфаркта выявляется крайне редко (менее 2%), гораздо чаще она обладает большим полиморфизмом.

– Более информативны ультразвуковые и радионуклидные методы исследования. Эхокардиография позволяет обнаружить возникновение острого ЛС, исключить патологию клапанного аппарата и миокарда левого желудочка. С ее помощью можно определить выраженность гипертензии малого круга кровооб-

ращения, оценить структурное и функциональное состояние правого желудочка, обнаружить тромбоз эмболы в полостях сердца и в главных легочных артериях, визуализировать открытое овальное окно, которое может влиять на выраженность гемодинамических расстройств и являться причиной парадоксальной эмболии. Вместе с тем отрицательный результат эхокардиографии ни в коей мере не исключает диагноза легочной эмболии.

– Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей дает возможность обнаружить источник эмболизации. При этом удается получить исчерпывающую информацию о локализации, протяженности и характере тромботической окклюзии, наличии или отсутствии угрозы повторной эмболии. Трудности возникают при визуализации илеокавального сегмента, которой может препятствовать кишечный газ.

– Перфузионное сканирование легких, выполняемое после в/в введения макрофер альбумина, меченных $^{99\text{Tc}}$, признается наиболее адекватным методом скрининга ТЭЛА. При стабильном состоянии пациента именно этот метод должен идти впереди остальных инструментальных исследований. Отсутствие нарушений легочного кровотока на сцинтиграммах, выполненных как минимум в двух проекциях (передней и задней), полностью исключает диагноз тромбоэмболии.

Наличие дефектов перфузии трактуется неоднозначно. Высоковероятным критерием эмболии является сегментарное отсутствие кровотока в легких, не сопровождающееся изменениями на обзорной рентгенограмме грудной клетки. Если нет строгой сегментарности и множественности перфузионных дефектов на сцинтиграммах, диагноз ТЭЛА маловероятен (нарушения могут быть обусловлены бактериальной пневмонией, ателектазом, опухолью, туберкулезом и другими причинами), но не исключен, что требует ангиографической верификации.

Комплексное рентгеноконтрастное исследование, включающее зондирование правых отделов сердца, ангиопульмонографию и ретроградную илеокаваграфию, остается «золотым стандартом» и позволяет однозначно решить все диагностические проблемы при подозрении на ТЭЛА. Ангиография абсолютно показана во всех случаях, когда не исключается массивное эмболическое поражение сосудов легких (в том числе при сомнительных данных сканирования) и решается вопрос о выборе метода лечения. Выполнять рентгеноконтрастное исследование, если позволяет состояние больного, лучше на заключительном этапе диагностики, после тщательного анализа информации, полученной с помощью неинвазивных методов. Если действия врача лимитированы во времени ухудшающейся клинической и гемодинамической ситуацией, следует сразу же прибегнуть к наиболее достоверной ангиографической диагностике. К сожалению, выполнение экстренной ангиографии пока что возможно лишь в специализированных центрах сосудистой хирургии.

Течение острое, с внезапным появлением симптомов, и всегда, даже при быстром их исчезновении в случае благоприятного исхода, угрожающее летальной тромбоэмболией. Часто встречается рецидивирующее течение.

Прогноз всегда серьезный.

Лечение. Главное – предотвращение гибели пациента в острой стадии заболевания и развития хронического легочного сердца в отдаленном периоде. В задачи лечения входят: 1) нормализация гемодинамики; 2) восстановление проходимости легочных артерий; 3) предотвращение рецидива заболевания.

Лечение острой ТЭЛА условно может быть разделено на три этапа.

I этап. При первом подозрении на ТЭЛА нужно немедленно ввести в/в 10–15 тыс. ЕД гепарина, и лишь после этого приступать к более детальному обследованию. Исключением из этого правила могут быть только случаи, когда имеется или подозревается наружное или внутреннее кровотечение. По показаниям назначают седативные препараты, кислород, анальгетики, после чего приступают к более детальному обследованию и лечению.

Целесообразно широкое использование низкомолекулярных гепаринов (дальтепарин натрий, надропарин натрий, эноксипарин натрий), которые в сравнении с обычным нефракционированным гепарином легче дозируются, реже дают геморрагические осложнения, меньше влияют на функцию тромбоцитов. Они обладают более продолжительным действием и высокой биодоступностью при подкожном введении, поэтому низкомолекулярные гепарины в лечебных целях вводят 2 раза в сутки под кожу живота. Их использование не требует частого лабораторного контроля состояния системы гемостаза. Длительность гепаринотерапии 5–10 дней. Перед снижением дозы гепарина назначают непрямые антикоагулянты, которые, после подбора адекватной дозы, больной должен принимать не менее 6 мес для предотвращения рецидива флеботромбоза и ТЭЛА.

II этап. При подтверждении диагноза назначают фибринолитические средства (в/в капельное введение стрептокиназы или ее производных по 100 000 ЕД/ч), вазоактивные препараты (верапамил – 2–4 мл 0,25% раствора в/в капельно для снижения давления в легочной артерии), антиацидотическая терапия (100–200 мл 3–5% раствора натрия гидрокарбоната в/в капельно), при развитии астматического синдрома – 10 мл 2,4% раствора эуфиллина и 3–4 мл 3% раствора преднизолона в/в. Продолжают введение гепарина по 5–10 тыс. ЕД 4 раза в сутки, под контролем за временем свертывания крови.

Использование тромболитиков при периферической локализации эмболической окклюзии в большинстве случаев не оправдано по соотношению риск/польза. Величина легочного АД у них не приближается к опасному уровню, благоприятный исход обычно не вызывает сомнений. В то же время риск геморрагических и аллергических осложнений чрезвычайно велик, а стоимость тромболитических препаратов достаточно высока. При массивной ТЭЛА в большинстве клинических ситуаций тромболитическая терапия показана. Она абсолютно необходима больным с тяжелыми нарушениями перфузии легких, сопровождающимися значительной гипертензией в системе легочной циркуляции (более 50 мм рт.ст.). Тромболитическая терапия оправдана и в тех случаях, когда объем поражения сравнительно невелик, но легочная гипертензия выражена. Такое несоответствие может быть обусловлено предшествующей сердечно-легочной патологией и возрастными особенностями, что

приводит к ограничению адаптационных возможностей организма. В клинической практике чаще всего используют препараты стрептокиназы, несмотря на частое возникновение тяжелых аллергических реакций. Ее назначают в дозе 100 000 ЕД в 1 ч. Продолжительность лечебного тромболитического действия обычно составляет 2–3 сут. Под влиянием стрептокиназы происходит достоверное ускорение процесса восстановления легочного кровотока, что уменьшает время опасной гемодинамической перегрузки правого желудочка. Вместе с тем в настоящее время отсутствуют строгие доказательства снижения летальности у больных с массивной ТЭЛА при проведении тромболитической терапии, хотя ряд наших наблюдений свидетельствует о жизнеспасающем действии активаторов эндогенного фибринолиза. Урокиназа лишена антигенных свойств, но применяется нечасто из-за высокой стоимости. Большие надежды клиницисты возлагали на использование тканевого активатора плазминогена, полученного с помощью методов генной инженерии (альтеплаза). Полагали, что эти препараты смогут лизировать тромбы даже с явлениями организации без риска геморрагических осложнений, достаточно частых при терапии стрептокиназой. К сожалению, ожидания в полной мере не оправдались. Указанным препаратам свойственно достаточно узкое «терапевтическое окно». Рекомендуемые дозы часто бывают недостаточно эффективны, но их увеличение чревато значительным возрастанием числа геморрагических осложнений.

III этап. При отсутствии эффекта от I и II этапов ставят вопрос об эмболэктомии (не позднее 2 ч от начала заболевания) – при острой ТЭЛА, перевязке магистральной вены или установке в нижней полой вене «зонтичного» фильтра – при ее рецидивирующей форме.

Прогрессирующее ухудшение состояния больных с массивной ТЭЛА также может потребовать экстренного хирургического вмешательства. Эмболэктомия показана больным с тромбоэмболией легочного ствола или обеих главных его ветвей при крайне тяжелой степени нарушения перфузии легких, сопровождающейся резко выраженными гемодинамическими расстройствами. К таковым относят стойкую системную гипотензию, рефрактерную к введению вазопрессоров, или уровень систолического давления в правом желудочке выше 60 мм рт.ст. при высоких цифрах конечного диастолического давления. В таких условиях у пациента очень мало шансов выжить даже при проведении тромболитической терапии. Риск операции оправдан в первую очередь у лиц молодого возраста.

В настоящее время используются три различные методики эмболэктомии из легочных артерий. Эмболэктомия в условиях временной окклюзии полых вен не требует сложного технического обеспечения, и ее может в случае экстренной необходимости успешно выполнить опытный хирург общего профиля. Одним из наиболее опасных этапов подобного вмешательства является вводный наркоз, когда может наступить брадикардия, гипотензия и асистолия. Усугубление гемодинамических расстройств связано с тем, что резко дилатированные правые отделы сердца чрезвычайно чувствительны к

значительным колебаниям внутривенного давления, которые возникают во время искусственной вентиляции легких. Все манипуляции по удалению эмболов после пережатия полых вен должны продолжаться не более 3 мин, так как этот интервал является критическим для больных, операцию которым проводят в условиях тяжелой исходной гипоксии. К сожалению, подобная операция сопровождается очень высокой летальностью (до 90%).

Оптимальным является выполнение эмболэктомии в условиях искусственного кровообращения с использованием чрезстернального доступа. Вспомогательную веноартериальную перфузию следует начать на первом этапе оперативного вмешательства (до вводного наркоза!) путем канюляции бедренных сосудов. Искусственное кровообращение позволяет в значительной степени обезопасить проведение эмболэктомии у больных с тяжелейшими гемодинамическими расстройствами. Все же летальность после подобных вмешательств достигает 50%. Если помнить о том, что каждому второму из безнадежных больных удастся сохранить жизнь, такой результат нельзя назвать неудовлетворительным. По относительным показаниям при одностороннем поражении возможно проведение хирургической дезобструкции сосудистого русла из бокового торакального доступа, в условиях пережатия соответствующей легочной артерии.

Профилактика. Первичная профилактика ТЭЛА – комплекс мер по предотвращению венозного тромбоза в системе нижней полой вены. Неспецифические (физические) меры применимы у всех без исключения стационарных больных. Они заключаются в эластической компрессии нижних конечностей, сокращении продолжительности постельного режима, максимально ранней активизации пациентов. У лиц, вынужденных длительное время пребывать в постели, целесообразно использование простейших тренажеров, имитирующих ходьбу, лечебной гимнастики, а также прерывистой пневмокомпрессии нижних конечностей. Подобной профилактикой должны заниматься врачи всех специальностей.

Профилактическое применение эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз в сутки у больных с высоким риском послеоперационного венозного тромбоза в 2 раза эффективнее нефракционированного гепарина. Можно также использовать полиглюкин или реополиглюкин по 400 мл в/в инфузионно 1 раз в сутки. Меньшим профилактическим эффектом обладают антиагреганты (дипиридамол по 0,025–0,05 г 3 раза в день, ацетилсалициловая кислота по 0,025 г 1–2 раза в день) и препараты, стимулирующие фибринолиз (никотиновая кислота по 0,05–0,1 г 3 раза в день, и ее производные)

Вторичная профилактика ТЭЛА осуществляется при развившемся флелотромбозе или легочной эмболии. Она является неотъемлемым компонентом лечения ТЭЛА, так как часто больные погибают от рецидива заболевания. С этой целью назначают прямые антикоагулянты в лечебных дозах. Однако они лишь препятствуют распространению тромбоза и не в силах предотвратить отрыв уже сформировавшегося флотирующего тромба. В таких случаях приходится прибегать к хирургическим способам профилактики ТЭЛА.

Оптимальным методом является непрягая трансвенозная имплантация кавафильтров различной конструкции непосредственно ниже устьев почечных вен.

В зависимости от клинической ситуации с этой же целью возможно выполнение аппликации нижней полой вены механическим швом, тромбэктомии, перевязки магистральных вен. Подобные операции при условии адекватной диагностики осуществимы в условиях общехирургических стационаров.

2.7. ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Первичная легочная гипертензия (болезнь Айерсы, ПЛГ) является заболеванием неизвестной природы, при котором среднее давление в легочной артерии в покое превышает 25 мм рт.ст., а во время физической нагрузки более 30 мм рт.ст., при этом давление заклинивания в легочной артерии остается в норме [55].

Описан синдром Айерсы – легочная гипертензия, которая может развиваться при любом заболевании, приводящем к развитию хронического легочного сердца: ХОБ с выраженным пневмофиброзом, рецидивирующей ТЭЛА, первичной легочной гипертензии, легочных васкулитах, распространенных бронхоэктазах, кистозной гипоплазии легких и т. д.

Эпидемиология. ПЛГ является редким заболеванием (1 случай на 2 млн в год), которым чаще страдают женщины молодого возраста, хотя оно может наблюдаться у мужчин, детей и у пожилых.

Этиология ПЛГ неизвестна. Обсуждаются вопросы этиологической роли нарушений гормонального баланса, генетических дефектов, нарушений метаболизма серотонина и других факторов. Описаны единичные семейные случаи заболевания (примерно 6%). Вертикальная передача в некоторых семьях указывает на действие одного доминантного гена. Изучается роль локуса 27-с хромосомы 2q31-q32 в трансмиссии семейной формы ПЛГ.

Патогенез. Причиной повышенного давления в легочной артерии становятся изменения мелких сосудов легких, что приводит к повышению сопротивления кровотоку в этих сосудах. Последнее, в свою очередь, ведет к повышению нагрузки на правый желудочек с его последующей гипертрофией, дилатацией и в конечном итоге – к развитию СН. Высокая легочная АГ, обычно равная АД в большом круге кровообращения, сопровождается атеросклеротическими и фиброзными изменениям ветвей легочной артерии, избыточным образованием артериовенозных шунтов и склерозированием альвеолокапиллярных мембран. Расстройства кровообращения в малом круге значительно превышают выраженность нарушений функции внешнего дыхания. Вследствие выраженной гипоксемии и гиперкапнии развивается компенсаторный эритроцитоз. Обнаружены нарушения в системе гемостаза, которые приводят к тромбозу. Наследственные нарушения тромбообразования, например, дефицит антитромбина III или кофактора гепарина II, могут также предопределять возникновение семейных случаев ПЛГ. Нарушение реологических свойств и агрегатного состояния крови приводят к ухудшению внутриорганной микроциркуляции, тканевой гипоксии, последствием чего имеют место расстройства центральной и периферической гемодинамики. Вследствие этого происходит прогрессирование признаков легочно-сердечной не-

достаточности, увеличение количества осложнений, с частым развитием ДВС-синдрома.

Морфологические изменения. При ПЛГ описаны гипертрофия меди, концентрический фиброз интимы, некротизирующий артериит, плексиформные, тромботические и веноокклюзионные изменения. Данная патология не специфична для ПЛГ, так как может наблюдаться и при многих формах вторичной легочной гипертензии. Часто перечисленным изменениям сопутствуют гипертрофия и гиперплазия гладких мышц легочных артерий, что также вносит существенный вклад в повышение легочного сосудистого сопротивления. Возможна легочная микротромбоземболия.

Клинические проявления. Ведущей жалобой пациентов является одышка в покое, нарастающая при малейшей физической нагрузке. Резкая слабость и головокружения являются следствием гипоксемической энцефалопатии. Характерны неинтенсивные, но часто довольно упорные боли за грудиной и слева от нее, связанные с перерастяжением легочной артерии или относительной недостаточностью кровоснабжения гипертрофированного миокарда. Выраженность кашля и характер отделяемой мокроты зависят от основного заболевания, их может не быть при первично сосудистом поражении.

Возможны загрудинные ангинозноподобные боли, также чаще всего связанные с физической нагрузкой, изредка – кровохарканье. Появление синкопальных состояний считается неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о снижении церебрального кровотока.

При объективном исследовании определяется резчайший («чугунный») цианоз, расширение относительной сердечной тупости вправо, резко усиленный (сотрясающий) сердечный толчок. Над легочной артерией выслушивается акцент II тона, возможно появление диастолического и(или) систолического шума. Правожелудочковая СН проявляется набуханием шейных вен, увеличением печени, положительным симптомом Пleshа, отеками.

Диагноз ПЛГ ставится методом исключения. Болеют чаще молодые женщины, типичные жалобы – одышка, утомляемость, приступы сердцебиения, иногда обмороки. Обследование включает рентгенографию грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, пробу с физической нагрузкой, ЭхоКГ, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию, катетеризацию легочной артерии. В ряде случаев показана ангиопульмонография. Характерно сочетание резко выраженного цианоза, не соответствующего относительно умеренным изменениям показателей функции внешнего дыхания, одышки, полицитемии, легочной АГ и гипертрофии правых отделов сердца.

– Исследование крови: эритроцитоз, повышение гематокритного числа, гипоксемия и гиперкапния.

– ЭКГ: признаки гипертрофии правого предсердия, а также правого желудочка с его систолической перегрузкой. Существуют положительные корреляции между амплитудой зубца R в отведении V_1 , соотношением R/S в V_1 и уровнем систолического давления в ЛА. Амплитуда R в V_1 больше, чем 1,2 MV, соответствует систолическому давлению в ЛА, превышающему 90 мм рт.ст. с чувствительностью 94 и специфичностью 47 %.

– Рентгенологическое исследование: усиленная пульсация легочного ствола и крупных ветвей легочной артерии, взбухание легочного ствола, увеличение диаметра крупных ветвей легочной артерии, обеднение или отсутствие легочного рисунка в периферических отделах легочных полей. Признаков венозного застоя в легких нет.

При зондировании сердца для ПЛГ характерно высокое систолическое и диастолическое давление в легочной артерии и правом желудочке при нормальном «легочно-капиллярном» давлении. Большинство исследователей определяют при ПЛГ очень высокие цифры давления в легочной гипертензией (более 75 мм рт.ст.), которые не встречаются при иных заболеваниях, сопровождающихся вторичной легочной артерии. Для постановки диагноза ПЛГ необходимо исключить вторичные причины легочной гипертензии, такие как тромбоэмболическая болезнь, врожденные пороки сердца, паренхиматозные заболевания легких, синдромы нарушения дыхания во время сна, системные заболевания соединительной ткани, легочные васкулиты, применение различных препаратов и субстанций (анорексигенные препараты, L-триптофан, токсическое рапсовое масло, кокаин), ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия (см. рис.6).

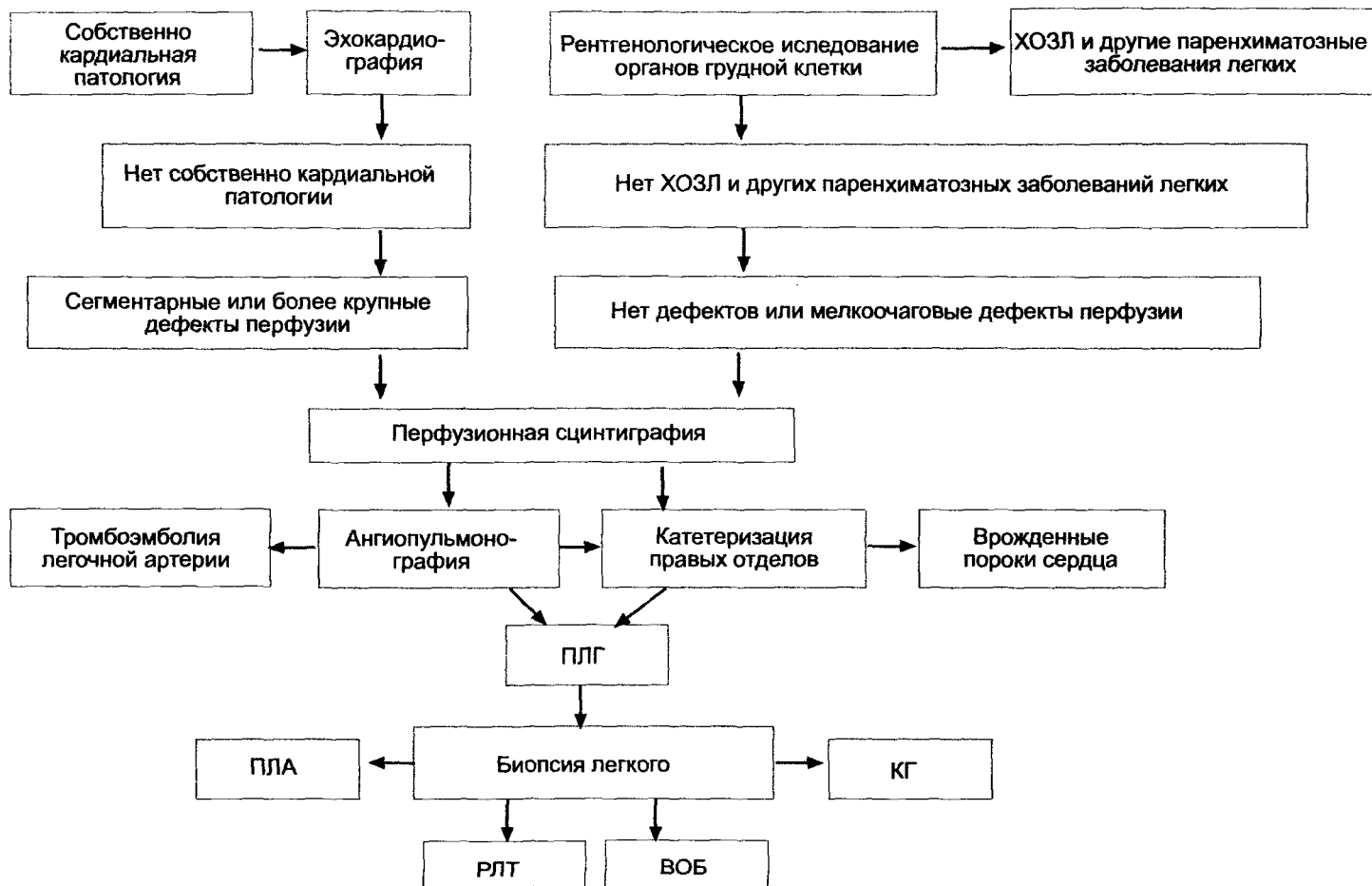
Течение прогрессирующее.

Прогноз при болезни Айерсы неблагоприятный.

Лечение. Выбор лекарственных препаратов, доступных для терапии ПЛГ, в настоящее время довольно ограничен [55]. Системные вазодилататоры, такие как БКК, могут приводить к снижению АД в легочной артерии и улучшению функции правого желудочка. У больных, «отвечающих» на прием БКК снижением легочного давления, прогноз значительно лучше, чем у больных, не реагирующих на данный класс препаратов. При ПЛГ используются очень высокие дозы БКК: 40–180 мг нифедипина или 120–360 мг дилтиазема. К сожалению, лишь 20–30% больных имеют положительный ответ на вазодилататоры. Серьезным препятствием для подбора эффективной дозы БКК при ПЛГ является развитие значительных побочных эффектов: системной гипотензии и тахикардии. При отсутствии эффекта необходим подбор других препаратов.

Одним из наиболее мощных и эффективных лекарственных средств для терапии больных ПЛГ является простаглицлин (PGI₂), который назначается в виде длительной (годами!) в/в инфузии. Кроме снижения давления в системе легочной артерии, препарат обладает также антипролиферативным и антиагрегантными эффектами, что препятствует развитию ремоделирования сосудистой стенки. Годовой курс терапии простаглицлином стоит около 25 тыс. долларов США.

В последнее десятилетие при ПЛГ широко изучаются свойства недавно открытого вазодилататора – оксида азота (NO). Перспективным направлением использования ингаляционного NO при ПЛГ является длительное назначение данного газа с лечебной целью. Техника назначения NO: возможно назначение газа через носовые канюли, либо через лицевую маску, однако для точного титрования дозы необходимо использование мониторинга вдыхаемой смеси при помощи анализаторов NO/NO₂.



Дифференциально-диагностический поиск у больных с ПЛГ

Трансплантация легких – последнее средство в далеко зашедших случаях. Выполняют трансплантацию одного легкого или комплекса сердце–легкие. Показания: III–IV функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, среднее давление в правом предсердии выше 10 мм рт.ст., среднее давление в легочной артерии > 50 мм рт.ст.; сердечный индекс < 2,5 л/мин/м². Одно-, двух- и трехлетняя выживаемость после трансплантации составляет 67, 61 и 51% соответственно.

Лечение и профилактика вторичной легочной АГ идентичны таковому для легочного сердца.

2.8. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Наиболее изученной патологией из всей многообразной группы интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) являются саркоидоз и пневмоконииозы. К казуистически редким заболеваниям интерстиция легких относят болезни накопления (амилоидоз, легочный альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз). Редкими вариантами интерстициальных болезней легких являются нейрофиброматоз, лимфангиомиоматоз.

Эпидемиология. В Западной Европе выявляют 25–40 больных на 100000 населения; самые высокие показатели по распространенности саркоидоза зарегистрированы в скандинавских странах. Среди пациентов, госпитализируемых в стационар с теми или иными заболеваниями легких, доля интерстициальных болезней легочной ткани достигает 15%. Отмечаемый в последние годы рост заболеваемости интерстициальными болезнями легких связан с усилением воздействия на человека неблагоприятных факторов окружающей и производственной среды.

Этиология. Существует группа интерстициальных заболеваний легких с установленной этиологией (силикоз, асбестоз, органическая пыль, бериллиоз и некоторые другие формы профессиональной легочной патологии, в частности поражение дыхательных путей у рабочих, занятых в производстве плутония). Большая группа инфекционных заболеваний может привести к развитию интерстициального фиброза легких: вирусные заболевания (корь, мононуклеоз), грибковые и бактериальные воспалительные процессы легких. Однако существует достаточно большая группа болезней, при которых развивается фиброз, но этиология заболевания остается неизвестной: саркоидоз, РА, СКВ, аллергические васкулиты, гистиоцитоз X и другие.

Патогенез. Выявляется определенная стадийность в развитии интерстициального фиброза легких. Начальные стадии для большинства клинических форм характеризуются альвеолитом. При этой стадии преимущественно нейтрофилы (нейтрофилезный альвеолит) или лимфоциты (лимфоцитарный альвеолит) мигрируют в альвеолярное пространство. Затем под их влиянием происходит активация фибробластов. В межтоточной ткани начинает откладываться коллаген и, наконец, наступает завершающая стадия – прогрессирующий фиброз легких. Некоторые авторы обозначают такое легкое термином «сотое легкое».

Клинические проявления. Если изменения в легких протекают бурно, то у больного уже на этапе альвеолита появляется сухой кашель и прогресси-

рует одышка; пациентов беспокоит, главным образом, немотивированная одышка. Можно выслушать характерные хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон, которые напоминают шум трения листочков целлофана. Однако в большинстве случаев эта фаза интерстициального фиброза протекает скрытно, и одышка появляется тогда, когда процесс перешел на интерстиций.

Диагностика. Включает тщательный сбор анамнеза. Внимания заслуживают профессиональные вредности, перенесенные инфекции, прием определенных лекарственных препаратов, другие болезни у человека, включая системные и онкологические. Обычно к данным анамнеза приходится возвращаться несколько раз. Направляющую информацию дают рентгенологические методы исследования органов грудной клетки и исследование функции внешнего дыхания. Интерстициальный характер пневмонии в сочетании с признаками расстройства вентиляционной функции по рестриктивному типу является важным звеном в следующем завершающем этапе диагностики, который включает, наряду с иммунологическими методами, бронхоальвеолярный лаваж и цитологическое исследование клеточного состава лаважной жидкости. В сложных диагностических случаях показана открытая биопсия легких.

Больные с интерстициальным фиброзом легких относятся к категории сложных как в диагностическом плане, так и в выборе программы лечения. Рекомендуется весь этот комплекс проводить в пульмонологических центрах, в которых есть специалисты, подготовленные к решению этих задач. Перед врачом общей практики стоит задача дифференциальной диагностики одышки, которая требует проведения указанных диагностических мероприятий.

Биопсия легких – важная диагностическая процедура, позволяющая определить нозологическую принадлежность ИЗЛ, степень активности и стадию заболевания. Диагностическая значимость зависит от типа выполненной биопсии и варианта ИЗЛ. При гранулематозном варианте альвеолита трансbronхиальная биопсия легких информативна в 50–70% случаев, а при негранулематозном – всего в 10–30%. Открытая и трансторакальная биопсия легких при всех заболеваниях интерстиция легких информативна в 90–100% случаев. Трансторакальная биопсия с использованием телевидеотехники не уступает открытой биопсии по информативности, но является менее инвазивной процедурой.

Бронхоальвеолярный лаваж – малоинвазивное исследование, целью которого является получение смыва с поверхности альвеол для оценки целого ряда параметров, включающих в себя клеточный состав (эндопульмональная цитограмма), содержание факторов гуморального иммунитета, цитокинов, активных форм кислорода, т. е. основных составляющих каскада иммуновоспалительных реакций, определяющих в большинстве случаев развитие альвеолита и темпы прогрессирования интерстициального фиброза. Диагностическая значимость бронхоальвеолярного лаважа ограничена. Этот метод исследования используют для диагностики некоторых бронхо-легочных инфекций, например, у ВИЧ-инфициро-

ванных (пнеumoцистоз, микобактерии, грибы), гистиоцитоза Х (гранулематоз Лангерханса), легочного альвеолярного протеиноза, гемосидероза, бронхоальвеолярного рака. Мониторинг бронхоальвеолярного смыва при лечении интерстициальных болезней легких позволяет оценить динамику активности альвеолита, что в определенной мере облегчает выбор того или иного лекарственного препарата. Бронхо-альвеолярный лаваж может быть использован как лечебная процедура у пациентов с легочным альвеолярным протеинозом и при радиационных пневмопатиях с целью элиминации радионуклидов.

Остановимся на нескольких отдельных формах ИЗЛ.

2.8.1. ПНЕВМОКОНИОЗЫ

Термин «пневмокониоз» впервые был предложен в 1866 г. F. Zenker для обозначения заболеваний легких, развивающихся у горнорабочих и каменотесов, с незапамятных времен называемых «горной болезнью» или «чахоткой каменотеса». Этот термин происходит от греч. *pneumwn* – легкое и *konis* – пыль.

Пневмокониозами называют хронические заболевания легких, вызываемые длительным вдыханием пыли и характеризующиеся развитием фиброза легочной ткани. Практически всегда являются профессиональными заболеваниями.

Эпидемиология заболевания не изучена. Заболеваемость пневмокониозами пропорциональна агрессивности вдыхаемой патогенной пыли и обратно пропорциональна эффективности защиты органов дыхания.

Классификация. Пневмокониозы классифицируют по вызывающим их причинам:

1) силикоз, вызываемый свободным диоксидом кремния; 2) силикатоз (асбестоз, талькоз, каолиноз, цементный, слюдяной пневмокониоз и др.), вызываемый диоксидом кремния, находящимся в связанном с другими элементами состоянии; 3) металлокониоз (бериллиоз, сидероз, алюминоз, баритоз, станиоз и др.), вызываемый металлической пылью; 4) карбокониоз (антракоз, графитоз, сажевый пневмокониоз), вызываемый угольной пылью; 5) пневмокониоз от смешанной пыли: а) содержащей свободный диоксид кремния (антракосиликоз, сидеросиликоз, силикосиликатоз и др.); б) не содержащей свободного диоксида кремния (пневмокониоз шлифовальщиков, электросварщиков и др.); в) пневмокониоз от органической пыли – хлопковой, зерновой, пробковой, тростниковой и др.

До сих пор не потеряла своего клинического значения классификация пневмокониозов, принятая еще в 1930 г. в г. Йоханнесбурге. Согласно ей, в зависимости от выраженности рентгенологических изменений, пневмокониозы делятся на 3 стадии (I, II и III); в зависимости от характера течения различают пневмокониозы быстро прогрессирующие, медленно прогрессирующие, с поздним развитием и регрессирующие; указываются основные клинические проявления (бронхит, бронхиолит, эмфизема легких, бронхоэктазы) и осложнения (дыхательная и сердечная недостаточность, спонтанный пневмоторакс и т. д.).

Патогенез. Вдыхаемые частицы пыли, проникающие в респираторную зону, поглощаются альвеолярными макрофагами. Нагруженные инородными (пылевыми) неперевариваемыми частицами макрофаги (кониофаги) постоянно активируются и, в ито-

ге, разрушаются. При активации макрофагов из них выделяются факторы, активирующие фибробласты, под действием которых последние начинают продуцировать избыточное количество коллагена. Частицы пыли, выделяющиеся из разрушающихся макрофагов, поглощаются жизнеспособными макрофагами. Многократно повторяющееся рефагоцитирование пыли, высвобождающейся из гибнущих макрофагов, приводит к прогрессированию фиброзного процесса даже после прекращения контакта с пылью. Рефагоцитирование пыли может продолжаться много месяцев и лет, приводя к развитию пневмокониоза через 10–20 лет после прекращения контакта с пылью.

Патоморфология. Макроскопически при большинстве пневмокониозов легкие увеличены в объеме, уплотнены, плевра утолщена с наличием сращений. Прикорневые и паратрахеальные лимфатические узлы увеличены, плотные, мало подвижны, иногда смещают трахею. Характер морфологических изменений зависит от формы пневмокониозов. При одних пневмокониозах преобладают диффузные узелковые или узловые склеротические образования в легочной ткани, при других – в легких выявляется хронический продуктивный межочечный процесс. Наиболее типичным морфологическим элементом узелковой формы силикоза являются силикотические узелки, которые состоят из концентрически или вихреобразно расположенных, частично гиалинизированных пучков соединительной ткани. При асбестозе наряду с интерстициальным фиброзом в легочной ткани обнаруживаются асбестовые тельца. При бериллиозе наблюдается диффузный легочный гранулематоз с интерстициальным фиброзом. Отложение в легких угольной пыли при антракозе вызывает развитие плотных темных клеточно-пылевых очажков. В крупных очагах возможны дистрофические и некротические изменения с формированием антракотических каверн. При багассозе в легких выявляются множественные инфильтраты, образование которых происходит по типу феномена Артюса при повторных контактах с аллергеном.

Клиническая картина. Основными жалобами являются одышка, кашель и боли в груди, на которые пациенты вначале не обращают внимания. Кашель и одышка могут быть следствием не только фиброза, развивающегося в легких, но и сопутствующего ему бронхита. Болевые ощущения неинтенсивные, в виде покалывания под лопатками, стеснения или скованности в груди, и связаны с вторичным вовлечением в процесс плевры или органов средостения.

Форма грудной клетки долго может быть не изменена. Если при прогрессировании заболевания преобладают симптомы бронхита, то появляются симптомы ЭЛ, а при преимущественно фиброзирующем процессе – западение над- и подключичных областей. Часто появляется симптом Бамбергера – Мари (см. раздел «Бронхоэктатическая болезнь»).

Над легкими выявляется мозаичность перкуторного звука, связанная с чередованием полей фиброза и участков эмфиземы легких. Аускультативная картина также мозаична: над фиброзными полями дыхание становится бронхиальным, а над эмфизематозными участками – ослабленным. Появление свистящего дыхания с удлиненным выдохом объясняется сдавливанием крупных бронхов узлами фиброза или увеличенными лимфатическими узлами. При развитии плеврофиброза аускультативно определяется плевральный треск. Ни сухие, ни влажные хрипы для пневмокониоза не характерны. Их появление

характеризует присоединяющийся процесс – пневмонию, бронхит, туберкулез и т. п.

В поздних стадиях пневмокониоза выражены симптомы легочной недостаточности и легочного сердца. На фоне пневмокониоза, особенно силикоза, легко развивается туберкулез (силикотуберкулез).

Особую форму пневмокониоза представляет синдром Каплана, или сочетание силикоза и РА.

Неосложненные формы пневмокониоза не сопровождаются повышением температуры тела или изменениями лабораторных показателей. Прогрессирующие формы пневмокониоза (обычно силикоза и бериллиоза) характеризуются вовлечением в процесс иммунной системы. Иммунопатологические сдвиги представлены гипер- γ -глобулинемией, преимущественно за счет IgG и IgA. Преобладание синтеза коллагена над его резорбцией сопровождается повышением содержания в крови белковосвязанного оксипролина при снижении экскреции с мочой пептидносвязанного и свободного оксипролина. В крови может повышаться содержание гаптоглобина, фибриногена, нейраминовой и дифениламиново́й кислот. СОЭ увеличивается при выраженной диспротеинемии, при осложнении пневмокониоза пневмонией или туберкулезом.

Рентгенологически выявляются признаки узелкового и(или) интерстициального фиброза, постепенно завершающегося формированием фиброзных полей.

При пневмокониозах изменения на рентгенограмме подразделяют на следующие варианты:

- s – тонкие линейные и сетчатые изменения;
- t – тяжистые затенения неправильной формы;
- v – груботяжистые затенения неправильной формы.

Узелковые пневмокониозы обозначают следующими символами: диаметр узелков – p (до 1,5 мм), q (от 1,5 до 3 мм), r (от 3 до 10 мм).

- I стадия – единичные пневмокониотические узелки;
- II стадия – множественные отдельные узелки;
- III стадия – узелки, сливающиеся в конгломераты.

Для синдрома Каплана характерно формирование округлых узлов фиброза диаметром до 5 см, располагающихся преимущественно по периферии легких. При осложнении пневмокониоза пневмонией или туберкулезом легких появляются инфильтративные изменения.

Критерии диагноза. Диагноз пневмокониоза может считаться установленным, если у пациента, имеющего в анамнезе профессиональную вредность, выявляются физикальные и рентгенологические признаки диффузного и(или) локального пневмосклероза. Достоверным диагноз пневмокониоза может считаться только при его морфологическом подтверждении, возможном при гистологическом исследовании биоптатов легких.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить как между отдельными формами пневмокониоза, так и с другими нозологическими единицами: ХБ, ЭЛ, саркоидозом легких, туберкулезом легких, идиопатическим

фиброзирующим альвеолитом (синдромом Хаммена-Рича) или, реже, с другими заболеваниями легких, характеризующимися диссеминированным характером поражения.

Для дифференциации различных форм пневмокониозов наибольшее значение имеет уточнение профессиональных вредностей, в условиях которых работал или с которыми контактировал пациент («профессиональный маршрут»).

ХБ и ЭЛ, как правило, развиваются при пневмокониозах вторично, и поэтому при их диагностике у пациентов, контактировавших с патогенной пылью, требуется не столько проведение дифференциальной диагностики, сколько уточнение роли пылевого и других факторов в их патогенезе.

Саркоидоз легких отличается от пневмокониоза отсутствием указаний в анамнезе на контакт с пылью и характерной стадийностью течения.

При туберкулезе легких, особенно его диссеминированных формах, в анамнезе отсутствуют также указания на вдыхание пыли. Однако при наличии в анамнезе пылевой профессиональной вредности, изменений на рентгенограмме легких, характерных для пневмокониоза, и наличии острофазовых реакций крови и (или) иммунопатологических сдвигов следует не столько проводить дифференциальную диагностику между пневмокониозом и туберкулезом легких, сколько думать о возможном их сочетании, как наиболее вероятной клинической ситуации.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит, как и другие, более редкие формы диссеминированных поражений легких, обычно развиваются среди полного или относительного здоровья у пациентов, не контактировавших с производственной пылью. Для их дифференциации показана чресбронхиальная или открытая биопсия легкого. Гистологическое исследование полученных биоптатов позволяет поставить правильный диагноз.

Лечение. Лечебно-профилактические мероприятия предусматривают рациональную организацию режима труда и отдыха, полноценное питание с достаточным содержанием белков и витаминов, занятия спортом и дыхательной гимнастикой, различные закаливающие водные процедуры, отказ от курения. Довольно широко могут использоваться различные адаптогены, обладающие общестимулирующими свойствами и повышающие неспецифическую реактивность организма (настойки элеутерококка, китайского лимонника, пантокрин в общепринятых дозах курсами по 3–4 нед), а также витамины (В₁, С, Р, никотиновая кислота).

Больным без выраженной легочной недостаточности целесообразно назначать ионофорез с новокаином, хлористым кальцием, диадинамические токи или ультразвук на грудную клетку, стимулирующие лимфо- и кровообращение, а также улучшающие вентиляционную функцию легких. При наличии бронхита показано применение отхаркивающих и разжижающих мокроту средств (термопсиса, препаратов йода, алтейного корня и др.), а при наличии признаков бронхоспазма – и бронхолитических препаратов. Особенно эффективны при этом препараты пуринового ряда (эуфиллин и др.). При наличии вязкой мокроты можно применять также ингаляции протеолитических ферментов (трипсина, лидазы, фибринолизина и др.).

Лечение больных с выраженной легочной недостаточностью (II–III степени) проводят в условиях стационара и санаториях специализированного профиля. Применяют ингаляции кислорода или гипербарическую оксигенацию. Рекомендуются назначение бронхорасширяющих средств и препаратов, снижающих давление в малом круге кровообращения (эуфиллина, папаверина, резерпина и др.). Наиболее эффективно внутривенное вливание эуфиллина. При субкомпенсированном и декомпенсированном легочном сердце назначают СГ (коргликон, строфантин) в комбинации с препаратами калия и диуретическими средствами (верошпиромом, фуросемидом, этакриновой кислотой и др.). Для лечения больных бериллиозом, багассозом широко применяют преднизолон (по 25 мг/сут) в сочетании с изониазидом (по 0,6 г/сут) в течение 1–1½ мес два раза в год.

Профилактика Основой профилактики пневмокониозов являются технические мероприятия, направленные на снижение уровней запыленности. Важное значение имеет применение эффективных индивидуальных средств защиты органов дыхания от действия пыли. Среди медицинских мероприятий ведущая роль принадлежит предварительным и периодическим медосмотрам. Для улучшения состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей широко применяют влажные ингаляции щелочных, соляно-щелочных теплых растворов или минеральных вод. Существенное значение имеет динамическое наблюдение за больными. Периодические обследования лиц, связанных с профессиональной вредностью, проводят с помощью крупнокадровой флюорографии.

Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный вследствие прогрессирующего течения заболевания; исключение составляют случаи, при которых наблюдается спонтанный или вызванный медикаментозной терапией регресс симптомов.

2.8.2. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ

Идиопатический фиброзирующий альвеолит, или болезнь Хаммена – Рича [Hamman J., Rich A., 1944], представляет собой прогрессирующий пневмофиброз, развивающийся в результате альвеолита неизвестной этиологии. Другие формы альвеолитов, в отличие от идиопатического фиброзирующего, имеют известные внешние причины.

Эпидемиология. Заболевание относится к редким. В большинстве стран выявляются 2–3 случая на 100 000 жителей в год.

Этиология неизвестна.

Патогенез до конца не изучен. Основными являются нарушения в балансе синтеза и распада коллагена. По неизвестной причине фибробласты, находящиеся в интерстиции паренхимы легкого, начинают синтезировать избыточное количество коллагена. Параллельно с этим может снижаться активность коллагеназы и возрастать – ингибиторов коллагеназы. Закономерных сдвигов в системе иммунитета не выявлено, но у многих пациентов повышен уровень ЦИК, выявляются аутоАТ, повышено содержание Т-

хелперов и снижено Т-супрессоров. Возможно, что иммунные поломки включают в патогенез идиопатического фиброзирующего альвеолита аллергические реакции III и IV типа.

Патоморфология. Морфологические изменения в начале заболевания или при острой его форме характеризуются преобладанием признаков альвеолита: отеком интерстиция и инфильтрацией межальвеолярных перегородок мононуклеарами и нейтрофилами, приводящими к нарушению структуры и функции прилегающих образований – эндотелиальной и альвеолярной выстилок.

Исходом альвеолита является фиброзирование межальвеолярных перегородок, сочетаемое с облитерирующим бронхиолитом и образованием коллагеновых муфт вокруг капилляров.

Локализацией процесса объясняется основной механизм нарушения функции внешнего дыхания при идиопатическом фиброзирующем альвеолите – снижение диффузионной способности легких.

Клиническая картина. Женщины заболевают в 3 раза чаще мужчин. Примерно в $\frac{1}{3}$ случаев идиопатический фиброзирующий альвеолит начинается остро, с появления лихорадки, одышки, сухого кашля. У остальных пациентов постепенно прогрессируют одышка, сухой кашель, утомляемость.

С прогрессированием одышки нарастают цианоз и тахикардия. Почти у 50% пациентов появляется симптом Бамбергера– Мари (см. раздел «Бронхоэктатическая болезнь»). При перкуссии выявляется укорочение перкуторного звука над областью наибольшего поражения. Фазы вдоха и выдоха укорочены. Более чем у половины пациентов выслушивается звучная крепитация, напоминающая треск целлофана.

При исследовании крови могут быть выявлены лейкоцитоз, увеличение СОЭ, диспротеинемия, гипер- γ -глобулинемия. На рентгенограммах определяются усиление легочного рисунка и дисковидные ателектазы, сменяющиеся картиной крупноочаистой деформации легочного рисунка («сотовое легкое») или уменьшением объемов пораженных долей. При исследовании функции внешнего дыхания выявляется резкое снижение диффузионной способности легких при относительно небольших изменениях остальных показателей.

Критерии диагноза. Для подтверждения диагноза необходимо гистологическое исследование биоптатов легкого.

Дифференциальная диагностика проводится с экзогенными альвеолитами (см.), метастатическим опухолевым поражением легких и диссеминированным туберкулезом легких.

Лечение. При распознавании заболевания на ранних стадиях, при преобладании отека, инфильтрации межальвеолярных перегородок, показаны ГКС (преднизолон по 40–50 мг/сут) на 3–10 дней, с последующим постепенным, в течение 6–8 мес, снижением дозы до поддерживающей (2,5–5 мг преднизолона в сутки), которую сохраняют до общей продолжительности лечения в 18–20 мес.

При очевидном агрессивном иммунном повреждении паренхимы легких (высокие уровни ЦИК, Ig, аутоАТ) назначают азатиоприн по 150 мг/сут с постепенным снижением суточной дозы до 50 мг, которую сохраняют до 2 лет.

В стадии интерстициального фиброза небольшие дозы ГКС (15–20 мг преднизолона в сутки) сочетают с D-пеницилламином, назначаемым по схеме: 1-я неделя – 0,3 г/сут; 2-я – 0,6 г/сут; 3-я – 1,2 г/сут; затем дозу снижают в обратном порядке, с сохранением поддерживающей дозы (0,15–0,3 г/сут) до 2 лет.

Определенные перспективы связаны с выяснением причины болезни. Совершенствование терапии во многом определяется уточнением механизмов развития болезни, в частности роли альвеолярных макрофагов, осуществляющих генерацию различных про- и противовоспалительных цитокинов. Вероятно, терапия, направленная на более рациональное «управление» цитокинами, станет новой основой терапевтических программ фиброзирующего альвеолита. Прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз идиопатического фиброзирующего альвеолита, недостаточная эффективность терапии позволяют отнести это заболевание к числу показаний к трансплантации легких.

Профилактика не разработана.

Прогноз: ближайший – благоприятный при ранней диагностике и раннем применении патогенетического лечения; отдаленный – неблагоприятный, так как продолжительность жизни пациентов не превышает 6 лет.

2.8.3. САРКОИДОЗ ЛЕГКИХ

Саркоидоз (греч. *σαρξ*, *саркос* – мясо, плоть; *ειδος* – вид, подобие) – доброкачественное системное заболевание с преимущественным поражением легких, характеризующееся формированием эпителиоидноклеточных гранулем, рассасывающихся или трансформирующихся в гиалиновую СТ, и, как правило, не приводящих к казеозному некрозу.

Эпидемиология. Наибольшая заболеваемость саркоидозом отмечается в странах Северной Америки и Северной Европы, где она колеблется от 12 до 40 на 100 000 жителей, наименьшая (единичные случаи) – в странах Южной Европы и Африки. Женщины заболевают в 2 раза чаще мужчин.

Классификация. Наиболее распространенной является классификация саркоидоза легких К. Wilm и соавт. (1958), основывающаяся на рентгенологической характеристике заболевания:

I стадия – лимфоаденопатия средостения (внутригрудная лимфо железистая стадия);

II стадия – очаговые затенения в легочной ткани на фоне усиленного легочного рисунка, при уменьшении выраженности лимфоаденопатии средостения (медиастинально-легочная стадия); эта стадия подразделяется на подстадии: IIА – усиление и сетчатая деформация легочного рисунка; IIБ – двусторонние мелкоочаговые распространенные затенения; IIВ – двусторонние среднеочаговые распространенные затенения; IIГ – двусторонние крупноочаговые распространенные затенения;

III стадия – распространенный интерстициальный фиброз легочной ткани (хронический саркоидоз).

Этиология саркоидоза неизвестна. Существуют гипотезы о туберкулезной и вирусной этиологии заболевания. Им противоречат неэффективность противотуберкулезной и противовирусной терапии и высокая эффективность терапии ГКС.

Патогенез. Саркоидоз является первично иммунопатологическим заболеванием, развивающимся в ответ на неизвестный этиологический агент или антиген. Иммунологические нарушения характеризуются системным Т-клеточным иммунодефицитом, приводящим к лимфопении, при увеличении числа Т-лимфоцитов и альвеолярных макрофагов в легких (в жидкости бронхоальвеолярного лаважа). В циркулирующей крови повышается содержание В-лимфоцитов, IgG, IgM и ЦИК.

Начальным этапом является скопление иммуноцитов (лимфоцитов и макрофагов) и клеток, участвующих в воспалении, в паренхиме легких. Функциональная активность альвеолярных макрофагов повышается. Они избыточно продуцируют различные медиаторы, активирующие лимфоциты и фибробласты – ИЛ1, фибронектин, фактор роста, фактор активации фибробластов, активатор плазминогена, ИФН α и др.

При саркоидозе могут поражаться не только легкие, но и другие внутренние органы (почки, печень, сердце, селезенка), различные лимфатические узлы, железы, кости, кожа, нервная система, глаза.

Характерное для саркоидоза повышение концентрации в плазме крови АПФ, лизоцима и кальция, а также гиперкальциурия объясняется дисфункцией сосудистого эндотелия легких, альвеолярных макрофагов и эндокринной активностью клеток, образующих гранулемы в легких.

Патоморфология. Начальными патоморфологическими элементами саркоидоза являются лимфоцитарно-макрофагальный альвеолит и гиперплазия бронхопульмональных лимфатических узлов, возникновение которых объясняют действием гипотетического агента. В последующем активируемые лимфокинами макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки, очаги скопления которых, вместе с единичными гигантскими клетками Лангханса, образуют саркоидную гранулему. Гранулема подвергается гиалинизации и склерозу или рассасывается без следа. Склерозирование или гиалиноз лимфатических узлов приводят к локальному нарушению лимфооттока, в зоне которого развивается локальный лимфогенный пневмофиброз.

Клиническая картина. Клинические проявления зависят от стадии саркоидоза и остроты процесса.

В I стадии саркоидоза (внутригрудная лимфожелезистая стадия) у половины пациентов заболевание выявляется по определяемому на рентгенограмме или флюорограмме двустороннему увеличению теней корней легких, при отсутствии других симптомов. Для подострого начала характерны субфебрилитет, ноющие боли за грудиной и в межлопаточном пространстве, артралгии. Острое начало саркоидоза характеризуется развитием синдрома Лефгрена (гиперпирексия, лучезапястная и межфаланговая артралгия, узловатая эритема).

Выявляемое рентгенологически двустороннее увеличение корней легких является следствием увеличения прикорневых (бронхопульмональных) лимфатических узлов, достигающих 3–5 см в диаметре и имеющих четкие полициклические контуры.

Во II стадии (медиастинально-легочной) у части пациентов отсутствуют субъективные симптомы при наличии характерных рентгенологических признаков, однако чаще всего заболевание проявляется кашлем, одышкой, болями в грудной клетке. Учащаются внелегочные проявления саркоидоза. Характерно присоединение к легочным проявлениям саркоидоза паротита с увеитом или

иридоциклитом (синдром Хеерфорда), саркоидоза костей (кистоподобный остит Морозова – Юнглинга – Пертеса).

На рентгенограммах, наряду с увеличенными прикорневыми лимфатическими узлами или без их увеличения, определяется почти симметричный крупно- или мелкопетлистый рисунок в прикорневых, нижнемедиальных и(или) субкортикальных отделах легких, появляющийся вследствие развития лимфогенного пневмофиброза. На этом фоне выявляются множественные рассеянные или сливающиеся мелкоочаговые тени. В лимфатических узлах выявляются линейные или овальные кальцинаты.

В III стадии (хронический саркоидоз), несмотря на выраженную диссеминацию процесса по средним и нижним отделам легких, развитие пневмосклероза и эмфиземы легких, до 25% пациентов жалоб не предъявляют, но в большинстве случаев периодические обострения проявляются продуктивным кашлем, одышкой, болями в грудной клетке и суставах и формированием в различные сроки от начала заболевания типичных физикальных признаков ХОБ (см.) и ЛС (см.).

В этой стадии на рентгенограммах выявляются признаки пневмофиброза и эмфиземы легких, на фоне которых выявляются множественные тени очагового пневмосклероза в виде крупных, неправильной формы, конгломератов, а также участки буллезной эмфиземы и признаки бронхоэктазий.

При биохимическом лабораторном исследовании крови выявляется характерное для саркоидоза повышение концентрации в плазме крови АПФ, лизоцима и кальция. При исследовании мочи – гиперкальциурия.

Критерии диагноза. Диагноз саркоидоза может считаться установленным, если в биоптатах внутригрудных лимфатических узлов или легкого обнаружены его специфические признаки; при выявлении характерной рентгенологической картины может быть установлен вероятный диагноз саркоидоза.

Лечение. Базисными препаратами являются ГКС. Преднизолон назначают в дозе 20–40 мг/сут на 3–4 мес, с последующим постепенным снижением дозы до 5–10 мг/сут, которую сохраняют в течение 3–4 мес. При наличии противопоказаний к назначению ГКС применяют НПВП (индометацин по 75 мг/сут, нимесулид по 200 мг/сут), делагил по 250 мг/сут, витамин Е по 100 мг/сут, натрия тиосульфат ежедневно в/в по 10 мл 30% раствора. При гиперергической туберкулиновой реакции, обнаружении микобактерий туберкулеза в мокроте или выявлении на рентгенограммах легких очагов или инфильтратов базисная терапия обязательно дополняется противотуберкулезными препаратами (метазид по 1 г/сут, рифампицин по 0,6 г/сут, этамбутол по 25 мг/кг×сут).

Лечение, начатое в I стадии заболевания, приводит, в большинстве случаев, к излечению. При позднем начале лечения (во II–III стадии) вероятны рецидивы и прогрессирование заболевания, приводящие к развитию пневмофиброза и ЭЛ.

Профилактика не разработана.

Прогноз при своевременной диагностике и лечении саркоидоза легких благоприятный. Течение не леченого саркоидоза легких в большинстве случаев постепенно или волнообразно прогрессирующее, хотя во многих случаях наблюдается спонтанная ремиссия.

2.9. РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ВЗРОСЛЫХ

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) – поражение легких, вызываемое различными повреждающими веществами, накапливающимися в крови при некоторых заболеваниях (состояниях). Синонимами этого термина являются термины: «синдром влажных легких», «синдром шоковых легких» и др.

Среди многих значений английского слова «дистресс» в данном случае подразумеваются такие, как утомление, истощение, слабость, т. е., образно говоря, синдром дыхательного истощения.

Респираторным дистресс-синдромом обозначают два патологических состояния, одно из которых относится к недоношенным новорожденным, другое – к взрослым.

В отличие от респираторного дистресс-синдрома взрослых, респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных является следствием первичного дефицита сурфактанта.

Эпидемиология РДСВ достоверно не известна. Вероятно, он составляет до половины тех состояний, которые обозначают как послеоперационная пневмония, септическая пневмония.

Этиология. Причиной РДСВ может быть любое заболевание, при котором в крови имеется высокая концентрация бактериальных токсинов и (или) эндогенных биологически активных веществ (лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, тромбксана, ферментов и т.д.), провоцирующих воспалительные реакции. Самая частая причина РДСВ – сепсис, особенно при абдоминальной локализации ворот инфекции. Другие причины – многократные переливания крови, утопление, травмы, особенно множественные, ушиб легкого, аспирация желудочного содержимого, передозировка лекарственных средств. В основе РДСВ лежит повреждение эндотелия легочных капилляров и альвеолярного эпителия. Проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны резко повышается; плазма, нейтрофилы и эпителиальные клетки заполняют альвеолы и дыхательные пути, препятствуя газообмену и снижая податливость легких, возрастает работа дыхания, развивается дыхательная недостаточность. Летальность РДСВ в 80-е годы превышала 60%, в последнее время она снизилась до 40%. Можно полагать, что уязвимость легких имеет генетическую природу.

Патогенез. Патогенные вещества, циркулирующие с кровью, вызывают распространенное повреждение эндотелия легочных капилляров, проницаемость которых резко повышается. Начинается асептический воспалительный отек интерстиция легких, нарушающий диффузию газов и одновременно активирующий синтез хемотаксических факторов лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками. Хемотаксические факторы привлекают из циркулирующей крови в зону воспалительного отека лейкоциты, преимущественно гранулоцитарные, что приводит к массивной клеточной инфильтрации паренхимы легких.

В поврежденной паренхиме нарушается синтез сурфактанта. Его дефицит нарушает эластические свойства легочной ткани, приводит к ее коллабированию, проявляющемуся появлением дистелектазов и дисковидных ателектазов. К нарушениям диффузии газов присоединяется альвеолярное шунтирование крови (перфузия через невентилируемые зоны). Развивается острая дыхательная недостаточность с гипоксемией, гиперкапнией и легочной артериальной гипертензией.

Необходимо помнить, что развивающийся при РДСВ легких отек является воспалительным, а не кардиогенным, а также то, что воспалительный отек интерстиция легких и клеточная инфильтрация не являются пневмоническими: в легких при РДСВ нет возбудителей пневмонии.

Патоморфологически РДСВ неотличим от любой банальной пневмонии. Единственным морфологическим отличием его от пневмонии является отсутствие в паренхиме легких возбудителей пневмонии.

Клиническая картина РДСВ складывается из симптомов основного заболевания, способного привести к его развитию, и появляющейся на его фоне острой дыхательной недостаточности.

Первый признак начинающегося РДСВ – появление на фоне основного заболевания учащенного дыхания (тахипноэ), которое вначале пациент не ощущает, а в последующем воспринимает как одышку, медленно нарастающую до выраженной. В это время к одышке присоединяется кашель с отделением слизистой или кровянистой мокроты, появляется диффузный цианоз, в легких перкуторно и пальпаторно определяются зоны уплотнения паренхимы, выслушиваются влажные хрипы и крепитация. На рентгенограммах грудной клетки на фоне выраженного усиления бронхосудистого рисунка легких определяются множественные тени разных размеров и различной интенсивности с размытыми контурами, часто сливающиеся между собой.

В крови выявляются гипоксемия, гиперкапния, ацидоз и признаки гиперкоагуляции. Другие лабораторные показатели не имеют характерных особенностей, а лишь отражают изменения, характерные для основного заболевания (состояния).

Диагноз. Американско-европейская согласительная конференция определяет РДСВ как состояние, при котором: 1) имеются двусторонние легочные инфильтраты, 2) отношение $p_aO_2/F_iO_2 < 200$, 3) исключен кардиогенный отек легких. Рентгенологически выявляют диффузные инфильтраты в легких при нормальном легочном рисунке и тени сердца.

Плевральный выпот для РДСВ сам по себе не характерен, однако может быть обусловлен сопутствующей патологией. Для исключения кровотечения и острой эозинофильной пневмонии и получения материала для микробиологического исследования проводят бронхоальвеолярный лаваж. Основой верификации РДСВ является констатация увеличения, по сравнению с исходной, частоты дыхания у пациента из угрожаемого контингента (см. подраздел «Этиология»). Диагностика РДСВ в стадии развернутой клинической картины считается поздней.

Дифференциальная диагностика РДСВ должна проводиться с другими диссеминированными поражениями легких, при которых имеются собственные причины, и нет того заболевания (состояния), при котором он может развиваться. Большее значение имеет дифференциальная диагностика РДСВ и распространенных многоочаговых пневмоний, вероятных при септических состояниях. Положительные результаты посева крови свидетельствуют в пользу метастатических пневмоний при сепсисе.

В сомнительных случаях следует считать возможным одновременное развитие как метастатической септической пневмонии, так и респираторного дистресс-синдрома.

Лечение РДСВ преследует цель устранить гипоксию, избежав кислородного отравления и баротравмы. До получения результатов микробиологического исследования можно начать эмпирическую антибактериальную терапию.

Методом выбора для борьбы с РДСВ является вспомогательная искусственная вентиляция легких в режиме повышенного давления в конце выдоха. Она позволяет поддерживать достаточную оксигенацию крови при не слишком высокой FiO_2 , уменьшить выраженность коллабироваия легких и, тем самым, выраженность альвеолярного шунтирования крови. Рекомендуют следующие режимы: ИВЛ с обратным соотношением длительности вдоха и выдоха, ИВЛ с управляемым давлением, высокочастотная ИВЛ, жидкостная вентиляция перфторуглеродом; применяют, кроме того, экстракорпоральную мембранную оксигенацию.

Оксигенотерапия при РДСВ необходима, но применение ее в качестве монотерапии не только неэффективно, но, при использовании высоких концентраций кислорода, окисляющих сурфактант, способствует его прогрессирующему.

Кортикостероиды и НПВС в остром периоде РДСВ (первые 72 ч) неэффективны, то же касается ингаляций сурфактанта. Профилактическое применение антиоксидантов (ацетилцистеин) и ингибиторов 5-липоксигеназы и тромбосансинтазы (кетоконазол) в группе риска РДСВ (прежде всего при сепсисе) дало обнадеживающие результаты, которые, однако, требуют подтверждения в более широких испытаниях. Ингаляции окиси азота снижают давление в легочной артерии и улучшают оксигенацию крови, хотя и не у всех больных. Для уменьшения ацидоза вводят 4% раствор натрия гидрокарбоната в/в под контролем КОС крови, гиперкоагуляции – реополиглокин, пентоксифиллин, НМГ (фраксипарин, эноксапарин) и другие препараты.

Профилактика РДСВ заключается в своевременном и адекватном лечении заболеваний, при которых он может развиваться.

Прогноз зависит от своевременности диагностики, но в большинстве случаев неблагоприятный: при ранней диагностике летальность удается снизить до 60%; при поздней диагностике летальность превышает 90%.

2.10. ИНФЕКЦИОННАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ЛЕГКИХ

Инфекционной деструкцией легких (ИДЛ) называют патологический процесс, характеризующийся некрозом и распадом паренхимы легкого в результате воздействия патогенных микроорганизмов.

Классификация. ИДЛ бывает:

1) специфическая: туберкулезная – очаговый и инфильтративный туберкулез легких с распадом; кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких; казеозная пневмония; микотическая, возможна при микозах легких; наиболее частой причиной микозной ИДЛ является аспергиллез (см.), реже – кандидоз легких, вызываемый грибами рода *Candida*; криптококкоз легких (*Cryptococcus neoformans*); северо-американский бластомикоз легких (*Blastomyces dermatitidis*); паракокцидиоидоз (*Paracoccidioides brasiliensis*) и другие, более редкие, формы микозов легких; сифилитическая – приобретенный гуммозный сифилис

легких; паразитарная – токсоплазмоз легких, вызываемый *Toxoplasma gondii*; амебиаз легких (амебный абсцесс легкого), вызываемый *Entamoeba histolytica*; парагонимоз легких, вызываемый легочной двуусткой (*Paragonimus westermani*); изредка – другой паразитарной этиологии;

2) неспецифическая, вызываемая банальной бактериальной флорой (стафилококком, стрептококком, анаэробами и другими бактериями), двумя основными формами которой являются: острый абсцесс легкого; гангрена легкого.

Пациенты со специфической ИДЛ концентрируются и лечатся в условиях специализированных отделений стационаров (туберкулезных, микологических, дерматовенерологических и инфекционных). Врачи общей практики должны своевременно ее диагностировать и передавать специалистам.

Больных с неспецифической ИДЛ (абсцесс или гангрена легких) лечат терапевты и хирурги стационаров общего или пульмонологического профиля, и поэтому подробные знания об особенностях этих двух форм инфекционной деструкции легких необходимы каждому врачу.

2.10.1. ОСТРЫЙ АБСЦЕСС ЛЕГКОГО

Острый абсцесс легкого – гнойное расплавление паренхимы легкого, ограниченное пиогенной мембраной.

Эпидемиология. Заболеваемость острым абсцессом легких обратно пропорциональна уровню жизни; в цивилизованных странах она невысокая, исчисляется десятками, или менее того, случаев за год, вплоть до описания случаев острого абсцесса легких как казуистических; в развивающихся странах заболеваемость на два-три порядка выше. Летальность при остром абсцессе легкого достигает 10%, преимущественно за счет случаев заболевания лиц, страдающих алкоголизмом, наркоманией, иммунодефицитными состояниями.

Классификация. Острые абсцессы легкого разделяются по: 1) этиологии (указывается возбудитель); 2) патогенезу (бронхогенные, гематогенные, травматические, лимфогенные); 3) отношению к корню легкого (центральные, периферические); 4) локализации (сегмент, сегменты, право- или левосторонние).

Вариантами течения острого абсцесса легкого являются: абсцедирующая пневмония (постепенное, прогрессирующее расплавление паренхимы легкого в зоне пневмонического инфильтрата с формированием обычно мелких воздушных полостей, постепенно сливающихся между собой); гангренозный абсцесс (начало заболевания – по типу гангрены легкого, с формированием на каком-либо его этапе пиогенной мембраны вокруг зоны некроза); в педиатрической практике термин, вынесенный в заголовок (инфекционная деструкция легких), применяется для обозначения случаев развития множественных прогрессирующих абсцессов легких.

Этиология. Заболевание вызывается гноеродной флорой (чаще стафилококком) или анаэробами.

Патогенез. Наиболее частые пути инфицирования – бронхогенный (аспирационный) – аспирация желудочного содержимого, слизи, крови, инородных тел), особенно характерный для алкоголиков, лиц с поражением ЦНС, находящихся в коматозном состоя-

нии или под наркозом, и ингаляционный – попадание патогенной микрофлоры в респираторные отделы при дыхании. Источником патогенной микрофлоры в обоих случаях могут быть кариозные зубы, где она гнездится. Реже встречаются гематогенные, лимфогенные и травматические пути инфицирования.

Острый абсцесс легкого начинается либо с нагноения дистальнее заблокированного бронха, либо с пневмонического инфильтрата, в центре которого паренхима подвергается гнойному расплавлению.

Патоморфологически определяется полость, содержащая гной и детрит (при дренированном остром абсцессе легкого – и воздух), отграниченная от здоровой ткани пиогенной мембраной, образованной грануляционной тканью, валом клеточной инфильтрации и соединительнотканной капсулой. Важнейшей морфологической особенностью острого абсцесса легкого, отличающей его от гангрены легкого, является грануляционная ткань, т.е. сохраненная вокруг зоны распада микроциркуляция. При дренированном остром абсцессе легкого в пиогенной мембране обнаруживается проходящий сквозь нее бронх расплавленной стенкой, своим просветом открывающийся в полость абсцесса.

Клиническую картину острого абсцесса легкого обычно описывают, как складывающуюся из двух этапов – до вскрытия полости абсцесса и после него. Более рациональным следует считать выделение трех этапов болезни: пневмонического, бронхитического и полостного.

В первом периоде имеются все типичные симптомы пневмонии, но назначенное лечение либо неэффективно, и тогда симптоматика абсцедирования появляется при прогрессировании пневмонии, либо эта симптоматика появляется после кратковременного улучшения. Характерны прогрессирующая гнойно-резорбтивная лихорадка, профузные поты, боли в грудной клетке на стороне поражения. При обширном или многоочаговом поражении легких возможна дыхательная недостаточность.

Во втором периоде (обычно на 2-й неделе от начала заболевания), когда начинается гнойное расплавление стенки бронха, проходящего через полость острого абсцесса легкого или, чаще, касательно к пиогенной его мембране, отделяющаяся мокрота приобретает дурной запах, ощущаемый и при дыхании больного.

Третий период, совпадающий с началом опорожнения гнойника через дренирующий бронх, характеризуется обильным, часто «полным ртом», отделением мокроты с неприятным гнойным или гнилостным запахом. Температура тела пациента снижается, общее состояние быстро улучшается, прогрессивно уменьшаются характерные для первого периода симптомы, в проекции абсцесса легкого выслушивается амфорическое дыхание. При редком, но все же иногда случающемся прорыве острого абсцесса легкого в полость плевры развивается картина смертельно опасного плевропульмонального шока, появляются симптомы пиопневмоторакса, подкожной и медиастинальной эмфиземы, требующие экстренных хирургических мероприятий.

Осложнениями острого абсцесса легкого могут быть эмпиема плевры, пиопневмоторакс, медиастинальная и подкожная эмфизема, легочное кровотечение, сепсис, бактериемический шок, вторичные очаги деструкции легкого, ме-

тастатический абсцесс мозга. При купировании острого абсцесса с сохранением в легком остаточной полости возможны рецидивы заболевания, свидетельствующие о формировании хронического абсцесса легкого.

Диагностика. Особенности клинической симптоматики до прорыва абсцесса – прогрессирующая гнойно-резорбтивная лихорадка на фоне прогрессирующей пневмонии, документированной рентгенограммой; после прорыва – отделение зловонной мокроты из полости в легком, определяемой на рентгенограмме, или развитие пиопневмоторакса.

Полость абсцесса хорошо видна на рентгенограмме, однако следует иметь в виду, что подобные полости образуются при множестве заболеваний (туберкулез, актиномикоз, рак, лимфома, васкулиты, септическая эмболия, ТЭЛА с инфарктом легкого). Проводят посев мокроты на микобактерии и грибы, ставят туберкулиновую пробу. При подозрении на опухоль или инородное тело показана бронхоскопия.

В анализах крови при остром абсцессе легкого выявляется гиперлейкоцитоз, резкий сдвиг в лейкоцитарной формуле крови влево, токсическая зернистость нейтрофилов, резко выраженные острофазовые реакции, возможна анемия.

Патологические изменения в биохимических анализах крови и анализах мочи при остром абсцессе легкого не являются обязательными признаками самостоятельного патологического состояния других внутренних органов, а могут быть следствием тяжелой токсемии и исчезают при излечении основного заболевания.

Особое значение имеет исследование мокроты, которое позволяет установить характер бактериальной флоры, вызвавшей развитие абсцесса легкого, и, что особенно важно, исключить или выявить специфическую этиологию инфекционной деструкции легких.

На рентгенограммах в первом и втором периодах определяется массивное затемнение с нечеткими контурами (пневмоническая инфильтрация); после дренирования абсцесса через бронх выявляется полость с толстыми, инфильтрированными стенками, содержащая жидкость с горизонтальным уровнем, а при прорыве абсцесса легкого в плевру – свободная жидкость и газ в плевральной полости.

Дифференциальная диагностика острого абсцесса легкого с заболеваниями, относящимися к специфической ИДЛ, проводится путем анализа клинической картины и тщательных повторных исследований мокроты для выявления вероятных специфических возбудителей. Дифференциальная диагностика с гангреной легкого обычно не представляет затруднений из-за распространенного и прогрессирующего характера течения последней. При раке легкого, протекающего с распадом, в мокроте и биоптате, полученном при фибробронхоскопии, в отличие от абсцесса легкого, выявляются опухолевые клетки.

Лечение острого абсцесса легкого проводится только в стационаре. Пациенты нуждаются в тщательном уходе и высококачественном питании, обеспечивающем достаточное количество белков, жиров, углеводов и витаминов.

Постуральный дренаж пораженного сегмента способствует оттоку содержимого абсцесса. Назначают бензилпенициллин, 1,5–2 млн ед в/в каждые 4 ч, или клиндамицин в/в (он действует несколько быстрее).

При уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам проводят коррекцию терапии по тем же правилам, что и при пневмонии (см.). Антибактериальную терапию необходимо проводить до тех пор, когда исчезнет отделение гнойной мокроты, исчезнут острофазовые реакции крови, а рентгенограмма легких покажет исчезновение полости гнойника и воспалительной инфильтрации вокруг него.

При остром абсцессе легкого, вызванном стафилококком, вводят антистафилококковый γ -глобулин по 3–7 мл в/м (в тяжелых случаях – до 20–50 мл в/в) ежедневно, в течение 5–7 дней. Пациентам с иммунодефицитом назначают иммунокорректоры – тималин в/м по 10–30 мг в 0,25% растворе новокаина в течение 5–20 дней, Т-активин по 40–100 мг п/к в течение 5–7 дней.

Для борьбы с синдромом ДВС крови в/в вводят гепарин в дозе не менее 20 000 ЕД/сут.

Для коррекции нарушений метаболизма, восстановления объема циркулирующей плазмы и уменьшения интоксикации в/в вводят не менее 2 л/сут различных растворов: реополиглюкина, гемодеза, натрия гидрокарбоната (200–300 мл 4–5% раствора), растворов аминокислот, глюкозы (25–40% раствор с добавлением электролитов, инсулина, аскорбиновой кислоты); в/м – растворов тиамина, рибофлавина, цианокобаламина, ретаболила. Активность оксигенотерапии определяется выраженностью гипоксемии.

При развитии анемии необходимы трансфузии одногруппной крови.

Эффективно уменьшают интоксикацию гемосорбция и ультрафиолетовое облучение аутокрови.

Для улучшения бронхиального дренажа назначают бронхоспазмолитические препараты и эндоскопические санации с внутрибронхиальным введением антисептиков (диоксидин по 10 мл 1% раствора), антибиотиков, ферментов.

При развитии осложнений проводится их соответствующее, включая хирургическое, лечение.

Профилактика острого абсцесса легкого заключается в своевременном и адекватном лечении пневмоний, а также в повышении состояния иммунитета и качества медицинского обслуживания. Важным способом профилактики абсцессов легких является санация полости рта.

Прогноз при остром абсцессе легкого при неосложненном течении и адекватном лечении благоприятный. В большинстве случаев в течение 4–6 нед, считая от времени прорыва абсцесса в бронх, происходит спадение полости и наступает выздоровление с формированием локального пневмосклероза или остаточной полости на месте абсцесса. В 15–20% случаев требуется оперативное вмешательство. При развитии осложнений выздоровление становится сомнительным.

2.10.2. ГАНГРЕНА ЛЕГКОГО

Гангрена легкого является медицинским парадоксом по той причине, что она вызывается анаэробами в самом аэрируемом органе – легком. Для того чтобы она развилась, в легком должны появиться условия для развития анаэробов.

Гангреной легкого называют прогрессирующий ихорозный (гнилостный) распад легочной ткани, не склонный к отграничению.

Эпидемиология. Гангрена легкого встречается примерно в 10–20 раз реже, чем абсцесс легкого.

Классифицируется гангрена легкого по локализации и обширности (сегмент, доля, все легкое) поражения.

Этиология. Гангрены вызывают неклостридиальные анаэробы.

Патогенез. Начальным этапом патогенеза гангрены легкого является любая более или менее массивная пневмония, в фокусе которой имеются полностью безвоздушные участки, в них возможно размножение анаэробной микрофлоры. Вероятным источником анаэробов, попадающих в легкое при дыхании, могут быть кариозные зубы; другим источником могут быть аспирированные рвотные массы.

При размножении анаэробов в пневмоническом фокусе развивается прогрессирующий некроз легочной ткани как под непосредственным действием бактериальных экзотоксинов, так и в результате развития вызываемых ими тромбозов сосудов в зоне поражения, что увеличивает зону некроза, по которой свободно распространяются анаэробы, вызывающие последующие тромбозы, и т.д. Именно тромбозы сосудов в зоне поражения и вокруг нее исключают возможность формирования первой линии демаркации – грануляционной ткани, для которой необходима сохраненная микроциркуляция. Но обычная роль тромбозов недооценивается, что приводит к ошибкам в лечебной тактике.

Патоморфологически определяется массивный некроз, без четких границ переходящий в окружающую отечную и уплотненную ткань легкого. Пораженные ткани имеют серовато-зеленый цвет, превращаются в распадающуюся массу с образованием множественных полостей неправильной формы, содержащих зловонную жидкость и свободные или частично фиксированные секвестры легочной ткани. Появление демаркационной линии может свидетельствовать о трансформации в нагноение (гангренозный абсцесс).

Клиническая картина. Гангрена легкого всегда имеет тяжелое течение. Ведущими синдромами являются тяжелая гнилостная интоксикация и острая дыхательная недостаточность. Выражены боли в грудной клетке при дыхании.

Гнилостная интоксикация характеризуется гектической лихорадкой с профузными потами, сосудистой недостаточностью, отсутствием аппетита, нарушениями деятельности других внутренних органов. О гнилостном характере процесса свидетельствует отделение при кашле зловонной мокроты, содержащей секвестры легочной ткани. При стоянии мокрота разделяется на три слоя: верхний – пенистый, жидкий; средний – серозный; нижний – обрывки распадающейся легочной ткани.

Острая дыхательная недостаточность достигает II или, чаще, III степени.

Перкуторно в начале заболевания определяется тупость в проекции зоны поражения, площадь которой быстро увеличивается; затем на фоне тупости появляются участки более высокого звука вследствие образования полостей. Болезненность при перкуссии (симптом Зауэрбуха) и пальпации (симптом Кисслинга) над зоной поражения свидетельствует о вовлечении в процесс плевры (ихорозный плеврит). В первые дни пальпаторно определяется усиленное голосовое дрожание, сочетающееся с бронхиальным дыханием. Затем, при образовании полостей, и голосовое дрожание, и дыхательные шумы резко ослабевают вследствие выключения пораженной зоны из дыхания.

Диагностика. Для гангрены легкого характерно появление при обширной, прогрессирующей пневмонии симптомов ихорозной (гнилостной) деструкции легкого.

Лабораторные исследования выявляют еще более выраженные, чем при абсцессе легкого, изменения клинического анализа и биохимических показателей крови.

Бактериологическое исследование мокроты при гангрене легкого неинформативно, если оно проводится обычными методами. Так как анаэробы в воздушной среде не растут, то при обычном посеве мокроты их роста не будет. Поэтому необходимо делать посевы материала в жидкие среды под слой растительного масла. Наряду с этим необходима бактериоскопия мокроты, окрашенной по Граму, при которой обнаруживаются спиралевидные и веретенообразные формы бактерий, характерные для анаэробов.

Рентгенологически определяется массивная инфильтрация без четких границ, занимающая одну-две доли или больше, с появлением на ее фоне множественных сливающихся полостей неправильной формы.

Дифференциальную диагностику обычно проводить не требуется из-за уникально быстрого утяжеления состояния пациента вследствие нарастающей гнилостной интоксикации и дыхательной недостаточности. Формально дифференциальная диагностика проводится с абсцессом легкого по характерным для него признакам: стадийность заболевания, гнойный характер процесса, характерная рентгенологическая картина.

Лечение гангрены легкого проводится только в стационаре, желательнее – в отделении гнойной торакальной хирургии.

Большое значение, как и при абсцессе легкого, имеют тщательный уход за больными и высококачественное питание. Однако отказ от еды вследствие отсутствия аппетита требует применения парентерального питания, достаточного как по энергетической ценности, так и по количеству углеводов, белков (аминокислот), липидов и витаминов. Парентерально назначают и анаболические гормоны.

Начальная антибактериальная терапия заключается в назначении пеницилина в дозе 20–50 млн ЕД/сут и метронидазола (флагила) 1,5–2 г/сут в/в.

Сочетание этих двух препаратов, примененных в высоких дозах, наиболее эффективно при анаэробной инфекции, в частности, при гангрене легкого.

Если эффект от антибактериального лечения все же недостаточен, то после уточнения характера микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам проводят коррекцию терапии.

В остальном консервативное лечение гангрены легкого такое же, как и при остром абсцессе легкого (см.), но требует большей интенсивности и больших доз препаратов.

Для борьбы с синдромом ДВС крови доза гепарина, в отличие от острого абсцесса легкого, должна составлять не менее 40 000 ЕД/сут для взрослого пациента, несмотря на кровохарканье.

Консервативное лечение гангрены легкого можно считать успешным, если удалось перевести ее в состояние, называемое «гангренозный абсцесс» (см. подраздел «Острый абсцесс легкого»). Обычно полость такого хронического абсцесса настолько велика, что он самостоятельно спастись не может, и при стабилизации состояния проводят плановую операцию по резекции пораженного участка легкого.

Попытки экстренного хирургического лечения при неэффективности консервативного обычно неудачны.

Профилактика гангрены легкого и абсцесса легкого (см.) идентичны.

Прогноз всегда неблагоприятный: в половине случаев удается добиться трансформации заболевания в хронический гангренозный абсцесс, требующий оперативного лечения, в остальных случаях заболевание заканчивается смертью больного.

2.11. ПЛЕВРАЛЬНЫЙ ВЫПОТ, ПЛЕВРИТ С ВЫПОТОМ

Мы сознательно назвали настоящую главу так, как она звучит в документе ВОЗ (МКБ 10-й пересмотр). Иначе пришлось бы объяснять, почему нарушен стиль изложения и почему нозология уступает место синдрому.

Традиционно изучение заболеваний плевры начинают с плевритов – воспалительных поражений плевры с накоплением экссудата. При таком подходе меньше внимания уделяют другим плевральным выпотам, которые рассматривают лишь как группу состояний, требующих дифференциальной диагностики. В то же время практически тождественная клиническая картина (за исключением, причем необязательным, болевого синдрома) позволяет дать общую клиническую картину плевральных выпотов.

Плевральным выпотом называют жидкость, накапливающуюся в плевральной полости в избыточном количестве.

Эпидемиология. Плевральные выпоты возникают очень часто. Достоверная частота их возникновения, как осложнений, не известна вследствие полиэтиологичности, затрудняющей статистический учет. При пневмониях плевральные выпоты возникают в 30–40% случаев заболевания, потребовавших госпитализации.

Классификация.

– Гидроторакс: плевральный выпот, появившийся в результате невоспалительной трансудации, при повышении гидростатического давления в капиллярах (например, при

сердечной недостаточности) и при снижении онкотического давления плазмы (при циррозе печени).

– Плеврит: образование воспалительного экссудата из-за повышения проницаемости капилляров или нарушения лимфатического оттока (опухоль, инфекция, воспаление, травма). Гнойный плеврит, характеризующийся положительным результатом посева плеврального выпота, содержанием лейкоцитов выше $15 \times 10^9/\text{л}$ и содержанием белка выше 30 г/л, носит название *эмпиема плевры*. Другие плевриты, называемые по характеру экссудата (серозный, фибринозный, геморрагический и их комбинации). Для фибринозного плеврита в отечественной литературе принят термин «сухой плеврит», однако надо понимать, что сухих экссудатов не бывает, и обилие фибрина в нем обусловлено сохраненной резорбцией жидкой части экссудата. По-видимому, этот термин может использоваться как идиома, но в официальной документации желательнее использование термина «фибринозный плеврит».

– Хилоторакс – плевральный выпот, появившийся в результате блокады или травмы лимфатического грудного протока с истечением лимфы в плевральную полость.

– Гемоторакс (наличие в плевральной полости чистой крови) развивается при кровотечении в плевральную полость. Он возникает при травматических, в том числе ятрогенных, повреждениях грудной клетки, и очень редко бывает следствием опухолевого поражения и ТЭЛА. Гемоторакс необходимо отличать от геморрагического (чаще – серозно-геморрагического) плеврита, при котором кровь примешивается к экссудату, и поэтому гематокритное число экссудата при геморрагическом плевральном выпоте не превышает 0,25.

Одновременно с экссудатом в плевральную полость может попасть воздух. В таких случаях употребляют комбинированные термины – пневмоплеврит, пиопневмоторакс, гемопневмоторакс и т.д.

Указание стороны накопления плеврального выпота (правосторонний, левосторонний) без других уточнений подразумевает наличие свободной жидкости. При наличии осумкования, что бывает при плеврите, дополнительно указывают его локализацию (междолевой, костальный, диафрагмальный и т.д.).

Этиология. В большинстве случаев появление плеврального выпота расценивается как осложнение какого-либо заболевания, которое считается причиной выпота.

Этиология плевральных выпотов наиболее полно представлена в приводимой ниже классификации Ричарда Лайта [Light R., 1983].

1. Транссудативные плевральные выпоты: застойная (хроническая) сердечная недостаточность; цирроз печени; ВНС; перитонеальный диализ; ГН; микседема; эмболия легочной артерии; саркоидоз.

2. Экссудативные плевральные выпоты: А. Новообразования (метастазы, мезотелиома). Б. Инфекционные заболевания (туберкулез; бактериальные, грибковые, паразитарные и вирусные инфекции). В. Эмболия легочной артерии. Г. Заболевания ЖКТ (панкреатит; поддиафрагмальный абсцесс; внутривеночный абсцесс; перфорация пищевода; грыжа диафрагмы). Д. Сосудистые коллагенозы (по терминологии автора, 1983 г.): РА; СКВ; волчанка, вызванная лекарственными препаратами; иммунобластная лимфоаденопатия; синдром Шегрена; средиземноморская лихорадка; гранулематоз Вегенера. Е. Поражение плевры как результат побочного действия лекарственных препаратов: фурадонин; дантролен; метизергид; бромкриптин; прокарбазин; метотрексат; практолол. Ж. Прочие

заболевания и состояния: асбестоз; постперикардэктомический и постинфарктный синдром; синдром Мейгса (образование асцита и плеврального выпота у больных с доброкачественной солидной опухолью яичников); синдром желтых ногтей (гипоплазия лимфатических сосудов, проявляющаяся желтыми деформированными ногтями, лимфатическим отеком и плевральным выпотом); саркоидоз; уремия; панцирное легкое; лучевая терапия; электроожоги; закупорка мочеиспускательного канала; травма (включая ятрогенные). 3. Гемоторакс. И. Хилоторакс.

Патогенез. Образование экссудативного ПВ обусловлено повышением проницаемости капилляров париетальной плевры, приводящей к увеличению содержания белка в плевральной жидкости, либо изменениями плевральной поверхности, приводящими к снижению внутриплеврального давления. При длительно существующем плеврите в экссудате накапливаются кристаллы холестерина, и возникает довольно редкий холестериновый плеврит.

Для накопления трансудата необходимо, чтобы либо повысилось капиллярное давление в малом круге кровообращения, либо снизилось онкотическое давление плазмы до уровня, когда количество образующейся жидкости превысит количество выводимой.

Хилоторакс развивается при блокаде опухолью или травматическом разрыве грудного лимфатического протока с истечением хилезной жидкости в плевральную полость. Гемоторакс является следствием кровотечения в полость плевры, что бывает при травмах, реже – при повреждении сосудов, возникающих при опухолевом поражении или ТЭЛА.

Клиническая картина. При наличии ПВ симптоматика складывается из симптомов вызвавшего его заболевания, которых довольно много, и симптомов самого ПВ, симптоматика которого достаточно стереотипна.

При появлении ПВ у пациентов появляются три характерные жалобы: боль, непродуктивный кашель, одышка.

Болевые ощущения при ПВ свидетельствуют о воспалении париетальной плевры, и могут варьировать от чувства тяжести в соответствующей половине грудной клетки до сильных болей, мешающих дыханию. Небольшое количество трансудата может не давать болевых ощущений.

Непродуктивный кашель является следствием либо воспаления плевральных листков, либо компрессии стенок бронхов, возникающей при коллапсе паренхимы легкого.

Одышка может быть следствием сдавления легкого массивным выпотом или ограничения дыхательных движений вследствие болей. Кроме того, она может быть связана и с заболеванием, приведшим к развитию плеврального выпота.

Физикальное исследование выявляет сглаженность или выбухание межреберных промежутков, ослабление или отсутствие пальпаторно определяемого голосового дрожания, укороченный или тупой перкуторный звук и ослабление или отсутствие дыхательных шумов при аускультации над областью накопления ПВ. Изменение выраженности этих признаков при изменении положения тела является признаком накопления свободной жидкости.

Описываемые практически во всех учебниках линия Дамуазо и треугольники Раухфуса и Гарлянда характерны только для типично располагающихся свободных ПВ.

Важный симптом – появление жесткого или бронхиального дыхания выше верхней границы плеврального выпота. Этот феномен объясняется улучшением проведения дыхательных шумов частично коллабированным легким и не является признаком инфильтративных изменений в паренхиме легких.

Шум трения плевры, напоминающий хруст снега при ходьбе по нему, возникает только при фибринозном плеврите, сопровождающемся выраженными болями при дыхании. Этот шум и боли уменьшаются, если происходит накопление свободной жидкости в полости плевры, и могут появиться при рассасывании плеврального выпота, если плевральные листки шероховаты вследствие выпавшего на них фибрина.

При наличии плеврального выпота возможно смещение средостения в здоровую сторону, признаками которого являются определяемое пальпаторно смещение гортани и определяемое при перкуссии смещение границ сердечной тупости.

Клиническая картина эмпиемы плевры характеризуется сочетанием симптомов плеврального выпота и гнойно-резорбтивного синдрома в виде тяжелой интоксикации, гектической лихорадки и проливных потов.

Гемоторакс подозревается тогда, когда у пациента с травмой грудной клетки выявляются признаки плеврального выпота.

При хилотораксе, развивающемся чаще всего в результате опухолевого процесса, нарушающего лимфоотток, или, реже, травмы, имеются признаки плеврального выпота, сочетающиеся с симптомами вызвавшего его заболевания. После удаления хилезного плеврального выпота он быстро накапливается вновь, что требует повторных торакоцентезов. Так как хилезная жидкость не является ни экссудатом, ни трансудатом, а представляет собой лимфу, содержащую значительное количество белка, липидов и, что особенно важно, лимфоцитов, повторные удаления ее приводят к быстрому развитию общего истощения и иммунодефицитного состояния.

Диагностика. Выявление ПВ почти всегда требует дальнейшего обследования.

Рентгенологические признаки ПВ при интактном легком, сохраняющем эластическую тягу, появляются при накоплении достаточно большого количества жидкости (обычно около 500 мл).

В типичных случаях на прямых рентгенограммах видно затенение бокового реберно-диафрагмального синуса с верхней границей в виде мениска с выпуклостью в сторону синуса. На боковых рентгенограммах выявляется затенение переднего и, в большей степени, заднего реберно-диафрагмального синусов, а верхняя менискообразная граница затенения выпуклостью обращена к диафрагме.

При поражении паренхимы легкого, сопровождающемся изменением эластической тяги, а также при образовании плевральных сращений возможно са-

мое разнообразное атипичное расположение ПВ, которые могут быть обнаружены на рентгенограммах и при меньшем, чем в типичных случаях, количестве.

При наличии осумкованного ПВ наиболее информативным методом исследования считается УЗИ. Высокая чувствительность метода позволяет не только выявлять небольшие количества жидкости (от 10 мл), но и уточнить, является ли выявленное на рентгенограмме затенение жидкостью, инфильтрацией или их сочетанием.

Достоверная оценка характера ПВ возможна после торакоцентеза (плевральной пункции), показаниями к которому являются неясная этиология ПВ (диагностический торакоцентез) или нарастающая дыхательная недостаточность (лечебный торакоцентез).

Предварительную информацию о характере ПВ дает визуальная ее оценка.

Клейкая, опалесцирующая жидкость характерна для экссудативного ПВ, и чаще всего может быть следствием пневмонии, обострения туберкулеза или диффузного заболевания СТ.

Прозрачная, с легкой желто-зеленой окраской жидкость обычно характеризует трансудативный ПВ, причинами которого в большинстве случаев служат ХСН, цирроз печени или НС.

Геморрагический ПВ чаще всего встречается при первичном или метастатическом раке легкого с поражением плевры, мезотелиоме плевры, ТЭЛА и травме грудной клетки (включая ятрогенную).

Молочного вида жидкость характерна для хилоторакса.

Появление в шприце гноя или ихорозной (гнилостной) жидкости позволяет диагностировать эмпиему плевры.

При получении серозной жидкости проводят дифференциальную диагностику между экссудативным и трансудативным плевральным выпотом, для чего обычно используют три показателя: относительную плотность жидкости, содержание в ней белка, и пробу Ривальты (итальянец F.Rivalta, патолог, родился в 1863 г., пробу предложил в 1895 г.). Проба заключается в том, что в цилиндр со 100 мл 2% раствора уксусной кислоты вносят каплю жидкости. Помутнение в виде облачка, опускающееся до дна цилиндра, свидетельствует о денатурации серомуцинов и других нестабильных белков, содержащихся в экссудате.

Трансудат характеризуется относительной плотностью 1,015 и ниже, содержанием белка 30 г/л и меньше, отрицательной пробой Ривальты.

Для экссудата характерны относительная плотность выше 1,015, содержание белка больше 30 г/л, положительная проба Ривальты.

Указанные критерии дают около 10% ошибок. Более точными и современными, хотя и не всегда для нас доступными, являются следующие критерии, наличие хотя бы одного из которых говорит об экссудативном характере выпота, и не встречающиеся при трансудате [Light R., 1983]: 1) величина отношения содержания белка в плевральной жидкости к содержанию его в сыворотке крови более 0,5; 2) величина отношения активности ЛДГ в

плевральной жидкости к ее активности в сыворотке крови выше 0,6; 3) уровень ЛДГ в плевральной жидкости превышает $\frac{2}{3}$ величины верхней границы ее нормальной активности в сыворотке крови.

Из других лабораторных показателей важное значение может иметь содержание в плевральной жидкости глюкозы, уровень которой ниже 3,3 ммоль/л характерен для плевритов, осложняющих течение одного из четырех заболеваний: пневмония, злокачественное новообразование, туберкулез, РА.

Высокая активность амилазы в плевральной жидкости характерна для ПВ, осложняющего течение панкреатита, но может встречаться и в случаях ПВ, вызванного перфорацией пищевода или злокачественным новообразованием.

Если ПВ развился у пациента, страдающего РА или СКВ, то может потребоваться определение в плевральной жидкости РФ, LE-клеток или антинуклеарного фактора.

При хилезном выпоте в жидкости ПВ выявляется высокое содержание общего количества липидов, триглицеридов и ХС.

Цитологическое исследование необходимо при подозрении на злокачественную природу плеврального выпота. При трехкратном цитологическом исследовании правильно собранной (с гепарином, см. ниже) жидкости точность цитологической диагностики новообразования достигает 80%.

Преобладание в плевральной жидкости нейтрофилов свидетельствует об остром процессе. Обнаружение токсической зернистости или дегенеративных изменений нейтрофилов предполагает инфицирование плеврального выпота. Преобладание в плевральном выпоте лимфоцитов говорит только о длительном существовании плеврита. Однако если лимфоциты представлены в основном малыми формами, то в большинстве случаев это означает туберкулезную или злокачественную природу экссудата. Обнаружение в плевральной жидкости других клеток (макрофагов, эозинофилов, мезотелиальных клеток) не имеет диагностической ценности.

Бактериологическое исследование показано при подозрении на инфицирование плевральной полости, которое в последние годы чаще всего вызывается анаэробной флорой и стафилококками. Если при бактериологическом исследовании используется только обычный посев экссудата на среды в чашках Петри, то, естественно, при анаэробной инфекции роста бактериальной флоры получено не будет. Такой же результат имеет место при туберкулезном, вирусном и паразитарном плевритах. В подобных случаях необходимо применение исследований, направленных на уточнение причины: посев для выявления анаэробов (под слой растительного масла); бактериологические, биологические и гистологические (биопсия) методы выявления туберкулеза плевры; вирусологические и паразитологические методы.

Критерии диагноза. Диагноз ПВ может быть поставлен при выявлении в проекции легочных полей участков укороченного или тупого перкуторного тона, отсутствия голосового дрожания и дыхательных шумов и симптомов накопления свободной или осумкованной жидкости в плевральной полости на рентгенограммах грудной клетки или при УЗИ.

Дифференциальная диагностика. Физикальные симптомы ПВ совпадают с физикальными симптомами, развивающимися при ателектазе. Основным клиническим дифференциально-диагностическим признаком при этих синдромах является смещение органов средостения: в сторону здорового легкого при ПВ и в сторону пораженного легкого – при ателектазе.

ПВ отличаются от инфильтративных процессов в легких отсутствием синдрома уплотнения паренхимы легких.

Трудности в дифференциальной диагностике могут возникать тогда, когда ПВ развился при заболевании, сопровождающемся ателектазом (опухоль, инородное тело бронха) или инфильтрацией легочной ткани (пневмония, туберкулез легких). В таких случаях наиболее информативными методами диагностики и дифференциальной диагностики являются компьютерная или МРТ, УЗИ легких, а после эвакуации плеврального выпота – обычное рентгеновское исследование.

Лечение. При транссудативных ПВ обычно достаточно лечения основного заболевания. При незначительном выпоте (слой жидкости на рентгенограмме в положении лежа на боку <10мм) необходимости в плевральной пункции нет, так как такой выпот почти всегда исчезает на фоне консервативной терапии.

Если выпот затрудняет дыхание, его удаляют. При удалении более чем 1 л давление в грудной полости резко снижается, изредка это приводит к отеку легких. Если жидкость быстро накапливается и ее приходится удалять вновь и вновь, проводят дренирование плевральной полости или плевродез. Удаление выпота (плевральная пункция) улучшает общее состояние и уменьшает одышку. Повторные пункции имеют смысл, если выпот накапливается не слишком быстро.

Техника торакоцентеза достаточно проста. Пациента удобно усаживают на табурете, стуле или кровати, обеспечив ему спереди упор поднятыми до уровня надплечий и согнутыми в локтях руками на уложенную на прикроватный столик или другой подходящий предмет (стол, спинка стула или кресла) подушку.

Если состояние пациента тяжелое, или он склонен к коллаптоидным реакциям, то, при условии достаточных навыков у врача, торакоцентез можно проводить в положении лежа.

Место для торакоцентеза выбирают после изучения прямой и боковой рентгенограмм легких и, при возможности, после УЗИ.

В типичных случаях торакоцентез рекомендуют производить в восьмом межреберье по задней подмышечной или в девятом – по лопаточной линии. Но наибольшая безопасность достигается при пункции в зоне проекции легкого, где пальпаторно определяемое голосовое дрожание наименее выражено или отсутствует, что свидетельствует о наибольшем накоплении жидкости.

При осумкованных плевральных выпотах торакоцентез может быть произведен только опытным врачом. Лучшие результаты и меньшая частота ослож-

нений в таких случаях достигается при ультразвуковом или рентгенологическом контроле за процедурой.

Обязательным условием манипуляции является тщательная анестезия новокаином или, лучше, лидокаином.

При диагностическом торакоцентезе достаточно получить 40–60 мл жидкости, которую либо набирают в большой шприц, в который добавлен раствор гепарина (3–5 капель), либо быстро выливают в емкость с гепарином, который необходим для предупреждения свертывания фибриногена, содержащегося в экссудативном плевральном выпоте.

В процессе свертывания в сгусток уходит большое количество белка и клеточных элементов, что резко снижает информативность исследования.

При проведении терапевтического торакоцентеза часто приходится аспирировать большой объем жидкости ПВ, иногда 3–4 л, хотя существует рекомендация не аспирировать одномоментно более 1–1,5 л во избежание смещения средостения или развития отека легких. По-видимому, если аспирация проводится малыми порциями и с достаточными перерывами для отдыха, этих осложнений опасаться не следует.

Торакоцентез необходимо закончить, если у пациента развился тяжелый приступ кашля, появилось чувство тяжести или боли за грудиной или в боку.

При вазовагальной реакции, называемой в России «обморок» (снижение ОПС, сопровождающееся брадикардией вследствие повышения активности блуждающего нерва, уменьшением ударного объема сердца и падением АД) необходимо срочно удалить иглу, уложить пациента в положение с приподнятыми ногами и в/м ввести 1 мг (1 мл 0,1% раствора) атропина. Если известно, что вазовагальные реакции случались у пациента ранее, то атропин надо ввести пациенту за 20 мин до торакоцентеза.

При излишнем волнении пациента перед торакоцентезом целесообразно, наряду с атропином, использовать для премедикации транквилизаторы: хлорзепид (0,005 г per os), реланиум (2 мл 0,5% раствора в/м) или другие препараты.

Если ПВ имеет характер экссудата и причина его установлена, то назначают этиотропную терапию. Иногда требуется внутриплевральное введение этиологически или патогенетически действующих препаратов, например, антибиотиков – при инфицированном ПВ, контрикала – при панкреатогенном плеврите, глюкокортикоидных гормонов или цитостатиков – при плеврите у пациентов, больных ДЗСТ, и т. д.

Эмпиема плевры требует хирургического лечения, обычно – дренирования плевральной полости. Однако, если нет возможности быстрой постановки дренажа, необходимо проведение лечебного торакоцентеза с аспирацией максимально возможного количества плеврального выпота, промыванием полости плевры раствором фурацилина с последующей его аспирацией и введением в полость плевры вначале ферментных препаратов (лучше террилитина, 200–400 ПЕ) и через 10–15 мин 10–20 млн ЕД пенициллина, растворенного в 100–150 мл 0,85% раствора

хлорида натрия. Этот метод обеспечивает не только эвакуацию гноя, но и лизис сгустков фибрина и нежизнеспособных тканей, в которых могут размножаться возбудители, а также распространение введенного раствора антибиотика по всей плевральной полости и возможным карманам за счет большого объема раствора антибиотика.

При гемотораксе необходимо срочное удаление крови из плевральной полости, лучше через дренаж. Задержка эвакуации крови грозит ее инфицированием или приводит к развитию фиброторакса. При продолжающемся внутриплевральном кровотоке показана торакотомия для обнаружения и устранения его источника.

Если диагностирован хилоторакс, то, во избежание развития истощения или иммунодефицита, необходимо срочное лигирование грудного протока.

При рецидивирующем ПВ неустановленной этиологии целесообразно проведение плевродеза внутриплевральным введением раствора тетрациклина (20 мг/кг). Если причиной рецидивирующего ПВ является неизлечимый опухолевый процесс, то плевродез можно провести внутриплевральным введением раствора циклофосфана (3 мг/кг).

При умеренном инфицированном выпоте (уровень глюкозы >40 мг%, рН 7,00–7,20, активность ЛДГ > 1000 МЕ/) проводится курс антибактериальной терапии, но может потребоваться дренирование. При осумкованной однокамерной эмпиеме дренируют плевральную полость широкой трубкой. Если эмпиема сохраняется в течение недели, показана торакоскопия или хирургическое лечение, обычно декортикация легкого. При многокамерной эмпиеме плевральную полость дренируют широкой трубкой, вводят антибиотики и тромболитики.

Имеются некоторые особенности ведения больных с ПВ у онкологических больных. Опухолевый выпот развивается, когда злокачественное новообразование поражает плевру или средостение. Однако ПВ у онкологического больного может быть обусловлен и другими причинами – пневмонией, ТЭЛА, побочным действием лекарственных средств и лучевыми реакциями. Если биопсия плевры или цитологическое исследование плевральной жидкости подтвердили опухолевую природу выпота, можно вызвать облитерацию плевральной полости. Облитерация плевры достигается введением в плевральную полость склерозирующих средств. Этот метод применяют в случаях, когда удаление выпота приносит облегчение, но выпот быстро накапливается вновь. Тальк – надежное и дешевое склерозирующее средство, но его введение требует торакотомии под общей анестезией. Вместо талька можно вводить доксициклин и миноциклин. Если через 48 ч после введения по дренажам продолжает поступать отделяемое (более 100 мл/сут), введение повторяют. Блеомицин – наименее эффективное и самое дорогое склерозирующее средство. Если процедуру проводят без общей анестезии, к раствору добавляют лидокаин. Плеврэктомию применяется при неэффективности облитерации плевры. Это тяжелая операция; ее проводят только у больных с достаточно благоприятным прогнозом.

Профилактика ПВ заключается в адекватном и своевременном лечении заболеваний, при которых они могут развиваться.

Прогноз неблагоприятен лишь в случаях ПВ при злокачественных новообразованиях. В остальных случаях прогноз благоприятен при условии своевременного и адекватного лечения основного заболевания.

Часть 3
БОЛЕЗНИ
ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Все основные гастроэнтерологические заболевания должны быть нами изложены согласно документу «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения», утвержденному приказом №125 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.04.1998 г. Однако сегодня (в 2002 г.) некоторые положения данного приказа смотрятся недостаточно убедительно. Но об этом — чуть ниже.

В России каждый десятый взрослый житель, по данным регистрации заболеваемости, страдает тем или иным заболеванием органов пищеварения. В некоторых регионах она существенно превышает средние показатели по стране (Республика Марий Эл, Удмуртия, Омская, Томская области, Приморский край и некоторые другие регионы).

Среди болезней пищевода чаще других диагностируется рефлюкс-эзофагит.

Судя по частоте диагностирования хронического гастрита в амбулаторно-поликлинических условиях, очевидно, что это заболевание имеет место не менее чем у половины взрослого населения России. Анализ поступивших в Минздрав РФ отчетов свидетельствует, что по-прежнему диагноз хронического гастрита не подтверждается результатами гистологического исследования биопсийного материала, и поэтому не принимаются во внимание этиология, эндоскопическая и гистологическая картина.

Язвенная болезнь, по отчетным данным, является едва ли не самым распространенным заболеванием среди взрослого населения. На учете находится около 3 млн больных, из них каждый 10-й был прооперирован (в 10% случаев).

Частые осложнения, особенно язвенное кровотечение, свидетельствуют о том, что большинство страдающих язвенной болезнью не получает адекватную медикаментозную терапию, являющуюся единственным методом, обеспечивающим безрецидивное течение болезни.

Согласно приказу МЗ, «Стандарты обязательны для применения во всех медицинских учреждениях России. Руководители органов и учреждений здравоохранения всех ведомств обязаны ознакомить с ними исполнителей. Незнание медицинских Стандартов не является оправданием недостаточных лечебных действий или бездействия врача».

Однако авторы оговаривают, что «Стандарты определяют гарантированный перечень диагностических, лечебных и профилактических назначений, подлежащих выполнению в стационаре, амбулаторно-поликлинических условиях и на дому. Стандарты вводятся с целью унификации требований лечебно-диагностической помощи и стандартизации ее объемов, но они не являются пособиями оказания медицинской помощи при тех или иных заболеваниях и не заменяют соответствующих руководств».

Есть еще одна проблема, касающаяся заболеваний органов пищеварения — проблема функциональных расстройств. Далее по Е. С. Рыссу и В. И. Симаненкову [38]:

«Можно констатировать, что до настоящего времени диагнозы «неязвенная диспепсия» или «синдром раздраженного кишечника» крайне редко встречаются

как в амбулаторных картах, так и в стационарных историях болезни. Такая ситуация связана с рядом факторов. Это и психологически естественное желание врача найти четкую, однозначную и понятную органическую причину клинической симптоматики, и особенности его деятельности в условиях страховой медицины, и недостаточное знакомство врачей «первой линии» с принципами диагностики и лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Нужно отметить, что недостаток знаний в области функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) характерен не только для отечественных участковых врачей и врачей общей практики. Так, в США врачи общей практики диагностируют функциональные расстройства пищеварительной системы в два раза реже, чем специалисты-гастроэнтерологи.».

Мы постараемся в тексте монографии эти вопросы обсудить в соответствующих разделах.

3.1. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Термин «функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта» (ФРЖКТ) можно найти только в специальных монографиях. Совсем недавно Е.С.Рыссом и В.И.Симаненковым [39] эта проблема проработана целенаправленно для практикующего врача.

Говорить о чисто функциональных расстройствах пищеварительной системы можно лишь условно. Несомненно, на молекулярном, рецепторном, нейропептидном уровне у всех больных с ФРЖКТ имеются различные нарушения. Однако при обычном клиническом и инструментальном (в том числе эндоскопическом) обследовании этих пациентов органических нарушений в пищеварительной системе выявить не удастся. Именно поэтому для клинической практики термин «функциональное расстройство пищеварительной системы» представляется вполне корректным.

Основополагающим источником для данного раздела являются положения МКБ-10, в которой диагнозы функциональных расстройств стали, наконец, «легитимными». В 1999 году был принят международный Консенсус по функциональным расстройствам, который носит название «Римские критерии II». Эти критерии были утверждены VII Европейской гастроэнтерологической Недели в Риме. В Консенсусе содержатся клинические характеристики основных функциональных расстройств пищеварительной системы. Их использование позволяет унифицировать диагностические подходы к функциональным расстройствам ЖКТ практических врачей. Третий источник – уже упомянутые «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения», в которых имеется раздел, посвященный синдрому раздраженного кишечника (СРК) [46]. Опираясь на материалы названных документов, врач имеет полное право диагностировать ФРЖКТ.

Теснейшее переплетение проявлений функциональных и органических поражений ЖКТ делает несколько искусственным их разделение. Более всего это касается лечебных мероприятий. Детальное изложение последних неизбежно приведет к повторам. Данные соображения диктуют весьма краткое и «пунктирное» освещение как проблем диетоло-

гии, так и лекарственной терапии. Основные материалы будут даны в последующих главах.

Эпидемиология. ФРЖКТ являются одними из наиболее распространенных заболеваний человека. В развитых странах только синдромом раздраженного кишечника (СРК) страдает не менее 15% населения. Суммарно признаки ФРЖКТ имеются примерно у четверти населения. ФРЖКТ являются второй после респираторных вирусных инфекций причиной временной нетрудоспособности и пропуска школьных занятий. За медицинской помощью обращается лишь 20–50% больных. До 75% лиц с симптоматикой гастроинтестинальных дисфункций лечится самостоятельно. Обычно ФРЖКТ дебютируют в подростковом или молодом возрасте и могут сопровождать человека всю жизнь. Американский гастроэнтеролог у 41% обратившихся к нему пациентов диагностирует ФРЖКТ.

Патогенез. Приняв за основу этиопатогенетический подход к анализу и пониманию ФРЖКТ, авторы выделяют следующие их варианты: 1. Центральные (психогенные, при депрессиях, нейрогенные); 2. Периферические (первичные, вторичные); 3. Ятрогенные (информационные, медикаментозные, постоперационные, психогенные)

Как и при всех функциональных заболеваниях, при ФРЖКТ личностные расстройства обнаруживаются у 70–95% таких больных. Возможны как первичные личностные расстройства, так и вторичные (по отношению к ФРЖКТ).

Несомненно, имеется связь ФРЖКТ с депрессией. Известно, что в течение жизни депрессивные эпизоды длительностью более двух недель переносит около половины населения. Признаки депрессивных расстройств выявляются у 11–17%. Экспертами ВОЗ предложены клинические критерии легкого депрессивного эпизода: снижение настроения не менее чем 2 нед; потеря интереса и удовлетворения от ранее приятной активности; повышенная утомляемость; потеря уверенности или чувства собственной ценности; необоснованные самоупреки, неадекватное чувство вины; пессимистическое видение будущего; неуверенность или нерешительность; заторможенность или агитация; нарушения сна с ранним пробуждением; снижение или усиление аппетита с соответствующей динамикой веса; запоры или неустойчивый стул; сенестопатически-алгический синдром.

Из приведенных критериев наибольший интерес представляют три последних синдрома. Специально надо оговорить самый последний. У многих пациентов имеют место мучительные мигрирующие неопределенные боли в животе, что заставляет их вновь и вновь обращаться за медицинской помощью, проводить многочисленные инструментальные обследования, принимать все новые и новые лекарственные средства. Следствием хаотичного приема препаратов нередко становятся вторичные, ятрогенные по своей сущности нарушения.

Несомненна роль инфекции и воспаления при ФРЖКТ. Наличие взаимосвязей между инфицированием НР и неязвенной диспепсией было подтверждено в последнем Консенсусе 2000 г. (Маастрихт II). В данном случае речь идет о влиянии НР на энтерохромафинную систему и моторику желудка.

Роль психологических факторов у больных с первичными ФРЖКТ определяется их влиянием на физиологические параметры функционирования кишки. Эти факторы способны модулировать субъективное восприятие симптомов, влиять на отношение к болезни, течение и исход ФРЖКТ, снижать качество жизни больных.

Отдельную проблему представляют пероральные антибиотики. Частота только кишечных дизмоторных расстройств, ассоциированных с дисбиозом, при проведении эрадикационной терапии может достигать 30–40%.

Классификация. Используемая классификация заболеваний органов пищеварения была принята на консенсусе Международного медицинского сообщества (обычно это Всемирные или Европейские конгрессы или Недели). Применительно к ФРЖКТ практические врачи могут пользоваться «Римскими критериями II» («Римский консенсус 0»).

Рубрификация ФРЖКТ создана ВОЗ как инструмент статистического анализа. Большинство функциональных расстройств ЖКТ в МКБ-10 представлены в разделе К, отдельные расстройства относятся к разделу F, в который включены «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства».

В раздел К включены: К 22.4 Функциональные расстройства пищевода; К 21.9 Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без эзофагита; К 30 Диспепсия неязвенная; К 31.5 Дуоденостаз с хронической дуоденальной непроходимостью; К 58 Синдром раздраженной толстой кишки; К 58.0 Синдром раздраженной толстой кишки с диареей, К 58.9 Синдром раздраженной толстой кишки без диареи; К 59 Другие функциональные кишечные расстройства; К 59.0 Констипация (запор); К 59.1 Функциональная диарея; К 59.4 Анальный спазм, летучая прокталгия; К 59.8 Другие специфические функциональные расстройства кишечника, атония толстой кишки.

3.1.1. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОДА

Номенклатура рассматриваемых заболеваний («Римские критерии II», 1999):

А. Функциональные пищеводные расстройства

А1. Глобус (ком в горле): 1. Постоянное или периодическое ощущение кома или инородного тела в горле; 2. Присутствие ощущения в промежутках между приемами пищи; 3. Отсутствие дисфагии и одинофагии; 4. Отсутствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса, ахалазии или других нарушений моторики с доказанной патологической основой, например склеродермия пищевода.

А2. Руминационный синдром (синдром жвачки, срыгивания). 1. Постоянная или периодическая регургитация в ротовую полость недавно съеденной пищи с последующим повторным пережевыванием и проглатыванием; 2. Отсутствие тошноты и рвоты; 3. Прекращение процесса, когда пища становится кислой; 4. Отсутствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса, ахалазии или других нарушений моторики с доказанной патологической основой как причины заболевания.

А3. Функциональный болевой синдром первично пищеводного происхождения. 1. Загрудинная боль, которая не носит характера жжения; 2. Отсутствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса, ахалазии или других нарушений моторики с доказанной патологической основой как причиной заболевания.

А4. Функциональная изжога. 1. Загрудинный дискомфорт жгучего характера; 2. Отсутствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса, ахалазии или других нарушений моторики с доказанной патологической основой как причиной заболевания.

A5. Функциональная дисфагия. 1. Ощущение застревания или ненормального прохождения по пищеводу жидкой или твердой пищи; 2. Отсутствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса, ахалазии или других нарушений моторики с доказанной патологической основой как причиной заболевания.

A6. Неуточненное функциональное расстройство пищевода. 1. Необъяснимые симптомы, связанные с пищеводом, которые не укладываются в предыдущие категории; 2. Отсутствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса, ахалазии или других нарушений моторики с доказанной патологической основой как причиной заболевания.

Общее условие для верификации всех форм – названные проявления имели место как минимум в течение 12 нед (не обязательно непрерывно) за последние 12 мес.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ (ГЭРБ)

К группе ФРЖКТ относят вариант ГЭРБ в эндоскопически-негативной форме, т. е. рефлюксную болезнь без рефлюкс-эзофагита (РЭ). Термин «эндоскопически-негативная» ГЭРБ был узаконен в упомянутых Римских критериях II и подразумевает спонтанное, регулярно повторяющееся забрасывание в просвет пищевода желудочного либо дуоденального содержимого, что проявляется характерными симптомам (изжога, загрудинные боли, дисфагия). Эндоскопически-позитивная ГЭРБ помимо перечисленного включает формирование рефлюкс-эзофагита (РЭ). Поскольку клиника, диагностика и лечение обеих форм схожи, все заболевание в целом будет рассмотрено ниже в разделе болезней пищевода.

3.1.2. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДКА

В ряду различных заболеваний, связанных с нарушением двигательной функции ЖКТ, важное место занимает и функциональная диспепсия, значащаяся в МКБ-10 под шифром К30. Согласно рекомендациям согласительной комиссии международных экспертов (Рим, 1999 – «Римские критерии II») была предложена классификация функциональных гастродуоденальных расстройств: функциональная диспепсия; аэрофагия; функциональная рвота.

Мы разберем только первую форму. Две последних прекрасно изложены в монографии Е. С. Рысс и В. И. Симаненкова [38], к которой мы и адресуем читателя.

3.1.2.1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Функциональная диспепсия – симптомокомплекс, включающий боли или ощущения дискомфорта в подложечной области, тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение, вздутие живота, тошноту,

рвоту, отрыжку, изжогу и другие симптомы, при которых, несмотря на тщательное обследование, не удалось выявить у больного какое-либо «органическое» заболевание.

В зависимости от патологии всех пациентов с диспепсией делят на:

1. С установленной причиной (ГЭРБ, язвенная болезнь, заболевания панкреатобилиарной системы, онкологические заболевания, ятрогении, НР-ассоциированный гастрит, дуоденит, камни желчного пузыря, расстройства моторики желудка и двенадцатиперстной кишки).

2. Без установленной причины. Случаи диспепсии без определенной биохимической или морфологической причины – функциональная диспепсия. Термин «неязвенная диспепсия» в настоящее время не рекомендуется использовать (!).

Эпидемиология. Распространенность диспепсических жалоб среди населения очень высока и составляет в промышленно развитых странах 30–40%. Аналогичные жалобы служат причиной 4–5% обращений к врачам общей практики. Не существует корреляции между выраженностью воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки и диспепсическими жалобами. Хронический гастрит выявляется у 80% лиц старше 40 лет, тогда как диспепсия – лишь у 30–40%. Это означает, что у каждого второго больного хроническим гастритом вообще отсутствуют какие-либо клинические симптомы.

Классификация. По Е. С. Рысу и В. И. Симаненкову [38]:

1. Дисрегуляторные двигательные расстройства желудка *sui generis*. Это своего рода «синдром раздраженного» или, напротив, – «вялого желудка».

2. Диспепсия, развивающаяся на фоне хронического антрального гастрита типа В или хеликобактерного гастрита.

Согласно «Римским критериям II» целесообразно характеризовать диспепсию по отдельному, преобладающему симптому, выделенному самим пациентом. Клинически различают: язвенноподобную и дискинетическую диспепсии. Первая характеризуется болями в эпигастрии, возникающими натощак или ночью, купирующимися приемом пищи или антацидами. Для второй типично раннее насыщение, чувство тяжести и переполнения в эпигастрии после приема небольших объемов пищи, тошнота и вздутие после еды.

Патогенез. Все основные механизмы формирования функциональной диспепсии лежат в сфере двигательных расстройств желудка.

1. Ослабление моторики антрального отдела желудка (гастропарез).

2. Желудочные дисритмии – расстройства ритма перистальтики желудка (тахигастрия, антральная фибрилляция, брадигастрия).

3. Нарушение антропокардиальной и антродуоденальной координации.

4. Дуодено-гастральный рефлюкс.

5. Нарушения аккомодации желудка (способности проксимального отдела к расслаблению).

6. Особое значение придается повышенной чувствительности рецепторного аппарата стенок желудка к растяжению (висцеральная гиперчувствительность).

В обеспечении нормальной эвакуаторной функции желудка важная роль принадлежит антродуоденальной координации – строгой синхронизации перистальтической активности антрального отдела желудка с открытием пилорического сфинктера.

К нарушениям гастродуоденальной моторики, выявленным у пациентов с функциональной диспепсией, относятся гастропарез (ослабление эвакуаторной координации), ослабление постпрандиальной моторики антрального отдела, расстройства релаксации желудка, нарушения циклической активности желудка в межпищеварительном периоде: желудочные дисритмии, дуоденогастральный рефлюкс. Интермиттирующий характер желудочных дисритмий может объяснить рецидивы функциональной диспепсии.

В последние годы активно изучается роль хеликобактерной инфекции при функциональной диспепсии. В среднем около половины (!) из исследованных пациентов оказываются НР-позитивными. Столь частое обнаружение НР у лиц без очевидных гастрита или язвенной болезни наводит на мысль о комменсализме НР (см. ниже). Тем не менее, это предположение не исключает участия НР в формировании диспепсии. Так, известно, что НР обладает ингибирующим действием на моторику желудка. Это происходит при участии цитокинов (IL-11, IL-6, IL-8) и фактора некроза опухоли α (TNF- α).

Клиническая картина. При язвенноподобном варианте основной жалобой является периодически возникающая боль в эпигастрии, умеренной интенсивности, у отдельных больных отмечаются более резкие боли, как правило, без иррадиации. Они возникают либо натощак (голодные боли), либо ночью (ночные боли). После приема пищи или антацидов боли и дискомфорт в эпигастрии постепенно проходят.

Дисмоторный вариант функциональной диспепсии характеризуется жалобами на раннее насыщение, тяжесть и чувство переполнения и вздутия в эпигастрии и ощущение дискомфорта после еды, тошноту, режю – рвоту, снижение аппетита. Перечисленные жалобы, как правило, носят периодический характер, т. е. имеют место обострения заболевания и ремиссии.

Отмечаются выраженные неврологические проявления – бессонница, мигрени, раздражительность и др.

При первичном знакомстве с больным правомерен предварительный диагноз функциональной диспепсии с указанием ее формы. Окончательное суждение о характере болезни складывается лишь после детального обследования пациента с целью исключения любой органической патологии органов пищеварения.

Диагностика, дифференциальная диагностика. В соответствии с «Римскими-II» диагностическими критериями (1999) для функциональной диспепсии характерны 3 признака:

1) постоянная или рецидивирующая диспепсия (боль или дискомфорт, локализующиеся в эпигастрии по средней линии), продолжительность которой составляет не менее 12 нед за последние 12 мес (могут быть светлые промежутки между обострениями);

2) отсутствие доказательств органического заболевания, подтверждаемое тщательным сбором анамнеза, эндоскопическим исследованием верхних отделов желудочно-кишечного тракта и ультразвуковым исследованием органов брюшной полости;

3) отсутствие доказательств, что диспепсия облегчается дефекацией или связана с изменением частоты или формы стула (все эти признаки характерны для синдрома раздраженного кишечника). Необходимо всегда помнить,

что установление диагноза функциональной диспепсии возможно только путем исключения заболеваний с аналогичной клинической картиной.

И, пожалуй, самое главное. При определении врачом необходимого объема обследования больных с функциональной диспепсией нужно уделить особое внимание выявлению так называемых «симптомов тревоги». К ним относятся: лихорадка; видимая примесь крови в кале или стойко положительная реакция Грегерсена; немотивированное быстрое похудание; анемия; ускорение СОЭ. Обнаружение каких-либо из перечисленных симптомов ставит под сомнение функциональную природу патологии и требует тщательного обследования больного с учетом вполне обоснованной онкологической настороженности.

Под функциональной диспепсией всегда подразумевается хроническое заболевание, а не случайный острый эпизод. Диагноз «Функциональная диспепсия в стадии ремиссии» практически не может быть установлен.

Функциональную диспепсию приходится, прежде всего, дифференцировать со всеми формами «органической диспепсии», связанной с язвенной болезнью, желчно-каменной болезнью, хроническими панкреатитами, опухолями желудочно-кишечного тракта любой локализации.

Лечение. Пациентам, страдающим функциональной диспепсией, не следует придерживаться строгих ограничительных диет. В период обострения диспепсии рекомендуется частое необильное питание с исключением трудноперевариваемой и жирной пищи. Общеизвестно, что жир стимулирует выработку холецистокинина, замедляющего моторно-эвакуаторную функцию желудка. При язвенноподобном варианте диспепсии в период обострения следует ограничивать острую раздражающую пищу: соусы, специи, уксус, маринованные продукты. Следует учитывать характер доминирующих моторно-секреторных расстройств того или иного отдела ЖКТ, наличие сопутствующей патологии (прежде всего заболеваний ССС и бронхолегочной системы).

Обилие терапевтических схем, предложенных для лечения функциональной диспепсии, лишний раз подчеркивает недостаточное знание ее патогенеза и, вследствие этого, а priori сомнительную эффективность. Общеизвестно, что от 20 до 60% больных оказываются плацебо-положительными.

Фармакотерапия в значительной степени определяется клиническим вариантом заболевания. Так, больным с язвенноподобным вариантом диспепсии показаны антацидные и антисекреторные препараты, среди которых наибольшей эффективностью обладают блокаторы протонной помпы в обкладочных клетках (омепразол, гастрозол, рабепразол-париет) в общепринятых дозах. Удобство рабепразола в том, что он может назначаться однократно по 20 мг в день. Из антацидных средств предпочтение заслуживают маалокс, фосфалюгель, обладающие большей нейтрализующей способностью и более длительным действием.

При диспепсическом варианте препаратом выбора служит мотилюм, назначаемый по 10–20 мг 3–4 раза в день. Хотелось бы лишний раз подчеркнуть абсолютную бесполезность назначения больным функциональной

диспепсией модных и широко рекламируемых СМИ антиферментных препаратов (фестал, мезим-форте и др.), которые не имеют точек приложения при рассматриваемой патологии.

В сентябре 2000 г. была организована встреча врачей общей практики Европы и представителей Национальных гастроэнтерологических обществ и специалистов-экспертов стран мирового сообщества для принятия усовершенствованных рекомендаций по современному ведению (лечению) больных с НР-ассоциированной патологией. В итоге встречи был принят «Консенсус Маастрихт-2-2000» (первый аналогичный Консенсус был принят в 1997 г.). Согласно принятому «Консенсусу», основные положения которого должны в ближайшие годы внедряться в повседневную врачебную практику, все лечебные рекомендации делятся на обязательные, целесообразные и необязательные.

Эрадикационная терапия НР при функциональной диспепсии (Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori*, 2000) принята в качестве целесообразной по ряду позиций: 1) эрадикация НР приводит к длительному облегчению симптомов у ряда больных; 2) эрадикация НР служит действенной профилактикой язвенной болезни и рака желудка. Важно особо подчеркнуть, что в соответствии с «Консенсусом» инфекция НР является установленным этиологическим фактором некардиального рака желудка. Тактически узаконен принцип, предложенный скандинавскими гастроэнтерологами – «ставь диагноз и лечи» (*test a. treat*), согласно которому взрослым пациентам с персистирующей (*resp.* рецидивирующей) диспепсией в возрасте до 45 лет (однако этот возрастной порог может варьировать, и для России он, возможно, будет и иным), исключая лиц с преобладающими симптомами ГЭРБ, принимающих НПВП, и пациентов с «симптомами тревоги» или отягощенной наследственностью в отношении рака желудка, при верификации пилорического хеликобактера целесообразно проведение эрадикационной терапии.

При верификации у больных с клиникой функциональной диспепсии НР-ассоциированного гастрита или язвенной болезни проводится терапия согласно схемам лечения этих заболеваний (см.)

Профилактика. Профилактикой функциональной диспепсии можно считать соблюдение разумного и рационального режима питания, исключение стрессовых ситуаций (?!). С точки зрения доказательной медицины вопросы эффективной профилактики функциональной диспепсии строго научно не исследованы.

3.1.3. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА КИШКИ

Из всех ФРЖКТ наиболее часто встречается патология кишечника. Согласно «Римским критериям II», выделяют следующие варианты функциональных кишечных расстройств: синдром раздраженного кишечника; функциональ-

ное вздутие живота; функциональные запоры; функциональные поносы; неуточненное функциональное кишечное расстройство.

Наиболее часто встречающийся вариант – синдром раздраженного кишечника (СРК).

3.1.3.1. СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Синдром раздраженного кишечника – это расстройства моторной и секреторной функции кишечника, преимущественно толстой кишки, без структурных изменений органа [46]. В соответствии с МКБ-10 рубрика СРК включает: СРК с диареей (шифр К58.0), СРК без диареи (К58.9) и СРК с запором (шифр К59.0).

«Римские критерии II»: СРК – это устойчивая совокупность функциональных расстройств толстой кишки, продолжительностью не менее 12 нед, на протяжении последних 12 мес, проявляющаяся болью и/или дискомфортом в животе, которые уменьшаются после дефекации и сопровождаются изменениями частоты и консистенции стула.

Эпидемиология. В Японии СРК выявляется у четверти населения, в Англии у 22%, в США – у 17–22%. В отдельных европейских странах распространенность СРК составляет 9–14%. По данным английских ученых один симптом, соответствующий «Римским критериям» СРК, встречается в популяции у 47% мужчин и 27% женщин; два симптома выявляются у 24% женщин и 11% мужчин. Эпидемиологических данных по России нет.

Этиология и патогенез. Отмечена несомненная роль наследственных факторов.

Не следует абсолютизировать отсутствие органических изменений в кишечнике при СРК. Во многих случаях имеются особенности строения толстой кишки, у ряда больных определяются признаки проктита и дисбиотические нарушения. Роль дисбиотических расстройств с позиций клинической трофологии, как показал профессор Е.И.Ткаченко, чрезвычайно велика, однако они носят неспецифический дезадаптирующий характер, заключающийся, прежде всего, в усилении гиперсенситивности и гиперреактивности кишки.

У больных с СРК нарушена моторика кишечника (в частности, изменен ответ на холецистокинин, на введение в просвет кишки баллона и т. д.). Эти нарушения двигательной функции кишечника могут быть связаны с тем, что у таких пациентов повышена чувствительность рецепторов стенки кишки к растяжению, в результате чего боли и другие неприятные ощущения возникают у них при более низком пороге возбудимости, чем у здоровых. У пациентов с СРК отмечается висцеральная гиперчувствительность, проявляющаяся в виде гипералгезии (повышенная чувствительность к болевым стимулам, ощущение боли, вызванное неболевыми стимулами) и аллодинии (расстройство функции, вызываемое болевыми стимулами). Выявлена прямая корреляция висцеральной гиперчувствительности с симптомами СРК.

Клиническая картина. СРК относится к хронически протекающим страданиям. Периоды стабилизации состояния, клинической ремиссии сменяются обострениями. Ряд авторов считает СРК пожизненным заболеванием.

Основные жалобы больных: боли, чувство усиленной перистальтики, урчание, вздутие живота, нарушения актов дефекации в виде запоров, поносов, неус-

тойчивого стула. Боли чаще всего имеют спастический или атонический генез, хотя порой у одного больного присутствуют оба эти механизма, и тогда говорят об их спастико-атоническом характере. Спастические боли обычно имеют локальный характер. Чаще это зоны проекции сигмовидной кишки, илеоцекальная зона, места печеночного и селезеночного изгибов толстой кишки. Нередко в зоне локального спазма пациент ощущает урчание. Интенсивность болевого синдрома может достигать выраженности колики. Пальпаторно можно выявить зону спастического и болезненного уплотнения той или иной зоны кишки, а в ряде случаев и ощутить усиленную перистальтику. При атоническом характере болей они обычно не локализованы, носят тупой характер и относятся больными к мезогастральной области, а также нередко сопровождаются ощущением вздутия, распираний (переполнения кишечника). У пациентов со спастико-атоническим болевым синдромом в зоне спазма нередко ощущается и слышится урчание, а проксимальнее зоны спазма пальпируется вздутый участок кишки.

Вздутие живота часто сочетается с атоническим болевым синдромом. Газообразование в кишечнике является физиологическим процессом, сопровождающим переваривание ряда белков и клетчатки. Одним из наиболее распространенных симптомов СРК являются запоры.

При СРК достаточно часты такие феномены, как псевдодиарея (акты дефекации учащены и/или ускорены, при этом стул нормальный или даже крепкий) и псевдозапор (чувство неполного опорожнения даже при нормальной форме стула, непродуктивные позывы на дефекацию). Они обусловлены рассогласованием отдельных видов моторной активности толстой кишки. При формальной оценке жалоб больного врач может ошибочно диагностировать диарею или запор.

Диагностика СРК в соответствии с международными рекомендациями включает ряд этапов. На I этапе ставится предварительный диагноз на основании выявления у больного типичных клинических симптомов, на II – выделяется доминирующий у конкретного больного клинический вариант СРК; на III – исключаются «симптомы тревоги» и проводится клиническая дифференциальная диагностика. На IV этапе осуществляется лабораторно-инструментальное обследование для исключения органических страданий толстой кишки, и на V этапе назначают первичный курс лечения сроком на 6 нед, по результатам которого осуществляется коррекция диагностических представлений и терапии. При эффективности лечения диагноз СРК на данный момент считается верифицированным. При отсутствии позитивных результатов терапии проводится дополнительное обследование.

Непреложным правилом для врача является необходимость периодического повторного анализа (пересмотра) имеющейся симптоматики. Во-первых, доступный ему объем исследований мог не позволить диагностировать органическое страдание. Во-вторых, хотя СРК не является предстадией основных органических поражений толстой кишки, его наличие не гарантирует от развития у пациента в дальнейшем органического страдания (например, метастатической опухоли толстой кишки).

В соответствии со Стандартами МЗ РФ 1998 г. при первичном обследовании больных с подозрением на СРК необходимо сделать общие анализы крови и мочи, определить активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и ГГТП. Кроме того, требуется сделать копрограмму и анализ кала на скрытую кровь. При СРК в копрограмме отсутствуют признаки нарушения пищеварения.

В обязательные исследования входит также анализ кала на дисбактериоз. Реально диагноз СРК остается диагнозом исключения. Большинство отдельных жалоб при СРК являются неспецифичными. Поэтому только наличие полного симптомокомплекса СРК может являться основанием для диагностики этого расстройства. Отдельные жалобы, сходные с СРК, встречаются при многих органических заболеваниях пищеварительной системы.

Дифференциальная диагностика. Наиболее часто СРК приходится дифференцировать с бактериальными кишечными инфекциями; паразитарными поражениями и глистными инвазиями; ферментопатиями и синдромом мальабсорбции (лактазной недостаточностью, панкреатитами); воспалительными заболеваниями кишечника (язвенным колитом и болезнью Крона).

Далее следует назвать метаболические нарушения (амилоидоз, сахарный диабет, тиреотоксикоз); дивертикулез толстой кишки; рак толстой и прямой кишки; гормонпродуцирующие опухоли (карциноидный синдром, синдром Золлингера–Эллисона, липомы).

При проведении дифференциальной диагностики следует исключить такие банальные причины дисфункций кишечника, как хронические диетические погрешности и воздействие лекарственных препаратов. К распространенным пищевым стрессорам относятся изменение привычного стереотипа питания (например, в командировках и путешествиях), жирная пища, алкогольные напитки, избыточное употребление кофе, газообразующих продуктов и напитков, обильная (банкетная) еда. Среди лекарственных препаратов, способных нарушать функционирование кишечника – нитраты, слабительные, антибиотики, препараты калия, железа, желчных кислот. Самой распространенной патологией, сопровождаемой симптомами, сходными с СРК, являются врожденные ферментопатии – лактазная и дисахаридазная недостаточность. Простейший способ диагностики последней – назначение на две недели элиминационной диеты, не содержащей молока и его продуктов, сорбитола (жевательная резинка), усвоение которых требует присутствия ферментов лактазы или дисахаридазы.

Нейроэндокринные опухоли ЖКТ (в первую очередь гастриномы, карциноидный синдром и VIP-омы) на первых стадиях могут протекать под маской диарейной или болевой формы СРК. Гинекологические болезни (чаще эндометриоз и пластический рубцовый перитонит) могут иметь типичную для СРК клиническую картину.

Как видно из этого перечисления, полномасштабный дифференциально-диагностический процесс у больных с клиническими проявлениями СРК является трудной и большеобъемной задачей. Естественно, что решение о его проведении врач принимает, прежде всего, у больных с «симптомами тревоги».

Лечение. В связи с гетерогенностью синдрома и наличием нескольких клинических форм «золотые стандарты» для лечения СРК отсутствуют. Терапия начинается с *немедикаментозных воздействий*, в структуру которых входит оптимизация пищевого поведения больного, отработка приемлемой диеты.

В основу диеты должен быть положен синдромологический принцип, базирующийся на преобладании у пациента запоров, поносов или болевого синдрома, наличия метеоризма. В целом диета должна содержать повышенное количество белка. Исключаются тугоплавкие жиры и продукты, к которым снижена индивидуальная толерантность. Большинство больных с СРК не переносят цельное молоко, а многие пациенты и молочные продукты. Общие рекомендации могут включать ограничение газированных напитков, цитрусовых, шоколада, овощей, богатых эфирными маслами (редька, редис, лук, чеснок). У больных с преобладанием запоров нужно ограничить свежий белый хлеб, макаронные изделия, слизистые супы. Не следует рекомендовать избыточное количество каш, которые могут либо усиливать запоры, либо способствовать усилению диареи за счет активации процессов брожения. Традиционное щажение кишечника за счет избыточного количества каш, богатых легко усвояемыми углеводами, допустимо лишь как аварийное средство при обострении СРК с преобладанием диареи на сроки 7–10 дней. Кроме того, злоупотребление кашами может усиливать явления дисбактериоза. В то же время больным с запорами показаны продукты, содержащие клетчатку: овощные блюда, греча, фрукты, сушеные и печеные яблоки, курага, урюк, чернослив.

При преобладании диареи оправдано включение в рацион танинсодержащих продуктов, обладающих вяжущим действием: черника, голубика, крепкий чай, какао, а также употребление белого или черного подсушенного («вчерашнего») хлеба.

При алгической форме СРК, особенно в сочетании с метеоризмом, из рациона исключается капуста (как свежая белокочанная, так и квашеная), бобовые (горох, фасоль, бобы), черный свежий хлеб.

Отдельного рассмотрения заслуживают пищевые волокна. Они наиболее эффективны у больных с преобладанием запоров. Пищевые волокна сокращают время кишечного транзита, уменьшают внутрикишечное давление, что способствует уменьшению выраженности болевого синдрома. Показано, что, влияя на энтерогепатическую циркуляцию пула желчных кислот, пищевые волокна снижают кишечную сократительную активность. Важно, что пищевые волокна являются источником энергии для симбионтной анаэробной флоры кишечника и обеспечивают их адгезию на поверхность слизистой оболочки кишки.

Основными источниками пищевых волокон служат продукты функционального питания в виде отрубей: пшеничных, ржаных, соевых и др. Отруби обладают свойствами водопоглощения и водонабухаемости и за счет этого увеличивают массу фекалий, что существенно при запорах.

Фармакотерапия проводится с учетом клинической формы заболевания.

Согласно «Стандартам...» [46], при избыточном бактериальном росте лекарственное лечение состоит в назначении трех 5–7-дневных курсов кишечных анти-

септиков широкого спектра действия: интетрикс 2 капсулы 3 раза в день; фуразолидон 0,1 г 3 раза в день; нифураксазид (эрсефурил) 0,2 г 3 раза в день (капсулы, сироп); сульгин 0,5 г 4 раза в день; энтерол 1–2 капсулы или пакетик 2 раза в день.

СРК с преобладанием диареи. Данная форма СРК относится к тяжелым вариантам этого страдания, поскольку существенно ограничивает социальную активность человека, ухудшает качество его жизни. Диарея является самой частой причиной временной нетрудоспособности при СРК.

Из препаратов, уменьшающих моторику толстой кишки, наиболее популярными являются ненаркотические опиоидные производные – лоперамид (сейчас появилась лингвальная форма препарата). Он обладает способностью замедлять пропульсивную и перистальтическую моторику, повышает тонус анального сфинктера, обладает антисекреторным действием. Первоначальная доза имодиума (лоперамида) 4 мг (2 капсулы). Затем, после каждого акта дефекации – прием еще одной капсулы. Максимальная суточная доза – 16 мг. Лоперамид используется только при острых диарейных синдромах с «обрывающей» целью, поэтому при СРК с доминированием диареи он применяется относительно редко.

К той же группе лекарственных средств относится реасек (ломотил), содержащий дифеноксилат и атропин. Реасек менее эффективен, чем лоперамид. Суточные дозы реасека для обрывания диареи могут достигать 8–10 таблеток. При лечении хронической диареи дозы данного лекарственного средства обычно составляют 1–2 таблетки или 35 капель 2 раза в день.

Группа адсорбентов: аттапульгит (каопектат, неоинтестопан) и смекта (диосмектит). Каопектат содержит минеральную смесь гидратов силиката магния и алюминия. На поверхности слизистой кишки каопектат образует тонкую пленку, адсорбирующую газы и продукты жизнедеятельности микроорганизмов. За счет этих эффектов каопектат уменьшает выраженность диареи. Суточная доза каопектата может достигать 12 таблеток. Обычно применяется тактика короткой курсовой терапии. Препарат смекта содержит диосмектит листовидной структуры. Выпускается в пакетиках по 3 г. Суточная доза 3–4 пакетика. При смешивании смекты с водой образуется суспензия, обладающая сорбционными свойствами, а также способностью стабилизировать слизистый слой. В отличие от каопектата смекта может использоваться не только при СРК, но и при функциональной диспепсии (язвенноподобный вариант).

В «Стандартах...» [46] при СРК с преобладанием диареи рекомендовано назначать цитомукопротектор смекту 1 пакет 3 раза в день после еды, буферные алюминийсодержащие антациды (маалокс, гастрал, протаб и др.) по 1 дозе 3–4 раза в день через 1 ч после еды и антидиарейные препараты, замедляющие перистальтику кишки, – лоперамид (имодиум) от 2 мг до 4 мг на прием (16 мг в сутки) до прекращения поноса.

СРК с преобладанием запоров. Запор – стойкое или интермиттирующее нарушение функции толстой кишки с урежением частоты стула менее 3 раз в неделю и с вынужденным натуживанием, занимающим более 25% времени дефекации.

При неэффективности немедикаментозных средств (нормализация питания, физические упражнения) используют средства, влияющие на моторику толстой кишки. Применяются следующие группы лаксативов: вызывающие раздражение рецепторов кишечника; осмотические лаксативы; наполнители; размягчители.

К первой группе относятся «проносные» лаксативы: производные дифенилметана (пурген, бисакодил) и производные антрахинона (препараты сенны, корень ревеня и крушины). Названные слабительные способствуют накоплению воды и электролитов в просвете кишечника и усиливают его перистальтику, ингибируя фермент Na^+ , K^+ – АТФ-азу и способствуя накоплению цАМФ и кининов, повышающих проницаемость слизистых оболочек.

Вторая группа представлена солевыми слабительными: сульфат магния, сульфат натрия, окись магния.

Обе названные группы вызывают водную диарею с субъективно неприятными для больного явлениями кишечной диспепсии, раздражают слизистые оболочки желудка и кишечника. Для них характерен эффект привыкания, который проявляется формирующейся резистентностью к лечению и необходимостью использования все возрастающих доз препаратов на фоне прогрессирующей атонии кишки. Поэтому длительное применение данных препаратов не рекомендуется.

Отдельно следует упомянуть лактулозу (дю-фалак, нормазе). Лактулоза – неадсорбирующийся в кишечнике дисахарид, микрофлорой толстой кишки расщепляется до органических кислот, повышает осмотическое давление, усиливает моторику и секрецию жидкости в просвет кишки. Препарат назначается в дозировках от 10 до 20–30 мл сиропа в сутки. Негативное действие лактулозы в основном заключается в том, что послабляющий эффект на фоне приема препарата нередко сопровождается вздутием живота и урчанием в кишечнике. Лактулоза не показана больным с сопутствующим СД или снижением толерантности к глюкозе. Еще один препарат из группы осмотических слабительных – форлак. Он вызывает увеличение объема кишечного содержимого и его разжижение. Принимают его в дозировках по 10–20 г 2 раза в день утром и вечером курсом не менее 10 дней (наиболее предпочтителен режим, когда первые три дня больной получает по 20 г форлакса, а в последующие дни по 10 г в день).

К группе наполнителей относятся отруби и метилцеллюлоза. В продаже имеется ряд продуктов, содержащих отруби (обычно лиофилизированные). Так, «Фибромед» назначается в три приема в дозировке от 3 чайных до 3–6 столовых ложек в день. Рекомендуется заваривать отруби крутым кипятком, затем слить надсадочную жидкость и оставшуюся массу перемещать с пищей. Метилцеллюлоза применяется в дозе 1 г 1–4 раза в сутки. Препарат необходимо запивать 40–50 мл воды.

Размягчители (жидкий парафин и вазелиновое масло) в практическом здравоохранении в настоящее время практически не используются. Это же относится и к касторовому маслу, обладающему проносным действием.

Согласно «Стандартам...» [46] наряду с диетой, содержащей пищевые волокна и достаточное количество жидкости, дополнительно назначается одно из слабительных средств: лактулоза 30–60 мл в сутки; бисакодил 1–3 драже (0,005–0,015 г) однократно перед сном; гутталакс 10–12 капель перед сном; калифиг (комбинированный препарат) 1–2 столовые ложки перед сном; кафиол (комбинированный препарат) 1 брикет и др.

Болевая форма СРК. Определяющим симптомом заболевания является боль, купирование которой у многих пациентов сопровождается уменьшением выраженности диареи, запоров, вздутия живота. Для пациентов с болевой формой и метеоризмом не существует стандартизированной схемы лечения или препарата выбора, доказавших свою предпочтительность у всех больных данной группы. В первую очередь это спазмолитики – бускопан, дицетел, дюспаталин. При выраженности метеоризма подключаются (на фоне диеты) энтеросорбенты (смекта, каопектат, активированные угли, симетикон, обладающий комплексным влиянием на метеоризм), эспумизан.

При спастической дискинезии толстой кишки, согласно «Стандартам...» [46], назначаются препараты со спазмолитическим и анальгетическим эффектом: метеоспазмил 1 капсула 3 раза в день в течение 2 нед или дебридат 100–200 мг 3 раза в день в течение 2 нед., реже – но-шпа или папаверин 0,04 г, или бускопан 10 мг 3–4 раза в день в течение 2 нед.

При гипомоторной дискинезии оправдано курсовое лечение цизапридом (координакс и др. синонимы) внутрь 20 мг 2 раза в день в сочетании с ламинаридом – 4 чайные ложки гранул в сутки.

Описанная терапия должна сочетаться с восстановлением нормальной микрофлоры кишечника. Подробности см. в разделе «Дисбактериоз».

Проводимая терапия кроме реальной помощи больному призвана подтвердить *ex evantibus* правильность диагноза СРК, отсутствие необходимости дальнейших диагностических процедур. В результате лечения состояние больного должно улучшиться, что расценивается как полная или неполная клиническая ремиссия.

3.1.3.2. ДИСБАКТЕРИОЗ (ДИСБИОЗ)

В современных классификациях дисбактериозу место не отведено, однако с этой проблемой приходится сталкиваться постоянно. Большинство и органических, и так называемых функциональных заболеваний кишечника сопровождаются дисбактериозом. Поэтому мы посчитали целесообразным отдельно разобрать данную проблему.

Дисбактериоз – изменение состава и свойств кишечной микрофлоры. Напомним функции последней:

- 1) защитная, обусловленная антагонистической активностью нормальной микрофлоры к патогенной или условно-патогенной (клебсиеллы, энтеробактер, протей и др.);
- 2) ферментативная, обеспечивающая расщепление растительной клетчатки, крахмала, остатков пищевых белков и жиров с образованием всасывающихся веществ, газов,

органических кислот, а также ослабляющая раздражающее действие кишечного содержимого на слизистую оболочку;

3) синтетическая – 70% потребности организма в витаминах обеспечивается их образованием нормальной микрофлорой (витамины группы В, К, никотиновая и аскорбиновая кислоты); с участием зубиотической микрофлоры синтезируются аминокислоты, холестерин и некоторые другие соединения;

4) иммунная – под влиянием нормальной микрофлоры формируются и сохраняются компоненты иммунокомпетентной системы, обеспечивающей синтез иммуноглобулинов, фагоцитоз и другие механизмы иммунной защиты.

Известно, что в лечении дисбактериоза врач ориентируется на результаты стандартных лабораторных исследований посевов, но нужно помнить, что при этом выявляется «панорама» только аэробной флоры данного больного, а в тени остается около 500 видов анаэробов, не подлежащих обычным лабораторным исследованиям.

Несколько слов о «географии» расселения микроорганизмов. Обычно указывают на почти полную стерильность содержимого желудка благодаря низкому уровню рН, на немногочисленность и крайнюю видовую ограниченность микробов в проксимальных отделах тонкой кишки, где преобладают лактобациллы и некоторые другие аэробы. В дистальных отделах тонкой кишки микроорганизмов существенно больше. Там уже присутствуют анаэробные бактерии, что объясняется соседством с толстой кишкой, от которой она отделена только илеоцекальным сфинктером. Огромное, поражающее воображение количество различных микробов колонизирует толстую кишку, составляя ее резидентную микрофлору: 17 семейств, 45 родов и около 500 видов. Причем число облигатных «строгих» анаэробов примерно в 10 раз больше, чем количество аэробов. К облигатной анаэробной микрофлоре относятся, прежде всего, бифидобактерии и бактероиды (до 90%), а к аэробной – лактобактерии, энтерококки, типичные штаммы кишечной палочки. В совокупности обе эти группы составляют 98–99% всех микроорганизмов. На факультативную (транзиторную) микрофлору приходится не более 1–2%. Биомасса всех микробных тел в кишечнике достигает 2,5–3 кг. Общее количество микробов в кишечнике примерно в 2 раза превышает количество эукариотических клеток во всех органах и тканях человека, вместе взятых. На долю бактериальных тел приходится более 30% суточной массы фекалий.

Заселение верхних отделов тонкой кишки большим количеством микроорганизмов, разрушающих пищеварительные ферменты, которые обуславливают деконъюгацию желчных кислот, ведет к раздражению слизистой оболочки деконъюгированными желчными кислотами, развитию бродильной и гнилостной диспепсии. Ферменты бактерий расщепляют часть пищевых продуктов с образованием токсичных веществ (аммиак, низкомолекулярные жирные кислоты и др.), также раздражающих слизистую оболочку и усиливающих перистальтическую активность тонкой кишки. Деконъюгированные желчные кислоты совместно с бактериальными энтеротоксинами вызывают секрецию воды и солей в просвет кишки, что приводит, в свою очередь, к нарушениям водно-солевого обмена.

Дисбактериоз – ведущий синдром при патологических состояниях тонкой и толстой кишки, характеризуется увеличением количества микробных тел в тонкой кишке с преобладанием эшерихий, клебсиелл, энтерококков, лактобактерий. В толстой кишке, в фекалиях уменьшается количество или полностью исчезают лактофлора, бифидобактерии, относительно увеличивается число эшерихий, стрепто- и стафилококков, дрожжевых

грибов, клебсиелл, протей. Дисбактериоз может быть первичным, когда вначале изменяется микрофлора, а уже затем присоединяется воспалительный процесс в слизистой. Вторичный дисбактериоз может возникать при любых заболеваниях ЖКТ. Часто встречается лекарственный, ятрогенный дисбактериоз.

Лечение дисбактериоза. Для восстановления нормальной кишечной флоры применяют следующие препараты: концентрированный лиофилизированный колибактерин по 2–4 дозы 4 раза в день; бифидумбактерин по 1 ампуле (5 доз) 2–3 раза в день; бификол по 1 флакону (5 доз) 2 раза в день; лактобактерин по 3–6 доз 3 раза в день; лиофилизированная культура ацидофильных палочек по 2 дозы 3 раза в день; бактисубтил по 0,2 г 3 раза в день; биоспорин (содержит 2 штамма сапрофитных бактерий – *Vac. subtilis* и *Vac. licheniformis*), препарат также стимулирует продукцию эндогенного интерферона.

Лечение указанными средствами продолжается в течение 1–1,5 мес. Эти препараты представляют собой культуры нормальной кишечной флоры, они способствуют ее приживлению, уменьшают дисбактериоз, помогают купировать рецидив заболевания и добиться более стойкой ремиссии.

Все препараты принимаются до еды. Общей особенностью биопрепаратов является «отсроченный» эффект их лечебной активности (20–30 дней и более). С другой стороны, эффект может быть весьма эфемерным и быстро исчезающим. Поэтому после установления желаемого успеха предлагается применение разовой лечебной дозы каждый раз после наиболее обильного и разнообразного приема пищи (например, обеда). В связи с часто развивающимся полиглитковитаминозом показан прием витаминов С, А, D, РР, К, группы В, фолиевой кислоты в стандартных дозах, лучше с добавками микроэлементов.

Теперь рассмотрим некоторые аспекты лечения дисбактериоза на фоне преобладания в кишечной микрофлоре конкретных микроорганизмов.

Непосредственным показанием для антибактериальной терапии является упорная диарея, не поддающаяся лечению диетой, вяжущими и адсорбирующими средствами. При этом показаны короткие курсы с достаточно частым приемом препаратов. При стафилококковом дисбактериозе эффективен эритромицин по 0,1 г 3–4 раза в сутки или олеандомицин по 0,24 г 1 раз в сутки. Оба препарата малотоксичны, быстро всасываются в кишечнике. Возможно, что более современные макролиды – азитромицин и, особенно, кларитромицин – должны в ближайшее время также быть испытаны в качестве средств подавления дисбактериоза. Нельзя использовать тетрациклин, так как он лишь усугубляет уже имеющийся дисбактериоз.

При резистентных формах стафилококкового дисбактериоза могут использоваться сигмамицин, тетраолеан по 0,25 г 4 раза в сутки, курс 5–7 дней, рифампицин по 0,15–0,3 г внутрь 3 раза в сутки. 3–4-дневные курсы антибиотиков могут повторяться в течение 3–4 нед. Чаше следует прибегать к сульфаниламидам: бисептол-480 (септрим), представляющий собой сочетание сульфометаксазола с триметопримом – по 2 таблетки 2 раза в сутки, в тяжелых

случаях – по 3 таблетки 2 раза в сутки; при длительном, хронически текущем процессе – по 1 таблетке 2 раза в сутки, курс от 5 до 12–14 дней; сульгин (в таблетках по 0,5 г), который длительнее, чем фталазол, задерживается в кишечнике, малотоксичен, не вызывает обычно побочных действий, дается в день по 1 г 4–6 раз в сутки, 2-й и 3-й день по 1 г 5 раз в сутки, с постепенным последовательным снижением до 3 г/сут к 5-му дню, курс 5–7 дней; фталазол назначается в первые 3 дня по 1 г 2–4 раза в сутки, в следующие 2–3 дня – половинные дозы, курс обычно не превышает 1 нед; фтазин (в таблетках 0,5 г) назначается 1-й день по 1 г 1–2 раза в сутки, в последующие дни по 0,5 г 2 раза в сутки, причем фтазин эффективнее фталазола, он более длительно сохраняется в просвете кишки в высокой концентрации и лучше всасывается. Курс 5–7 дней. При лечении сульфаниламидами необходим прием не менее 1,5–2 л жидкости во избежание выпадения кристаллов в мочевыводящих путях.

При и е р с и н и о з е оптимальным считается сочетание левомицетина с бисептолом, причем последовательно. Общеизвестно, что левомицетин токсичен в отношении кроветворной системы, вплоть до возникновения аплазии костного мозга. Отсюда становится понятной настороженность к его назначению, особенно повторно.

Не следует использовать с лечебной целью ампициллин, линкомицин, клиндамицин, которые способны вызвать развитие псевдомембранозного колита. Антибиотики следует назначать с витаминами, особенно группы В, так как эндогенный синтез этих витаминов осуществляется с помощью микроорганизмов, которые подавляются антибиотиками.

Протейный дисбактериоз обычно резистентен к терапии антибиотиками, но может поддаваться лечению производными 8-оксихинолина с достаточно широким спектром антибактериального действия. Это 5-НОК по 0,5 г 4 раза в день, нитроксолин в тех же дозах, курс 10–14 дней, возможны повторные курсы с 10-дневными интервалами. При упорной диарее можно использовать производные нафтиридина (невиграмон и неграм по 0,5 г 4 раза в день в течение 5 дней с перерывом 7 дней, повторными курсами). Отдельные больные хорошо поддаются нитрофурановым производным (фуразолидон, фурадонин, фурагин по 0,15 г 4 раза в день). Они часто вызывают диспепсические жалобы и назначаются всегда во время или сразу же после еды. Преимуществом нитрофурановых соединений является медленное развитие устойчивости к ним микрофлоры, что является важным обстоятельством, о котором врачу следует помнить.

При с и н е г н о й н о й суперинфекции предпочтение вызывает полимиксин М сульфат в таблетках по 500 000 ЕД 6 раз в день в течение 10 дней. Препарат хорошо сочетается с сульфаниламидами. Протозойная кишечная инвазия требует целенаправленной, специфической терапии.

При л я м б л и о з е – повторные 5–7-дневные курсы метронидазола по 0,25 г 3–4 раза в день с 5–7-дневными перерывами. Кишечный лямблиоз бывает очень упорным и склонен рецидивировать. Он чаще встречается у детей, но в последнее время – не редкость и у взрослых. При избыточном количестве дрожжей и дрожжеподобных грибов прибегают к нистатину и леворину.

Следует специально остановиться на довольно типичных ситуациях, при которых имеет место клиническая картина дисбактериоза, он подтверждается лабораторно, но обусловлен несколькими возбудителями и поэтому избирательная, прицельная антибактериальная терапия невозможна. В этих случаях нужно попытаться уменьшить дисбактериоз, а в идеале восстановить эубиоз с помощью иных средств. Совсем недавно это были энтеросептол и интестопан, которые в настоящее время недоступны. Имеются первые положительные впечатления о применении интетрикса и энтеросидива, назначаемых по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2–3 нед, и особенно энтерола, представляющего собой лиофилизированный порошок сахаромицеты булардин – особого вида дрожжей. Последний назначается по 1 порошку или капсуле 2 раза в день. Препарат особенно эффективен при вторичном дисбактериозе, вызванном приемом антибиотиков широкого спектра действия. Отличительной особенностью энтерола является крайне быстрое наступление клинического эффекта (1–2 сут).

В связи с дисбактериозом необходимо оговорить некоторые пищевые рекомендации. Речь идет о роли пищевых волокон в нормализации пищеварения. Польза от диеты с высоким содержанием клетчатки не сводится только к нормализации пищеварения. Клетчатка также способствует предотвращению кардиальных и церебральных сосудистых катастроф, снижая уровень холестерина в крови. Клетчатка стабилизирует содержание сахара, чем препятствует возникновению СД 2-го типа, и помогает поддерживать нормальный вес.

Среди пищевых продуктов, богатых клетчаткой, можно назвать яблоки и груши (они содержат по 4 г клетчатки на средней величины фрукт), кабачки, фасоль и другие бобы. Хорошими источниками клетчатки могут служить: капуста, шпинат, морковь, соевые продукты. Клетчатка приносит много пользы и не вызывает никаких негативных побочных эффектов. Поскольку она проходит через пищеварительный тракт, не перевариваясь, она повышает ощущение сытости, не прибавляя ни одной калории к диете.

Необходимо съедать, по крайней мере, 25 г клетчатки ежедневно. Помимо фруктов и овощей, хлеба грубого помола, коричневого риса и овсяных каш, отличными источниками клетчатки служат горох и бобы. Добавлять клетчатку к своему пищевому рациону нужно постепенно. В противном случае в кишечнике образуется много газов, что сопровождается мучительным ощущением. Кишечник должен привыкать к новому меню постепенно.

3.2. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – ведущая гастроэнтерологическая патология как по частоте, так и по спектру осложнений. В прямой связи с ГЭРБ стоит проблема рефлюкс-эзофагита (РЭ), сопровождающаяся значительно более серьезными патологическими изменениями. Помимо самого воспалительного процесса, РЭ чреват тяжелыми осложнениями (стриктуры пище-

вода, кровотечения из эрозий и язв пищевода и др.). Особую значимость РЭ приобрел в последние годы, когда пристальное внимание было обращено на пищевод Барретта – осложнение РЭ, которое увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода. Выявление пищевода Барретта – значимое и достаточное основание для проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта всем больным с хронической изжогой. Рост частоты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнений требует активного изучения проблемы РЭ, необходимости внедрения современных алгоритмов диагностики, лечения и профилактики заболевания и его осложнений.

По МКБ-10 – эзофагит с гастроэзофагеальной рефлюкс-болезнью (K21.0), эзофагит (K20).

3.2.1. ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Рефлюкс-эзофагит – воспалительный процесс в дистальной части пищевода, вызванный действием на слизистую органа желудочного сока, желчи, а также ферментов панкреатического и кишечного секретов при гастроэзофагеальном рефлюксе. В зависимости от выраженности и распространенности воспаления выделяют пять степеней РЭ, но они дифференцируются только на основании результатов эндоскопического исследования. В существующих «Стандартах...» [46] это заболевание названо «гастроэзофагеальный рефлюкс с (без) эзофагитом». Мы будем пользоваться термином «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ).

Эпидемиология. Распространенность ГЭРБ достигает среди взрослого населения 50%. В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40–50% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ. Среди тех, кому было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, в 12–16% случаев выявляется эзофагит различной степени выраженности. Развитие стриктур пищевода отмечено в 7–23%, кровотечения – в 2% случаев эрозивно-язвенного эзофагита. Среди лиц старше 80 лет с желудочно-кишечными кровотечениями эрозии и язвы пищевода были их причиной в 21% случаев, среди пациентов отделений интенсивной терапии, перенесших операции, – в 25% случаев. Пищевод Барретта развивается у 15–20% больных с эзофагитом. Аденокарцинома – у 0,5% больных с пищеводом Барретта в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год – при дисплазии высокой степени.

Этиология, патогенез. По существу ГЭРБ является своеобразным полиэтиологическим синдромом, она может присоединяться к язвенной болезни, сахарному диабету, хроническим запорам, возникать на фоне асцита и ожирения, осложнять течение беременности и т.д.

ГЭРБ развивается вследствие снижения функции антирефлюксного барьера, которое может происходить тремя путями: а) первичное снижение давления в нижнепищеводном сфинктере; б) увеличение числа эпизодов его преходящего расслабления; в) полная или частичная его деструктуризация, например при грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

У здоровых людей нижнепищеводный сфинктер, состоящий из гладких мышц, имеет тоническое давление 10–30 мм рт.ст. Примерно 20–30 раз в сутки происходит транзиторная спонтанная релаксация пищевода, которая не всегда сопровождается рефлюксом, в то время как у пациентов с ГЭРБ при каждом расслаблении возникает заброс рефлюксата в просвет пищевода.

Определяющим возникновению ГЭРБ является соотношение защитных и агрессивных факторов. К защитным относятся антирефлюксная функция нижнего пищеводного сфинктера, эзофагеальное очищение (клиренс), резистентность слизистой оболочки пищевода и своевременное удаление желудочного содержимого. К факторам агрессии – гастроэзофагеальный рефлюкс с забросом в пищевод кислоты, пепсина, желчи, панкреатических ферментов; повышенное внутрижелудочное и интраабдоминальное давление; курение, алкоголь; препараты, содержащие кофеин, холинолитики, спазмолитики; мята; жирная, жареная, острая пища; переедание; язвенная болезнь, диафрагмальная грыжа. Важнейшую роль в развитии РЭ играет раздражающий характер жидкости – рефлюксата.

Различают три основных механизма рефлюкса: 1) преходящее полное расслабление сфинктера; 2) преходящее повышение внутрибрюшного давления (запоры, беременность, ожирение, метеоризм и т.д.); 3) спонтанно возникающий «свободный рефлюкс», связанный с низким остаточным давлением сфинктера.

Степень выраженности РЭ определяется: 1) длительностью контакта рефлюксата со стенкой пищевода; 2) повреждающей способностью попавшего в него кислого или щелочного материала; 3) степенью резистентности пищеводных тканей.

В последнее время при обсуждении патогенеза заболевания чаще стали обсуждать значение полноценной функциональной активности ножек диафрагмы [Guy E. et al., 1996]. Частота хиатальной грыжи нарастает с возрастом и после 50 лет она встречается у каждого второго.

Морфологические изменения. Эндоскопически РЭ подразделяют на 5 стадий (классификация Савари и Миллера): I – эритема дистального отдела пищевода, эрозии либо отсутствуют, либо единичные, нессливающиеся; II – эрозии занимают 20% окружности пищевода; III – эрозии или язвы 50% окружности пищевода; IV – множественные сливные эрозии, заполняющие до 100% окружности пищевода; V – развитие осложнений (язва пищевода, стриктуры и фиброз его стенок, короткий пищевод, пищевод Барретта). Последний вариант многие рассматривают как преинвазивный. Чаще приходится иметь дело с начальными проявлениями эзофагита.

Клиническая картина. Основные симптомы – изжога, загрудинные боли, дисфагия, одиофагия (болезненное проглатывание или появление боли при прохождении пищи по пищеводу) и регургитация (появление содержимого пищевода или желудка в ротовой полости).

И з ж о г а может служить доказательным признаком РЭ, когда она носит более или менее постоянный характер и зависит от положения тела, резко усиливаясь или даже появляясь при наклонах и в горизонтальном положении, особенно в ночные часы. Такая изжога может сочетаться с кислой отрыжкой, ощущением «кола» за грудиной, появлением солоноватой жидкости во рту, связанной с рефлексорной гиперсаливацией в ответ на рефлюкс. Содержимое желудка ночью может затекать в гортань, что сопровождается появлением грубого лающего непродуктивного кашля, чувством першения в глотке и охриплостью голоса.

Наряду с изжогой при РЭ могут возникать боли в нижней трети грудины. Они бывают обусловлены эзофагоспазмом, дискинезией пищевода, либо механическим сжатием органа и области грыжевого отверстия при сочетании с диафрагмальными грыжами. Боли по характеру и иррадиации могут напоминать стенокардию, купироваться нитратами. Однако они не связаны с физической и эмоциональной нагрузкой, усиливаются во время глотания, появляются после приема пищи и при резких наклонах туловища, а также купируются антацидами.

Д и с ф а г и я является относительно более редким симптомом при ГЭРБ. Ее появление требует проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями пищевода.

Возможны легочные проявления ГЭРБ. В этих случаях некоторые больные просыпаются ночью от внезапного приступа кашля, который начинается одновременно с регургитацией желудочного содержимого и сопровождается изжогой. У ряда больных могут развиваться хронический бронхит, чаще обструктивный, рецидивирующие, трудно поддающиеся лечению пневмонии, обусловленные аспирацией желудочного содержимого (синдром Мендельсона), бронхиальная астма.

Осложнения: стриктуры пищевода, кровотечение из язв пищевода. Наиболее значимое осложнение РЭ – пищевод Барретта, которое включает в себя появление тонкокишечного метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода. Пищевод Барретта – предраковое состояние.

Быстро прогрессирующая дисфагия и потеря веса могут указать на развитие аденокарциномы, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода, как правило, запаздывает. Следовательно, основным путем профилактики и ранней диагностики рака пищевода является диагностика и лечение пищевода Барретта.

Диагностика. Осуществляется преимущественно с использованием инструментальных методов исследования. Особое значение имеет суточное интраэзофагеальное рН-мониторирование с компьютерной обработкой результатов.

Разграничивают эндоскопически позитивную и негативную формы ГЭРБ. При первой диагноз обязательно должен быть развернутым и включать описание морфологических изменений слизистой оболочки пищевода при эндоскопии (эзофагит, эрозии, и др.) и возможных осложнений.

Обязательные лабораторные исследования: общий анализ крови (при отклонении от нормы исследование повторять 1 раз в 10 дней), однократно: группа крови, резус-фактор, анализ кала на скрытую кровь, анализ мочи, железо сыворотки крови.

Обязательные инструментальные исследования: однократно: электрокардиография, двукратно: эзофагогастроуденоскопия (до и после лечения).

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования проводятся в зависимости от сопутствующих заболеваний и тя-

жести основного заболевания. Необходимо помнить о рентгеноскопии желудка с обязательным включением исследования в положении Тренделенбурга.

У больных с эрозивным рефлюкс-эзофагитом почти в 100% случаев бывает положительная проба Бернштейна. Для ее выявления через назогастральный катетер со скоростью 5 мл/мин орошают слизистую оболочку пищевода 0,1 М раствором соляной кислоты. В течение 10–15 мин при положительной пробе у больных появляется отчетливое чувство жжения за грудиной.

Консультации специалистов по показаниям.

Гистологическое исследование. Чаще выявляется атрофия эпителия, истончение эпителиального слоя, но изредка наряду с атрофией могут быть обнаружены участки гипертрофии эпителиального пласта. Наряду с выраженными дистрофически-некротическими изменениями эпителия отмечается гиперемия сосудов. Во всех случаях количество сосочков значительно увеличено. У больных с длительным анамнезом количество сосочков увеличено прямо пропорционально давности заболевания. В толще эпителия и в субэпителиальном слое выявляются очаговые (как правило, периваскулярные), а местами диффузные лимфоплазмозитарные инфильтраты с примесью единичных эозинофилов и полинуклеарных нейтрофилов. При активно текущем эзофагите количество нейтрофилов оказывается значительным, при этом часть нейтрофилов обнаруживается в толще эпителиального пласта внутри клеток (лейкопедез эпителия). Данную картину можно наблюдать преимущественно в нижней трети эпителиального пласта. В единичных случаях наряду с нейтрофилами обнаруживаются межэпителиальные лимфоциты и эритроциты.

Некоторые новые методы диагностики РЭ. Выявление патологии гена p53 и признаков нарушения строения ДНК клеток эпителия пищевода Барретта в будущем станет методом генетического скрининга развития аденокарциномы пищевода. Методом флуоресцентной цитометрии возможно будет выявлять анеуплоидию клеточных популяций метаплазированного эпителия пищевода, а также соотношение диплоидных и тетраплоидных клеток. Широкое внедрение хромоэндоскопии (относительно недорогого метода) позволит выявить метапластические и диспластические изменения эпителия пищевода путем нанесения на слизистую оболочку веществ, по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани.

Течение. ГЭРБ – хроническое, часто многократно рецидивирующее, длящееся годами, заболевание. При отсутствии поддерживающего лечения у 80% больных в течение полугода возникают рецидивы болезни. Спонтанное выздоровление при ГЭРБ встречается крайне редко.

Лечение. Своевременная диагностика ГЭРБ в период его начальных клинических проявлений, еще без признаков эзофагита и эрозий, позволяет своевременно начать лечение. Среди многих функциональных заболеваний именно при ГЭРБ «палитра» врачебной помощи реально оказывается достаточно широкой – от простых полезных советов по регламентации питания

и образа жизни до использования самых современных фармакологических средств, в течение многих месяцев и даже лет.

Диетические рекомендации. Пища не должна быть слишком калорийной, необходимо исключить переедания, ночные «перекусывания». Целесообразен прием пищи малыми порциями, между блюдами следует делать 15–20-минутные интервалы. После еды не следует ложиться. Лучше всего походить в течение 20–30 мин. Последний прием пищи должен быть не менее чем за 3–4 часа до сна.

Следует исключить из рациона продукты, богатые жирами (цельное молоко, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирные баранина и говядина, торты и пирожные), кофе, крепкий чай, кока-колу, шоколад, продукты, снижающие тонус нижнепищеводного сфинктера (мята перечная, перец), цитрусовые, томаты, лук, чеснок. Жареные блюда оказывают прямое раздражающее действие на слизистую пищевода. Не употреблять пиво, любые газированные напитки, шампанское (они увеличивают внутрижелудочное давление, стимулируют кислотообразование в желудке). Следует ограничить употребление сливочного масла, маргаринов.

Основные мероприятия: исключение строго горизонтального положения во время сна, с низким изголовьем (причем важно не добавлять лишние подушки, а реально поднять головной конец кровати на 15–20 см). Это снижает число рефлюксных эпизодов и их продолжительность, так как повышается эффективный пищеводный клиренс за счет силы тяжести. Необходимо следить за массой тела, отказаться от курения, которое снижает тонус нижнепищеводного сфинктера, и злоупотребления алкоголем. Исключить ношение корсетов, бандажей, тугих поясов, повышающих внутрибрюшное давление. Не рекомендуются физические упражнения, связанные с перенапряжением мышц брюшного пресса и с наклонами туловища вперед.

Нежелателен прием лекарственных препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера: спазмолитики (папаверин, но-шпа), пролонгированные нитраты (нитросорбид и др.), ингибиторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил и др.), теofilлин и его аналоги, антихолинергические, седативные средства, транквилизаторы, β -адреноблокаторы, снотворные и ряд других, а также агентов, повреждающих слизистую оболочку пищевода, особенно при приеме натошак (аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства; из этой группы менее опасны парацетамол и ибупрофен).

Фармакотерапия. Начинать лечение рекомендуется со схемы «двух вариантов». Первым является поэтапно усиливающаяся терапия (step-up – «шаг вверх» по лестнице). Второй состоит в назначении поэтапно уменьшающейся терапии (step-down – «шаг вниз» по лестнице).

Комплексная, поэтапно усиливающаяся (step-up) терапия является основным методом лечения ГЭРБ на этапе появления начальных симптомов этого заболевания, когда еще нет признаков эзофагита, т.е. при *эндоскопически негативной форме болезни*. При этом следует начинать лечение с безлекарственных мероприятий, «терапии по требованию» (см. выше). При-

чем весь комплекс безлекарственной терапии сохраняется при любой из форм ГЭРБ в качестве обязательного постоянного «фона».

В случаях эпизодической изжоги (при эндоскопически негативной форме) лечение ограничивается эпизодическими («по требованию») приемами невсасывающихся антацидов (маалокс, альмагель, фосфалюгель и др.) в количестве 1–2 доз при появлении изжоги, что ее мгновенно купирует. Если эффект от приема антацидов не наступает, следует однократно прибегнуть к топалкану или мотилиуму в таблетках (можно принять сублингвальную форму мотилиума) или H_2 -блокатору (ранитидин – 1 таблетку 150 мг или фамотидин 1 таблетку по 20 или 40 мг).

При частой изжоге используется вариант курсовой поэтапно возрастающей (step-up) терапии. Препаратами выбора служат антациды или топалкан в обычных дозах через 45 мин – 1 час после еды, обычно 3–6 раз в день и перед сном и/или мотилиум. Курс лечения 7–10 дней, причем необходимо комбинировать антацид и прокинетику.

В большинстве случаев при ГЭРБ без эзофагита бывает достаточно монотерапии топалканом или мотилиумом в течение 3–4 нед (I этап лечения). В случаях неэффективности используется комбинация двух препаратов еще в течение 3–4 недель (II этап). Если после отмены препаратов вновь появляются какие-либо клинические проявления ГЭРБ, однако значительно менее выраженные, чем до начала лечения, его следует продолжить в течение 7–10 дней в виде комбинации 2-х препаратов: антацид (лучше топалкан) – прокинетику (мотилиум). Если после отмены терапии субъективная симптоматика возобновляется в той же степени, как и до начала терапии, или полный клинический эффект не наступает во время лечения, следует перейти к следующей ступени терапии ГЭРБ, которая требует применения H_2 -блокаторов.

В реальной жизни основным методом лечения этой категории больных ГЭРБ является терапия «по требованию», при которой чаще всего используются антациды, алгинаты (топалкан) и прокинетики (мотилиум).

За рубежом, в соответствии с Гентскими Соглашениями (1998), существует несколько иная тактическая схема лечения больных эндоскопически негативной формой ГЭРБ. Для лечения этой формы ГЭРБ предлагаются два пути: первый (традиционный) включает H_2 -блокаторы или/и прокинетики, второй – предполагает раннее назначение блокаторов протонной помпы (омепразол – 40 мг 2 раза в день). В настоящее время появление на фармацевтическом рынке более мощного аналога омепразола – париета – вероятно, позволит ограничиться однократным назначением 20 мг дозы. Важной деталью ведения больных ГЭРБ по альтернативной схеме является то обстоятельство, что после проведения курсового лечения в случаях необходимости («по требованию») или отсутствия эффекта больным должны назначаться только представители блокаторов протонной помпы в меньших или больших дозах. Иными словами, в данном случае очевидно нарушается принцип лечения по схеме «step down» (с постепенным переходом на более «легкие» препараты – антацид, прокинетику, H_2 -блокаторы).

При эндоскопически позитивной форме ГЭРБ подбор фармакологических препаратов, их возможные комбинации и тактические схемы лечения строго регламентированы в «Стандартах диагностики...» [46].

При рефлюкс-эзофагите I и II степени тяжести на 6 нед внутрь назначить:

– ранитидин (зантак и др. аналоги) – 150–300 мг 2 раза в день или фамотидин (гастросидин, квамател, ульфамид, фамоцид и др. аналоги) – 20–40 мг 2 раза в день, для каждого препарата прием утром и вечером с обязательным интервалом в 12 ч);

– маалокс (ремагель и др. аналоги) – 15 мл через 1 ч после еды и перед сном, т. е. 4 раза в день на период симптомов. Через 6 нед. лекарственное лечение прекращается, если наступила ремиссия.

При рефлюкс-эзофагите III и IV степени тяжести назначить:

– омепразол (зероцид, омез и др. аналоги) – 20 мг 2 раза в день утром и вечером, с обязательным интервалом в 12 ч в течение 3 нед (всего в течение 8 нед);

– одновременно назначают внутрь сукральфат (вентер, сукрат гель и др. аналоги) по 1 г за 30 мин до еды 3 раза в день в течение 4 нед и цизаприд (координакс, перистил) или домперидон (мотилиум) 10 мг 4 раза в день за 15 мин до еды в течение 4 нед. Через 8 нед. перейти на однократный прием вечером ранитидина 150 мг или фамотидина 20 мг и на периодический прием (при изжоге, чувстве тяжести в эпигастральной области) маалокса в виде геля (15 мл) или 2 таблеток.

При рефлюкс-эзофагите V степени тяжести – операция.

При болевом синдроме, связанном не с эзофагитом, а со спазмом пищевода или сдавлением грыжевого мешка, показано использование спазмолитиков и анальгетиков. Применяются в обычных дозах папаверин, платифиллин, баралгин, атропин и др.

Оперативное лечение выполняется при осложненных вариантах диафрагмальных грыж: тяжелый пептический эзофагит, кровотечения, ущемления грыж с развитием гангрены желудка или петель кишки, внутригрудное расширение желудка, стриктуры пищевода и др. Основными видами операций являются ушивание грыжевых ворот и укрепление пищеводно-диафрагмальной связки, различные варианты гастропексий, восстановление острого угла Гиса, фундопластика и др. В последнее время весьма эффективны методы эндоскопической пластики пищевода (по Ниссену).

Продолжительность стационарного лечения при I–II степени тяжести – 8–10 дней, при III–IV степени тяжести – 2–4 нед.

Больные ГЭБР подлежат диспансерному наблюдению с проведением комплекса инструментально-лабораторного обследования при каждом обострении.

Профилактика. Первичная профилактика ГЭРБ заключается в соблюдении рекомендаций по здоровому образу жизни (исключение курения, особенно «злостного», натошак, приема крепких алкогольных напитков).

Следует воздерживаться от приема лекарственных препаратов, нарушающих функцию пищевода и снижающих защитные свойства его слизистой.

Вторичная профилактика направлена на снижение частоты рецидивов и предотвращение прогрессирования заболевания. Обязательным компонентом вторичной профилактики ГЭРБ является соблюдение вышеизложенных рекомендаций по первичной профилактике и немедикаментозному лечению этого заболевания. Для профилактики обострений при отсутствии эзофагита или при легком эзофагите сохраняет свое значение своевременная терапия «по требованию».

3.2.2. АХАЛАЗИЯ КАРДИИ

Ахалазия кардии – комплекс нейромышечных нарушений, приводящих к уменьшению или полному отсутствию способности нижнепищеводного жома к расслаблению в процессе акта глотания в сочетании с понижением или исчезновением пропульсивной активности средней трети пищевода. Частота – 1:10000 в год.

Этиология и патогенез. В начальной стадии болезни изменения выявляются лишь при гистологическом исследовании. Имеют место дегенеративные изменения в ганглиозных клетках ауэрбаховского сплетения, начиная со средней трети пищевода. Это дает основание относить данное заболевание к органическим страданиям в противовес кардиоспазму (эзофагоспазму), являющемуся сугубо функциональным заболеванием, обусловленным дискинезией пищевода.

Клиническая картина. Дисфагии, загрудинные боли либо связанные с глотанием (одинофагия), либо возникающие вне приема пищи (эзофагодиния). Развитие боли связано с дисфункцией нижнепищеводного жома при сохраненной пропульсивной активности пищевода. Типичен симптом регургитации (срыгивания), возникающий либо во время еды, либо в течение 1–3 ч после приема пищи (симптом мокрой подушки, либо ночью спонтанно). Нередко ахалазия пищевода сопровождается ночной аспирацией с приступообразным кашлем и иногда развитием аспирационных пневмоний. Боли при ахалазии пищевода нередко иррадируют в оба плеча, руки, спину.

Диагностика. Характерно отсутствие газового пузыря в желудке при обзорном рентгенологическом исследовании, а при заполнении пищевода взвесью бария сульфата наиболее критичным считается сужение терминального участка пищевода на фоне паралитического расширения вышележащего его отдела (симптом «крысиного хвоста»).

Ахалазия пищевода может быть висцеральным проявлением диффузной склеродермии, и ее выявление имеет иногда диагностическое значение при этом тяжелом «коллагенозе».

Лечение. При I стадии начинают с консервативных методов: нитраты, седативные средства, психотерапия. Нитропрепараты способствуют снижению давления в кардии, они используются обычно в виде пролонгированных форм

(кардикет, нитросорбид и др.) за полчаса – час до еды. Во время болей может применяться нитроглицерин под язык. При сопутствующих дискинезиях пищевода нитраты сочетают с БКК (нифедипин, верапамил и др.), которые способствуют расслаблению гладкой мускулатуры пищевода. При гипокинетической форме ахалазии кардии возможно осторожное назначение прокинетиков. Рекомендуются прием пищи малыми порциями 5–6 раз в день, все продукты тщательно прожевывают. После еды показано употребление жидкостей для удаления из пищевода остатков пищи, хороши в этом отношении минеральные воды. Пища должна быть механически и химически щадящей, оптимальной температуры.

При неэффективности такого лечения, а также при ахалазии кардии II–III стадии прибегают к расширению дистального отдела пищевода специальными пневматическими кардиодилататорами, что оказывается достаточно успешным у 80% больных. Вопрос о хирургическом лечении – миотомии – ставят при неэффективности кардиодилатации, а также тяжелом, осложненном варианте ахалазии кардии. Чаще всего проводят эзофагокардиотомию по Геллеру, однако она примерно в 15% случаев осложняется развитием гастроэзофагеального рефлюкса.

В последние годы разрабатывают альтернативные методы лечения ахалазии кардии, преимущественно с использованием эндоскопической техники. Относительно новый способ лечения ахалазии кардии – инъекции в нижний пищеводный сфинктер токсинов ботулизма. Предварительные сообщения свидетельствуют об удовлетворительных результатах такого вида терапии. Предлагают также методы эндоскопической склеротерапии ахалазии кардии, заключающиеся во введении в нижний сфинктер пищевода этаноламина олеата.

3.2.3. РАК ПИЩЕВОДА

Эпидемиология. По данным ВОЗ, на долю рака пищевода приходилось в 1980 г. 6,2% от общего числа злокачественных новообразований у мужчин и 3,5% у женщин. Опухоль распространена в развивающихся странах, в которых она занимает одно из ведущих мест. Мужчины заболевают в 3 раза чаще женщин. Уровень заболеваемости с возрастом повышается. Лица старше 60 лет заболевают раком пищевода в 8–10 раз чаще, чем в 40–49 лет.

Этиология и патогенез. Возникновению рака пищевода способствуют разнообразные факторы. На территориях с низким уровнем заболеваемости наибольшую роль играют курение и злоупотребление алкогольными напитками. В районах с высоким уровнем заболеваемости канцерогенный эффект связывают с местными особенностями питания населения, в частности с приемом слишком горячей пищи и напитков, употреблением мелкокостистой рыбы и жесткого мороженого мяса. Допускают наличие зависимости между высокой частотой рака пищевода и низким

содержанием молибдена и цинка в почве и воде, курением марихуаны. Возникновению рака способствуют хронические заболевания пищевода: рубцовые сужения после химических ожогов, ахалазия, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит.

Клинические проявления. Типичные симптомы рака пищевода: дисфагия, неприятные ощущения при прохождении пищевого комка, дурной запах изо рта, гиперсаливация, срыгивание и регургитация пищи. Все они обусловлены феноменом обтурации.

Стадии рака пищевода. I стадия – опухоль протяженностью до 3 см, прорастающая слизистую оболочку и подслизистый слой, метастазы в лимфатические узлы отсутствуют.

II стадия – опухоль протяженностью 3–5 см или меньшего размера, но прорастающая в мышечный слой без полного его прорастания, без или с одиночным метастазом в регионарный лимфатический узел.

III стадия – опухоль протяженностью более 5 см или опухоль меньших размеров, прорастающая в толщу мышечного слоя, при отсутствии или с наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы.

IV стадия – опухоль, прорастающая в окружающие ткани или опухоль с несмещаемыми метастазами в регионарные лимфатические узлы или с метастазами в отдаленные органы.

Критерии диагностики:

1) клинические проявления; 2) рентгенологическое исследование: в начальной стадии рака – неровность контуров на ограниченном участке пищевода; в дальнейшем – неправильной формы краевой дефект наполнения с неровными бугристыми очертаниями, на границе с которым продольные складки слизистой оболочки пищевода прерываются; эндофитно растущие опухоли ведут к неравномерному сужению просвета пищевода, обрыву складок, ригидности стенки и отсутствию перистальтики в пораженном участке; 3) эзофагоскопия с биопсией.

Лечение. Принципы лечения опухолей пищевода зависят от локализации, стадии опухолевого процесса, сопутствующих заболеваний. Используют хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию. Наиболее эффективно комбинированное лечение. Операбельность при раке пищевода обычно не превышает 50%. Однако прогноз остается неблагоприятным, 5-летняя выживаемость при любых методах лечения в среднем не превышает 5% (правда, в последнее время появились сообщения отдельных зарубежных хирургических центров о 5-летней выживаемости 30% больных). Рассчитывать на излечение можно только при раке I–II стадий. Для выявления больных в раннем периоде заболевания необходима разработка специальных программ, особенно в эндемичных по этой болезни регионах. Для облегчения симптомов болезни выполняют также паллиативные операции: наложение гастростомы, реканализация опухоли, эндоскопическая дилатация, лазеротерапия; протезирование с помощью специальных трубок, облегчающих прохождения пищи, и др.

3.3. БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Предварим изложение данного раздела некоторыми размышлениями. Сегодня развитие ряда заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (рак желудка, язвенная болезнь, MALT-лимфома) связывают с паразитированием НР. Однако известно, что язвенная болезнь, например, развивается только у одного из 6–8 инфицированных НР. С помощью названного микроорганизма, выделенного в чистой культуре от больного, язвенную болезнь не удастся воспроизвести у здоровых людей при введении НР в желудок. Кроме того, обращает на себя внимание очень высокая распространенность НР. Все эти сомнения позволяют нам предположить, что отношение между человеком и НР – вариант комменсализма. Серьезным доводом против сказанного может быть положение, что НР не является единственным этиологическим фактором для развития рака желудка и MALT-лимфомы, но, несомненно, увеличивает риск возникновения этих заболеваний в 6–8 раз. За последние годы установлено, что сам микроб имеет разнообразие внутривидовых групп, определяющих его патогенность. Ведущая роль отводится, прежде всего, Cag-A-позитивным штаммам, которые вызывают усиленную пролиферацию эпителиальных клеток напрямую и через механизмы отрицательной обратной связи (изменяя уровни клеточной пролиферации и апоптоза), что, возможно, ведет к возникновению процессов злокачественной неоплазии эпителия. При длительно персистирующей НР-инфекции возможна мутация особого гена p53 в пролиферирующих клетках эпителия желудка. Этот ген, являясь фактором противоопухолевой защиты, предотвращает накопление клеток с поврежденной ДНК. Результатом мутации p53 может быть увеличение количества клеток злокачественной трансформации. – Доказанным считается и тот факт, что процессы канцерогенеза происходят наиболее интенсивно при заражении генотипом sl/ml Vac A НР. Есть и другие доводы, но нам они не кажутся достаточно убедительными. Однако дальнейшая дискуссия не для настоящего труда.

3.3.1. ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Язвенная болезнь (ЯБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, при котором в результате нарушений нервных и гуморальных механизмов, регулирующих секреторно-трофические процессы в гастродуоденальной зоне, в желудке или двенадцатиперстной кишке образуется язва (реже две язвы и более).

В МКБ-10 рассматривается: K25 – язва желудка (язвенная болезнь желудка), включая пептическую язву пилорического и других отделов желудка; K26 – язва двенадцатиперстной кишки (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки), включая пептическую язву всех отделов двенадцатиперстной кишки; K28 – гастроэюнальная язва, включая пептическую язву анастомоза желудка, приводящей и отводящей петель тонкой кишки, соустья с исключением первичной язвы тонкой кишки. При обострении ЯБ

обычно обнаруживается рецидивирующая язва, хронический активный гастрит, чаще – активный гастродуоденит, ассоциированные с пилорическим хеликобактериозом.

Эпидемиология. Истинная частота не уточнена. В США ежегодно регистрируется 350 000 новых случаев заболевания ЯБ, 100 000 человек ежегодно подвергаются хирургическому лечению, 6000 – умирают от различных осложнений этого заболевания. Болеют преимущественно мужчины, в 4–7 раз чаще женщин. Максимальный возраст больных язвой двенадцатиперстной кишки – 30–40 лет, язвой желудка – 50–60 лет.

Этиология. Можно говорить о провоцирующей роли НР в развитии язвенной болезни. При язве желудка НР обнаруживается у 60%, язве ДПК – у 95%, у здоровых – в 10% случаев. Рецидиву ЯДПК предшествует обсеменение НР. Различают ульцерогенные и не-ульцерогенные штаммы НР. При ЯДПК отчетливо проявляется наследственная предрасположенность. Среди больных язвенной болезнью отягощенная наследственность имеет место у 70% больных. Генетический фактор может определять возможность формирования заболевания, сочетаясь с *H.pylori* и метаплазией эпителия, создавать условия для возникновения пептической язвы.

Патогенез. Конечным ульцерогенным патогенным эффектом можно считать нарушение равновесия агрессивных и защитных механизмов. К первым относят гиперпродукцию соляной кислоты и пепсина, травматизацию слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушение моторики, лизолецитин и желчные кислоты дуоденального содержимого, лекарственные вещества (стероиды, НПВП). Защитными факторами являются слизисто-эпителиальный барьер, структурная резистентность гликопротеидов соединительной ткани к протеолизу, активная регенерация, достаточное кровоснабжение и работающий в дистальном отделе так называемый антродуоденальный кислотный тормоз, т.е. цепь гуморальных рефлексов, которая обеспечивает торможение выделения соляной кислоты в момент окончания пищеварения в желудке.

Важными факторами защиты могут быть эндогенные ПГ. Их гастропротективное действие осуществляется стимуляцией секреции слизи и гидрокарбонатов. Слизистый гель препятствует диффузии ионов водорода из просвета желудка к его стенкам, являясь барьером для повреждающего действия пепсина.

Делается попытка связать повреждение слизистой оболочки и возможность ее защиты с нарушениями иммунитета. В ответ на поступление пищевых антигенов и микробов развиваются реакции в иммунной системе, проявляющиеся усиленной продукцией секреторных IgA в слюне, желудочном соке, дуоденальном содержимом и повышением содержания их как в биологических жидкостях, так и в крови.

Клинические проявления. Боль, диспепсический синдром, обычно возникающие вне фазы пищеварения. В любом случае, будь то язва желудка или ДПК, прием пищи, нейтрализующий соляную кислоту, снимает боли. Боли обычно интрагастральные, интенсивность их сугубо индивидуальна. Для классической ЯБ характерны «голодные» боли. Интенсивность болей нарастает к тому моменту, когда особенно нарушается соотношение факторов агрессии и защиты в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Другой характерный симптом – изжоги, связанные с забросом кислого содержимого желудка в пищевод. Для язвенной болезни характерна склонность больных к запорам.

Остальные симптомы связаны с определенным конституциональным типом больного. Чаще болеют астеники, ваготоники. У этих людей, как правило, имеют место брадикардия, низкое давление, но это не исключает сравнительно редких сочетаний ЯБ и АГ.

Несколько иная клиническая картина у больных язвой желудка. Основные симптомы те же: болевой, диспепсический. Более выражены симптомы гастрита. Иногда на первый план выходят заболевания других органов желудочно-кишечного тракта: поджелудочной железы, кишечника.

Диагностика. Алгоритм диагностики приводим согласно «Стандартам диагностики и лечения...» [46].

Обязательные лабораторные исследования: общий анализ крови (при отклонении от нормы исследование повторять 1 раз в 10 дней); однократно: группа крови, резус-фактор, анализ кала на скрытую кровь, общий анализ мочи, железо сыворотки крови, ретикулоциты, сахар крови; гистологическое исследование биоптата, цитологическое исследование биоптата; уреазный тест (CLO-тест и др.).

Обязательные инструментальные исследования: однократно: УЗИ печени, желчных путей и поджелудочной железы; двукратно: эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией и щеточным цитологическим исследованием.

Дополнительные исследования проводятся при подозрении на злокачественную язву, при наличии осложнений и сопутствующих заболеваний.

Консультации специалистов по показаниям.

Выявление дефекта слизистой оболочки. Универсальным методом диагностики ЯБ является метод эндоскопии. Рентгенологическое исследование дополняет общеклинические и эндоскопические методы, может дать важные сведения о функции желудка, проходимости привратника. Симптомом комплекс, характеризующийся болями в надчревной области, ощущением переполнения желудка, отрыжкой, изжогой, тошнотой и иногда рвотой при отсутствии явного язвенного дефекта расценивается как «неязвенная диспепсия» (см. выше).

Для выявления НР необходима прицельная биопсия слизистой из антрума (из одного участка) и тела (из двух участков – передняя и задняя стенки) желудка с проведением гистологического (иногда только цитологического) исследования и определение уреазной активности (CLO-тест, де-нол-тест и др.). Фиксация и окраска препарата для гистологического исследования обычно занимает несколько дней, а оценка результата уреазного теста – не более 24 ч. Далее – посев бактериальной культуры, полимеразная цепная реакция (ПЦР). Метод ПЦР позволяет идентифицировать НР без выделения чистой культуры по присутствующим в исследуемом материале фрагментам его генома и, очевидно, в будущем получит более широкое распространение. Методом выбора для выявления инфицирования НР является серологический тест. Для исключения опухолевого процесса необходимо при эндоскопии взять биопсию из 4–5 точек, обязательно со дна язвы.

Осложнения. Прободение язвы, стеноз привратника и непроходимость его в большей или меньшей степени, пенетрация язвы, кровотечение и озлокачествление. Это главные осложнения. Диагностика их достаточно очевидна, и здесь эндоскопическое исследование является решающим, даже при кровотечении. При эндоскопии можно понять, язвенное ли это кровотечение. Кроме того, через эндоскоп необходимо попытаться его остановить.

Лечение. Цели: эрадикация НР, заживление язв, профилактика обострений и осложнений ЯБ.

Диетическое питание больных язвенной болезнью очень ограничено по времени периодом тяжелейшего обострения и должно сводиться к механически и химически щадящей диете только из тех соображений, чтобы не «подстегивать» дополнительно выделение соляной кислоты в этот самый острый момент.

Лекарственные комбинации и схемы для эрадикации НР (используется одна из них).

Семидневные схемы:

1. Омепразол (зероцид, омез и др. аналоги) – 20 мг 2 раза в день (утром и вечером, не позже 20 ч, с обязательным интервалом в 12 ч) + кларитромицин (клацид) – 250 мг 2 раза в день + метронидазол (трихопол и др. аналоги) – 500 мг 2 раза в день в конце еды.

2. Омепразол (зероцид, омез, гастрозол и др. аналоги) – 20 мг 2 раза в день (утром и вечером не позже 20 часов, с обязательным интервалом в 12 ч) + амоксициллин (флемоксин солутаб, хиконцил и др. аналоги) – 1 г 2 раза в день в конце еды + метронидазол (трихопол и др. аналоги) – 500 мг 2 раза в день в конце еды.

3. Пилорид (ранитидин, висмут цитрат) – 400 мг 2 раза в день в конце еды + кларитромицин (клацид) – 250 мг или тетрациклин 500 мг, или амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + метронидазол (трихопол и др. аналоги) – 400–500 мг 2 раза в день с едой.

4. Омепразол (зероцид, омез, гастрозол и др. аналоги) – 20 мг 2 раза в день (утром и вечером, не позже 20 ч, с обязательным интервалом в 12 ч) + коллоидный субцитрат висмута (вентрисол, де-нол и др. аналоги) – 120 мг 3 раза за 30 мин до еды и 4-й раз спустя 2 ч после еды перед сном + метронидазол 250 мг 4 раза в день после еды или тинидазол 500 мг 2 раза в день после еды + тетрациклин или амоксициллин по 500 мг 4 раза в день после еды. Частота эрадикации при данных схемах достигает 95%.

В названной и приведенных ниже схемах не указан ланзапразол (ланзап). Это связано, по-видимому, с тем, что новое поколение ингибиторов протонной помпы появилось позже написания (и долгого процесса утверждения) МЗ стандартов по гастроэнтерологии. В дальнейшем, по нашему мнению, вместо омепразола можно включать в схему ланзапразол (ланзап) как, несомненно более эффективный препарат

Десятидневные схемы:

Ранитидин (зантак и др. аналоги) – 300 мг 2 раза в день или фамотидин (гастросидин, квамател, ульфамид) – 40 мг 2 раза в день утром и вечером (не

позже 20 ч) с обязательным интервалом в 12 ч + «Гастростат» (в состав гастростата входят: калиевая соль двузамещенного цитрата висмута – 108 мг в таблетках + тетрациклина гидрохлорид 250 мг в таблетках + метронидазол 200 мг в таблетках) – 5 раз в день после еды. Частота эрадикации достигает 85–90%.

Предложен комбинированный препарат для эрадикации: пилобакт, включающий омепразол, кларитромицин и тинидазол. Продолжительность стационарного лечения больных: при язве желудка и гастродуоденальной язве – 20–30 дней, при язве двенадцатиперстной кишки – 10 дней. (Нам эти данные кажутся сомнительными – как сроки госпитализации, так и вообще необходимость стационарного лечения больных в каждом случае ЯБ).

После окончания комбинированной эрадикационной терапии продолжить лечение еще в течение 5 нед при дуоденальной и 7 нед при желудочной локализации язв с использованием одного из следующих препаратов: ранитидин (зантак и др. аналоги) – 300 мг в 19–20 ч; фамотидин (гастросидин, квамател, ульфамид, фамоцид и др. аналоги) – 40 мг в 19–20 ч.

Для профилактики обострений язвенной болезни желудка и особенно язвенной болезни 12-перстной кишки, а, следовательно, и их осложнений, рекомендуются два вида терапии: 1. Непрерывная (в течение месяцев и даже лет) поддерживающая терапия антисекреторным препаратом в половинной дозе, например, принимать ежедневно вечером по 150 мг ранитидина или по 20 мг фамотидина (гастросидин, квамател, ульфамид).

Показаниями к этому виду терапии являются: неэффективность проведенной эрадикационной терапии; осложнения язвенной болезни (язвенное кровотечение или перфорация). В подобной ситуации В. Е. Назаров (2000) рекомендует в/в введение кваматела по 20 мг 2–4 раза в сутки; наличие сопутствующих заболеваний, требующих применения нестероидных противовоспалительных препаратов; сопутствующий язвенной болезни эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит; больные старше 60 лет с ежегодно рецидивирующим течением язвенной болезни, несмотря на адекватную курсовую терапию. 2. Профилактическая терапия «по требованию», предусматривающая при появлении симптомов, характерных для обострения язвенной болезни, прием одного из антисекреторных препаратов (ранитидин, фамотидин, омепразол) в полной суточной дозе в течение 2–3 дней, а затем в половинной в течение 2 нед.

Если после такой терапии полностью исчезают симптомы обострения, то терапию следует прекратить, но если симптомы не исчезают или рецидивируют, то необходимо провести эзофагогастродуоденоскопию. Показание к проведению данной терапии – появление симптомов язвенной болезни после успешной эрадикации НР. Прогрессирующее течение язвенной болезни с рецидивом язвы в желудке или в 12-перстной кишке чаще связано с неэффективностью эрадикационной терапии и реже – с реинфекцией, т.е. с повторным инфицированием слизистой оболочки НР.

Лекарственное лечение гастродуоденальных язв, не ассоциированных с НР (отрицательные морфологический и уреазный тесты из прицельных биоптатов, взятых в антральном отделе и теле желудка).

Цель лечения: купировать симптомы болезни и обеспечить рубцевание язвы. Лекарственные комбинации и схемы (используется одна из них):

1. Ранитидин (зантак и др. аналоги) – 300 мг в сутки преимущественно однократно вечером (19–20 ч) и антацидный препарат (маалокс, ремегель, гастерин-гель и др.) в качестве симптоматического средства.

2. Фамотидин (гастросидин, квамател, ульфамид, фамоцид) – 40 мг в сутки преимущественно однократно вечером (в 19–20 ч) и антацидный препарат (маалокс, ремегель, гастерин-гель и др.) в качестве симптоматического средства.

3. Сукральфат (вентер, сукрат-гель) – 4 г в сутки, чаще 1 г за 30 мин до еды и вечером спустя 2 ч после еды в течение 4 нед, далее 2 г в сутки в течение 8 нед.

Эффективность лечения при язве желудка и гастроэюнальной язве контролируется эндоскопически через 8 нед, а при дуоденальной язве – через 4 нед. Требования к результатам лечения: купирование клинических и эндоскопических проявлений болезни (полная ремиссия) с двумя отрицательными тестами на НР (гистологический и уреазный), которые проводятся не раньше 4 нед после отмены лекарственного лечения, а оптимально – при рецидиве язвы. При частичной ремиссии, для которой характерно наличие незарубцевавшейся язвы, необходимо проанализировать дисциплинированность больного в отношении режима лечения и продолжить лекарственную терапию с внесением в нее соответствующих корректив. Если язва зарубцевалась, но при этом сохраняются активный гастродуоденит и инфицированность НР, то это также означает отсутствие полной ремиссии. Такие больные нуждаются в лечении, включая эрадикационную терапию.

Профилактическому лечению подлежат больные язвенной болезнью, находящиеся под диспансерным наблюдением, с отсутствием полной ремиссии. Если у диспансерного больного язвенной болезнью в течение 3 лет нет обострений и он находится в состоянии полной ремиссии, то такой больной подлежит снятию с диспансерного учета и в лечении по поводу язвенной болезни, как правило, не нуждается.

Курортное лечение. Бальнеологические санатории, регулярность питания, нормальная диета без излишеств.

3.3.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

Хронический гастрит – хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, сопровождающееся нарушением физиологической регенерации эпителия и вследствие этого атрофией, расстройством моторной и нередко инкреторной функции желудка.

В МКБ-10: K29 Гастрит и дуоденит; K29,5 – хронический гастрит антральный, фундальный.

Эпидемиология. Если взять за основу морфологический метод диагностики, то частота хронического гастрита будет невелика – около 2–3%. Клинический подход повышает частоту до 50 и даже 60%.

Этиология. В основе развития хронического гастрита лежит генетически обусловленный дефект репарации слизистой оболочки желудка в ответ на повреждающее действие ирританта. При антральном (типа В) в качестве такого ирританта выступают преимущественно бактерии из рода *Helicobacter pylori*, при химическом (типа С) – химические раздражители. В случае аутоиммунного хронического гастрита (типа А) у больных имеются исходные иммунные нарушения, приводящие к аутоиммунному воспалению, инициированному антителами к собственным клеткам организма (в первую очередь – к обкладочным клеткам желудка).

Классификация. Последняя Международная классификация принята в 1990 г. на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов, проходившем в Австралии. Она названа «Сиднейская система» и рассматривает гастрит (гастродуоденит) с учетом этиологии, патогистологических и эндоскопических изменений и тяжести процесса. Преобладают гастриты (гастродуодениты), ассоциированные с НР-инфекцией (90% – по В. Т. Ивашкину, Т. Л. Лапиной, 2001); атрофический, как правило, аутоиммунный, нередко проявляется В₁₂-дефицитной анемией (5%). Выделяются гастриты, ассоциированные с желчью и лекарствами, гранулематозные, эозинофильные и другие формы (5%).

Предпочтительна морфологическая классификация: 1а – поверхностный гастрит; 1б – с развитием атрофии слизистой оболочки; 1с – «гипертрофическая» форма – болезнь Менетрие; 2а – антральный гастрит; 2б – диффузный гастрит.

Патогенез. Хронический гастрит типа В (бактериальный). Процесс чаще локализуется в антральном отделе желудка (антральный гастрит). В ответ на внедрение НР в слизистую оболочку желудка развивается воспалительная реакция, которая сама по себе способствует нарушению целостности желудочного эпителия. Воспалительные изменения проявляются субэпителиальным отеком и лейкоцитарной инфильтрацией. Инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилами) непосредственно вызвана бактерией НР, которая выделяет особый белок, активирующий нейтрофилы. Ген, кодирующий его синтез (парА), выявлен у всех штаммов НР. НР присуще специфическое качество вызывать нейтрофильную инфильтрацию слизистой оболочки желудка, характеризующую активность гастрита. Адгезия НР к клеткам желудочного эпителия вызывает реорганизацию цитоскелета эпителиоцитов и ряд других изменений. Эпителиальные клетки отвечают на это продукцией цитокинов – интерлейкина-8 (ИЛ-8) и некоторых других хемокинов. Данные цитокины также приводят к миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов, развивается активная стадия воспаления. Активированные макрофаги секретируют ИФН- γ и фактор некроза опухоли. Эти факторы сенситизируют рецепторы лимфоидных, эпителиальных и эндотелиальных клеток, что в свою очередь привлекает в слизистую оболочку новую волну клеток, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях. Каталаза и супероксиддисмутаза, продуцируемые НР, нейтрализуют фагоциты, позволяют микробу избежать фагоцитоза и способствуют гибели полиморфноядерных лейкоцитов. Метаболиты активного кислорода нейтрофилов оказывают повреждающее действие на эпителиоциты желудка. Хроническая фаза инфекции отличается значительной лимфоцитарной инфильтрацией и потерей целостности эпителия.

Согласно современным представлениям, НР вызывает изменение нормальных процессов регенерации желудочного эпителия: микроорганизм обуславливает (прямо или косвенно) дисрегенераторные процессы, которые служат важной составляющей в патогенезе гастрита; НР влияет и на пролиферацию, и на апоптоз эпителиоцитов слизистой

оболочки желудка. Понятно, что нарушение процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка лежит в основе морфогенеза атрофии при гастрите.

В дальнейшем процесс распространяется на тело желудка и возникает пангастрит, а атрофические изменения начинают превалировать над воспалительными.

Аутоиммунный гастрит или гастрит А, ассоциированный с пернициозной анемией, в Сиднейской системе помещен под рубрикой атрофического гастрита. Заболевание связано с антигенами гистосовместимости HLA-B8, DR-3, DR-4, характеризуется поражением в первую очередь фундального отдела и тела желудка. При этом варианте гастрита в 90% случаев обнаруживаются АТ к париетальным клеткам и к H^+ , K^+ -АТФазе, в 60% случаев – АТ к фактору Кастла, в 50% случаев – антитиреоидные АТ. Наиболее характерный признак гастрита А – гибель желез слизистой оболочки желудка. Сохраняющиеся железы укорачиваются, уменьшается количество главных и обкладочных клеток. Резко выражена атрофия фундальных желез клинически проявляется ахилией, при этом характерна ответная гипергастринемия и гиперплазия G-клеток. Риск возникновения рака желудка на фоне аутоиммунного гастрита в 3–10 раз выше, чем в популяции.

Гастрит типа С связан с химическим повреждением. Один из вариантов – рефлюкс-гастрит, который развивается у больных с резецированным желудком. Основной механизм – травматизация слизистой оболочки желчью и кишечным соком, забрасываемыми в культю желудка во время рефлюкса. Следует помнить, что тело желудка, в отличие от антрального отдела, не в состоянии противостоять подобным агрессивным факторам. При этом нарушается кислото-образующая функция желудка. Названные механизмы обуславливают омыление липидов стенки эпителиальных клеток и разрушение слизисто-гидрокарбонатного барьера. Из-за защелачивания желудочного содержимого в слизистой оболочке желудка повышается содержание гистамина, что приводит к отеку и нарушению кровотока в слизистой оболочке с развитием кровоизлияний и эрозий.

В Сиднейской системе к особым формам гастрита, кроме химического, отнесены радиационный и инфекционный гастриты, которые группируются по этиологическому признаку, и эозинофильный, лимфоцитарный и гранулематозный гастриты, которые дифференцируются по их морфологическим особенностям. Это достаточно редкие заболевания, уступающие по своему клиническому значению хроническому геликобактерному гастриту.

Клиническая картина. Традиционно рассматривают гастриты с сохраненной и сниженной секреторной активностью. Мозаичность жалоб больного, включающая боли в надчревной области, ощущение переполнения желудка, изжоги, тошноту, рвоту, срыгивание и т. д., дополняется вздутием живота, нарушениями стула. Болезнь, начинающаяся в желудке, вовлекает в патологические процессы печень, поджелудочную железу и кишечник. В этих органах воспаления может не быть, но «распавшаяся связь времен» не может не сказаться на их функции. Нарушена не только желудочная, но и кишечная фаза пищеварения. Этим объясняется частое возникновение кишечного дисбактериоза с достаточно типичной клинической картиной. Все сказанное необходимо для правильной интерпретации жалоб больного.

Диагностика. Обязательные лабораторные исследования. Однократно: общий анализ крови, мочи, анализ кала на скрытую кровь, гистологическое и цитологическое исследование биоптата, тесты на НР (см.

выше), общий белок и белковые фракции. Обязательны гастроскопия и гастробиопсия. Последнюю надо взять из 4–5 участков слизистой желудка.

Обязательные инструментальные исследования. Однократно: УЗИ печени, желчных путей и поджелудочной железы. Двукратно: эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией и щеточным цитологическим исследованием.

Дополнительные исследования и консультации специалистов проводятся в зависимости от проявлений основной болезни и предполагаемых сопутствующих заболеваний.

Наличие у больных гастритом выраженных проявлений кишечной диспепсии позволяет подозревать поражение поджелудочной железы и кишечника. Иногда возникает демпинг-синдром. Угнетение желудочной секреции при значительной массе тела больного с большей вероятностью будет свидетельствовать об атрофии фундальных желез, чем при малой массе.

Исследование активности желудочной секреции с использованием стимуляции гистамином (а лучше пентагастрином) дает информацию о наличии сохранившихся обкладочных клеток.

Почти у половины больных хроническим гастритом обнаруживаются эрозии, у 11% – так называемые «полные» эрозии. Эти изменения иногда держатся слишком долго. Возможна их трансформация в очаговую гиперплазию. Считается, что формирования язв или рака из эрозий не происходит.

Лечение. В период обострения при активном воспалительном процессе необходима щадящая диета. При *гастритах* (и гастродуоденитах), *ассоциированных с НР*, с язвенноподобной диспепсией лекарственное лечение включает одну из следующих эрадикационных схем.

Семидневные схемы:

1. Пилорид (ранитидин висмут цитрат) – 400 мг 2 раза в день + кларитромицин (клацид) – 250 мг 2 раза в день, или тетрациклин 500 мг 2 раза в день, или амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + метронидазол (трихопол) – 500 мг 2 раза в день.

2. Омепразол (зероцид, оmez, гастрозол и др. аналоги) – 20 мг 2 раза в день + кларитромицин (клацид) – 250 мг 2 раза в день, или тетрациклин 500 мг 2 раза в день, или амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + метронидазол (трихопол) – 500 мг 2 раза в день.

3. Фамотидин (гастросидин, квамател, ульфамид, фамоцид) – 20 мг 2 раза в день или ранитидин 150 мг 2 раза в день + де-нол 240 мг 2 раза в день или вентрисол – 240 мг 2 раза в день + тетрациклина гидрохлорид 500 мг в таблетках 2 раза в день с едой или амоксициллин 1000 мг 2 раза в день.

Десятидневные схемы:

Ранитидин (зантак) 150 мг 2 раза в день или фамотидин 20 мг 2 раза в день, или омепразол (зероцид) 20 мг 2 раза в день + «Гастростат» (см. «Лечение ЯБ») 5 раз в день с едой.

При аутоиммунном (атрофическом) гастрите с мегалобластной анемией, подтвержденной исследованием костного мозга и сниженным уровнем витамина В₁₂ (меньше 150 пг/мл), лекарственное лечение включает: в/м введение 1 мл 0,1% раствора оксикобаламина (1000 мкг) в течение 6 дней, далее – в той же дозе в течение месяца препарат вводится 1 раз в неделю, а в последующем длительно (пожизненно) 1 раз в 2 мес.

При всех других формах гастрита (гастродуоденита) проводится симптоматическое лечение. Так, при симптомах гипомоторной дискинезии рекомендуют домперидон (мотилиум) или цизаприд (координакс) 10 мг 3–4 раза в день перед едой + маалокс 2 таблетки или 15 мл (пакет) 3 раза в день через 1 ч после еды. При симптомах язвенноподобной диспепсии гастроцепин 25–50 мг 2 раза в день + маалокс 2 таблетки или 15 мл (пакет) 3 раза в день через 1 час после еды.

Требования к результатам лечения:

- 1) отсутствие симптомов, эндоскопических и гистологических признаков активности воспаления и инфекционного агента (полная ремиссия);
- 2) прекращение боли и диспепсических расстройств, уменьшение гистологических признаков активности процесса без эрадикации НР.

Курортное лечение, безусловно, показано, учитывая благотворное действие минеральных вод на желудочно-кишечный тракт. В России такие курорты имеются как на юге, так и под Петербургом, и в средней полосе.

3.3.3. СИНДРОМ МЭЛЛОРИ-ВЕЙСА

Массивное желудочно-кишечное кровотечение, наступающее после рвоты, в основе которого лежит линейный разрыв слизистой оболочки желудка вблизи пищеводно-желудочного соединения.

Эпидемиология. На долю синдрома Мэллори-Вейса приходится около 4,5% случаев гастродуоденальных кровотечений.

Этиология. Надрыв слизистой оболочки происходит на фоне упорной рвоты (обычно у алкоголиков) или резкого повышения внутрибрюшного давления. Предрасполагающие заболевания: хронический атрофический гастрит, эзофагит, язвы пищевода и кардиального отдела желудка.

Клинические проявления. Болезнь начинается с приступа тяжелого кашля или рвоты, которая вскоре становится кровавой. В некоторых случаях незадолго до кровавой рвоты у больных появляется мелена.

Критерии диагностики. Выявление разрыва слизистой оболочки по данным эндоскопического исследования или на операционном столе.

Течение. При легких формах выздоровление наступает без оперативного вмешательства и даже без переливания крови. При тяжелых формах – без лечения прогноз плохой, очень высок процент летальности.

Лечение хирургическое. Если операцию произвести нельзя, то назначают строгий госпитальный режим, голод, проводят кровоостанавливающую и кровозаместительную терапию.

3.3.4. ПОЛИПЫ ЖЕЛУДКА

Обнаруживаются у 2,5% обследованных по поводу желудочных жалоб лиц. Полипы подразделяются на гиперпластические, имеющие преимущественно воспалительный генез, и аденоматозные, представляющие собой ограниченную доброкачественную опухолевую пролиферацию (6–3% от общего числа желудочных полипов). Разграничение этих двух типов возможно лишь в условиях гистологического исследования полностью удаленного тем или иным путем полипа. Аденоматозные полипы склонны к малигнизации.

Патоморфология. Макроскопически большинство полипов представляют собой шаровидные образования, имеющие то узкую, то широкую ножку. Размер их колеблется от нескольких мм до 2 см и более, но превышающие данный диаметр всегда подозрительны на полипоидный рак. Во всяком случае, полипы свыше 2 см в диаметре подлежат обязательному удалению как угрожающие малигнизацией или уже ее претерпевшие. Полипы бывают как единичные, так и множественные. При их значительном количестве говорят о «полипозе желудка» или «полипозном гастрите».

Клинически отдельные полипы желудка обычно не проявляются. Однако когда они располагаются вблизи кардии или привратника и легко смещаемы, то могут пролабировать в соответствующие отверстия и там ущемляться. Это будет сопровождаться определенной клинической симптоматикой. Возможны кровотечения из изъязвившегося полипа.

Лечение определяется размерами полипа. Превышающий в диаметре 2 см, как правило, подлежит удалению. Чаще всего прибегают к эндоскопической полипэктомии, но иногда это встречает затруднения из-за короткой и толстой ножки полипа. В таких случаях решаются на гастротомию, а если экспресс-биопсия выявляет элементы малигнизации, то и на резекцию желудка. По отношению к единичным мелким полипам тактика может быть различной. Если они легко доступны эндоскопической полипэктомии, то нет оснований от нее отказываться. Когда это затруднительно, то ограничиваются динамическим эндоскопическим наблюдением с ориентировочным интервалом в 6–12 мес. При полипозе желудка показана его резекция, объем которой определяется степенью распространенности изменений. Предпочтение следует отдавать более радикальной тактике, если она не связана с техническими трудностями, а тем более – с опасностью для больного.

3.3.5. РАК ЖЕЛУДКА

Эпидемиология. Во многих странах рак желудка является самой частой злокачественной опухолью человека. В нашей стране в 1985 г. уровень заболеваемости этой опухолью составил 34,2 на 100000 жителей. На долю рака желудка приходилось 15,5% всех онкологических заболеваний и 20,8% умерших от злокачественных новообразований. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Наиболее высокая заболеваемость отмечена у лиц старше 60 лет.

Этиология и патогенез. Наибольшее значение придают характеру питания и поступлению в желудок канцерогенных веществ. К их числу относятся ароматические углеводороды, нитрозосоединения, ароматические амины и другие химические вещества. В возникновении рака желудка имеет значение избыточное потребление поваренной соли. Существенную роль играют эндогенные факторы, в частности заброс желчи в желудок. Желчные кислоты повреждают слизистую оболочку, приводят к усиленной пролиферации и метаплазии кишечного эпителия, что способствует возникновению злокачественной опухоли. В вопросе о роли генетических особенностей организма полной ясности пока еще нет. Установлено, что рак желудка чаще встречается у лиц с А (II) группой крови, но это относится только к одной из разновидностей опухоли. Кроме характера питания, придают значение содержанию микроэлементов в почве (повышенное содержание селена).

Клинические проявления рака желудка разнообразны и сходны с признаками других желудочных заболеваний. Специфичных симптомов не существует. Для заболевания характерно образное выражение: «Для рака желудка характерно отсутствие чего-либо характерного». Выраженные клинические проявления имеют место, когда опухоль достигает значительных размеров.

Наиболее частые жалобы – боль, снижение аппетита, похудание, немотивированная слабость, повышенная утомляемость («синдром малых признаков»). У больных раком кардиального отдела желудка феномен обтурации проявляется дисфагией, при которой другие симптомы отходят на второй план.

Опухоли дна желудка длительно протекают бессимптомно.

При раке пилорического отдела преобладают симптомы стеноза привратника, чувство тяжести, отрыжка с неприятным запахом, рвота пищей, съеденной за несколько часов или накануне. Нарушение проходимости привратника и интоксикация, вызванная опухолью, приводят к быстрому истощению и обезвоживанию больных.

Критерии диагностики:

1) клинические симптомы; 2) эндоскопическое исследование желудка с биопсией. Эффективность этого метода весьма высока; даже при раннем раке опухоль удается диагностировать более чем у 90% больных, при этом нередко распознаются новообразования размером до 55 мм в диаметре; 3) рентгенологическое исследование по-прежнему сохраняет диагностическую значимость. Основные рентгенологические признаки рака желудка – дефект наполнения, обрыв складок слизистой оболочки, исчезновение перистальтики.

Стадии рака желудка:

I стадия – опухоль размерами до 3 см, локализованная в слизистой оболочке и подслизистой основе без региональных метастазов.

II стадия – опухоль размерами более 3 см без прорастания мышечного слоя или опухоль любых размеров, прорастающая в мышечный слой, но без поражения серозного. IIa – метастазы в региональные лимфатические узлы отсутствуют; IIб – имеются одиночные (не более 2) метастазы в региональные лимфатические узлы.

III стадия – опухоль любого размера, прорастающая всю стенку желудка или переходящая на пищевод или двенадцатиперстную кишку. IIIa – метастазы

в региональные лимфатические узлы отсутствуют; IIIб – имеются множественные метастазы в региональные лимфатические узлы.

IV стадия – опухоль, прорастающая в окружающие органы и ткани, или опухоль с отдаленными метастазами.

Лечение. Рак желудка может быть излечен только хирургическим путем. С помощью химиотерапии или лучевого лечения добиться излечения невозможно. Радикальными считаются два типа оперативных вмешательств: субтотальная резекция желудка и гастрэктомия.

Прогноз. Отдаленные результаты радикальных операций зависят от стадии, гистологического строения, характера роста опухоли и состояния иммунной системы организма. В течение 5 лет после операции остаются в живых при I стадии 87–100% больных, при II – 70–80%, при III – около 20%. При отсутствии метастазов в региональные лимфатические узлы 5-летнего выживания удается достичь у 50–60% оперированных, при наличии метастазов – только у 10–20%. Средняя продолжительность жизни неоперированных больных с запущенным раком желудка 4,5 мес.

Профилактика рака желудка сводится к рациональному питанию, своевременному выявлению и диспансеризации лиц группы повышенного риска. К последней относят больных с предраковыми заболеваниями желудка, а также кровных родственников больных с диффузной формой рака желудка, особенно с A(II) группой крови. Повышенное внимание следует уделять людям старше 50 лет со сниженной кислотностью желудочного сока.

3.4. ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Внедрение МКБ-10 очертило круг описываемых заболеваний кишечника. Мы будем следовать этому документу и рассмотрим лишь следующие заболевания: целиакия (глютенчувствительная энтеропатия, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру) – K90.0.; болезнь Крона [Crohn] (регионарный энтерит – K50); язвенный колит (K51); синдром раздраженного кишечника (K58) (см. раздел «Функциональные расстройства ЖКТ»).

3.4.1. ЦЕЛИАКИЯ

(глютенчувствительная энтеропатия,
идиопатическая стеаторея, нетропическая спру)

Целиакия – хроническое и прогрессирующее заболевание, характеризующееся диффузной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, которая развивается в результате непереносимости белка (глютена) клейковины злаков. Тяжесть заболевания оценивается в зависимости от выраженности синдрома мальабсорбции и продолжительности болезни.

Эпидемиология. Полные сведения о встречаемости глютенчувствительной энтеропатии (ГЭ) отсутствуют, так как тяжесть болезни широко варьирует, и у многих больных с типичными изменениями слизистой оболочки тонкой кишки клинические прояв-

ления практически отсутствуют или минимальны. В последние годы отмечается повышение заболеваемости ГЭ, в том числе в нашей стране, что, по-видимому, связано с улучшением методов диагностики.

Данное заболевание значительно чаще наблюдается среди женщин, преимущественно молодых (20–40 лет), и детей от года до пяти лет, хотя описываются случаи ГЭ у детей в подростковом периоде и у пожилых.

Этиология и патогенез. Глютен и его составляющая – глиадин – являются высокомолекулярными протеинами злаковых, главным образом, пшеницы, в меньшей степени – ржи, ячменя, овса. У больных с ГЭ эти вещества вызывают повреждение слизистой оболочки тонкой кишки вплоть до развития ее полной атрофии.

В развитии ГЭ важную роль играют генетические факторы. Заболеваемость ГЭ среди родственников существенно выше, чем в популяции, а близнецы болеют в два раза чаще. При данном заболевании в 85–90% случаев выявляются антигены гистосовместимости DW-3 и В-8, последний в популяции встречается лишь у 20–25% жителей.

Каким образом реализуется генетический дефект – пока неясно. На сегодняшний день имеются две основные теории: токсическая и иммунологическая. Согласно первой, при ГЭ уменьшена выработка пептидаз, в результате чего глютен и глиадин не расщепляются до конечных продуктов, накапливаются в слизистой оболочке и оказывают повреждающее действие, однако точных подтверждений этому не получено.

Токсичные продукты белка злаковых задерживаются в щеточной кайме энтероцитов из-за дефекта гликопротеиновой структуры последней. Доказан непосредственный токсический эффект глютенa.

Согласно иммунологической теории, пищевые протеины злаковых оцениваются иммунной системой в качестве патологических антигенов. Известно, что на энтероцитах больных с ГЭ повышена экспрессия антигенов HLA 2-го класса DR, DP и DQ, способных трансформироваться в антиген-представляющие клетки. Глютен и его метаболиты могут провоцировать иммунологические реакции в тонкой кишке (образование ИК, цитотоксическое действие лимфоцитов и др.), оказывающие повреждающее действие на слизистую оболочку. Однако и клеточные, и гуморальные сдвиги иммунитета при данном заболевании не являются строго специфичными.

Не исключено, что в развитии ГЭ принимают участие оба указанных выше патологических механизма. Результатом является повреждение слизистой оболочки, ведущее к нарушениям процессов всасывания пищевых веществ, расстройствам выработки кишечных ферментов, гормонов, защитных факторов, в результате чего развивается дисбактериоз, появляются симптомы мальдигестии и мальабсорбции. Известно, что уменьшение секреции гормонов секретина и холецистопанкреозимина при ГЭ приводит к снижению функции ПЖ и желчного пузыря, что, в свою очередь, усугубляет расстройства пищеварения и иногда приводит к развитию осложнений со стороны данных органов. Установлено, что при ГЭ повышен риск возникновения рака кишки.

Сотрудники Станфордского университета и университета Осло обнаружили, что патологическую иммунную реакцию организма на белок глютен, входящий в состав пшеницы, ржи, ячменя и некоторых других зерновых запускает не вся молекула глютенa, а лишь ее сравнительно короткий участок, состоящий из тридцати трех аминокислот. Исследователям также удалось подобрать бактериальные ферменты, которые рас-

щепляют этот фрагмент на отдельные пептиды, не представляющие опасности для человеческого организма. Этот результат открывает возможность медикаментозного излечения глютеновой энтеропатии, от которой сейчас можно избавиться лишь с помощью полного отказа от пищевых продуктов, содержащих этот растительный протеин. Это сообщение появилось в сентябрьском номере журнала Science (2002).

Патоморфология. При биопсии тонкой кишки у больных с ГЭ выявляют типичные, но неспецифичные изменения, так как такие же признаки характерны, например, для хронического энтерита, тропической спру, гастриномы, диффузной лимфомы, сосудистой ишемии. Обнаруживается воспалительная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки плазматическими клетками и лимфоцитами, расширение, укорочение, деформация ворсин, часто с их тотальным («лысая слизистая») или субтотальным исчезновением. Кишечные крипты удлинняются, гипертрофируются, вследствие сдувания поврежденных клеток поверхностного эпителия определяется усиленная клеточная пролиферация эпителия крипт и недифференцированные энтероциты появляются на апикальной части ворсинок. Таким образом, гистологические изменения слизистой оболочки при ГЭ заключаются в развитии воспалительных, дистрофических и атрофических процессов, нарушении регенерации. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются ДПК и тощая кишка, реже захватывается подвздошная.

Клинические проявления. Для больных с ГЭ характерны синдромы нарушенного пищеварения и всасывания. Они заключаются в развитии местных и общих энтеральных проявлений: поносы, стеаторея, снижение массы тела, слабость, анемия, отеки, трофические нарушения, остеопатии и др.

Однако довольно часто развернутой клинической картины не бывает, и на первый план выступают отдельные проявления болезни. Ими могут оказаться гипохромная или мегалобластная анемия, метаболические изменения в костях (демнерализация костной ткани, компрессионные деформации, сопровождающиеся болями, спонтанными переломами), афтозный стоматит, герпетический дерматит (высыпания в виде зудящих пузырьков на открытых частях тела, преимущественно в области коленных и локтевых суставов); аменорея и бесплодие, у детей – отставание в росте и развитии, деформации скелета, нарушение полового созревания, психические сдвиги.

Следует отметить, что поносы могут отсутствовать, особенно у детей, изредка встречаются запоры.

Диагностика. Обязательные лабораторные исследования.

Однократно: общий анализ крови, ретикулоциты, сывороточное железо, ферритин, общий анализ мочи, копрограмма, бактериологическое исследование кала, гистологическое исследование биоптата, сывороточные иммуноглобулины, холестерин крови, общий белок и белковые фракции.

Обязательные инструментальные исследования.

Однократно: УЗИ печени, желчных путей и поджелудочной железы.

Двукратно: эзофагогастродуоденоскопия и прицельная биопсия слизистой оболочки из дистального отдела двенадцатиперстной или тощей кишки.

Ввиду того, что патогномичные признаки ГЭ практически отсутствуют, для диагностики болезни можно использовать следующие критерии:

1) подтверждение синдрома мальабсорбции с помощью клинических, биохимических и функциональных методов исследования; 2) соответствующие изменения слизистой оболочки тонкой кишки, полученные при помощи биопсии; 3) доказанный гистологически эффект безглютеновой диеты: полное или значительное восстановление слизистой оболочки при повторных биопсиях, проведенных через 3–6 мес; 4) выявление АТ к глиадину; 5) провокационные тесты: немедленное усиление диареи и стеатореи после приема 30–50 г глютена.

Дифференциальная диагностика. ГЭ очень трудно дифференцировать от неспецифического хронического энтерита. Клинико-функциональные проявления и гистологические изменения слизистой оболочки при этих заболеваниях аналогичны, так как по своей сути ГЭ является вариантом хронического энтерита с известной причиной. Подозрение на ГЭ возникает, когда признаки мальабсорбции развиваются у женщины в молодом возрасте (вместе с тем не исключается целиакия у мужчин или у ребенка). Доказательством служат обнаружение АТ к глиадину и положительный эффект безглютеновой диеты, подтвержденный повторной биопсией.

ГЭ, как вариант хронического энтерита, приходится дифференцировать от кишечной диспепсии, ХП, болезни Крона, лимфомы тонкой кишки, амилоидоза, ССД.

О ГЭ следует подумать при наличии у больного ЖДА, не сопровождающейся кровотечениями, или мегалобластной анемии, сочетающейся с диареей; в педиатрической практике – при отставании развития ребенка; при рецидивирующем афтозном стоматите и герпетическом дерматите, а также при поражении костной ткани неясного генеза. Последнее встречается довольно часто при ГЭ и обусловлено множеством причин: мальабсорбцией кальция, витамина D, вторичным гиперпаратиреозом, белковой недостаточностью.

Во всех этих случаях вначале выполняют тесты для выявления синдрома мальабсорбции и биопсию слизистой оболочки тонкой кишки.

Лечение ГЭ предусматривает, в первую очередь, строгое соблюдение безглютеновой диеты. У 80% больных определяется отчетливый эффект при переходе на эту диету. Клиническое улучшение состояния наступает обычно через несколько недель строгой диеты, нормализация абсорбционных проб и гистологической картины слизистой оболочки – через 3–6 мес.

Безглютеновая диета предполагает исключение продуктов, содержащих глютен: изделия из пшеницы, ржи, ячменя, овса. Однако следует отметить, что соблюдать указанную диету не очень просто, так как пшеница, например, помимо хлебобулочных изделий и каш, часто содержится во многих других продуктах. Это кондитерские изделия, в том числе мороженое, шоколад; соусы, консервы, растворимый кофе и др. Поэтому больному необходимо разъяснить, что представляет собой такая диета, и настойчиво повторять о пользе последней, тем более что имеются пациенты, чувствительные к малейшим количествам глютена и вынужденные соблюдать данную диету всю жизнь. Некоторые больные в состоянии ремиссии могут переносить небольшие ко-

личества глютена. Разрешается употребление риса, гречи, кукурузы. Рекомендуются продукты, богатые белком (мясо, рыба, творог, соя), фрукты, овощи, сливочное и растительное масла, яйца; молочные продукты лучше исключить, так как ГЭ часто сопровождается гиполактазией.

При безуспешности диетического лечения следует подумать, во-первых, об ошибочности диагноза, во-вторых – о том, что больной нарушает диету, в-третьих, – о тяжелом варианте ГЭ, когда, несмотря на некоторое улучшение, восстановления структуры слизистой оболочки не наступает. В этом случае лечение больного зависит от тяжести ГЭ.

Лечение больных глютеновой энтеропатией с учетом степени тяжести синдрома нарушенного всасывания включает восстановление метаболических нарушений.

Лечение при отсутствии ремиссии.

I–II степень тяжести (диарея с полифекалией, снижение массы тела, гиповитаминоз, признаки дефицита Са и др.): аглютеновая диета постоянно, полноценное энтеральное питание, анаболические гормоны (ретаболил и др. аналоги), ферментные препараты (панцитрат, креон и др. аналоги).

С учетом клинических проявлений гиповитаминоза парентеральное введение витаминов В₁, В₆, никотиновой кислоты и др.

Лечение бактериальной контаминации тонкой кишки и дисбактериоза толстой кишки антибактериальными (фуразолидон, интеникс и др.) и бактериальными (бификол и др.) препаратами в виде последовательных курсов.

III степень тяжести, проявляющаяся наряду с классическими симптомами также и отеками. Показана терапия ГКС (преднизолон и др.); назначается парентеральное питание, проводится коррекция нарушений белкового, липидного и водно-электролитного обменов.

В случаях бактериальной заселенности тонкой кишки и развитием дисбактериоза проводится лечение короткими (5–7 дней) курсами антибиотиков, после их отмены лечение эубиотиками (мексазе, интетрикс, энтерол, энтеродез) в течение 3–4 нед, с последующим применением биологических препаратов.

При наличии анемии назначают внутрь сульфат закисного железа (12–20 мг в сутки), фолиевую кислоту (5 мг в сутки) и кальция глюконат – 1,5 г в сутки.

При устойчивой ремиссии аглютеновая диета пожизненно, раз в квартал – 20-дневные курсы поливитаминными препаратами (ундевит или квадевит, или комплевит и др.). По показаниям – ферментные препараты (креон или панцитрат и др.).

Требования к результатам лечения и практические рекомендации. Конечная цель – полная ремиссия, которая обычно наступает при адекватном лечении не позже 3 мес от начала терапии.

При отсутствии положительного ответа на аглютеновую диету в первые три месяца необходимо: исключить из рациона молочные продукты; назначить внутрь на 5 дней метронидазол (трихопол) 1 г сут.

Если были исключены все другие причины слабого ответа на аглутеновую диету, то необходимо дополнительно провести 7-дневный курс лечения преднизолоном (20 мг в сутки).

Больные подлежат обязательному диспансерному наблюдению с ежегодным осмотром и обследованием.

Профилактика заключается в раннем выявлении больных, обследовании членов их семей (типичные изменения слизистой оболочки могут выявляться у внешне здоровых родственников) и назначении безглютеновой диеты при подозрении на целиакию. Имеются сведения, что данная диета снижает риск злокачественных новообразований при ГЭ.

3.4.2. БОЛЕЗНЬ КРОНА (РЕГИОНАРНЫЙ ЭНТЕРИТ)

Болезнь Крона – неспецифическое воспалительное заболевание слизистой оболочки пищеварительного тракта неустановленной этиологии с преимущественным поражением дистального отдела тонкой кишки, рецидивирующим течением и часто возникающими осложнениями в виде внутренних и наружных свищей, стриктур, а также внекишечными патологическими проявлениями со стороны кожи, суставов, глаз.

Эпидемиология. В США насчитывалось свыше 500000 больных язвенным колитом и БК. За истекшие годы эта величина выросла. Изолированное поражение подвздошной кишки наблюдается приблизительно в 35% случаев, в подвздошной и толстой кишках – в 45%; БК толстой кишки – приблизительно в 20%. Изолированное поражение аноректальной области отмечается только у 3% больных. Могут одновременно поражаться несколько участков ЖКТ. Среди женщин БК встречается несколько чаще. Пик заболеваемости приходится на 20–30 лет. В этот период частота БК среди женщин достигает 11 на 100 000, а среди мужчин – 7 на 100 000.

Этиология болезни неизвестна, предполагается большая роль генетических факторов. БК часто сочетается с такими генетически детерминированными заболеваниями, как анкилозирующий спондилит, синдром Тернера. Однако четкой взаимосвязи с определенными HLA-генотипами не доказано. Установлено, что распространенность БК среди членов семей I степени родства больных этой болезнью в 21 раз выше, чем среди людей, не состоящих с ними в родстве. Семейный характер выявлен у 35% больных. Возможно, что причиной этой болезни могут быть нарушения барьерной функции тонкой кишки.

Патогенез. Считается, что в патогенезе участвуют иммунологические, микробные и нейрогуморальные механизмы. БК сочетается с различными внекишечными проявлениями в 25–35% случаев. Нарушение функции вегетативной нервной системы является характерной чертой этой болезни. При БК нередко развивается гранулематозное воспаление с поражением всей толстой кишки, всех ее слоев, включая серозную оболочку. Гистологически выявляются туберкулезные узелки с эпителиоидными и гигантскими клетками, не содержащие, однако, бактерий и не подвергающиеся творожистому распа-

ду. Процесс часто приводит к стенозированию участков кишки, образованию язв и межкишечных свищей. При БК в процесс может вовлекаться задний проход и перианальные ткани.

Патоморфология. Самый ранний макроскопический признак повреждения при БК – крошечное изъязвление слизистой оболочки. Воспалительный процесс постепенно распространяется на все слои стенки кишки и особенно выражен в подслизистой основе. Характерные признаки – утолщение стенки и сужение просвета пораженного органа или его сегмента; часто в брюшной полости образуется инфильтрат, доступный пальпации. Рельеф слизистой оболочки нередко приобретает своеобразный вид булыжной мостовой за счет инфильтрации стенки кишки лимфоидными клетками и пересечения ее глубокими.

Главная особенность гистологической картины БК – типичное трансмуральное поражение стенки кишечника и наличие неказеозных саркоидоподобных эпителиоидных гранулем с клетками Пирогова-Лангханса. Однако отсутствие гранулем не дает оснований для исключения болезни Крона, так как их находят приблизительно в 30–40% случаев при гистологическом исследовании биопсийного материала. Гистологическое исследование позволяет видеть выраженную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы лимфоидными клетками, толстостенные сосуды с явлениями васкулита. В процесс может вовлекаться брыжейка, которая становится отечной и утолщенной. Трансмуральное воспаление, глубокие язвы, отек и фиброзные изменения стенки кишки создают условия для нарушения проходимости, свищей и абсцессов. Пораженные сегменты тонкой кишки резко отграничены от смежных нормальных кишечных петель, соответствуя понятию «региональный энтерит».

Классификация. Общепризнанной классификации БК нет. Отмечается анатомическая локализация и распространенность изменений, констатируются осложнения (чаще всего свищи), общее состояние больного, фаза течения (обострение, ремиссия). Процесс может быть острым (острый илеит) и хроническим, рецидивирующим. Рабочая группа в Вене в 1999 г. предложила клиническую, или фенотипическую, классификацию БК [29]. Целью ее является стандартизация клинического описания пациентов, необходимая для клинических и научных исследований.

В венскую классификацию включены три основных различия БК:

А. Возраст до 40 лет, 40 лет и старше.

Л. Локализация: терминальный отдел тонкой кишки, толстая кишка, илеоцекальная область, верхние отделы желудочно-кишечного тракта.

В. Течение: без сужений, без пенетраций, с сужением, с пенетрацией. Указываются также внекишечные проявления

Клинические проявления. Главными симптомами БК являются лихорадка, боли в животе и поносы, часто без примеси крови; резкая общая утомляемость, слабость или недомогание, потеря веса (иногда значительная).

Клиническая симптоматика может меняться в зависимости от локализации патологического процесса. При БК толстой кишки заболевание длительное время может протекать бессимптомно или начинаться с диареи. При этом патологических примесей в кале может не быть, иногда имеется незначительное ко-

личество слизи. Общее состояние страдает мало. При прогрессировании в кале могут появляться кровь, гной. Ухудшается общее состояние больного – имеют место лихорадка, снижение веса, слабость. Ректальные кровотечения бывают редко. Могут встретиться тяжелые аноректальные осложнения, такие как свищи, трещины и периректальные абсцессы. Стенки кишки при БК обычно утолщаются. Могут встречаться артриты – чаще, чем другие внекишечные симптомы.

При поражении тонкой кишки развиваются поносы в сочетании с недомоганием, прогрессирующей слабостью, похуданием, правосторонними болями в животе. Субфебрилитет, анорексия, тошнота, а иногда рвота также могут иметь место. Боли в животе могут быть постоянными, ноющими или схваткообразными, что отражает чаще степень сужения просвета кишки – стеноз. Диарея нередко умеренная, обычно без примеси крови, если нет поражения прямой кишки. При развитии спаек петель кишок при пальпации живота может определяться болезненный конгломерат. Встречаются легкая анемия, лейкоцитоз и некоторое повышение СОЭ.

При остром илеите диагноз практически ставится только на операционном столе при подозрении на острый аппендицит. При этом хирург видит своеобразно измененный терминальный отдел подвздошной кишки и мезоаденит, совершенно не типичный для острого аппендицита.

При хронических формах БК заболевание может протекать своеобразно и проявляться необъяснимой лихорадкой и похуданием, заставлявшими не без оснований предполагать злокачественную опухоль. У некоторых больных БК может сразу проявляться симптомом кишечной непроходимости, а иногда неожиданным появлением свищей.

В то же время при поражении тонкой кишки могут иметь место симптомы нарушенного всасывания на фоне похудения и умеренной лихорадки.

Клинические формы. БК с локализацией в кишечнике имеет следующие клинические формы: 1) острый илеит (илеотифлит); 2) еуноилеит с синдромом тонкокишечной непроходимости; 3) хронический еуноилеит с синдромом нарушенного всасывания; 4) гранулематозный колит; 5) гранулематозный проктит; 6) гранулематозный аппендицит.

Осложнения заболевания часто могут быть местными, связанными с кишечным воспалением и вовлечением в процесс близкорасположенных структур. Это кишечная непроходимость (20–30%), которая вначале может быть обусловлена отеком слизистой оболочки, а в более поздних стадиях – фиброзом и сужением просвета кишки; свищи разной локализации, а также перфорация кишечной стенки, чаще прикрытая. Крайне редко встречается БК желудка и ДПК.

При БК развивается ЖКБ (до 30%), что связано с изменением литогенных свойств желчи, вызванных стойкими нарушениями абсорбции желчных кислот в подвздошной кишке.

Из осложнений общего характера наиболее часто анемия, особенно – ЖДА, связанная с кровопотерей.

Диагностика. Диагноз остро текущей БК часто устанавливают во время лапаротомии, проводимой по поводу предполагаемого острого аппендицита. На операции обнаруживают плотный гиперемированный участок кишки, увеличенные лимфатические узлы корня брыжейки и наличие осложнений (перфорация, абсцесс, стеноз). В этих случаях необходимо провести серологические исследования для дифференциального диагноза с иерсиниозом, который может проявляться развитием острого терминального илеита.

При стенозирующей и первично хронической форме БК диагностика очень трудна, болезнь устанавливают обычно спустя 3–5 лет после появления клинической симптоматики. Основным методом диагностики БК до сих пор остается рентгенологический. С его помощью можно установить три морфологические стадии БК.

I стадия (ранние изменения). Характерные признаки: утолщение и выпрямление складок из-за подслизистого отека, наличие множественных мелких поверхностных язв диаметром 0,1–0,2 см, окруженных воспалительным валом. Стенка кишки сохраняет эластичность.

II стадия (промежуточные изменения). Характерные признаки: наличие нодулярного рельефа, изъязвлений, ригидность брыжеечного края и выбухание противоположного края в виде псевдодивертикулов. Кишечная стенка значительно утолщена, ширина просвета кишки в пределах нормы. Нодулярные дефекты диаметром менее 1 см обычно одинаковых размеров являются результатом комбинации подслизистого отека с атрофией и рубцеванием слизистой оболочки.

III стадия (выраженные изменения). Типичные признаки: язвенно-нодулярный рельеф слизистой оболочки (симптом бульжной мостовой), наличие глубоких щелевидных изъязвлений со спазмом и сформировавшимся сужением просвета в виде шнура. Расстояние между петлями увеличено, стенки утолщены, ригидны.

Применение эндоскопического метода с гистологическим исследованием слизистой оболочки тонкой кишки ограничивается из-за недоступности большей ее части визуализации с помощью современной эндоскопической техники. Однако распознавание ранних проявлений БК возможно только эндоскопически. Для осмотра слепой кишки и терминального участка подвздошной кишки протяженностью от 10 до 30 см применяют колоноскопию. Для осмотра верхних отделов тонкой кишки используют интестиноскопию с помощью специального фиброскопа. В типичных случаях слизистая оболочка кишки резко отечна, утолщена, с грубыми складками, изъязвлена («линейные язвы»), легко ранима, с многочисленными геморрагиями. При локализации гранулематозного процесса в желудке или двенадцатиперстной кишке наблюдаются деформация и сужение желудка, характерное изменение рельефа слизистой оболочки за счет подслизистых узлов, появление псевдодивертикулов и др.

Гистологическое исследование биоптатов в большинстве случаев не позволяет получить патогномоничные признаки БК, поэтому решающее значе-

ние в диагностике принадлежит макроскопическим изменениям стенки кишки. Степень активности БК может быть определена в баллах с помощью специального индекса (разработан Бестом). Учитываются число дефекаций, интенсивность боли, самочувствие, температура тела, дефицит массы тела, гематокрит, внекишечные проявления. Считается, что число баллов от 80 до 149 соответствует легкой степени обострения процесса, от 150 до 249 – умеренной, свыше 250 – выраженному обострению. По изменению количества баллов можно оценивать и изменение состояния больного. Диагностически значимым является изменение состояния не менее чем на 60 баллов: при увеличении индекса на 60 баллов и более говорят об ухудшении состояния, при уменьшении на 60 баллов и более – об улучшении.

Дифференциальный диагноз. Клинические симптомы БК чрезвычайно многообразны, и правильный диагноз в большинстве случаев устанавливается через несколько лет после начала болезни. Молодой возраст больного, постоянные боли в правой подвздошной области, диарея, лихорадка и потеря массы тела, особенно пальпируемая в этой зоне инфильтрация и перианальные изменения делают диагноз БК весьма вероятным. У больных с острой формой болезни следует исключить иерсиниоз и другие острые кишечные и паразитарные заболевания. Дифференциальный диагноз с БК следует проводить у всех больных с перианальными свищами и трещинами, а также с лихорадкой, узловой эритемой и артритом неустановленной этиологии.

При острой форме с тяжелым течением дифференциальный диагноз следует проводить с некротическим энтеритом, вызванным *Cl. perfringens*, и эозинфильным гастроэнтеритом. Приходится также проводить дифференциальный диагноз с аппендикулярным инфильтратом, дивертикулитом слепой кишки, туберкулезом, грибковыми поражениями илеоцекальной зоны, амебиазом и бактериальными инфекциями (сальмонеллез, шигеллез, кампилобактероз, иерсиниоз). Если болезни предшествовало лечение антибиотиками, то следует исключить псевдомембранозный колит. Для этого требуется провести посев кала на *Cl. difficile*.

Сходные с БК рентгенологические признаки могут быть при раке слепой кишки, карциноиде и лимфосаркоме, радиационном энтерите и туберкулезном илеотифлите. Обязательно следует исключить иерсиниозный илеит, клинические проявления которого очень схожи с таковыми при БК тонкой кишки, для этого проводят соответствующие серологические и бактериологические исследования, в сомнительных случаях – повторные рентгенологические исследования терминального отдела подвздошной кишки. При иерсиниозном илеите в отличие от БК изменения кишки обратимы.

Если болезнь ограничена толстой кишкой, дифференциальный диагноз с язвенным колитом может быть очень трудным. Гранулематозный колит более вероятен в тех случаях, когда ободочная кишка поражается сегментарно, а прямая кишка не поражается, отсутствуют ректальные кровотечения.

Параректальные свищи и трещины прямой кишки также более характерны для БК.

Лечение [29]. *Консервативная терапия.* В период обострения должен быть обеспечен полный физический и психический покой. Для обеспечения последнего назначают умеренную седативную терапию. Диета предусматривает механическое и химическое щажение пищеварительного тракта. Рекомендуется ограничение углеводов и жиров с одновременным увеличением доли белков (до 130–150 г).

Медикаментозная лечебная тактика при БК должна определяться степенью активности патологического процесса. При небольшой активности хороший эффект может быть достигнут с помощью базисной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты – 5-АСК (месалазин). У больных с более выраженными обострениями ремиссия достигается назначением гормонов и переводом на частичное или полное парентеральное питание. Применяют растворы аминокислот (аминоплазмаль Е 10% и др.) по 500 мл ежедневно, 40% раствор глюкозы в количестве 500 мл, жировые эмульсии (липофундин 10%) по 500 мл ежедневно или через день.

Особенности клинического течения болезни делают оценку лечения очень сложной. При этой болезни могут быть длительные спонтанные ремиссии. Как показывают наблюдения, у каждого третьего больного ремиссия на срок от 4 мес до 2 лет наступала даже при лечении плацебо.

Для лечения БК применяют противовоспалительные препараты, антибиотики и симптоматические средства.

Противовоспалительные средства. Основу медикаментозной терапии составляют месалазин и кортикостероиды.

Таблетки месалазина покрыты рН-чувствительной смолой, благодаря которой 15–30% 5-АСК, находящейся в таблетке, начинает растворяться в подвздошной кишке. Основная часть активного вещества (60–75%) высвобождается из таблетки в толстой кишке. Месалазин постепенно высвобождается из микрогранул и достигает всех отделов кишечника от двенадцатиперстной до прямой кишки. Поэтому данный препарат можно применять при любой локализации БК в кишечнике.

Препараты, содержащие 5-АСК, успешно применяют для лечения больных с БК умеренной активности (менее 150 баллов по Бесту).

При выраженной активности (свыше 150 баллов), а также при отсутствии эффекта от лечения препаратами 5-АСК показано применение преднизолона. Его следует назначать сразу же больным со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Ежедневная доза должна корректироваться с учетом степени тяжести болезни, максимальная – 1,0 мг на 1 кг массы тела. ГКС могут быть назначены в/в в высокой дозе в случае тяжелого течения болезни. Если БК локализуется в прямой кишке, то ГКС назначают в клизмах дважды в день ежедневно. Долговременное применение ГКС ограничивается системными осложнениями и побочными эффектами – СД, АГ, остеопорозом и кровотечениями. Спустя 3–4 нед

дозу препарата снижают на 5 мг в неделю. Возникновение рецидива предупреждают введением 100 мг гидрокортизона в/в капельно в 150 мл изотонического раствора хлорида натрия ежедневно в первые 3–5 дней очередного снижения дозы преднизолона.

В настоящее время успешно решается задача создания нового поколения ГКС с преимущественно местным действием. Особенно хорошо себя зарекомендовал будесонид. Будесонид легко проникает через клеточные мембраны, распределяется в воспаленных тканях, быстро подвергается печеночному метаболизму и становится биологически неактивным. Капсула с препаратом покрыта составом, устойчивым к кислому желудочному соку. Защитный слой растворяется при $\text{pH} > 6,4$, т.е. в терминальном отделе подвздошной кишки. Поэтому будесонид особенно активен в этом отделе кишечника, где его концентрация достигает наиболее высоких значений.

Очень высокое сродство к глюкокортикоидным рецепторам обеспечивает будесониду ударное локальное действие в месте воспаления. По мере всасывания 90% будесонида в печени связывается с альбумином и становится биологически неактивным. Лишь 10% вещества оказывает системное влияние. Стандартная доза будесонида для лечения БК в острой стадии 9 мг в день. Она соответствует примерно 40 мг преднизолона. Доза распределяется в течение суток на 3 приема. Постепенного уменьшения дозы не требуется, так как синдрома отмены при лечении будесонидом не возникает. Показанием для применения будесонида служит острая стадия БК легкой и средней степени тяжести с вовлечением подвздошной кишки и/или части ободочной (восходящей) кишки. Будесонид не показан больным с локализацией БК в желудке и верхних отделах тонкой кишки, а также при наличии внекишечных поражений, т.е. поражений кожи, глаз, суставов, так как препарат действует локально. Таким образом, ГКС местного действия являются основными препаратами в лечении БК легкой и средней степени тяжести.

Единого мнения о целесообразности использования иммунодепрессантов (азатиоприн) пока нет. Иммунодепрессанты лучше применять при длительной терапии кортикостероидами с целью достижения стойкого клинического эффекта с помощью минимальных доз (2,5–5 мг для преднизолона). Азатиоприн назначают в дозе 2,5–4 мг/кг в сутки в течение 2–4 мес.

Антицитокины. Воспаление кишечника характеризуется избыточной продукцией многочисленных провоспалительных цитокинов: интерлейкинов, фактора некроза опухоли- α (TNF α) и др. Перспективы создания новых противовоспалительных препаратов связывают с синтезом фармакологических средств, оказывающих антицитокинное действие. Уже первые попытки создания таких препаратов показали, что они позволяют достигнуть ремиссии в более короткие сроки по сравнению с традиционными противовоспалительными препаратами. Поскольку TNF α играет центральную роль в патогенезе воспаления, предложены препараты, вырабатывающие моноклональные антитела к TNF α . К ним относится инфликсимаб, назначаемый из расчета 5 мг/кг, длительность

курса – около 6 мес. Инфликсимаб обеспечивает быстрое стихание обострения и устойчивую ремиссию БК.

Антибиотики. При появлении высокой лихорадки на фоне противовоспалительной терапии, наличии гнойных осложнений, в том числе инфильтрата в брюшной полости, больному необходимо назначать антибиотики. Применяют полусинтетические пенициллины (ампициллин) в дозах 0,5–1 г в/в или в/м через каждые 4–6 ч. Курс лечения обычно не должен превышать 2 нед из-за опасности развития тяжелого дисбактериоза. Одновременно можно применять также метронидазол в дозе 1–1,5 г в день. Метронидазол является, кроме того, и эффективным альтернативным лекарством при БК: особенно он показан больным с локализацией процесса в илеоцекальной области, толстой кишке и перианальной зоне. Доза метронидазола составляет 10–20 мг/кг в сутки, но положительный эффект наступает не ранее чем через 4–6 нед.

Симптоматические средства. В качестве симптоматических средств можно использовать смекту или алмагель, чтобы уменьшить диарею. Больным с обширным поражением подвздошной кишки или после ее резекции назначают холестирамин, который связывает желчные кислоты, вызывающие секрецию воды и электролитов в толстой кишке. Препарат принимают по 1 чайной ложке 3 раза в день за 40 мин до еды, запивая водой. Курс лечения 7–14 дней.

У больных с локализацией процесса в подвздошной кишке в связи с возможным развитием V_{12} -дефицитной анемии систематически проводят курсы заместительной терапии из расчета 600 мкг цианокобаламина в/м каждые 6–8 нед. При поражении тонкой кишки и симптомах нарушенного всасывания назначают жирорастворимые витамины, фолиевую кислоту и витамин V_{12} . Необходимо добавлять препараты кальция, железа, магния и цинка. При плохом аппетите можно применить частичное энтеральное питание, если всасывание в тонкой кишке не нарушено.

Поддерживающее лечение. Когда наступает ремиссия БК, ГКС следует постепенно отменять. Отмену лекарства надо осуществлять очень медленно (не больше чем 2,5–5 мг каждые 14 дней) и оставлять больного на поддерживающей терапии (5–15 мг преднизолона ежедневно) в течение месяцев и даже лет.

Хирургическое лечение. Различают абсолютные и относительные показания к оперативному лечению БК. К абсолютным показаниям относятся перфорация и перитонит, токсическая дилатация кишки, тяжелые кровотечения и острая кишечная непроходимость. Относительные показания: отсутствие эффекта от комплексной медикаментозной терапии, наличие хронической частичной кишечной непроходимости, а также поражений кожи, глаз и суставов, не поддающихся консервативному лечению. Приблизительно 70% больных требуется хирургическое лечение, и до 40% из них с локализацией процесса в тонкой кишке подвергаются повторной ее резекции. Результаты хирургического лечения при локализации БК в толстой кишке несколько лучше, чем при локализации в

тонкой, так как повторные резекции последней ведут к ухудшению всасывания. После резекции пораженного участка кишки больной должен находиться под наблюдением гастроэнтеролога и при необходимости ему вновь назначают медикаментозное лечение.

Профилактика рецидивов. После полной отмены медикаментозного лечения, как правило, неизбежны рецидивы в течение 6–12 мес. В связи с этим появляется необходимость в назначении постоянного поддерживающего лечения небольшими дозами месалазина, преднизолона или комбинацией данных препаратов. В этих случаях наступление рецидива, возможно, бывает связано с тем, что больной самостоятельно прекращает назначенное ему лечение.

Профилактика обострений достигается также подбором симптоматических средств. Так, для устранения хронической диареи можно длительно применять холестирамин. Терапию холестирамином следует сочетать с парентеральным введением жирорастворимых витаминов А, D, Е и К. Больным назначают раствор ацетата ретинола в масле по 50000 МЕ в/м; 0,5% спиртовой раствор эргокальциферола внутрь по 10–15 капель; 5% масляный раствор ацетата токоферола по 1 мл в/м; 1% раствор викасола по 1 мл в/м ежедневно в течение 2–3 нед не реже 2 раз в год.

Прогноз. Хроническая БК характеризуется пожизненными обострениями. Прогноз серьезно отягощается еще и возможностью развития таких осложнений, как кишечная непроходимость, перфорация кишки, сепсис, истощение или развитие рака кишки.

3.4.3. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

НЯК – некротизирующее рецидивирующее воспаление слизистой оболочки толстой и прямой кишки с их эрозивно-язвенным поражением и частым вовлечением в процесс ряда других органов (суставов, печени, кожи, глаз). Чаще встречается проктит, нежели тотальный колит, и в зависимости от выраженности и распространенности неспецифического некротизирующего воспаления выделяют легкую (в основном, проктит), средней тяжести (в основном, проктосигмоидит) и тяжелую (в основном – тотальный колит) формы; возможно острое течение болезни.

Эпидемиология. НЯК – весьма распространенная болезнь, в частности, в ряде стран Западной Европы и США. Болеют люди всех возрастных групп, но чаще молодые (30–40-летние). Среди некоторых национальностей НЯК встречается особенно часто. Так, среди евреев, проживающих в США, НЯК встречается в 4–5 раз чаще, чем среди представителей других национальностей.

Этиология неизвестна. Предполагаемая генетическая предрасположенность заболевания описана у монозиготных близнецов. С позиций клинициста больше всего импонирует предположение о вирусной природе НЯК, но доказательных подтверждений этой гипотезы пока не получено.

Патогенез. Роль иммунной системы в патогенезе заболевания чрезвычайно важна. Вероятно, повреждающий агент (вирус, токсин, микроб) стимулирует иммунный ответ, сопровождающийся формированием аутоантител против кишечного эпителия. Создается впечатление о вторичной природе иммунологических, в том числе и аутоагрессивных, реакций при НЯК.

Морфологические изменения. При НЯК вся слизистая оболочка выглядит изъязвленной, гиперемизированной, обычно геморрагической («красные слезы»). При эндоскопии обнаруживается легкая контактная ранимость слизистой оболочки. В просвете кишки могут быть кровь и гной. Воспалительные реакции имеют диффузный характер, не оставляя здоровых интактных участков. Патологические изменения никогда не сопровождаются утолщением стенок и сужением просвета кишки.

Классификация. НЯК обычно подразделяется клиницистами на острые (молниеносные) и хронические формы. Последние могут быть рецидивирующими и непрерывно рецидивирующими.

По тяжести течения НЯК выделяют легкие, средней тяжести и тяжелые формы.

При легкой форме частота стула не более 4 раз в сутки, он либо оформленный, либо кашицеобразный, с примесью крови, слизи. Общее состояние таких больных не страдает. Отсутствуют лихорадка, потеря массы тела, нет анемии и поражения других органов и систем.

При эндоскопии обнаруживается контактная кровоточивость слизистой оболочки, нередко выраженный ее отек и гиперемия.

При средней степени тяжести стул до 8 раз в сутки, не оформлен, со значительной примесью слизи, крови и гноя. Отмечаются боли в животе, чаще в области левой ее половины (фланка). Отмечается фебрильная (до 38°C) лихорадка, потеря массы тела до 10 кг за последние 1,5–2 мес, умеренная анемия (до 100 г/л), увеличенная СОЭ (до 30 мм/ч). При эндоскопии выявляются поверхностные язвы, псевдополипоз, выраженная контактная кровоточивость слизистой оболочки.

При тяжелом течении стул более 10 раз в сутки, может выделяться алая кровь или сгустки крови без кала, иногда выделяется кровянисто-тканевый детрит, слизь и гной в большом количестве. Имеет место выраженная интоксикация, высокая лихорадка (38,5...39°C), потеря более 10 кг массы тела менее чем за месяц. При обследовании: анемия (содержание гемоглобина ниже 100 г/л), лейкоцитоз более $(10...12) \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – более 40–50 мм/ч, резкая гипопротейнемия, гипер- γ -глобулинемия, изменение спектра белковых фракций. При эндоскопии – еще более выраженные изменения слизистой оболочки, в просвете кишки много крови и гноя, число язв увеличивается.

По локализации процесса различают дистальные формы (проктиты и проктосигмидиты); левосторонние, когда процесс захватывает вышележащие отделы толстой кишки, и тотальные формы, при которых поражена вся толстая кишка. Последние отличаются наиболее тяжелым течением. Кроме того, выделяется впервые выявленная хроническая форма НЯК (первично-хроническая форма), сопровождающаяся обострением каждые 2–4 мес.

Клиника. Главные проявления НЯК: кровянистая диарея и абдоминальные боли, часто сопровождающиеся лихорадкой и похуданием в более тяжелых случаях. В более легких случаях полужидкий стул отмечается 1–2 раза в день, с небольшой примесью крови, без каких-либо внекишечных симпто-

мов. При тяжелых формах – судороги, обезвоживание, анемия, высокая фебрильная лихорадка и похудание. При изолированных проктитах довольно часто встречаются запоры, а главной жалобой могут быть мучительные тенезмы. Иногда кишечные симптомы бывают на заднем плане, и превалируют общие симптомы: повышение температуры тела, похудание и какой-либо из внекишечных симптомов. Различают 2 группы осложнений: местные и общие. Общие (системные) проявления НЯК в значительной мере отражают состояние иммунологической реактивности организма. У лиц пожилого возраста системные проявления в 2 раза реже, а местные в 2 раза чаще, чем у больных в возрасте 20–40 лет. К местным осложнениям относят кровотечения, токсическую дилатацию толстой кишки, перфорацию, полипоз, опухоль, стриктуры, свищи.

Физикальные находки обычно неспецифичны: вздутие или напряжение при пальпации одного из отделов толстой кишки. В легких случаях никаких объективных находок может вообще не быть. Внекишечные проявления включают артрит, изменения кожи, увеличение печени. Лихорадка, тахикардия, постуральная гипотензия обычно сопровождают более тяжелые случаи.

Диагностика. Обязательные лабораторные исследования.

Общий анализ крови (при отклонении от нормы исследования повторять 1 раз в 10 дней).

Однократно: калий, натрий крови; кальций крови, резус-фактор, копрограмма, кал на скрытую кровь, гистологическое исследование биоптата, цитологическое исследование биоптата, посев кала на бактериальную флору, общий анализ мочи.

Двукратно (в случае наличия патологических изменений при первом исследовании): холестерин крови, общий билирубин и фракции, общий белок и фракции, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, сывороточное железо.

Дополнительные лабораторные исследования: коагулограмма, гематокритное число, ретикулоциты, сывороточные иммуноглобулины, исследования на ВИЧ, кровь на маркеры гепатитов В и С.

Обязательные инструментальные исследования.

Однократно: ректороманоскопия с биопсией слизистой оболочки прямой кишки.

Дополнительные инструментальные исследования. Проводятся в зависимости от тяжести течения основной болезни, ее осложнений и сопутствующих заболеваний.

Однократно: УЗИ брюшной полости и малого таза, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, рентгенография брюшной полости.

Обязательные консультации специалистов: хирурга, гинеколога.

Диагностические критерии:

- 1) клинические данные (понос толстокишечного типа);
- 2) данные ректоскопии и колоноскопии (при легких формах болезни слизистая оболочка кишки гиперемирована, отечна, гранулирована, легко ранима; сеть

кровеносных сосудов исчезает; при колите средней тяжести присоединяется кровоточивость и участки, покрытые гнойным экссудатом, в тяжелых случаях колита – язвы, псевдополипы, стриктуры; в биоптате толстой кишки отмечается обильная клеточная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки и уменьшение числа крипт);

3) рентгенологическая диагностика – уменьшение гаустрации толстой кишки, ниши и дефекты наполнения по контуру кишки, укорочение кишки, сужение просвета; этот метод исследования может вызвать обострение процесса;

4) повторные отрицательные бактериологические анализы в отношении дизентерии.

Течение хроническое, рецидивирующее.

Лечение. Диета аналогична таковой при болезни Крона (см.).

Схемы лечения.

Легкая форма (преимущественно проктит): преднизолон внутрь 20 мг в сутки в течение месяца, далее постепенная отмена (по 5 мг в неделю; микроклизмы с гидрокортизоном (125 мг) или преднизолоном (20 мг) дважды в сутки в течение 7 дней; сульфасалазин внутрь 2 г или салазопиридазин 1 г, или месалазин (мезакол, салофальк и др. аналоги) 1 г в сутки длительно (в течение многих лет).

Среднетяжелая форма (преимущественно проктосигмоидит): преднизолон внутрь 40 мг в сутки в течение месяца, далее постепенная отмена (по 10 мг в неделю); микроклизмы с гидрокортизоном (125 мг) или преднизолоном (20 мг) дважды в сутки и течение 7 дней; сульфасалазин внутрь 2 г или салазопиридазин 1 г в сутки, при непереносимости – месалазин (мезакол, салофальк) 1 г в сутки длительно (в течение многих лет).

Тяжелая форма: гидрокортизон 125 мг в/в 4 раза в сутки в течение 5 дней; гидрокортизон 125 мг или преднизолон 20 мг ректально капельно (препарат растворяется в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида) дважды в сутки в течение 5 дней; парентеральное питание и другие реанимационные мероприятия (гемотрансфузии, введение жидкостей, электролитов и т.д.); ежедневное проведение комплекса лабораторных исследований, обзорной рентгенограммы брюшной полости с целью ранней диагностики осложнений; спустя 5 дней определяются показания к неотложной операции.

Требования к результатам лечения: полная клинико-эндоскопическая ремиссия с нормализацией гемоглобина, эритроцитов и других лабораторных показателей; клинико-эндоскопическое улучшение с частичной нормализацией лабораторных показателей (неполная ремиссия), в связи с этим необходимо: а) продолжить прежнюю терапию; б) дополнить терапию приемом метронидазола (500 мг 2 раза в день в течение 1 месяца).

В стадии ремиссии: сульфасалазин 1 г 2 раза в день или месалазин (мезакол, салофальк и др. аналоги) 0,5 г 2–3 раза в день пожизненно; дополнительное медикаментозное лечение проводится в зависимости от клини-

ческих проявлений и результатов обследования в процессе диспансерного наблюдения.

Местная терапия дистальных форм НЯК. Доступность зоны воспаления для ректально вводимых лекарственных препаратов, создаваемая ими высокая концентрация в кишечной стенке и низкая в системном кровотоке служат предпосылкой для преимущественно местной терапии дистального язвенного колита. Клинический эффект при ректальном способе введения лекарственных препаратов почти всегда выше, чем при оральном приеме. Манипулируя объемом и скоростью введения, используя различные лекарственные формы, можно обеспечить доставку препарата в нужный сегмент толстой кишки. Жидкая клизма достигает селезеночного изгиба, а при объеме свыше 100 мл продвигается и далее в проксимальном направлении. Пена распределяется в прямой и сигмовидной кишке, а свеча – только в прямой кишке [36].

Для местного лечения НЯК предложено много лекарственных препаратов. В группе базисных средств рассматриваются лекарственные препараты, действующие на «проксимальные» медиаторы иммунновоспалительного каскада (глюкокортикостероиды) и на множественные «дистальные» медиаторы (аминосалицилаты). Вспомогательная, или адьювантная терапия включает циклоsporин, ингибиторы лейкотриена В₄, анестетики, стабилизаторы тучных клеток, иммуноглобулины, реперанты, протекторы, антибактериальные препараты, антиоксиданты и никотин. Рассмотрим некоторые из названных препаратов.

Глюкокортикостероиды. Действие ГКС многообразно и охватывает различные фазы воспаления. Короткие курсы ректально вводимых ГКС (преднизолон 20–40 мг/сут, гидрокортизон 100–250 мг/сут и др.) эффективны в лечении дистального язвенного колита любой тяжести, но их не рекомендуется использовать непрерывно для поддержания ремиссии из-за побочных явлений. Применение гидрокортизона и преднизолона в клизмах в течение 2 нед повышает риск остеопороза и не изменяет биохимические маркеры обмена костной ткани.

Существенный прогресс достигнут в лечении ГКС в последние годы, когда были разработаны новые стероиды. Это синтетические препараты с изменениями в С16 и С17, обладающие высокой рецепторной аффинностью, низкой всасывательной способностью или высоким пресистемным метаболизмом, в меньшей мере ингибирующими гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось. Местно действующие ГКС стали альтернативой в лечении рефракторного язвенного колита. К ним относят будесонид, флутиказон, беклометазон пропионат, преднизолон – 21-метосульфобензоат, тиксокортол пиволат.

Из них наиболее известен будесонид (см. «Болезнь Крона»). Будесонид обладает в 100 раз более высокой местной противовоспалительной активностью по сравнению с гидрокортизоном, в 20 раз более высокой аффинностью к ГКС рецепторам, чем преднизолон. Он метаболизируется в

печени цитохромом Р-450 – 3А [65]. Период полураспада вводимого ректально будесонида составляет 2–3 ч.

Аминосалицилаты. Сульфасалазин в дозе 2–4 г/сут пригоден для ректального введения в виде клизм или свечей. Однако его разрушение в прямой кишке проблематично из-за ускоренного транзита и нарушения состава кишечной микрофлоры. Действующим началом сульфасалазина является 5-АСК – белый порошок, нерастворимый в воде и окисляющийся на свету. Накопление 5-АСК в различных типах клеток толстой кишки существенно отличается. Оно наиболее выражено в эпителии крипт и вдвое ниже в эндотелии и клетках собственной пластинки слизистой, включая иммунные клетки.

Местное ректальное лечение 5-АСК имеет преимущества перед оральным приемом препарата. Препараты 5-АСК столь же эффективны в лечении активного язвенного колита, как и ГКС, и даже превосходят их.

Аминосалицилаты считаются препаратами выбора в терапии язвенного колита, тогда как ГКС используют при отсутствии эффекта или наличии аллергии к 5-АСК.

4-Аминосалициловая кислота. 4-АСК – это парааминосалициловая кислота. Она неагрессивна и стабильна в растворе. Результаты лечебного применения 4-АСК идентичны 5-АСК. Механизм благоприятного действия этого препарата при язвенном колите не известен.

Циклоспорин изменяет активацию В-клеток, косвенно подавляя образование активирующих факторов Т-хелперов. Эти молекулярные механизмы ответственны за уникальную селективность циклоспорина, который действует только на лимфоциты и не затрагивает гранулоциты, моноциты или макрофаги. Имеется ряд сообщений о применении циклоспорина в клизмах у больных резистентным проктитом, который не реагировал на терапию ГКС, 5-АСК и иммунодепрессантами. Концентрация циклоспорина в тканях толстой кишки после введения в клизму была в 10 раз выше, чем при оральном приеме.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты. Лейкотриен В₄ вырабатывается из субстратов арахидоновой кислоты через каскад 5-липооксигеназы. Это главный воспалительный медиатор, продуцируемый преимущественно нейтрофилами, макрофагами и тучными клетками. Одним из путей снижения лейкотриена В₄ является применение препаратов, конкурентно усиливающих синтез слабых воспалительных медиаторов лейкотриена В₅. С этой целью используется рыбий жир или эйкозапентоеновая кислота внутрь 2,7–4,5 г/сут, а также ректально. И в том, и в другом случае отмечен положительный эффект у больных с легкой и среднетяжелой атакой. Эйкозапентоеновая кислота в дозе 2,4 г в клизме в виде 10% эмульсии эйканола вызывала ремиссию у пациентов с легким обострением, улучшение – со среднетяжелой атакой. Эффект отсутствовал во всех случаях тяжелого обострения.

Анестетики. Анестетики амино-амидной группы влияют на воспаление у больных язвенным колитом, изменяя нервный компонент воспалитель-

ной реакции, высвобождение эйкозаноидных медиаторов, подавляя адгезию лейкоцитов. Превосходный результат от клизм лидокаина. Доза – 800 мг, продолжительность лечения 6–34 нед. Побочных явлений нет. Другой мощный и длительно действующий анестетик – ропивокаин в геле. Снижает воспалительную активность в биоптатах, CD-4+ и CD-8+. С увеличением дозы эффект возрастает, что свидетельствует о его действии не только на гранулоциты, но и на активацию Т-клеток.

Необходимость хирургического лечения возникает при осложнениях (свищи, стенозы, перфорации).

Прогноз – серьезный. В течение 24 лет летальность составляет 39%. Тяжелая форма болезни уже во время первого приступа дает 30% летальности. Возникновение рака при НЯК зависит от распространенности и длительности колита. Особенно высокий риск (30–40%) заболеть раком в случаях тотального поражения кишки с длительностью анамнеза больше 10 лет.

3.5. БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Спецификой темы является тесное переплетение разных аспектов острого и хронического панкреатита. Оба заболевания по большинству признаков тесно связаны, и разграничить их крайне сложно. Каждое обострение ХП – вариант острого «в миниатюре». Неудивительно, что в МКБ-10 нет подразделения на острый и хронический панкреатит. К85 – панкреатит: подострый, гнойный; К86 – другие болезни поджелудочной железы.

Все же острый панкреатит – это воспалительно-некротическое поражение ПЖ, развивающееся в результате ферментативного аутолиза (самопереваривания). При хроническом панкреатите (ХП) процесс приобретает воспалительно-дистрофический характер.

Острый панкреатит остается сферой интересов хирургов, поэтому мы остановимся на хроническом.

3.5.1. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Хронический панкреатит (ХП) – прогрессирующее заболевание ПЖ, характеризующееся появлением во время обострения признаков острого воспалительного процесса, постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью и развитием недостаточности экзо- и эндокринной функции железы. ХП в клинике подразделяется на обструктивный, кальцифицирующий, паренхиматозный. В его патоморфологической основе лежит сочетание деструкции ацинарного аппарата с прогрессирующим воспалительным процессом, приводящим к атрофии, фиброзу (циррозу) и нарушениям в протоковой системе поджелудочной железы, преимущественно за счет развития микро- и макролитиаза.

Эпидемиология ХП. Частота ХП от 0,2 до 0,6% в популяции. На 100 000 населения за год регистрируется 7–10 новых случаев ХП. В последние годы частота ХП растет, что связывают с растущим злоупотреблением алкоголем.

Классификация. На II Международном симпозиуме в Марселе (1983 г.) вновь были рассмотрены вопросы классификации. Было решено отказаться от выделения острого рецидивирующего панкреатита и хронического рецидивирующего панкреатита, поскольку на практике их не удается четко разделить. Принято решение выделить следующие формы хронического панкреатита: 1. Хронический панкреатит с фокальным или сегментарным некрозом, сегментарным или диффузным фиброзом, с наличием (или без): а) кальцинатов; б) расширения и деформации протоков железы; в) воспалительной инфильтрации, формирования кист. 2. Хронический обструктивный панкреатит, для которого характерны расширение и (или) деформация протоков, атрофия паренхимы, диффузный фиброз проксимальнее места окклюзии протоков.

В зависимости от клинической симптоматики предложено выделить ХП: 1. Латентный (без отмеченных клинических проявлений болезни); 2. Болевой (характеризующийся периодическими или постоянными болями в животе); 3. Безболевой, протекающий с экзо- и (или) эндокринной недостаточностью ПЖ, с осложнениями или без таковых.

Этиология и патогенез. Доминирующая роль принадлежит хроническому злоупотреблению алкоголем (и его суррогатами) и изменениям желчных путей (ЖКБ, калькулезный холецистит). Прочие предпосылки: гастродуоденальные и печеночные заболевания, нарушения липидного спектра крови, атеросклероз сосудов самой ПЖ, гиперпаратиреоз, муковисцидоз.

Концепция ферментативного аутолиза ткани железы остается ведущей в понимании основных механизмов развития обострений ХП различной этиологии: алкогольного, билиарного или идиопатического. «Заброшенный» вследствие рефлюкса в протоки ПЖ сок, содержащий активированный в кишечнике трипсин или желчь, становится пусковым фактором для активации новых порций трипсиногена внутри ацинарной ткани железы, а также для перехода проэластазы в эластазу и активации неактивной формы фосфолипазы А в активную. Следствием этого «саморазвивающегося» процесса – неуклонно прогрессирующего (несмотря на противодействие эндогенных ингибиторов) аутолиза ткани – являются дополнительные обменные нарушения, которые в сочетании с феноменом «уклонения» ферментов в кровь приводят к «панкреатической токсемии». Нарушаются гемо- и лимфодинамика, функциональная активность ряда органов; наблюдаются выраженные сдвиги в калликреин-кининовой системе крови, повышение уровня биогенных аминов, вазоактивных веществ – серотонина и гистамина.

ХП чаще возникает на фоне алкогольной интоксикации. Этанол резко нарушает внешнесекреторную функцию железы, способствует значительному сгущению секрета, что приводит к образованию белковых скоплений (пробок) в протоках, вызывает интерстициальный отек. При панкреатите трипсин, который сам по себе не вызывает деструкции ацинарной ткани железы, способствует активации других протеолитических ферментов. Внутрипанкреатическая активация ферментов возникает вследствие выброса гидролаз (протеаз, липазы, фосфолипазы А, эластазы и целого ряда вазоак-

тивных пептидов) внутрь ткани железы с развитием прогрессирующих аутолитических изменений.

Морфологической предпосылкой ХП при ЖКБ является наличие общего канала, включающего общий желчный и главный панкреатический протоки у 70–85% людей. Концепция о миграции желчного камня, вызывающего временную закупорку ампулы большого сосочка двенадцатиперстной кишки, что способствует забросу активной желчи в панкреатический проток, является наиболее обоснованной.

Клиническая картина ХП характеризуется болью, признаками панкреатической экзокринной недостаточности (диспепсия, диарея, симптомы нарушенного всасывания, похудание), симптомами диабета и рядом осложнений.

Интенсивность боли в животе при ХП меньше, а продолжительность больше (недели, реже – месяцы) по сравнению с острым. Чаше преходящие боли продолжаются несколько дней, в отличие от болей, вызванных поражением желчных путей, которые продолжаются минуты или часы. Иногда боль появляется во время еды и усиливается к окончанию трапезы. Это связано с тем, что железа во время еды получает секреторные нейротуморальные сигналы, но при этом в obturированных мелких протоках повышается давление, что и приводит к появлению и дальнейшему усилению боли.

Боли при ХП обусловлены также воспалением и фиброзом мелких нервных окончаний, разбросанных по всей железе. Нередко боли возникают ночью, они очень мучительны и изнуряют больных. Больные для их уменьшения подсознательно принимают вынужденное положение, садятся в постель, ноги прижимают к груди («поза перочинного ножа»), при этом уменьшается напряжение капсулы железы.

Непереносимость жирной пищи, метеоризм, неустойчивый стул и другие диспепсические симптомы указывают на нарушение кишечного переваривания нутриентов, в то время как диарея, стеаторея, и реже – креаторея – на синдром нарушенного всасывания в кишечнике. Больные резко худеют, появляются все симптомы малабсорбции: анемия, гипопроteinемия, признаки недостатка жирорастворимых витаминов (А, К, D, E), отмечаются низкие показатели сывороточного железа, кальция, холестерина. Могут появиться гипопроteinемический отек и депигментация кожи. СД клинически проявляется примерно у 1/3 больных и у 1/3 наблюдается патологическая сахарная кривая. При диабете, обусловленном панкреатитом, на фоне фиброза и атрофии имеется одновременный недостаток глюкагона и инсулина. В таких случаях появляется ряд клинических особенностей: часты гипогликемия, увеличивается потребность в инсулине, редок кетоацидоз, часты сосудистые осложнения, чаще встречаются ангиоретинопатия, диабетическая нефропатия (гломерулосклероз), полинейропатия. ХП обычно протекает длительно, годами. Выявление кальцификатов (камней) в протоках – всегда свидетельство большей давности заболевания.

Диагностика ХП. Обязательные лабораторные исследования.

Однократно: общий анализ крови, общий анализ мочи, общий билирубин и фракции, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, амилаза крови, липаза крови, копрограмма, сахар крови, кальций крови, общий белок и фракции.

Обязательные инструментальные исследования.

Однократно: Обзорный рентгеновский снимок брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости (комплексно), ЭРХПГ.

Двукратно: УЗИ поджелудочной железы.

Дополнительные исследования по показаниям: лапароскопия с прицельной биопсией поджелудочной железы, КТ поджелудочной железы, коагулограмма, сахар крови после приема глюкозы (сахарная кривая).

Консультации специалистов обязательные: хирурга, эндокринолога.

Задачи обследования: выявление этиологических факторов для определения вероятности заболевания, выявление панкреатической недостаточности посредством определения активности ферментов в крови и (или) в моче, выявление морфологических изменений железы (размеры, состояние паренхимы, протоков сосудов), дифференциальная диагностика. Комбинируя полученные данные, можно с большей или меньшей вероятностью установить диагноз. Так, обнаружив множество кальцификатов в ткани железы или панкреатическую недостаточность, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем (данные анамнеза), диагноз ХП можно считать установленным.

УЗИ поджелудочной железы при ХП выявляет повышение ее эхоплотности у 74% больных, наличие и склеротических изменений в железе.

Функциональные и биохимические критерии. В период обострения ХП повышаются уровни ферментов в крови и моче. Повышенный уровень амилазы в моче отмечается у 61% больных, трипсина крови у 79%, кислой фосфатазы (маркера лизосомальных ферментов) у 45%. Также повышаются в крови и ферменты гликолиза – ЛДГ (лактатдегидрогеназа) и ГФИ (глюкозофосфатизомераза), по-видимому, вследствие воспалительного отека железы и развития явлений гипоксии.

Основные критерии диагностики ХП в фазу обострения:

- 1) наличие холецистита, указания на злоупотребление алкоголем;
- 2) боль в подложечной области и левом подреберье;
- 3) повышение в эритроцитах (крови) шиффовых оснований (диеновых конъюгат), отражающих гиперактивацию мембранных процессов перекисного окисления липидов;
- 4) повышение ферментов – трипсина, амилазы, ЛДГ (ЛДГ3), кислой фосфатазы в крови, отражающих повышение проницаемости клеточных мембран ацинарных структур;
- 5) положительный тест восстановления нитросинего тетразолия;
- 6) изменения при УЗИ поджелудочной железы (повышение эхоплотности, неоднородность экоструктуры, расширение Вирсунгова протока, увеличение размеров железы);
- 7) выявление конкрементов в ПЖ;

8) выявление антител к ДНК и продуктов нуклеинового обмена в моче, повышение циркулирующих иммунных комплексов.

В специализированных стационарах в сложных диагностических случаях используют эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), особенно в случаях неясных желтух. Метод инвазивный, требует профессиональной подготовки.

Лечение ХП. Основные задачи:

1) создание наиболее благоприятных условий для функционирования ПЖ с помощью диетических и режимных мероприятий;

2) устранение факторов, поддерживающих воспалительный процесс, в том числе и лечение сопутствующих заболеваний системы пищеварения, а также устранение воспалительного процесса;

3) снятие или уменьшение болей;

4) компенсация нарушения внешнесекреторной функции ПЖ, а также внутрисекреторной, если оно имеется.

Тактические мероприятия. Первые три дня при выраженном обострении – голод и по показаниям парентеральное питание. При дуоденостазе – непрерывная аспирация кислого желудочного содержимого с помощью тонкого зонда, в/в через каждые 8 ч – ранитидин (150 мг) или фамотидин (20 мг); внутрь – буферные антациды в виде геля (маалокс, ремагель, фосфалюгель, гастерин-гель) через каждые 2–3 часа; в/в – полиглюкин 400 мл в сутки, гемодез 300 мл в сутки, 10% раствор альбумина 100 мл в сутки, 5–10% раствор глюкозы 500 мл в сутки.

При некупирующемся болевом синдроме – парентерально 2 мл 50% раствора анальгина с 2 мл 2% раствора папаверина или 5 мл баралгина или синтетический аналог соматостатина – сандостатин (50–100 мкг 2 раза в день п/к, или в/в капельно лидокаин (в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия 400 мг препарата).

После купирования выраженного болевого синдрома обычно с 4-го дня от начала лечения: дробное питание с ограничением животного жира; перед каждым приемом пищи – полиферментный препарат креон (1–2 капсулы) или панцитрат (1–2 капсулы); постепенная отмена анальгетиков, инфузионной терапии и парентерального введения препаратов, некоторые из них назначают внутрь: ранитидин 150 мг или фамотидин 20 мг 2 раза в день, домперидон или цизаприд 10 мг 4 раза в день за 15 мин до еды, или дебридат 100–200 мг 3 раза в день за 15 мин до еды.

Продолжительность стационарного лечения – 28–30 дней (при отсутствии осложнений).

Требования к результатам лечения: возможно наступление полной клинической ремиссии или ремиссии «с дефектом» (наличие псевдокиста, не полностью устраненной панкреатической стеатореи с некомпенсированным дуоденостазом).

При наличии осложнений используют разнообразные способы хирургического лечения. В случаях рецидивирующего панкреатита – хирургическое устранение закупорки или сужения протоков ПЖ. Один из методов – пластика сфинктера или панкреатоеюстомия. Применяется также дренирование ложных кист, частичное удаление ПЖ.

Больные ПЖ подлежат диспансерному наблюдению (повторный осмотр и обследование в амбулаторно-поликлинических условиях дважды в год).

Часть 4

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Хронические диффузные заболевания печени – гепатит, цирроз – стали серьезной проблемой нашего времени. По сведениям ВОЗ, смертность от этих заболеваний за последние двадцать лет увеличилась вдвое. Сегодня на земном шаре 350 млн человек больны вирусным гепатитом и до 500 млн являются вирусоносителями. Причем цифры представлены только по вирусам гепатитов В и С. Но ведь сейчас уже известны и другие вирусы. Кроме того, не учтены лица, не прошедшие исследований. Небывалая распространенность и у нас в России, и в мире в целом внутривенной наркомании страшна распространением не только ВИЧ-инфекции, но и вирусных гепатитов. А прогноз при последних не многим лучше прогноза при СПИДе.

Не задуматься над столь массовым, по сути планетарным распространением вирусных заболеваний печени нельзя. И первое, что приходит на ум – это вероятность комменсализма вирусов гепатита. Другое объяснение столь широкого распространения вирусоносительства найти очень сложно. Когда в качестве диагностики вирусных гепатитов использовали метод определения АТ к вирусным антигенам, все было не так страшно. Появление ПЦР существенно испортило статистику. Если принять во внимание вероятность комменсализма вирусов, все встает на место. И тогда основная «вина» в развитии заболевания ляжет на макроорганизм. В таком варианте и к лечению вирусных гепатитов нужно будет подходить по-другому и не заниматься эрадикацией вирусов, т.к. существующая сегодня противовирусная терапия иногда приносит больше вреда человеку, чем вирусу. Можно будет сосредоточиться на более действенной терапии, основанной на открытиях последних лет. Речь идет о сыворотках и вакцинах, о которых мы напишем в соответствующих разделах.

Однако, кроме вирусных гепатитов, есть еще и другие болезни гепатобилиарной системы. Актуальность проблемы алкогольных поражений печени в нашей стране вряд ли кем может быть оспорена. Опасность заболеваний желчевыводящих путей на первый взгляд не так велика. Однако частота их встречаемости столь высока, что с лихвой покрывает кажущуюся «малосерьезность» данной патологии. К тому же наш образ жизни – малоподвижность, неправильное питание – совсем не способствует уменьшению интереса практических врачей к этой группе болезней.

Закончить освещение состояния проблемы нужно на оптимистической ноте. Благодаря совершенствованию оперативной техники и тактики ведения больных и с гепатитами, и с циррозами, после трансплантации печени спасены уже десятки тысяч жизней больных в терминальной стадии заболевания. Появление новых современных иммуносупрессоров также вселяет большие надежды.

4.1. КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

В данной части книги мы решили выделить раздел, посвященный клиническим синдромам. Дело в том, что, с одной стороны, данные синдромы являются наиболее тяжелыми клиническими проявлениями патологии печени и желчевыводящих путей, требуют активного врачебного вмешательства. А с другой – все они могут иметь место при заболеваниях, напрямую не связанных с гепатобилиарной системой, и при этом оставаться прогностически крайне неблагоприятными. Поэтому своевременная диагностика и дифференциальная диагностика нижеизложенных клинических синдромов для практикующего врача является очень актуальной.

4.1.1. СИНДРОМ ЖЕЛТУХИ

Желтуха – окрашивание в желтый цвет кожи, склер, слизистых оболочек, вызванное отложением билирубина вследствие накопления его в крови. Желтуха при осмотре выявляется при уровне билирубина в плазме крови 34,2 мкмоль/л и отчетлива при 120 мкмоль/л.

Классификация и критерии диагностики.

1-я группа – надпеченочные желтухи. Возникают в результате избыточного образования билирубина. Надпеченочные гемолитические желтухи обусловлены патологически усиленным гемолизом эритроцитов. Сокращение продолжительности жизни эритроцитов сопровождается разрушением повышенных количеств гемоглобина и, соответственно, накоплением в крови свободной (непрямой) фракции билирубина. Подобный тип желтухи развивается при врожденных (микросфероцитарная наследственная гемолитическая анемия Минковского–Шоффара, талассемия, серповидно-клеточная анемия и другие наследственные гемоглобинозы) и приобретенных гемолитических анемиях с внутри- и внеклеточным гемолизом (аутоиммунные гемолитические анемии, эритробластоз новорожденных и др.), различных заболеваниях, протекающих с усиленным гемолизом (инфекции, интоксикации, ожоги, посттрансфузионные осложнения и др.), массивных кровоизлияниях (гематомы, инфаркты). Надпеченочные шунтовые или дизэритропоэтические желтухи могут быть связаны с разрушением гемоглобина эритробластов. Наблюдаются при первичной и вторичных шунт-гипербилирубинемиях (B_{12} -дефицитная, сидеробластическая анемия), характеризующихся резким усилением эритропоэза.

Критерии диагностики надпеченочных желтух:

- указания в анамнезе на перенесенные анемии, иные заболевания, протекающие с усиленным гемолизом (отравления, посттрансфузионные осложнения), массивные кровоизлияния;
- типические проявления анемии (головокружение, потливость, бледность кожи и слизистых оболочек);
- желтуха не интенсивная, лимонного оттенка, протекающая без холурии и ахолии;

– характерно отсутствие клинически выраженного преджелтушного периода, отсутствие зуда, низкие показатели содержания эритроцитов и гемоглобина;

– при дуоденальном зондировании выявляется плейохромия (интенсивное окрашивание) желчи;

– умеренная степень гипербилирубинемии (с превышением нормы в 2–4 раза), преимущественно за счет свободного билирубина;

– резко положительная реакция мочи на уробилин при отрицательной реакции на билирубин.

2-я группа – *печеночные желтухи*, связанные с поражением гепатоцитов. Синдром внутрипеченочного холестаза чаще всего наблюдается при острых и хронических заболеваниях печени (гепатитах, циррозах), вызванных наиболее часто вирусами, алкоголем, медикаментами, а также при гормональных, токсико-аллергических и иммунных нарушениях. При этом имеют место цитолиз гепатоцитов и нарушение процессов конъюгации билирубина.

Критерии диагностики печеночных желтух при гепатите:

– данные эпиданамнеза, типичные для вирусных гепатитов с фекально-оральным или парентеральным механизмами заражения; данные анамнеза, указывающие на возможность развития других (не вирусных) форм гепатита;

– выявление клинических симптомов, характерных для преджелтушного периода вирусных гепатитов;

– увеличение печени, клинические признаки, позволяющие предположить функциональные нарушения гепатобилиарной системы (астено-невротический синдром, чувство горечи во рту, низкая толерантность к пищевым нагрузкам, нарушение аппетита, отказ от курения);

– увеличение селезенки при развитии портальной гипертензии;

– нередко наличие температурной реакции (чаще субфебрильного уровня);

– повышение активности печеночных ферментов и патологические значения осадочных проб (сулемовая, тимоловая);

– обнаружение в моче сначала уробилина, а затем билирубина, а при исследовании крови – увеличение доли связанной фракции билирубина, а затем и общего содержания, снижение содержания стеркобилина в кале;

– выявление специфических маркеров возбудителей вирусных гепатитов.

3-я группа – *подпеченочные желтухи* (механические или обтурационные). В их основе лежит механическое препятствие нормальному оттоку желчи – сдавление магистральных желчных протоков снаружи или закупорка их изнутри. При этом нарушается выведение связанного билирубина через внепеченочные желчные протоки, что ведет к его регургитации, т. е. к задержке и обратному забросу. Желтуха может быть обусловлена неполной обтурацией желчных ходов. В этом случае она носит ундулирующий характер.

Основной причиной подпеченочных желтух являются опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны, прежде всего – рак головки поджелудочной железы, реже – опухоли иной локализации (большого дуоденального соска, внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря).

Критерии диагностики подпеченочных опухолевых желтух:

- преимущественно пожилой возраст (факультативный признак);
- общие проявления раковой болезни (анорексия, похудание, склонность к анемизации, увеличение СОЭ);
- нередкое повышение температуры на фоне желтухи;
- отсутствие цикличности течения болезни, растянутость и слабая очерченность преджелтушного периода;
- длительное сохранение удовлетворительного самочувствия при резко выраженной желтухе;
- нередко серо-землистый или лимонный оттенок желтухи;
- длительные стабильные ахолия и холурия;
- известные особенности представляет рак большого соска ДПК, при котором желтуха может быть не столь интенсивной и перемежающейся;
- раннее появление зуда, нередко предшествующего желтухе и достигающего значительной выраженности, наличие на коже следов расчесов;
- нередко тупые боли в верхних отделах живота;
- гепатомегалия с плотной консистенцией печени, иногда бугристой поверхностью;
- пальпация увеличенного желчного пузыря (симптом Курвуазье);
- отсутствие увеличения селезенки;
- сравнительно небольшое повышение АлАТ (в 2–3 раза).

Наиболее частой причиной подпеченочной желтухи неопухолевого происхождения является желчнокаменная болезнь (холедохолитиаз).

Критерии диагностики подпеченочных калькулезных желтух:

- преимущественное развитие у женщин постклимактерического возраста;
- указания в анамнезе на приступы печеночной колики и иной патологии желчных путей в прошлом;
- низкая толерантность к жирной и жареной пище;
- появление желтухи после очередного болевого приступа с повышением температуры, ознобом, рвотой;
- отсутствие характерного преджелтушного периода;
- выраженная болезненность при пальпации правого подреберья;
- болезненность при поколачивании по правой реберной дуге (симптом Ортера);
- отсутствие увеличения селезенки;
- при исследовании крови – нейтрофильный лейкоцитоз.

К другим причинам подпеченочных желтух неопухолевого происхождения относятся хронические панкреатиты (в частности псевдотуморозный панкреатит головки поджелудочной железы), воспалительные стриктуры желчных путей, описторхозный холангит. Их удельный вес сравнительно с опухолевыми желтухами у взрослых людей относительно меньший. В педиатрической прак-

тике важной причиной подпеченочных желтух являются врожденные аномалии развития желчевыводящих путей, в первую очередь – киста холедоха.

Лечение желтух осуществляется в русле стратегии терапии того заболевания, симптомом которого является желтуха.

4.1.2. СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Портальная гипертензия – синдром повышенного давления в системе воротной вены с нарушением кровотока. Портальная гипертензия сопровождается спленомегалией, варикозным расширением вен пищевода, желудка, асцитом и возможными кровотечениями из расширенных вен пищевода и геморроидальных вен.

Формы портальной гипертензии:

1) подпеченочная блокада, обусловленная врожденной аномалией воротной вены, либо сдавливанием портального коллектора опухолью, спазмами;

2) внутрипеченочная блокада, которая связана с диффузными заболеваниями печени, а также возможной аномалией или опухолевыми процессами;

3) надпеченочная блокада вызывается также конкретными заболеваниями – тромбозом печеночных вен; синдромом Бадда–Киари – сдавливанием печеночных вен или даже нижней полой вены.

Механизмы компенсации портальной гипертензии: образование артериовенозных шунтов, шунты между воротной и нижней полой веной (внутрисинусоидальные шунты, внутрипеченочные, между воротной веной и системой нижней полой вены вне печени). Локализация шунтов: кожные анастомозы в районе пупка, анастомозы в нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка и геморроидальные вены.

Клиническая картина. Диспепсия (вздутие живота, боли в надчревной области и по всему животу, дисфункция кишечника, постоянное его переполнение, однако часто без запоров), тяжелый полиавитаминоз. Нарушение функции печени, общая интоксикация, энцефалопатия, спленомегалия, гиперспленизм. Последний, как известно, проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией и, возможно, анемией.

Расширение вен кожи в области пупка приводит к появлению знаменитой «головой медузы». Варикоз вен пищевода и геморроидальных вен. Кровотечения как из пищеводных, так и из геморроидальных вен обусловлены нарушением целостности слизистой оболочки и гемодинамическими расстройствами (поверхностным расположением вен, атрофией и истончением слизистой оболочки).

Нарушения свертываемости крови. Кровотечения из вен пищевода или из геморроидальных вен могут стать смертельными.

Асцит. Обусловлен повышенной лимфопродукцией в печени вследствие блокады венозного оттока, падением онкотического давления плазмы крови, гипопротейнемией. Следующий фактор – повышение активности РААС, гиперальдостеронизм.

Диагностика. Клиническая картина: асцит, кожные вены, гиперспленизм и др. Инструментальные методы: рентгенография брюшной полости, пищевода;

селективная ангиография, целиакография, спленопортография; УЗИ печени выявляет увеличение диаметра печеночной части воротной вены, который превышает 13 мм (при норме 11–12 мм).

Ультразвуковая диагностика заболеваний, сопровождаемых портальной гипертензией [см. 58].

1. Цирроз печени. Диагностика (возможна только на поздней стадии) основана на визуализации печени с неоднородной структурой паренхимы и неровным бугристым контуром, а также сопутствующих признаков портальной гипертензии (асцит, расширение вен воротной системы, спленомегалия). При отсутствии целостной ультразвуковой картины, характерной для цирроза, применение доплеровских методик позволяет получить дополнительную информацию, которая в ряде случаев определяет заключение протокола исследования. Можно выявить кровоток в круглой связке печени при реканализации параумбиликальной вены, а также визуализировать другие порто-системные коллатерали (диафрагмальные, спленоренальные и спленогастральные, коллатерали в стенке желчного пузыря и т.д.).

Использование доплера позволяет определить направление кровотока в венах воротной системы. У ряда больных циррозом печени в ветвях воротной вены отмечается обратный (гепатофутальный) кровоток, который является неблагоприятным предсказательным признаком и регистрируется обычно у декомпенсированных больных циррозом печени. При исследовании сосудов печени в режиме импульсно-волнового доплера при циррозе печени могут отмечаться: снижение линейной скорости воротного кровотока менее 14–15 см/сек, монофазный кровоток в печеночных венах, повышение RI печеночной артерии более 0,72–0,74.

2. Заболевания вен печени. Диагностика длительно существующего тромбоза воротной вены не представляет существенной трудности: в проекции тромбированной вены визуализируется фиброзный гиперэхогенный тяж, цветовой сигнал отсутствует. Визуализация гипозоногенных тромботических масс в случае «свежего» тромбоза может быть затруднена. Использование доплеровских методик позволяет в данном случае поставить правильный диагноз и оценить степень окклюзии вены. В случае кавернозной трансформации воротной вены в ее проекции визуализируются расширенные извитые сосуды с венозным спектром кровотока. Классическая кавернозная трансформация воротной вены встречается редко. При тромбозе воротной вены и интактных печеночных венах размеры, эхогенность и структура печени остаются обычными, контуры ровными (при условии отсутствия сопутствующего заболевания печени), часто отмечаются спленомегалия и асцит. Состояние больного продолжает определяться клиникой и течением основного заболевания. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода может явиться манифестацией процесса и ошибочно считаться осложнением латентно протекавшего цирроза печени.

При тромбозе печеночных вен (синдром Бадда–Киари) часто отмечается увеличение размеров и выраженная неоднородность печени: визуализируются отдельные гипозоногенные очаги, имитирующие множественное метастатическое поражение печени. В редких случаях синдром Бадда–Киари может проте-

кать латентно и манифестировать так же, как и тромбоз воротной вены, развитием кровотечения из вен пищевода.

Проведение ультразвуковой ангиографии сосудов печени всем больным с признаками портальной гипертензии позволяет уточнить и в определенной степени подтвердить данные, полученные в режиме серой шкалы. Данная методика позволяет также избежать ошибок в дифференциальной диагностике форм портальной гипертензии. Высокая информативность, неинвазивность, минимальная подготовка больного и быстрота выполнения исследования ставят УЗИ на первое место в диагностическом алгоритме выявления заболеваний, сопровождаемых портальной гипертензией.

Лечение. Эффективность консервативной терапии портальной гипертензии существенно уступает хирургическому, но, тем не менее, круг приложения сил терапевтов также широк. Для предупреждения первичных и особенно рецидивирующих геморрагий из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени с портальной гипертензией наиболее показано назначение β -адреноблокатора пропранолола (индерала, анаприлина) в дозах, вызывающих снижение ЧСС примерно на 25%.

Парацентез для удаления асцитической жидкости применяют только в крайних случаях, по жизненным показаниям, когда имеется очень большое количество жидкости в брюшной полости, которое нарушает гемодинамику, вызывает затруднение оттока крови по венозной системе. В таких случаях используется ежедневная эвакуация 4–6 л асцитической жидкости с одновременным в/в заместительным введением 40 г альбумина.

Лекарственная терапия асцита включает в себя назначение верошпирона (200–400 мг/сут) в сочетании с 40–240 мг/сут фуросемида (на фоне ограничения потребления поваренной соли). Дозировка диуретиков зависит от эффекта, всегда предпочтительнее прерывистое использование препаратов. Применение верошпирона продиктовано ведущей ролью гиперальдостеронизма в формировании асцита. При неправильно проведенной диуретической терапии возможно развитие тяжелого осложнения – печеночной комы. Это ложная печеночная кома, связанная с дефицитом калия.

Недостаточная эффективность диуретиков может быть связана с низким онкотическим давлением крови. В этих случаях надо дополнительно назначить препараты, повышающие онкотическое давление (высокомолекулярные декстраны, полиглокин, гемодез), что делает диурез достаточно эффективным. Если названные меры не приводят к хорошему диурезу, то рекомендуется назначение небольших доз преднизолона – 20–25 мг последнего оказывают хорошее стимулирующее действие и форсируют диурез.

При рефрактерном асците необходимо учитывать вероятность наличия цирроза-рака. При напряженном, мучительном для больного асците возникает необходимость в повторных парацентезах, а иногда и в наложении перитонеовенозного шунта.

Хирургическое вмешательство при портальной гипертензии применяется главным образом для остановки кровотечения из варикозных вен и для его предупреждения.

Остановку возникшего кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода проводят на фоне восполнения кровопотери (плазмозаменителями, эритроцитной массой или цельной донорской кровью, свежезамороженной плазмой) в сочетании с введением викасола, кальция хлорида. Как правило, начинают со следующих консервативных мероприятий:

- в/в капельное введение вазопрессина со скоростью 0,4–0,9 ЕД/мин в течение 12–24 ч для уменьшения артериального притока к органам брюшной полости в сочетании с нитроглицерином (сублингвально до 0,6 мг каждые 30 мин, в/в 40–400 мг/мин или в виде кожного пластыря 10 мг/сут) для предотвращения коронарной и ренальной вазоконстрикции;

- установка пищеводно-желудочного зонда Блэйкмора-Сингстейкена для механического сдавления кровоточащих варикозных вен пищевода и свода желудка латексовыми баллонами зонда, раздутыми воздухом; через 24–48 ч зонд должен быть извлечен во избежание развития пролежней слизистой оболочки глотки и пищевода;

- введение в варикозно расширенные вены через эзофагоскоп с помощью специальной иглы склерозирующих препаратов (варикоцид, тромбовар и др.) или эндоскопическое лигирование вен.

При неэффективности консервативной терапии в качестве вынужденной меры приходится прибегать к хирургической остановке кровотечения. Для этого чаще выполняют чрезжелудочную перевязку вен кардии, приводящую к уменьшению сброса портальной крови к гастроэзофагеальным portoкавальным анастомозам.

Для предупреждения рецидивирующих кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и свода желудка предложено несколько способов, большинство из которых направлено на снижение давления в системе воротной вены.

4.1.3. ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Печеночная недостаточность – симптомокомплекс, характеризующийся нарушением одной или многих функций печени вследствие острого или хронического повреждения ее паренхимы. Различают острую и хроническую печеночную недостаточность и три стадии ее: I стадию – начальную (компенсированную), II стадию – выраженную (декомпенсированную) и III стадию – терминальную (дистрофическую). Терминальная стадия печеночной недостаточности заканчивается печеночной комой.

Определить частоту печеночной недостаточности трудно, хотя она может возникнуть при каждом заболевании печени. Это связано с большой частотой гибели больных от таких смертельных осложнений, как кровотечения из варикозно расширенных вен, тромбозы, осложнения портальной гипертензии. По нашим наблюдениям, до истинной печеночной недостаточности едва доживали 10–15% больных, остальные погибали раньше.

Этиология. Причиной ОПечН могут быть вирусы гепатита А, В, С, Д, Е, G, а также вирусы герпеса, цитомегаловирус, вирус инфекционного мононуклеоза, простого и опоясывающего лишая, Коксаки, кори. Септицемия, развивающаяся при абсцессах

печени и гнойном холангите, также может вести к ОПечН. Причинами развития последней могут быть прием лекарств, употребление алкоголя, воздействие промышленных токсинов, микотоксинов и афлатоксинов, СН. Возможно развитие острой печеночной недостаточности у больных с эндогенными токсическими гепатозами (острая жировая печень у беременных, синдром Рея, состояние после операции отключения тонкой кишки). Самыми частыми причинами ОПечН являются молниеносные формы острого вирусного гепатита и лекарственные поражения печени. Хроническая печеночная недостаточность (ХПечН) возникает при прогрессировании хронических заболеваний печени (цирроз, злокачественные опухоли и т.д.).

Патогенез. Печеночная недостаточность объясняется дистрофией и распространенным некробиозом гепатоцитов и (при хронических формах) массивным развитием фиброза и портокавальных анастомозов, через которые значительная часть крови из воротной вены поступает в полые и затем – в артериальное русло, минуя печень (что еще более снижает ее участие в дезинтоксикации вредных веществ, всасывающихся в кишечнике).

Нарушение многообразных функций печени сопровождается различными патологическими процессами. Это может быть токсическое поражение головного мозга и общая интоксикация в связи со снижением антитоксической функции печени, массивный некроз с поступлением в кровь большого количества гистаминоподобных веществ и накоплением избытка аминокислот и их «осколков». Нужно учитывать нарушение обмена белков, развитие тяжелого метаболического ацидоза, накопление продуктов распада белка с существенным ростом аминокислот, изменением метаболизма мочевины, снижение синтеза протромбина и других прокоагулянтов. В механизмах развития печеночной недостаточности называют нарушения пищеварения, связанные с заменой процессов брожения в толстой кишке процессами гниения, в результате чего образуется большое количество путресцина, кадаверина, индола, скатола, которые при наличии шунтов и нарушенной функции печени не обезвреживаются, а попадают в кровь, вызывая тяжелую интоксикацию.

В развитии энцефалопатии у больных с ОПечН основную роль играет паренхиматозная недостаточность печени, при этом прогноз неблагоприятен. Исходом этого патогенетического варианта печеночной энцефалопатии является эндогенная печеночная кома (истинная кома).

Патогенез печеночной энцефалопатии плохо изучен и является предметом дискуссии. Наиболее распространены три теории развития печеночной энцефалопатии: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров и теория нарушения обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Первая из них является наиболее старой и в то же время наиболее доказанной.

У больных с хроническими заболеваниями печени может преобладать фактор портокавального шунтирования и развиваться портокавальная энцефалопатия, для которой характерны более благоприятный прогноз и нередко хроническое рецидивирующее течение. Шунты могут быть спонтанными, как внутри-, так и внепеченочными, или созданными в результате хирургической операции шунтирования при портальной гипертензии. Экзогенная кома (портокавальная, шунтовая, ложная кома) является терминальной стадией этого варианта энцефалопатии.

Смешанная кома возникает при развитии некроза паренхимы печени у больных циррозом при выраженном коллатеральном кровообращении.

Клиническая картина. Рассматривают:

- синдром дистрофии и атрофии, развитие неврита, появление анемии;
- синдром лихорадки – подъем температуры тела до 38° С, даже до 40° С, сопровождающийся сдвигом в лейкоцитарной формуле; не исключено истинное септическое состояние, бактериемия, в том числе в связи с наличием шунтов истинная транскишечная бактериемия;
- синдром желтухи – массивный некроз, сопровождающийся нарастанием желтухи;
- синдром эндокринных расстройств: снижение либидо, атрофия яичек, бесплодие, гинекомастия, выпадение волос, атрофия молочных желез, матки, нарушение менструального цикла, образование и быстрое увеличение телеангиэктазий, пальмарной эритемы, «феномен белых ногтей»;
- синдром нарушенной гемодинамики – в связи с накоплением гистаминаподобных и других вазоактивных веществ имеет место диффузная вазодилатация, что ведет, несмотря на увеличение СВ, к гипотензии; отечно-асцитический синдром, связанный со снижением синтеза альбумина и падением онкотического давления, вторичным гиперальдостеронизмом, задержкой натрия и с развитием гипокалиемии;
- специфический печеночный запах, связанный с выделением метилмеркаптана из-за нарушения процессов деметилирования;
- геморрагический диатез из-за нарушения свертывания крови и резкого повышения потребления имеющихся факторов свертывания, приводящие к распространенным тромбозам и ДВС-синдрому, на фоне которых часты кровотечения.

Печеночная недостаточность при хронических заболеваниях печени развивается постепенно, ее провоцируют обильная белковая пища, введение наркотиков, печеночных гидролизатов, желудочно-кишечные кровотечения, любое хирургическое вмешательство.

Рассматривают две стадии.

1. Прекоматозная, при которой преобладают неспецифические симптомы: изменение личности больного, возбуждение, агрессивность. Прогрессивно уменьшается печень, падают содержание альбумина, активность аминотрансфераз, содержание γ -глобулина. Нарастают желтуха, геморрагии, печеночный запах.

2. В стадии комы – сонливость, вялость, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, повышение температуры тела, падение АД, геморрагический синдром, тахикардия, лейкоцитоз, выявляются патологические рефлексy, ригидность мышц.

Энцефалопатия при острой печеночной недостаточности очень быстро переходит в кому, если не исключаются те факторы, которые способствуют ее возникновению и развитию. Энцефалопатия, развивающаяся у больных циррозом печени с портосистемным шунтированием, может быть эпизодической, со спонтанным разрешением при исключении способствующих факторов, или интермиттирующей, длящейся многие месяцы, даже годы. Печеночная энцефалопатия провоцируется введением избытка белков, приемом транквилизаторов, седативных средств и наркотических анальгетиков. Пе-

чень остается большой и плотной, не тускнеют телеангиэктазии, сохраняются «печеночные ладони», желтуха отсутствует или мало заметна. Отмечается стойкий запах серы. Возрастает содержание аммиака в крови, содержание протромбина не меняется.

Синдром гипокалиемии обычно возникает после назначения диуретиков. Печень увеличена, плотность ее не меняется, характерны резчайшая адинамия, выраженная мышечная слабость, изменения ЭКГ, присущие гипокалиемии, возможны нарушения ритма и остановка сердца. Эта гипокалиемическая кома сопровождается также и гипонатриемией. Содержание протромбина не изменено.

Лабораторные показатели: падение содержания альбумина, факторов свертываемости, накопление фенола и аммиака, снижение холестерина и нарастание содержания билирубина, падение в динамике активности аминотрансфераз, холинэстеразы и нарастание в крови железа и витамина В₁₂.

Диагностика основывается на данных анамнеза, клинической картине, биохимических и энцефалографических изменениях.

Важно решить вопрос о характере заболевания печени, вызвавшем печеночную недостаточность, так как прогноз и лечебная тактика при острых и хронических заболеваниях печени различны. Нарастающая желтуха выявляется в большинстве случаев ОПечН и ХПечН, характерно появление печеночного запаха изо рта, геморрагического синдрома (петехиальные кровоизлияния в слизистую оболочку полости рта, ЖКТ). Быстрое развитие энцефалопатии без предшествующей симптоматики является отличительной чертой острых гепатитов вирусной и лекарственной природы. При острых массивных некрозах паренхимы печени возникает сильная боль в правом подреберье, печень быстро уменьшается, в то время как при энцефалопатии в терминальной стадии хронических процессов печень может оставаться больших размеров.

Диагностическое значение имеет биохимический синдром печеночно-клеточной недостаточности: снижение в сыворотке уровня альбуминов, активности холинэстеразы и факторов свертывания – протромбина, проакцеллерина, проконвертина. Суммарное содержание этих факторов уменьшается в 3–4 раза. Для энцефалопатии на фоне острых поражений печени характерно повышение активности трансаминаз в сыворотке крови в десятки раз, в то время как концентрация аммиака в крови повышена незначительно. Для портосистемной энцефалопатии наиболее информативно значительное повышение концентрации аммиака в крови и спинномозговой жидкости.

Лечение малоэффективно. Больные с тяжелой печеночной недостаточностью нуждаются в тщательном ежечасном наблюдении врачом. Важно не упустить появления печеночного запаха, психоневрологических признаков энцефалопатии и развивающейся печеночной комы. Ежедневно определяют размеры печени, суточный диурез. На прогрессирующую печеночную недостаточность указывает снижение активности специфических ферментов печени и содержания калия в сыворотке крови. Существенную помощь в ранней диагностике печеночной энцефалопатии оказывают психометрические тесты, определение аммиака, электроэнцефалография. Важно устранить лекарственные и токси-

ческие факторы, которые могут быть причиной ОПечН. При портосистемной энцефалопатии исключаются вещества с токсическим и аммониегенным эффектом.

Диета – резкое уменьшение количества белка, не более 30–40 г/сут, ограничение жиров до 60 г, максимум до 80 г, ограничение углеводов – не более 200 г, общая энергетическая ценность – не более 72 МДж, максимум 81,6 МДж, обязательно поливитамины и включение в рацион кисломолочных продуктов.

Борьба с интоксикацией: введение жидкости до 3000 мл/сут: глюкоза (5–10% раствор до 1,5–2 л/сут), поливинилпирролидон или гемодез (300–400 мл/сут), сорбит (15% раствор до 400 мл/сут) или маннит (30% раствор до 400 мл/сут). Парентерально витамины: аскорбиновая кислота до 1000 мг/сут, тиамин бромид до 20–50 мг или кокарбоксилаза до 200–400 мг, пиридоксина гидрохлорид по 50–100 мг, цианокобаламин по 200 мкг, никотинамид по 100 мг капельно вместе с глюкозой.

При введении больших количеств жидкости и угрозе отека легких и головного мозга показаны диуретики (лазикс 40–80 мг). При наличии геморрагического синдрома – викасол (по 300 мг/сут), дицинон (по 4–6 мл/сут), аминокaproновая кислота (5% раствор по 300–400 мл/сут), кальция глюконат (10% раствор до 20 мл/сут), трансфузии свежзамороженной плазмы, свежей крови.

Следует использовать орнитетил (10–15 г/сут), хофитол (4–10 мл/сут), антибактериальные средства (пенициллин до 5000000 ЕД/сут).

При печеночной энцефалопатии используют препараты, усиливающие метаболизм аммиака: орнитетил (α -кето-глутарат орнитина) и гепа-мерц (L-орнитин-L-аспартат). Гепа-мерц выпускается в ампулах, содержащих 10 г орнитин-аспартата, и в пакетах, содержащих 3 г препарата. Схема введения препарата следующая: I этап – 7 в/в капельных вливаний по 20 г орнитин-аспартата в сутки (растворяют в 500 мл изотонического раствора; скорость введения 6–10 капель в 1 мин); II этап – пероральный прием гепа-мерца по 18 г в сутки в 3 приема в течение 14 дней.

Гепасол А – специальный раствор направленного действия, предназначен для лечения печеночной энцефалопатии, сопровождающейся интоксикацией аммиаком. Состав раствора: L-аргинин, L-аспарагин, L-яблочная кислота, сорбит, электролиты, витамины. Аргинин – полузаменимая аминокислота, важное звено в метаболизме мочевины в печени, защищает от гипераммониемии. Аспарагинат – исходный продукт для синтеза незаменимых аминокислот, обладает одновременно анаболическими свойствами. Яблочная кислота – принимает участие в образовании АТФ (цикл Кребса), является предшественником аспартата, который активно связывает аммиак. Сорбит – углевод, источник энергии для синтеза мочевины. Витамины группы В – важные звенья метаболических процессов в печени.

Также нашли применение плазмаферез, гемодиализ, гемо- и лимфосорбция, перфузия крови через печень свиньи, сеансы гипербарической оксигенации, высокие очистительные клизмы с 20% раствором лактулозы (портулака). Назначают солевые слабительные (магния сульфат 15–20 г/сут), лактулозу по 30–50

ЕД внутрь через каждый час до наступления диареи, по 1–2 г неомицина внутрь каждые 6 ч.

При электролитной коме необходимо максимально нормализовать электролитный состав крови.

Возможный вариант радикального лечения – трансплантация печени.

4.2. ГЕПАТИТЫ

Гепатит – воспаление паренхимы печени (гепатоциты) и стромы (зона портальных трактов, звездчатые эндотелиоциты, или купферовские клетки).

В МКБ-10 обозначены: В15 – Острый гепатит А; В16 – Острый гепатит В; В17 – Другие острые вирусные гепатиты; В18 – Хронический вирусный гепатит; В18.0 – Хронический вирусный гепатит В с дельта вирусом; В18.1 – Хронический вирусный гепатит В без дельта вируса; В18.2 – Хронический вирусный гепатит С; В19 – Вирусный гепатит не уточненный; К70 – Алкогольное поражение печени; К71 – Токсическое поражение печени (лекарственное, токсическое); К72 – Печеночная недостаточность (печеночная кома энцефалопатия, гепатит: острый, фульминантный, злокачественный); К73 – Хронический гепатит.

Эпидемиология (по В. В. Серову и Л. В. Воиновой, 2000). Патология печени встречается у 5,95% населения. Преобладают алкогольные и вирусные поражения. Среди алкогольных «лидирует» стеатоз печени, вирусных – цирроз, аутоиммунных – первичный билиарный цирроз, злокачественных опухолей – гепатоцеллюлярный рак. За последнее десятилетие (1988–1997) заметно возросла частота алкогольных и вирусных заболеваний и их сочетаний. Ежегодно заболевания печени выявляются впервые не менее, чем у 1 млн жителей земного шара. Основными этиологическими факторами развития хронических болезней печени являются алкоголь и вирусные инфекции.

Классификация.

I. *Специфические вирусные гепатиты.* С практической точки, основными формами таких гепатитов являются гепатиты А, В и С. Гепатит D становится менее распространенным во всем мире. Гепатит E остается главной проблемой в развивающихся странах. Описаны и другие вирусы (и гепатит G в том числе), но клиническое их значение невелико.

В 1999 г. обнаружен вирус, получивший рабочее название SEN (инициалы первого пациента), ДНК которого выявлена у 10 из 12 больных острым посттрансфузионным и у 13 из 19 больных хроническим гепатитом ни А ни Е. К 2002 г. описано уже 8 разновидностей этого вируса. Но не исключено, что именно SEN вскоре пополнит группу гепатотропных вирусов, существенно сократив когорту криптогенных гепатитов. В конце 2001 г. появилась первая электронная публикация о двух новых претендентах – гепатотропных вирусах, обозначенных X и Y.

II. Гепатиты, связанные с употреблением *лекарственных* препаратов – токсико-аллергические и лекарственные гепатиты. *Алкогольный* гепатит – сочетанное поражение ацетальдегидом и другим каким-либо фактором.

III. *Неспецифические вирусные гепатиты* – вызываются группой вирусов, которые могут поражать и печень и другие органы. Эти вирусы, имея тропизм к другим органам и тканям, обладают тропизмом к печеночной ткани. Например, вирус инфекционного моно-

нуклеоза (virus Epstein-Barr) избирательно поражает клетки ретикулоэндотелиальной системы (клинически – ангины, гиперспленизм, гепатит и др.). Аденовирус вызывает фарингоконъюнктивальную лихорадку, острую пневмонию, гепатит. Вирус простого герпеса – СПИД-индикаторная инфекция.

IV. Гепатиты как проявление этиологически самостоятельного заболевания (при лептоспирозе, псевдотуберкулезе).

V. *Неспецифические реактивные гепатиты* – реакция печеночных клеток на воспаление соседних органов – поджелудочной железы, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки. Реактивный гепатит развивается у больных хроническим панкреатитом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Ниже приводятся сводные характеристики вирусов гепатита (табл. 18).

Таблица 18. Виды вирусов гепатита и пути передачи

	А	В	С	Д	Е
Вид вируса	Пикорна-вирус	Гепато-вирус	Флаво-вирус	Дельта-вирус	Калици-вирус*
Нуклеиновая кислота	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
Инкубационный период (средний и колебания)	30 (15–50)	80 (28–160)	50 (14–160)	Варьирует	40 (15–45)
Путь передачи					
Фекально-оральный	Да	Возможно	Нет	Нет	Да
Половой	Да	Да	Редко	Да	Нет
Через кровь	Редко	Да	Да	Да	Нет
Носительство	Нет	Да	Да	Да	Нет

* Caliciviruses – группа вирусов, выделенная в самостоятельное семейство на основании некоторых общих таксономических признаков: размер вириона 34–40 нм; наличие на поверхности вириона характерных углублений (отсюда название семейства, calyx – по-гречески – чаша); наличие в качестве генома одноцепочечной РНК с молекулярной массой 2,5–2,8 мД, позитивной полярности.

4.2.1. ОСТРЫЕ ГЕПАТИТЫ

Вирусный гепатит А – острая циклическая болезнь с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи, характеризующаяся поражением печени и проявляющаяся синдромом интоксикации, увеличением печени и нередко желтухой.

Эпидемиология. Источник инфекции – больные с безжелтушной, субклинической инфекцией, больные в инкубационном, продромальном периодах и начальной фазе периода разгара болезни, в фекалиях которых обнаруживаются вирус гепатита А или антигены вируса гепатита А. Особенно опасны пациенты со стертыми и безжелтушными формами, количество которых может в 2–10 раз превышать число желтушных форм, а выявление требует применения сложных вирусологических и иммунологических методов, мало доступных в широкой практике.

Ведущий механизм заражения гепатитом А – фекально-оральный, реализуемый через водный, пищевой и контактно-бытовой пути передачи. Возможен «крово-контактный» механизм передачи вируса гепатита А в случаях нарушения правил асептики при проведе-

нии парентеральных манипуляций в период вирусемии у больных гепатитом А. Восприимчивость к гепатиту А выше у детей старше 1 года (особенно в возрасте 3–12 лет) и у молодых лиц. Заболевание учащается в летне-осенний период. Возможно циклическое повышение заболеваемости через 3–5, 7–20 лет, что связано с изменением иммунной структуры популяции хозяев вируса. Повторные заболевания гепатита А встречаются редко и связаны, вероятно, с заражением другим серологическим типом вируса.

Этиология. Возбудитель – вирус гепатита А. Это энтеровирус типа 72, относится к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*, диаметр 28 нм. Геном вируса представлен одноцепочечным РНК-вирусом. Предполагается существование двух серотипов и нескольких вариантов и штаммов вируса.

Патогенез. Гепатит А – острая циклическая инфекция, характеризующаяся четкой сменой периодов. После заражения вирус гепатита А из кишечника проникает в кровь, возникает вирусемия, обуславливающая развитие токсического синдрома в начальный период болезни, с последующим поступлением вируса в печень. Внедрение в гепатоцит и репликация вируса оказывают прямое цитолитическое действие на клетки печени, развиваются воспалительные и некробиотические процессы преимущественно в перипортальной зоне печеночных долек и в портальных трактах. При прекращении репликации вируса он выводится из организма человека.

Антиген вируса гепатита А обнаруживается в плазме, каловых массах и печени только в острый период инфекции. IgM выявляются на ранних этапах болезни, но через несколько недель исчезают; им на смену приходят IgG, которые обычно сохраняются на протяжении всей жизни, обеспечивая стойкий иммунитет к этому вирусу. Вирус гепатита А неизменно исчезает после острой инфекции, в отличие от вирусов гепатитов В и С. Неизвестны случаи его хронического носительства. Он не играет никакой роли в развитии хронического активного гепатита или цирроза.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет в среднем 21–28 дней (от 7 до 50 дней). Продромальный период, продолжительностью в среднем 5–7 дней (от 1–2 до 14–21 дня), характеризуется преобладанием токсического синдрома, который может развиваться в различных вариантах.

Больные острым гепатитом гибнут в основном от фульминантных его форм. Это сопровождается быстрым нарастанием печеночной энцефалопатии в первые две недели от появления желтухи или в первые восемь недель от начала болезни. Риск развития фульминантной печеночной недостаточности невелик, однако существуют группы повышенного риска: беременные, старики, больные с фоновой патологией печени. Начальные признаки ОПечН – энцефалопатия и желтуха. Желтуха практически всегда предшествует энцефалопатии. Пик активности АлАТ не коррелирует с вероятностью развития фульминантной печеночной недостаточности. Удлинение времени свертывания – опасный признак, отражающий нарушение синтеза в печени факторов свертывания, даже если у больного пока нет признаков энцефалопатии.

Диагностика. Необходим учет всего комплекса эпидемиологических данных (развитие болезни после контакта с больным гепатитом А или пребывания в неблагополучном районе в период, соответствующий инкубации гепатита А), клинических показателей и результатов лабораторных исследований.

Гепатит А легко подтвердить при обнаружении анти-А IgM. Этот тест имеет высокую чувствительность и специфичность. Иногда встречаются и ложноположительные результаты – у больных с другими болезнями печени нарастают титры иммуноглобулинов, однако в данном случае клиническая картина позволяет исключить ошибку.

Обнаружение антигена HAV (HA-Ag) в экстрактах фекалий свидетельствует о наличии вируса у обследуемого пациента. Обычно выделение вируса начинается за 10–14 дней до появления желтухи и заканчивается в первые 2–7 дней желтушного периода; реже выделение HAV затягивается до 3–4 нед желтухи. Поэтому больные ВГА представляют эпидемиологическую опасность для окружающих уже со второй половины инкубационного периода и утрачивают ее в большинстве случаев с появлением желтухи. Поскольку данных о существовании хронического носительства HAV нет, то обнаружение HA-Ag в испражнениях служит доказательством текущей инфекции. Отсутствие HA-Ag в фекалиях по данным серологических реакций не исключает гепатита А. Выявление ВГА имеет значение для определения вируса в объектах внешней среды и при обследовании очагов гепатита А. Определение HA-Ag проводится методом иммуноэлектронной микроскопии, радиоиммунного и иммунофлюоресцентного анализа. Разработан метод лантанидного иммунофлюоресцентного анализа (ЛИФА) для индикации HA-Ag. ЛИФА является не только высокочувствительным, но и экспресс-методом, сочетающим в себе достоинства как иммуноферментного анализа, так и иммунофлюоресцентного; он основан на применении индикаторных АТ, меченных флюоресцирующими ионами лантанидов, в частности ионами европия. Перспективной является детекция РНК HAV с помощью молекулярной гибридизации.

Для клинической практики основное значение имеет определение АТ к вирусу гепатита А. Антитела класса IgM (анти-HAV IgM) появляются в крови заболевших за несколько дней (4–5 дней) до возникновения симптомов заболевания; затем титр их резко нарастает и в дальнейшем постепенно снижается в течение последующих 6–8 месяцев. Обнаружение анти-HAV IgM служит абсолютным доказательством острой инфекции; при этом достаточно их однократного обнаружения. Для постановки диагноза острого гепатита А титр этих АТ принципиального значения не имеет. Отрицательный результат исследования на анти-HAV IgM исключает инфицирование (в течение последних 6–8 мес).

Кроме ранних АТ класса IgM, при ВГА образуются поздние антитела класса IgG. Их обозначают как антиHAV IgG. Они появляются на 2–3-й неделе болезни, их максимальный титр регистрируется на 5–6-м мес реконвалесценции. В дальнейшем титр анти-HAV IgG снижается и сохраняется у переболевших пожизненно. Выявление этих АТ свидетельствует об имевшемся ранее контакте с вирусом гепатита А. Определение анти-HAV (суммарных АТ) проводится при эпидемиологических исследованиях для отбора лиц, которых необходимо вакцинировать против гепатита А: лица, имеющие анти-HAV, не вакцинируются против гепатита А.

Дифференциальный диагноз проводится в продромальном периоде с гриппом и другими ОРЗ, энтеровирусной инфекцией. В отличие от гепатита А, при гриппе типично преобладание катарального и токсического синдромов, изменения функциональных печеночных тестов и гепатомегалия не характерны. При аденовирусной, энтеровирусной инфекциях, сопровождающихся увеличением печени, обычно выражены катаральные процессы верхних дыхательных путей, миалгии.

Нарушения сознания, похолодание кожи и потливость – всегда признаки плохого прогноза у больного острым вирусным гепатитом.

Вирусный гепатит Е. Также как и А, гепатит Е имеет фекально-оральный механизм передачи. Источником инфекции являются больные любой формой болезни: желтушной, безжелтушной, стертой, в инкубационном и начальном периодах болезни, в фекалиях которых обнаруживается вирус гепатита Е. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные безжелтушными, стертыми формами, количество которых может в 2–10 раз превышать число больных с желтушными формами болезни. Выделение вируса с фекалиями начинается со второй половины инкубационного периода, а максимальная заразительность отмечается в последние 7–10 дней инкубации и в преджелтушном периоде. Когда больной желтеет, он уже, как правило, не заразен. Заражение чаще всего происходит через загрязненную нечистотами воду. Восприимчивость к вирусу не болевших – абсолютная. Если гепатитом А болеют преимущественно дети, то гепатитом Е – взрослые.

Гепатит Е встречается в основном в тропических и субтропических регионах, в странах Средней Азии. Заболевание протекает подобно гепатиту А. У беременных женщин наблюдается тяжелое течение со смертельным исходом в 10–20%.

Лечение. Все больные острым вирусным гепатитом подлежат лечению в инфекционных отделениях больниц. Основой лечения больных является полупостельный режим, диета (с исключением алкоголя, жареного, копченого, тугоплавких жиров, консервов, острых приправ, шоколада, конфет), назначение поливитаминов, чего бывает достаточно для лечения больных легкими формами вирусного гепатита А и Е. О выздоровлении свидетельствует нормализация активности АсАТ, АлАТ, уровня альбумина и протромбинового времени. Ограничение физической нагрузки необходимо, если она вызывает ухудшение биохимических показателей. При тяжелой форме болезни назначают инфузионную терапию (растворы Рингера, глюкозы, гемодеза). В редких случаях развивается острый некроз печени, его лабораторные признаки – снижение активности аминотрансфераз и уровня альбумина, повышение уровня билирубина и удлинение протромбинового времени.

В период реконвалесценции назначают желчегонные препараты и, по показаниям, спазмолитики. Реконвалесценты гепатита А подлежат диспансерному клинко-лабораторному обследованию, продолжительность которого колеблется от 3–6 до 12 мес и более при наличии остаточных явлений. После гепатитов А и Е

при отсутствии отклонений в состоянии здоровья и изменений биохимических показателей крови диспансерное наблюдение прекращается. При сохранении отклонений от нормы проводится дополнительное обследование через 3 мес.

На современном этапе у подавляющего большинства больных острые гемоконтактные гепатиты развиваются вследствие (и на фоне) приема внутривенных наркотиков. Это требует использования дополнительных (патогенетических) средств лечения, поскольку в данном случае большое значение имеет прямое токсическое воздействие, которое приводит к разрушению клеточных мембран. Эти данные явились основанием для применения в этой группе больных препарата Эссенциале Н, особенностью которого является отсутствие в его составе витаминов и никотинамида. Это позволяет назначать эссенциале Н в высоких дозах и длительным курсом, не боясь гипervитаминоза и побочных эффектов (в первую очередь аллергических реакций).

Профилактика гепатитов А и Е. Проводится комплекс санитарно-гигиенических и противозидемических мероприятий. Контроль питьевой воды и пищевых продуктов. В очагах проводится дезинфекция хлоросодержащими препаратами.

Личная гигиена помогает предупредить распространение острых гепатитов.

Специфическая профилактика гепатита А осуществляется путем вакцинации и введения γ -глобулина. Разработаны живые, убитые, рекомбинантные вакцины. Вакцинации подлежат лица, входящие в группы повышенного риска инфицирования: работники коммунального хозяйства, обслуживающие канализационные системы; лица (моряки, туристы и др.), отправляющиеся в эндемичные по гепатиту А районы; воинские коллективы; контактные в очагах гепатита А. Вакцинации подлежат лица, не болевшие раньше, то есть не имеющие анти-НАV (суммарных антител к НАV). Продолжительность пассивного иммунитета не превышает 5–6 мес.

За лицами, находившимися в контакте с больным гепатитом А, устанавливается медицинское наблюдение в течение 35 дней. Детям, посещающим детские учреждения, не позже 10–14-го дня после контакта вводят иммуноглобулин человека нормальный, содержащий АТ к вирусу. Иммуноглобулин, введенный до заражения или в инкубационном периоде гепатита А, в 85% предупреждает его развитие или смягчает течение заболевания. Его защитное действие ограничивается 3–5 мес.

4.2.2. ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

Хронический гепатит (ХГ) – хронический рецидивирующий диффузный структурно-воспалительный процесс, морфологически характеризующийся персистенцией некрозов, воспалением, фиброзом при сохранении общей архитектоники печени. По определению ВОЗ, ХГ – воспалительный процесс в печени, продолжающийся более 6 мес. Болезни, сгруппированные в этом разделе, имеют этиологические, патогенетические и клинические различия, специфические

подходы к лечению, но все они дифференцируются только в результате углубленного обследования.

Эпидемиология. Более 300 млн человек на Земле страдают хроническим гепатитом. В странах Европы частота хронических гепатитов постепенно снижается, в то время как в странах Средиземноморья – растет.

Классификация хронического гепатита. Нам импонирует предложение Х.И.Аруина (1995). По этиологии: вирусный (В, С, D, и др.), аутоиммунный, алкогольный, медикаментозный, смешанный, неясной этиологии; по активности: неактивный, активный (активность слабая, умеренная, выраженная); морфологическая: портальный, лобулярный (с указанием степени выраженности), перипортальный.

Новейшие исследования, позволяющие дополнить список гепатотропных вирусов, в МКБ-10 не вошли, поэтому здесь мы их не называем. Эти материалы изложены выше.

Этиология. В группе ХГ рассматривают вирусы В, С, D (delta), вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, вирусы герпеса 1, оспы, Коксаки, паротита. Токсические факторы: алкоголь, медикаменты, ксенобиотики, промышленные яды. В отдельную группу выделены невирусные (идиопатические) гепатиты.

Общий механизм персистенции HCV и HBV – возможность внепеченочной репликации, в частности в циркулирующих макрофагах – моноцитах. В этом случае вирусы становятся недоступными для иммунного контроля. Основным механизмом выживания HBV является интеграция вируса с геномом гепатоцита. При HCV-инфекции он невозможен, поскольку в его жизненном цикле нет ни матричной, ни промежуточной ДНК. Соответственно, при гепатите С интегративные формы не возникают.

Важным механизмом персистирования обоих вирусов (при HCV – основным!) является их изменчивость с образованием мутантных штаммов, «ускользающих» из-под иммунного пресса. Для HBV это имеет ограниченное значение. У HCV изменчивость становится перманентной, причем скорость мутации превышает скорость репликации. Поэтому репродукция вируса происходит в виде симбиоза огромного количества близких, но иммунологически разных штаммов, получивших название *quasispecies*. При этом происходит своеобразное «состязание на скорость» между образованием новых вариантов и механизмами их нейтрализации. «Победа» HCV приводит к «ускользанию» его от иммунного ответа.

Морфологическая картина печени при ХГ неспецифична. Характерна деструкция (некрозы) гепатоцитов преимущественно по периферии дольки. Это так называемые ступенчатые «piecemeal» некрозы, ограниченные пластинкой, окружающей перипортальные триады. Выраженность дистрофии – от умеренной (зернистой) до тяжелой, гидропической, очаговые некрозы. Встречаются инфильтраты портальных трактов с возможным распространением воспалительных инфильтратов внутри долек. Архитектоника самой дольки нарушается, но печени в целом – нет (нет узловой регенерации).

Отдельные клинико-этиологические формы ХГ. Каждая этиологическая форма гепатита имеет свои особенности течения, но для унификации диагностики и лечения вынуждены рассматривать два основных клинических варианта гепатита – активный и неактивный.

Вирусный гепатит В. Возбудитель относится к семейству гепаднавирусов. Устроен он сложно. Наружный слой вируса, состоящий из частичек жиро-

белковой оболочки, называется поверхностным антигеном (HBsAg). В оболочку вируса упакована его сердцевина, в состав которой входят еще два чужеродных организму белка: нерастворимый – сердцевинный антиген (HBeAg) и растворимый – антиген заразности (HBcAg). HBV отличается высокой устойчивостью к низким и высоким температурам, химическим и физическим воздействиям.

ХГВ имеет преимущественно парентеральную передачу инфекции с длительной персистенцией вируса. ХГВ протекает либо как гиперсупрессорное иммунное воспаление с относительным избытком Т-супрессоров (активный или агрессивный гепатит), либо как гипосупрессорное с избытком Т-хелперов (неактивный гепатит). Формы ХГВ: HBeAg-положительный, HBeAg-отрицательный. HBV кровью, в которую он попадает, заносится в печень и, не повреждая печеночную клетку, встраивается в нее. При нормальной, достаточно сильной защитной реакции организма лимфоциты разрушают зараженные клетки, и вирус удаляется из печеночной ткани. Больной переносит острую форму гепатита средней степени тяжести, постепенно выздоравливает, и у него формируется стойкий иммунитет. При слабой защитной реакции или ее отсутствии вирус в печеночных клетках живет месяцами, а чаще и дольше (годами, десятилетиями, всю жизнь). Развивается бессимптомная или стертая форма болезни с переходом в последующем в хронический гепатит (5–10%). Хроническое носительство HBsAg является бессимптомной формой хронического гепатита. В этом случае генетическая программа клетки постепенно видоизменяется, и она может переродиться в опухолевую (0,1%). Наиболее частая причина отсутствия защитной реакции организма на HBV – «привыкание» к нему еще в материнской утробе, если беременная женщина является носительницей вируса.

Продолжительность инкубационного периода в среднем составляет 3–6 мес. Преджелтушный период длится 7–12 дней.

Вирусный гепатит D вызывается неклассифицированным термоустойчивым РНК-содержащим вирусом, который передается парентерально, всегда нуждается для своего развития в присутствии HBV. Инфицирование возможно в форме коинфекции или суперинфекции при ХГВ. Повреждает клетки печени и резко активизирует процесс. При наложении вируса D цирроз развивается в среднем на 10 лет раньше, чем при моноинфекции HBV, что и определяет плохой прогноз заболевания.

Вирусный гепатит С. Вирус гепатита С относится к семейству флавивирусов, во внешней среде нестоек. Характеризуется генетической неоднородностью, быстрой замещаемостью нуклеотидов. В результате образуется большое число разных генотипов, субтипов мутантов, отличающихся друг от друга иной последовательностью нуклеотидов. Разграничивают до 30 генотипов и субтипов вируса гепатита С. Передача вируса С происходит исключительно парентеральным путем. Гепатит С занимает лидирующее место среди гепатотропных инфекций в развитых странах, где инфицировано 1–2% населения. Фульминантная инфекция наблюдается очень редко, однако хронизация возникает в 50–80% случаев. Вызываемый этим вирусом острый гепатит характеризуется малосимптомным течением (в 75% случаев – безжелтушная форма)

и проявляет выраженную тенденцию к хроническому течению. У 20% больных формируется цирроз печени.

Согласно расчетным данным, в мире инфицировано вирусом гепатита С 500 млн человек [57]. В США ежегодно вновь заражаются гепатитом С 150000–175000, а число хронически больных и носителей вируса достигает 4,5 млн, что составляет 1,8% взрослого населения [Олупук J., Вэсон В., 1995]. Из них у 20–25% может развиваться цирроз. В России заболеваемость гепатитом С в 1998 г. составила 11,6 на 100 тысяч населения. Эти данные официальной регистрации являются лишь «видимой частью айсберга», ибо большинство (до 75–80%) случаев гепатита С протекает без желтухи с минимальной клинической симптоматикой, и, как правило, не попадает в поле зрения врачей. Соотношение больных острым гепатитом С желтушной и безжелтушной формой – 1:6. Нужно иметь в виду частое сочетанное выявление маркеров ХГВ и ХГС у наркоманов. Гепатит С с полным основанием можно назвать «гепатитом наркоманов».

Идиопатический хронический аутоиммунный гепатит (ИХАГ) – прогрессирующее воспалительное заболевание, обусловленное нарушением иммунорегуляции. В 80% случаев заболевают женщины, в 50% в возрасте 10–30 лет. Предрасположенность лиц с антигенами гистосовместимости HLA B8 и DR3 к развитию ИХАГ дает основание предполагать, что генетические факторы играют важную роль в патогенезе этого заболевания. ИХАГ – форма активного ХГ с внепеченочными проявлениями и хорошей чувствительностью к терапии ГКС. Гистологическая картина характеризуется некрозами гепатоцитов, интенсивной лимфоидной инфильтрацией перипортальных полей с распространением на дольки, появлением в инфильтратах большого числа плазматических клеток, прогрессирующим нарушением структур долек и разрастанием СТ с развитием крупноузлового цирроза. Заболевание определено как отдельная нозологическая форма в последние годы. Внимание к нему обусловлено также и его прогрессивным течением: нелеченные больные с первичным аутоиммунным гепатитом умирают через 3–5 лет. Основанием для отнесения ИХАГ к группе аутоиммунных заболеваний может быть выраженная сенсibilизация лимфоидных клеток к нормальным компонентам тканей собственного организма и характерные нарушения клеточного и гуморального иммунитета. В последние годы появляются сообщения, указывающие на возможную иницирующую роль вируса гепатита С в развитии ИХАГ. В подавляющем большинстве случаев ИХАГ наблюдается сенсibilизация лимфоцитов к печеночно-специфическому протеину, АТ к которому индуцируют аутоиммунную реакцию с развитием АТ-зависимого клеточного цитолиза. Последнему принадлежит решающая роль в развитии патологического процесса при ИХАГ.

В клинике определяющим является наличие выраженных аутоиммунных нарушений. Начало напоминает острый гепатит, быстро возникает и нарастает желтуха, часто – лихорадка. Отчетливы внепеченочные проявления: артралгии, миалгии, боли в животе, кожный зуд, геморрагические высыпания. Характерны системные проявления: плевриты, перикардиты, миокардиты, язвенный колит, ГН. Описаны поражения ЩЖ, лимфоаденопатия, гемолитическая анемия, диабет.

В зависимости от характера выявляемых АТ выделяют 3 типа ИХАГ.

1 тип: люпоидный гепатит. При этом типе обнаруживаются в высоких титрах АТ к гладкой мускулатуре, антинуклеарные АТ, АТ к мембранным антигенам гепатоцитов.

II тип: характеризуется наличием АТ к микросомальным антигенам печени и почек. Отмечаются невысокая гипериммуноглобулинемия и низкий уровень IgA у большинства больных, а также большое разнообразие системных проявлений.

III тип: обнаруживают АТ к растворимому печеночному антигену.

Токсические (лекарственные) ХГ вызываются гепатотоксическими лекарственными веществами, которые можно разделить на облигатные и факультативные. К облигатным относятся углерода тетрахлорид, препараты фосфора, хлороформ, мускарин, фенобарбитал, кортизон, препараты железа и др. Они обладают токсическим действием на печеночную клетку и приводят к нарушению функции печени вследствие ферментной индукции.

Действие факультативных лекарственных препаратов на печень обусловлено аллергической реакцией, идиосинক্রазией, и повреждение печени не зависит от дозы. К ним относятся оксифенисатин, метилдофа (допегит), триметроприм, флуклосацил, тубазид, рифампицин, галотан.

Клиническая картина напоминают таковую при остром гепатите, но без преджелтушного периода. Более выражены внепеченочные проявления – тяжелый диспепсический и геморрагический синдромы. Возможны желтуха, сопутствующее поражение почек, в тяжелых случаях – ОПечН. В клинической картине токсических гепатитов учитываются специфичные для того или иного отравления поражения организма, частое вовлечение в процесс желчных путей – дискинезии.

Хронические алкогольные гепатиты. Выделено 3 типа алкогольных поражений печени: а) жировая дистрофия печени; б) острый и хронический гепатит (жировая дистрофия с некрозами гепатоцитов и мезенхимальной реакцией); в) цирроз печени.

Алкогольное повреждение печени в острой форме может вызвать некрозы, острое воспаление, нарушение желчеотделения (желтуху), вплоть до развития острой печеночной недостаточности. При хроническом алкоголизме возможно развитие стеатоза, гепатита, цирроза и рака. При потреблении большого количества этанола последний накапливается в организме и в самой печени. Накапливающийся ацетальдегид является прямым печеночным ядом, нарушает обмен, задерживает мочевую кислоту, снижает инактивацию стероидов гормонов, биогенных аминов. При избытке этанола ацетилкоэнзим А вступает в реакции с образованием холестерина, жирных кислот, что ведет к накоплению в клетках печени нейтральных жиров. Жировая дегенерация сопровождается повреждением митохондрий, других органелл, дистрофией клеток и их разрушением. В ткани дольки накапливаются печеночный липопротеин, алкогольный гиалин, привлекающие к себе лейкоциты. Формируется воспаление. Особенность алкогольного ХГ – возможность приостановки процесса и даже обратного развития на стадии цирроза. Если цирроз прогрессирует, то не исключено формирование первичной печеночно-клеточной опухоли – гепатомы (у 10% больных).

Возможны безжелтушные и холестатические варианты. Гепатомегалия более выражена, чем при гепатите другого генеза. Край печени закруглен, печень на ощупь тестовата. Характерны гиперпротеинемия, умеренное повышение активности аминотрансфераз, увеличение содержания IgA, значительно более высокое, чем при неалкогольных поражениях печени. Для жировой дегенерации печени характерно повышение активности ЩФ.

Особенностью алкогольных поражений является системный характер заболевания с вовлечением других органов, прежде всего ЖКТ с развитием диспепсического и абдоминального синдромов, алкогольная дистрофия миокарда, алкогольная кардиомиопатия, дистрофические изменения кожи, общее похудание, поражение периферической нервной системы.

Холестатический гепатит. Возможно бессимптомное течение, но чаще рано выявляются лихорадка, артралгии, уртикарная сыпь. Затем присоединяются желтуха, кожный зуд, потемнение мочи и посветление кала. Гепатомегалия выражена нерезко, часто бывает спленомегалия. Характерно повышение активности ЩФ, содержания прямого билирубина, холестерина, фосфолипидов, α_2 -, β - и γ -глобулинов.

Хронический активный гепатит может формироваться в любом возрасте, хотя чаще встречается у молодых женщин. У 25% гипербулирубинемия, но чаще этот гепатит протекает без желтухи. Выражен астеновегетативный и диспепсический синдромы. Закономерны гиперферментия (АлАТ, АсАТ, ГГТП), диспротеинемия, расстройства пигментного и других видов обмена.

Признаки поражения печени:

- синдром гепатомегалии (печень увеличена, плотная, край заострен);
- синдром желтухи (желтуха, при наличии холестатического компонента сопровождается зудом);
- кожные проявления (телеангиэктазии и пальмарная эритема – обусловлены повышением концентрации эстрогенов и изменением чувствительности сосудистых рецепторов);
- диспепсический синдром, который проявляется тошнотой, рвотой, горечью во рту, отрыжкой, диареей, чувством переполнения в эпигастрии и правом подреберье;
- астено-вегетативный синдром: слабость, утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, снижение настроения;
- синдром гормональных нарушений (гинекомастия у мужчин, аменорея у женщин, снижение полового влечения), которые связаны с нарушением метаболизма половых гормонов;
- тромбгеморрагический синдром (кровоизлияния на коже, кровоточивость десен, носовые и маточные кровотечения).

Наблюдаются снижение веса и субфебрильная температура.

Внепеченочные проявления. Возможны самые разнообразные поражения: артриты, васкулиты, кардиты, альвеолиты, дерматиты, тиреоидиты и т.д.

Хронический неактивный гепатит. Самочувствие обычно страдает мало. Лабораторно выявленные сдвиги минимальны (см. ниже).

Диагностика. Согласно «Стандартам диагностики и лечения...» [46]:

Обязательные лабораторные исследования

Однократно: холестерин крови, амилаза крови, группа крови, резус-фактор, копрограмма, анализ кала на скрытую кровь, гистологическое исследование биоптата, цитологическое исследование биоптата, вирусные маркеры (HBsAg, HBeAg, АТ к вирусу гепатита В, С, А).

Двукратно: общий анализ крови, ретикулоциты, тромбоциты, общий белок и белковые фракции, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий анализ мочи, иммуноглобулины крови.

Обязательные инструментальные исследования:

Однократно: УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки.

Дополнительные исследования (проводятся по показаниям в зависимости от предполагаемого заболевания): мочевая кислота, медь крови, калий и натрий крови. При отсутствии вирусных маркеров, подозрении на аутоиммунный гепатит и/или первичный билиарный цирроз – антигладкомышечные, антимитохондриальные и антинуклеарные АТ. При подозрении на болезнь Вильсона-Коновалова – ферритин крови, церулоплазмин, медь мочи (24-часовая экскреция меди). При подозрении на гепатому – α -фетопротеин крови и, наконец, по показаниям, – парацетамол и другие токсические вещества в крови.

По показаниям: окулиста, уролога, гинеколога, хирурга – коагулограмма; эзофагогастродуоденоскопия, чрезкожная биопсия печени, ЭРХПГ, КТ, консультации специалистов.

Целенаправленный сбор анамнеза и выявление клинических печеночных знаков (гепатомегалия, желтуха, сосудистые звездочки – телеангиэктазии, пальмарная эритема); лабораторная диагностика: исследование билирубина, АлАТ и АсАТ, ЛДГ, сулемовой и тимоловой проб, а также протеинограмма, выявление названных выше антигенов. Следующий этап – УЗИ печени, лапароскопия. Важнейший этап – биопсия и морфологическое исследование печени с использованием светооптического, иммуногистологического и электронно-микроскопического анализа.

Выделяют следующие биохимические синдромы:

1) синдром цитолиза – повышение активности АсАТ, АлАТ, ЛДГ, альдолазы, гипербилирубинемия с прямой реакцией, повышение концентрации витаминов В₁₂ и железа;

2) синдром холестаза – повышение активности ЩФ (ЩФ – энзим, синтезирующийся в желчных путях, кишечнике, почках, плаценте и костях. Содержание ЩФ может повышаться во время беременности и при некоторых заболеваниях костей), гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, повышение содержания β -липопротеинов, рост ГГТП (образуется в желчных путях аналогично ЩФ, может повышаться в сыворотке больных с заболеванием желчных путей. Тест ГГТП является исключительно чувствительным и подтверждает любое заболевание печени. Повышение ГГТП может вызываться многими лекарствами, спиртом; ее содержание в сыворотке может повышаться у хронических алкоголиков и при отсутствии повреждений печени или воспаления);

3) синдром печеночно-клеточной недостаточности – снижение активности холинэстеразы, содержания протромбина, альбумина;

4) воспалительный синдром – вирусные поражения печени с персистенцией HBsAg и HBeAg в периферической крови характеризуются умеренным (в 2–2,5 раза) увеличением содержания IgA (50% случаев), IgM (69%), а также их легких цепей, ИК; АТ к HBsAg обнаруживают в 21% случаев; они обладают свойствами преципитинов и криоглобулинов; аутоантитела к субклеточным структурам и белкам сыворотки выявляют в 25,3% случаев; при HBsAg-серонегативных вирусных поражениях печени более выражено увеличение содержания в крови IgG, РФ, аутоантител к мембранам гепатоцитов, сократительному белку гладкой мускулатуры и микросомам.

Маркеры вирусного поражения печени:

ХГВ: HBsAg, anti-HBsAg, HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBcAg, HBV-DNA;

ХГС: anti-HCVAg, HCV-RNA;

ХГД: anti-HDVAg, HDV-DNA.

Для выявления репликации вируса – определение ДНК вируса методом ПЦР.

Основные типы аутоантител: ANA– антинуклеарные АТ; SMA– АТ к гладкомышечным клеткам; анти-LKM-3– АТ к микросомам печени и мочек; анти-LKM-1– АТ к цитохрому Р-450; анти-SLA– АТ к растворимым печеночным антигенам; анти-LP– АТ к печеночно-панкреатическим антигенам; анти-LM– АТ к антигенам плазматических мембран гепатоцитов; анти-АМА– антимитохондриальные АТ; АТ к сиалогликопротеиновым рецепторам (печеночному пектину).

Аутоиммунный («люпоидный») гепатит сопровождается значительным повышением содержания IgM и IgA и особенно IgG. При данной форме в крови часто и в высоком титре встречаются антинуклеарные, гладкомышечные аутоантитела к мембране гепатоцитов, РФ и ЦИК. Аутоантитела к субклеточным структурам и белкам сыворотки служат маркерами аутоиммунного процесса. Антитела, направленные против антигенов ядра, цитоплазмы и мембраны гепатоцитов, в невысоких титрах встречаются при самых различных заболеваниях печени. Антимитохондриальные АТ в сыворотке крови выявлены у 5–35% больных лекарственным и активным гепатитом.

Хронический неактивный гепатит – синдромы не выражены.

Активный гепатит – вне активности пробы могут быть мало измененными, но обычно выражены все синдромы, особенно воспалительный.

Холестатический гепатит – характерен синдром холестаза. Диагноз должен быть подтвержден данными гистологического исследования.

Морфологическая диагностика. Величайшие возможности прижизненного морфологического исследования в условиях заболеваний печени ограничены неспецифичностью большинства воспалительных реакций. Тем не менее, имеются характерные для конкретных форм гепатитов признаки, и мы постараемся их представить [31].

Достоверность гистологического заключения о вирусной природе хронического гепатита или цирроза печени значительно повышается при выявлении совокупности нескольких признаков (табл. 19).

Таблица 19. Компоненты гистологического индекса активности хронических гепатитов

Компоненты		Баллы
I. Перипортальные и мостовидные некрозы		
А	Отсутствуют	0
Б	Слабо выраженные ступенчатые некрозы	1
В	Умеренно выраженные ступенчатые некрозы, захватившие не менее 50% периметра большинства портальных трактов	3
Г	Выраженные ступенчатые некрозы, захватившие более 50% периметра большинства портальных трактов	4
Д	Умеренно выраженные ступенчатые некрозы в сочетании с мостовидными некрозами	5
Е	Выраженные ступенчатые некрозы в сочетании с мостовидными некрозами	6
Ж	Мультилобарные некрозы	10
II. Внутривольковые некрозы и дистрофии гепатоцитов		
А	Отсутствуют	0
Б	Слабо выраженные (ацидофильные тельца, баллонная дегенерация и/или рассыпанные фокусы некрозов в менее $\frac{1}{3}$ долек или узлов)	1
В	Умеренно выраженные, захватывающие $\frac{1}{3}$ – $\frac{2}{3}$ долек или узлов	3
Г	Выраженные, захватывающие более $\frac{2}{3}$ долек или узлов	4
III. Портальное воспаление		
А	Нет портального воспаления	0
Б	Слабовыраженное (единичные воспалительные клетки в менее $\frac{1}{3}$ портальных трактов)	1
В	Умеренно выраженное повышенное количество воспалительных клеток в $\frac{1}{3}$ – $\frac{2}{3}$ портальных трактов	3
Г	Выраженное (плотно заполненные воспалительными клетками более $\frac{2}{3}$ портальных трактов).	4
IV. Фиброз		
А	Нет фиброза	0
Б	Портальный фиброз	1
В	Порто-портальные септы	2
Г	Порто-центральные септы	3
Д	Цирроз	4

Для характеристики патологического процесса используют критерии степени активности и стадии гепатита.

Для выявления степени активности, наряду с биохимическими характеристиками (АЛТ, АСТ, ЛДГ, γ -глобулины, белковые осадочные пробы), рекомендуется также использовать полуколичественный анализ путем определения индекса гистологической активности (ИГА):

- хронический гепатит с минимальной активностью процесса (индекс гистологической активности по Knodell– 1–3);
- слабовыраженный хронический гепатит (индекс гистологической активности по Knodell– 4–8);
- умеренный хронический гепатит (индекс гистологической активности по Knodell– 9–12);

– тяжелый хронический гепатит (индекс гистологической активности по Knodell–13–18).

Определение индекса гистологической активности по Knodell предполагает оценку: выраженности перипортальных некрозов, включая мостовидные, в баллах от 0 до 10; выраженности внутридольковых фокальных некрозов и дистрофии гепатоцитов – от 0 до 4 баллов; воспалительной инфильтрации в портальных трактах – от 0 до 4 баллов.

Индекс активности процесса по Knodell также предполагает определение выраженности фиброза, но следует подчеркнуть, что этот показатель имеет отношение не к активности, а к стадии (хронизации) патологического процесса в печени.

Стадии хронического гепатита: 0. Фиброз отсутствует; 1. Слабый фиброз (портальный и перипортальный); 2. Умеренный (порто-портальные септы); 3. Тяжелый (порто-центральные септы); 4. Цирроз печени (по-видимому, целесообразно выделять активный и неактивный цирроз печени).

Для *гепатита В* характерны матовостекловидные гепатоциты, представленные крупными клетками с эксцентричным ядром и бледной слабоэозинфильной цитоплазмой, насыщенной гликогеном (маркер HBsAg). Выявляются «песочные ядра» гепатоцитов – просветленные, с наличием ободка хроматина по периферии и мелкогранулярными включениями, создающими впечатление «песка» (маркер HBeAg). Ацидофильная дистрофия гепатоцитов характеризуется повышенной эозинофилией цитоплазмы. Тельца Каунсилмена, представляющие собой округлые образования с эозинофильной цитоплазмой и остатками ядра, располагаются между печеночными балками или в просвете синусоидов, как исход коагуляционного некроза ацидофильносморщенных гепатоцитов. Лимфоциты, непосредственно контактирующие с гепатоцитами, имеют вокруг цитоплазмы узкий светлый ободок, свидетельствующий об их цитотоксической активности. В паренхиме и/или в портальных трактах имеются клеточные инфильтраты различной плотности. Гидропическая дистрофия завершается цитолизом и некрозами гепатоцитов (моноцеллюлярными, мелко- и крупноочаговыми). Крупноочаговые некрозы носят наименование ступенчатых, мостовидных и мультилобулярных.

Гепатиты С часто проявляются аналогичными морфологическими изменениями печени, но могут отличаться от гепатитов *В* признаками, такими как: сочетание жировой и гидропической дистрофии; лимфоидные фолликулы, располагающиеся в портальных трактах или интралобулярно; наличие лимфоцитов в синусоидах в виде «цепочек»; поражение желчных протоков и их пролиферация.

Алкогольное поражение печени. Наиболее характерные признаки: накопление алкогольного гиалина в дистрофичных гепатоцитах, что является следствием извращения синтеза белка гепатоцитами на фоне жировой дистрофии и накопления в паренхиме триглицеридов. Алкогольный гиалин представлен разнообразной величины и формы эозинофильными массами в цитоплазме гепатоцитов; цитоплазма гепатоцитов, как правило, значительно увеличена в объеме и находит-

ся, по сути, в преднекротическом состоянии; тельца Маллори образуются после моноцеллюлярных некрозов таких гепатоцитов, а алкогольный гиалин располагается внеклеточно; жировая дистрофия, которая может быть мелко- и среднекапельной, вплоть до образования жировых кист, что характеризует стеатоз печени; инфильтрация паренхимы и портальных трактов полиморфноядерными гранулоцитами, особенно вокруг телец Маллори; инфильтрация лимфоцитами и макрофагами с цитотоксическими признаками, мелко- и крупноочаговые некрозы паренхимы, соединительнотканые септы с формированием ложных долек.

4.2.2.1. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Диета. Необходимо довести суточное количество вводимого белка до 2 г/кг массы тела. При портосистемной энцефалопатии количество вводимого белка минимизируется. Рационально введение 50% животных и 50% растительных белков. Углеводы – до 4–6 г/кг массы тела. Рекомендуется применение риса, овсянки, манной крупы, хлеба, сахара и меньше продуктов, содержащих клетчатку. Жиры вводят в количестве до 1,5 г/кг массы тела. Необходимо полноценное витаминное питание.

Лекарственная терапия. При лечении неактивного гепатита можно обойтись назначением витаминов и гепатопротекторов. Витамины лучше давать энтерально, но возможно и проведение курсов парентерального введения. Суточные дозы: витамин B_2 – 5–15 мг, витамин B_6 – 50–120 мг, фолиевая кислота – 15–20 мг, витамин B_{12} – 200 мкг. Эту смесь, естественно, рекомендуется вводить не в одном шприце, через день.

Гепатопротекторы. Популярен препарат эссенциале, который вводят парентерально или принимают per os. Это мембранопротектор, действующим началом которого являются эссенциальные ФЛ, представленные холинофосфатидами, ненасыщенными жирными кислотами. Препарат улучшает функциональное состояние гепатоцитов, уплотняет патологически порозные мембраны клеток и их органеллы. Выпускается в ампулах по 5 мл (250 мг активного вещества) и по 10 мл (1000 мг), в капсулах для перорального употребления по 175 и 300 мг. Эссенциале можно назначать и при персистирующем гепатите, и даже при печеночной недостаточности. Продолжительность приема – не менее 2 мес.

Силимарин (легалон, карсил), гепатопротектор, улучшает обменные процессы, также показан на всех (многих) этапах развития патологического процесса в печени. Используется в виде таблеток (драже) по 35 или 70 мг. Можно принимать и в растворе по $1/2$ чайной ложки 3 раза в день. Очень близок к ним по механизму действия отечественный препарат силибор, растительного происхождения. Таблетки по 40 мг принимают трижды в день в течение 3–6 мес.

К гепатопротекторам принадлежит также катерген (цианиданол-3), относящийся к антиоксидантам. Он ингибирует перекисное окисление липидов, связывает свободные радикалы, нормализует функцию лизосом гепатоцитов, уменьшает явления кишечной интоксикации.

Особого внимания заслуживает группа безбелковых печеночных гидролизатов (сирепар, прогепар, рипазон). Препараты вводят в/м. Они способствуют регенерации паренхимы печени, предупреждают жировую инфильтрацию, обладают детоксицирующим действием, устраняют гипоксию печени, однако их не рекомендуют применять при активном процессе. После проверки чувствительности больного к препарату его вводят в/м по 5 мл/сут (постепенно повышая дозу от 2 до 5 мл) в течение 3 нед.

При холестазах целесообразно назначение липоевой кислоты, холестирамина и пр.

При алкогольном гепатите больным категорически запрещается алкоголь, рекомендуется покой (лучше – постельный режим), лицам физического труда – резкое уменьшение нагрузок, сбалансированная диета, богатая витаминами.

Лечение активного гепатита невирусного происхождения. При наличии выраженной воспалительной реакции рекомендуется терапия из комбинации цитостатика имурана (азатиоприна) и преднизолона. Имуран ежедневно назначают по 150 мг. Через 5 нед еще 5-недельное назначение 100 мг ежедневно, затем переход на суточную дозу 50 мг до 1 года. Последнюю дозу можно назначать не ежедневно, а через день и даже через два дня, соответственно повышая дозу одномоментного приема. Параллельно с имураном больным назначают преднизолон. Преднизолон используется не столько как иммунорегулятор, сколько как протектор, прежде всего в связи с серьезной цитостатической терапией. Рекомендуют в первую неделю 30 мг преднизолона в сутки, во вторую неделю 20 мг/сут, следующие 2 нед 15 мг/сут и затем до 1 года по 10 мг/сут. Положительный эффект от назначения этой схемы достигается у 50–70% больных.

Лечение активного гепатита вирусного происхождения. Сегодня главным направлением терапии является непосредственное воздействие на вирус. Одновременно при этом реализуется антифибротический и иммуномодулирующий эффект. Всеми этими тремя качествами обладают ИФН. ИФН – это семейство неспецифических регуляторных белков, которые задерживают репликацию некоторых вирусов. В организме ИФН синтезируются лимфоцитами, фибробластами и другими клетками. Установлено, что их концентрация (в частности, ИФН α) в крови у больных с ХАГ снижена. В настоящее время существуют три основных коммерческих препарата ИФН α . Очищенный нативный ИФН α (ИФН α -Ins, Велферон) получают из лимфобластоидных клеток человека, подвергавшихся действию вируса Сендай. Он представляет собой смесь различных подтипов ИФН α . Два других препарата – ИФН α -2b (Интерон-А) и ИФН α -2a (Роферон-А) – получают рекомбинантным методом. Все три препарата применяют только парентерально. На длительное время ИФН α обычно назначают подкожно. Сочетание солей цинка с интерфероном значительно потенцирует действие последнего.

При хроническом вирусном гепатите В (вирус в фазе репликации) рекомендуется использование интерферона- α и ламивудина. α -Интерферон (интерон-А, велферон, роферон и др.) вводится в/м 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес.

Ламивудин – это орально вводимый аналог нуклеозида, который оказывается высокоэффективным в подавлении размножения вируса HBV. Годичный курс монотерапии ламивудином дает конверсию HBeAg в сыворотке приблизительно у 28% больных, однако противовирусный ответ продолжает существовать у 85% больных. Ламивудин очень хорошо переносится организмом, считается безопасным и положительно влияет на работоспособность печени у больных с декомпенсированным циррозом или рецидивирующим гепатитом В после пересадки печени. Главной проблемой лечения ламивудином является появление стойких к этому препарату мутантов вируса HBV.

Базисная терапия: в/в капельно гемодез 200–300 мл в течение 3 дней, внутрь лактулозу 30–40 мл в сутки в течение месяца.

Дозы и схемы лечения зависят от активности процесса, уровня сывороточной ДНК HBV, препарата и многих других факторов. При отсутствии эффекта после перерыва можно продолжить лечение α -интерфероном в вышеуказанных дозах после предварительного лечения преднизолоном в течение 4 нед (30–40 мг/сут).

Шагом вперед в разработке лечебных подходов к хроническому гепатиту В явилось определение дифференцированной тактики терапии при инфицировании «диким» и мутантным по rгесогe-области генома вирусами. Установлено, что в первом случае наиболее эффективен курс лечения α -интерфероном, в то время как во втором – длительное (в течение как минимум 1 года) назначение ламивудина.

Специфический противовирусный препарат – видарабин (8-аденинарабинозид) обладает способностью длительно ингибировать репликацию вируса, что отчетливо проявляется снижением содержания в сыворотке крови ДНК вируса гепатита В. Видарабин в дозе 7,5–15 мг/(кг·сут) при первом 3-недельном курсе лишь транзиторно тормозит репликацию вируса В, но повторный курс дает стойкий эффект со снижением активности ДНК-полимеразы у 73% и исчезновение антигена HBe у 40% больных.

Принципиально новым подходом к лечению хронического гепатита В явилась разработка лечебных вакцин. Различают три вида вакцин:

- 1) рекомбинантные – содержат pre-S, pre-S, pre-S2 протеины HBV (аналогичны профилактическим вакцинам);
- 2) Т-клеточные – липопептид, содержащий эпитоп HBcorAg (мишень цитотоксических Т-лимфоцитов);
- 3) ДНК-вакцины – плазмидная ДНК, кодирующая антигены HBV.

Эффективность первых двух видов вакцин уже показана в клинических исследованиях. Эффект связывают со снижением исходной вирусной нагрузки (комбинация с противовирусными препаратами) и с дополнительной иммуностимуляцией благодаря комбинации с γ -интерфероном и интерлейкином-12.

Хронический вирусный гепатит С:

1) в случаях наличия в сыворотке крови анти-HCV и РНК-HCV назначают в/м α -интерферон (интрон-А, велферон, роферон и др.) по 3 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 2 мес, далее в зависимости от эффективности терапии:

при нормализации или снижении уровня аминотрансфераз продолжить введение интерферона в первоначальной или более высокой дозе еще в течение 6 мес.; при отсутствии положительной динамики введение α -интерферона прекратить. Возможно комбинированное применение α -интерферона (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю) и эссенциале (по 6 капсул в день) в течение 6 мес; терапию продолжить приемом эссенциале 6 капсул в день в течение последующих 6 месяцев;

2) базисная терапия: в/в капельно гемодез 200–300 мл в течение 3 дней, внутрь лактулозу 30–40 мл в сутки в течение месяца.

Сегодня имеется новый потенциально эффективный препарат для пероральной терапии ХГ С – рибавирин (ребетол) – циклический нуклеозид, аналог гуанозина, с широким спектром активности против РНК- и ДНК-вирусов. Прием его *per os* ежедневно в дозе 1000–1200 мг (5–6 капсул) за два приема на протяжении 6 мес показал хорошие результаты. Его необходимо сочетать с ИФН α . Рекомендована схема лечения (для больных с массой тела более 75 кг): Интрон-А 3–5 млн МЕ 3 раза в неделю в/м + рибавирин 1200 мг/сут – до 10–12 мес (рекомендации Интернациональной Конференции по гепатиту С, Париж 26–28 февраля 1999 г.).

В последние годы в клиническую практику внедрен пегинтерферон – α -интерферон, фиксированный на матрице из полиэтиленгликоля. Помимо удобства применения (препарат вводится один раз в неделю), комбинация пегинтерферона с рибавирином ведет к элиминации HCV у 55–60% больных по сравнению с 30–35% при использовании стандартных комбинаций.

Предложены схемы тройной терапии хронического гепатита С, в которых наряду с α -интерфероном и рибавирином используются препараты амантадиновой группы – амантадин, ремантадин и др.

Хронический вирусный гепатит D (при наличии в сыворотке крови HbsAg и/или HbsAT и РНК HDV):

В фирме Boehringer Ingelheim разработано новое лекарство (фермент), который мешает вирусу С свободно размножаться. Испытания, проведенные на восьми добровольцах, показали, что в течение 48 часов после приема нового препарата, названного BILN 2061, концентрация вируса в крови испытуемых упала в 100–1000 раз без каких-либо заметных побочных эффектов. Впереди у лекарства еще многочисленные клинические испытания, однако, потенциал нового препарата налицо. (Источник: <http://www.compulenta.ru/2003/11/3/42997>).

1) в/м α -интерферон (интрон-А, велферон, роферон и др.) по 5 млн МЕ 3 раза в неделю, при отсутствии эффекта доза увеличивается до 10 млн МЕ 3 раза в неделю продолжительностью до 12 мес;

2) базисная терапия: в/в капельно гемодез 200–300 мл в течение 3 дней; внутрь лактулозу 30–40 мл в сутки в течение месяца.

И все же, судя по данным литературы самых последних лет, сохраняется актуальность самостоятельной терапии преднизолоном. Преднизолон рекомендуется для предварительного 4–8-недельного курса в дозе 40 мг/сут (ме-

типред – 60 мг/сут) с последующим быстрым снижением дозы до поддерживающей. Затем проводят курс лечения ИФН α (по описанной схеме) или видарабином в суточной дозе от 10 до 15 мг/кг парентерально на протяжении 25–28 дней.

Применяется вакциноterapia. Вакцина 2-го поколения – Engerix-B. Создаются вакцины 3-го и 4-го поколения.

Лечение аутоиммунного гепатита. Основная цель лечения обострения аутоиммунного гепатита заключается в попытке разорвать «порочный круг»: образование аутоантигена из пораженных гепатоцитов и аутоАТ. Этот процесс сопровождается дальнейшим усилением отрицательного воздействия на печень, увеличением образования аутоантигена и т.д. Методом выбора является терапия ГКС и иммунодепрессантами. Рекомендуется преднизолон 30 мг в сутки в течение месяца, далее ежемесячно суточную дозу уменьшают на 5 мг до уровня поддерживающей дозы (10 мг в сутки), которая остается на несколько лет. Лечение азатиоприном – первоначально 50 мг в сутки, поддерживающая доза (в течение нескольких лет) 25 мг в сутки. В схему включены полиферментные препараты поджелудочной железы – креон или панцитрат по 1 капсуле перед едой 3 раза в день в течение 2 нед ежеквартально.

Другие виды терапии назначаются с учетом вариантов течения болезни.

Требования к результатам лечения – обеспечить ремиссию болезни. Первичная ремиссия – нормализация АсАТ и АлАТ в ходе лечения, подтвержденная повторными исследованиями с интервалом в 1 мес. Стабильная ремиссия – нормальный уровень АсАТ и АлАТ удерживается в течение 6 мес после лечения. Длительная ремиссия – нормальный уровень АсАТ и АлАТ удерживается в течение 2 лет после лечения. Отсутствие ремиссии – случаи, при которых положительная динамика в отношении АсАТ и АлАТ отсутствует в ходе 3-месячного лечения. Рецидив – повторное повышение уровня АсАТ и АлАТ после наступления ремиссии.

Лечение алкогольного гепатита. Воздержание от приема алкоголя.

10-дневный курс интенсивной терапии:

а) в/в введение 300 мл 10% раствора глюкозы с добавлением в него 10–20 мл эссенциале (избегать при признаках холестаза), или 10 мл гептрала (особенно при холестазе), или 10 мл хофитола (при гиперазотемии); 4 мл 5% раствора пиридоксина или пиридоксальфосфата; 4 мл 5% раствора тиамина (или 100–200 мг кокарбоксилазы); 5 мл 20% раствора пирацетама (ноотропила) – 5 дней;

б) в/в гемодез 200 мл (или гемодез-Н, или глюконеодез). Три вливания на курс;

в) витамин В₁₂ (цианокобаламин, оксикобаламин) 1000 мкг в/м ежедневно в течение 6 дней;

г) панцитрат или креон внутрь (капсулы) или другой ферментный препарат с едой;

д) фолиевая кислота 5 мг в сутки и аскорбиновая кислота 500 мг в сутки внутрь.

2-месячный курс (проводится после окончания курса интенсивной терапии) включает: эссенциале 2 капсулы 3 раза в день после еды или хофитол 1 табл. 3 раза в день, или гептрал 400 мг 2 раза в день; панцитрат или креон 1 капсула 3 раза в день с едой; пикамилон (2 таблетки 3 раза в день).

4.3. ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени – патологоанатомическое понятие изменений в печени, характеризующееся наличием рубцовой ткани и узлов регенерации, а также нарушением нормальной архитектоники органа. Цирроз занимает первое место среди причин смерти от болезней органов пищеварения (исключая опухоли).

Узловая трансформация паренхимы отличает цирроз от гепатита. В зависимости от того, по какому пути цирроз прогрессирует, говорят о портальном и постнекротическом циррозе. Выделяется еще один вариант цирроза – билиарный.

По МКБ-10: K74 – Фиброз и цирроз печени; K74.5 – Первичный билиарный цирроз печени неуточненный; K76.5 – Портальная гипертензия (с осложнениями); K72 – Хроническая печеночная недостаточность.

4.3.1. ПОРТАЛЬНЫЙ И ПОСТНЕКРОТИЧЕСКИЙ ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени – диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и перестройкой нормальной архитектоники печени, приводящий к образованию структурно аномальных узлов.

Этиология. Вирусные гепатиты В, С, D, хронический алкоголизм, аутоиммунные гепатиты, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, различные состояния, связанные с недостаточностью α_1 -антитрипсина; паразитарные заболевания (шистозоматоз) внутри- и внепеченочных желчных путей, обструкция венозного оттока при болезни и синдроме Бадда-Киари и правожелудочковой СН. В случае невыясненной этиологии говорят о криптогенных циррозах.

Патогенез близок к механизму развития ХГ. Цирроз определяется возникающим механизмом самопрогрессирования – образующейся рубцовой тканью, нарушением нормальной регенерации гепатоцитов с образованием узлов, появлением новых сосудистых анастомозов между воротной веной, почечной артерией и печеночной веной, приводящих к сдавлению и к ишемии участков здоровой ткани, вплоть до ишемического некроза ее. Возникает своеобразная «цепная реакция»: некроз – регенерация – перестройка сосудистого русла – ишемия паренхимы, некроз, портальная гипертензия и т.д. Массивность некро-

за и темпы формирования цирроза печени обуславливают развитие крупно- или мелкоузлового цирроза.

Морфологические изменения. Портальный (мелкоузловой) цирроз – это цирротически трансформированная печень, в которой почти все узлы имеют диаметр менее 3 мм. Поражительным свойством узлов является постоянство их размера. Мелкие узлы редко содержат порталные тракты, но обычно структура их уже аномальна.

Постнекротический (крупноузловой) цирроз. При этой форме диаметр многих узлов составляет более 3 мм, однако эта величина может значительно варьировать, и размер некоторых узлов достигает нескольких сантиметров. В них могут содержаться порталные структуры и эфферентные вены, но их расположение относительно друг друга аномально. Между крупными узлами могут быть тонкие, иногда неполные перегородки, которые связывают участки порталного тракта. Эту форму называют «неполной септальной» или «постгепатитной». Иногда изменения ткани более выражены, выглядят как рубцы, четко различимы крупные узлы, окруженные широкой фиброзной перегородкой. Эта форма – результат некроза («следствие коллапса» или «постнекротическая»). При ней число мелких и крупных узлов примерно одинаково.

Печень при портальном циррозе часто имеет нормальные размеры или увеличена, особенно при ожирении. Размер печени при постнекротическом циррозе может быть нормальным, но часто бывает уменьшенным, особенно при наличии грубых рубцов.

Клинические проявления. Выделяют несколько синдромов. *Болевой синдром* связан с дискинезией желчных путей или с некротическими изменениями в печени (особенно подкапсульными). *Синдром желтухи* обусловлен либо механическим нарушением оттока желчи вследствие внутрипеченочного холестаза, либо некротическими изменениями и всасыванием связанного билирубина в кровь. Характерны синдром *гепатомегалии*; *синдром порталной гипертензии* (см. выше). Последний проявляется варикозным расширением вен в пищеводе, прямой кишке и на передней брюшной стенке; асцитом и спленомегалией. Спленомегалия может сопровождаться гиперспленизмом, проявляющимся лейкопенией, тромбоцитопенией и в тяжелых случаях – анемией. *«Гепатопанкреатический синдром»* – снижение функции поджелудочной железы, приводящее к нарушению нормального пищеварения. Изменения в ССС – гипотензия и тахикардия.

Лабораторные данные характеризуют активность процесса и функциональное состояние печени, как и при других ее заболеваниях, однако у больных циррозом печени они бывают малоинформативными.

Для цирроза печени характерны необратимый характер течения процесса, уплотнение печени, а также неровность ее поверхности.

При вирусном циррозе возможно на протяжении ряда лет латентное течение. Обострения не столь острые, более значительны спленомегалия и дис-

протеинемия. Не исключено фулминантное (молниеносное) течение с тяжелой паренхиматозной желтухой.

Холестатический вариант цирроза с высокой активностью ферментов характеризуется неуклонным прогрессирующим, невозможностью обратного развития. Такие циррозы плохо поддаются лекарственной терапии. Цирроз печени как исход аутоиммунного (люпоидного) гепатита чаще наблюдается у молодых женщин. Интересен факт обнаружения у таких больных генотипов HLA-B5 и HLA-BW54, высокая активность цитолитических ферментов, выраженные некротические изменения в ткани печени, часта паренхиматозная желтуха. Такие формы цирроза почти не дают ремиссии, отчетливы и значительны системные проявления.

У 50% больных алкогольным циррозом самочувствие в течение долгого времени остается хорошим. На определенном этапе развиваются все проявления алкогольной болезни – от локально печеночных до поражения ЖКТ, нервной системы. Заслуживают особого внимания поздние клинические симптомы поражения печени: телеангиоэктазии, пальмарная эритема (покраснение выпуклой части ладони), побледнение ногтей, развитие «барабанных палочек», проявления геморрагического диатеза.

Характерен внешний вид больного: цвет кожи всегда грязно-серый, темный. Возможны разнообразные эндокринные расстройства.

Диагностика. Гепатомегалия при отсутствии декомпенсации сердечной деятельности и очевидных других заболеваний предполагает хронический гепатит, а при увеличенной, да еще и плотной печени – цирроз. Если же в таком случае имеются признаки портальной гипертензии (асцит, варикоз вен), то диагноз цирроза может быть установлен окончательно. Нужно иметь в виду, что причиной увеличения печени могут быть цирроз-рак и метастазы рака, но частота этих поражений не столь велика. Другими признаками цирроза являются потеря аппетита, появление желтухи, зуда (вызванного поступлением желчных кислот в кожу), общая слабость, покраснение ладоней, телеангиоэктазии, гипертрофия околоушной железы, гинекомастия или фиброз сухожилий ладоней. При выявлении увеличенной печени необходимо провести тщательное биохимическое исследование: белково-осадочные пробы, активность аминотрансфераз, ЛДГ и ЩФ, УЗИ и радионуклидное сканирование печени. При активно текущем воспалительном процессе у больных циррозом печени повышено содержание в крови печеночных энзимов (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, билирубина, γ -глобулинов; снижены содержание альбумина, активность холинэстеразы, факторов коагуляции (протромбиновое время). Нарушен нормальный метаболизм триглицеридов, холестерина и сахара. Цирроз может приводить к инсулинорезистентности и СД.

Печеночно-клеточная функция при циррозе оценивается по критериям Чайлд-Пью. Показатели группы А соответствуют компенсированному циррозу, В – субкомпенсированному, С – декомпенсированному (см. табл. 20).

Табл. 20

Классификация печеночно-клеточной функции при циррозе печени

Показатель	Группа по Чайлд-Пью		
	А	В	С
Уровень билирубина сыворотки крови, мг%	Ниже 2	2–3	Выше 3
Уровень альбумина сыворотки крови, г%	Выше 3,5	3–3,5	Ниже 3,5
Асцит	Нет	Легко поддается лечению	Плохо поддается лечению
Неврологические нарушения	Нет	Минимальные	Кома
Питание	Хорошее	Среднее	Снижение (истощение)

Характерны системность поражения, артралгии, лихорадка, сочетающиеся с отчетливым диспепсическим синдромом, что подтверждает мысль о заболевании печени. Очень важным в диагностике цирроза является учет факторов риска: острый вирусный гепатит в анамнезе, контакт с больными вирусным гепатитом; лица, подвергшиеся переливанию крови, оперативным вмешательствам, злоупотребляющие алкоголем, вирусоносители HBsAg.

Наиболее надежным способом установления степени активности остается морфологический. Морфологически активность определяется степенью деструкции печеночных клеток и воспалительной инфильтрацией, частичным некрозов краев перегородок, наличием ацидофильных телец, очаговых некрозов.

Течение и прогноз. Выживаемость при описанных формах цирроза – 16% за 3 года и 8% за 5 лет. Существенно сокращают период оставшейся жизни осложнения цирроза: так, после появления асцита, пищеводного кровотечения или желтухи 5-летняя выживаемость – не более 5%. Наличие и выраженность симптомов печеночной недостаточности более точно определяют прогноз. У 3–4 % больных циррозом ежегодно формируется печеночно-клеточная карцинома.

Осложнения циррозов печени: кровотечения из ЖКТ, сидероз, холестаз, риск инфицирования вирусами и бактериями.

Лечение. Лечение цирроза носит поддерживающий характер и подразумевает устранение повреждающего воздействия, усиленное питание (включая дополнительный прием витаминов) и борьбу с осложнениями, если они возникают. Из препаратов специфического действия, прием которых при циррозе способен снизить скорость фиброзного перерождения печени, с разной степенью успешности могут применяться ГКС (преднизолон, метипред, триамцинолон), снижающие уровни РНК, необходимой для синтеза коллагена, и обладающие противовоспалительным действием. D-Пеницилламин (купренил) препятствует образованию поперечных сшивок в молекуле коллагена. γ -Интерферон, кроме противовирусного действия, уменьшает продукцию коллагена. Применение иммунодепрессантов (азатиоприна) приносит некоторую пользу, особен-

но при поражениях печени, вызванных действием аутоиммунных механизмов повреждения клеток.

Согласно «Стандартам диагностики и лечения...» [46]:

Цирроз печени компенсированный (класс А по Чайлд-Пью– 5–6 баллов: билирубин < 2 мг%, альбумин > 3,5 г%, протромбиновый индекс 60–80, отсутствуют печеночная энцефалопатия и асцит).

Базисная терапия и устранение симптомов диспепсии – панкреатин (креон, панцитрат, мезим и другие аналоги) 3–4 раза в день перед едой по одной дозе, курс – 2–3 нед.

Цирроз печени субкомпенсированный (класс В по Чайлд-Пью – 7–9 баллов: билирубин 2–3 мг%, альбумин 2,8–3,4 г%, протромбиновый индекс 40–59, печеночная энцефалопатия I–II ст., асцит небольшой транзиторный).

Диета с ограничением белка (0,5 г/кг) и поваренной соли (менее 2,0 г/сут.).

Спиринолактон (верошпирон) внутрь 100 мг в день постоянно; фуросемид 40–80 мг в нед. постоянно и по показаниям; лактулоза (нормаза) 60 мл/сут (в среднем) постоянно и по показаниям; неомицин сульфат или ампициллин 0,5 г 4 раза в день. Курс 5 дней каждые 2 мес.

Цирроз печени декомпенсированный (класс С по Чайлд-Пью – более 9 баллов: билирубин > 3 мг%, альбумин 2,7 г% и менее, протромбиновый индекс 39 и менее, печеночная энцефалопатия III–IV ст., большой торпидный асцит).

Десятидневный курс интенсивной терапии: терапевтический парацентез с однократным выведением асцитической жидкости и одновременным в/в введением 10 г альбумина на 1,0 л удаленной асцитической жидкости и 150–200 мл полиглюкина; клизмы с сульфатом магния (15–20 г на 100 мл воды), если имеются запоры или данные о предшествующем пищеводно-желудочно-кишечном кровотечении; неомицин сульфат 1,0 г или ампициллин 1,0 г 4 раза в сутки (курс 5 дней); внутрь или через назо-гастральный зонд лактулозу 60 мл/сут (курс 10 дней); в/в капельное введение 500–1000 мл/сут гепастерила-А (курс– 5–7 инфузий).

Курс пролонгированной постоянной терапии: базисная терапия с устранением симптомов диспепсии (полиферментный препарат перед едой постоянно); спиринолактон (верошпирон) внутрь 100 мг в день постоянно, фуросемид 40–80 мг в нед.; постоянно внутрь лактулозу (нормаза) 60 мл/сут (в среднем), постоянно неомицин сульфат или ампициллин 0,5 г 4 раза в день. Курс 5 дней каждые 2 месяца.

Базисная терапия, включая диету, режим и лекарства, предписывается пожизненно, а интенсивная терапия – на период декомпенсации, и, в связи с осложнениями, – симптоматическое лечение.

Кровотечение из варикозных вен пищевода останавливается эндоскопической склеротерапией или перевязкой резиновой лентой. Разрывы могут предотвращаться введением некоторых препаратов (например, β-адреноблокаторов).

Пересадка печени является особенно эффективным лечением поздней стадии цирроза.

Особенности лечения некоторых форм цирроза печени.

Цирроз печени, развившийся в исходе аутоиммунного гепатита: преднизолон 5–10 мг в сутки – постоянная поддерживающая доза; азатиоприн 25 мг в сутки (при отсутствии противопоказаний – гранулоцитопении и тромбоцитопении).

Цирроз печени, развившийся и прогрессирующий на фоне хронического активного вирусного гепатита В или С. В случае цирроза, развившегося из гепатита В, целесообразен прием ламивудина, даже в тяжелых случаях. Ламивудин (антиретровирусное средство, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) принимается внутрь в таблетках, покрытых оболочкой в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

При циррозах, развившихся из гепатита С, прием интерферона (или интерферон + рибавирин – см. «лечение гепатита») может приводить к снижению воспаления, фиброза и, возможно, к снижению риска развития гепатоклеточной карциномы. Новая форма пегинтерферона, находящаяся в настоящий момент в стадии изучения, при приеме в течение одной недели может стать полезной для лечения в будущем. Эти препараты не могут прописываться больным в поздней стадии цирроза по причине наличия у них побочных эффектов.

В случае алкогольных форм цирроза категорически запрещается прием спиртных напитков. Лечение аналогично таковому при алкогольном гепатите (см. «лечение алкогольного гепатита»).

4.3.2. БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Билиарный цирроз печени – хроническое заболевание, вызванное внутрипеченочным холестазом. Рассматривается 2 формы – первичный и вторичный билиарные циррозы, различающиеся по уровню холестаза и роли иммунных расстройств.

4.3.2.1. ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

ПБЦ – хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени, характеризующееся деструкцией внутрипеченочных желчных протоков, портальным воспалением и фиброзом, приводящее к развитию цирроза и печеночной недостаточности. Чаще болеют женщины в возрасте 40 лет.

Этиология окончательно не установлена. Есть основание говорить об индуцированной вирусом деструкции гепатоцитов и желчных протоков. Закономерна связь ПБЦ с избыточным накоплением меди, кальцинозом, феноменом Рейно, склеродактилией, телеангиэктазиями. Сухость слизистых оболочек, аутоиммунный тиреозит и почечный канальцевый ацидоз говорят о системном характере процесса.

Большое значение придается генетической предрасположенности и нарушению иммунных механизмов. В подтверждение фамильного (генетического) наследования приводятся данные о выявлении антимитохондриальных антител у 7% родственников больных (0,4% в популяции) ПБЦ.

Триггерными факторами иммунопатологической реакции могут служить вирусные (гепатотропные вирусы), бактериальные (энтеробактерии, хеликобактер) и другие антигены.

Патогенез. Формирование билиарных циррозов связано с внутripеченочным холестазом, обусловленным задержкой желчи в пределах желчных капилляров портальных трактов. Особенностью внутripеченочного холестаза, прежде всего его начальных этапов, является преимущественная задержка желчных кислот, а не билирубина. Накопление желчных кислот сопровождается гиперхолестеринемией и отложением меланина в коже.

Выраженная сенсбилизация лимфоидных клеток к нормальным компонентам тканей собственного организма и характерные нарушения клеточного и гуморального иммунитета позволили отнести ПБЦ к группе аутоиммунных заболеваний, проявляющихся выраженной гипер- γ -глобулинемией, значительным увеличением концентрации IgM, повышением уровня IgG, содержанием ЦИК.

Морфологические изменения. Характерно увеличение содержания желчного пигмента в гепатоцитах, главным образом у билиарного полюса, крупных гранул в желчных протоках и по мере прогрессирования заболевания появление желчных пробок. В гепатоцитах – скопление жира с развитием жировой дегенерации. Имеют место регенерация, фибропластические реакции, разрастание коллагена по портальным трактам, утолщение портальных трактов, их деформация, склероз.

Клинические проявления. Ведущим симптомом является желтуха, обнаруживаемая у 80% больных, которая может то нарастать, то уменьшаться. Цвет кожи при этом из разных оттенков желтого цвета становится грязновато-серым. Характерен выраженный диффузный кожный зуд. Печень, как правило, увеличена, причем значительно, селезенка также увеличена. По мере прогрессирования цирроза печень начинает уменьшаться.

Нарушение метаболизма кальция приводит к поражению отдельных трубчатых костей, позвоночника, болевым ощущениям по ходу костей.

Портальная гипертензия возникает довольно поздно. Особенностью портального блока при этом заболевании является его пресинусоидальный характер. При ПБЦ имеют место ассоциированные заболевания: РА у 4% больных, склеродермия, синдром Шегрена, обнаруживаемая у 75%, мембранозная нефропатия. Могут быть системные проявления: склеродактилия, дерматомиозит, аутоиммунный тиреоидит, гиперпаратиреоидия, барабанные палочки, периферическая полинейропатия, почечный канальцевый ацидоз и гипофункция ПЖ.

Прогрессирование ПБЦ зависит от степени холестаза. Отсутствует параллелизм между выраженностью клинических проявлений и быстротой прогрессирования цирроза. Тяжесть заболевания коррелирует с уровнем гипербилирубинемии и выраженностью портальной гипертензии. Средняя продолжительность жизни больных с момента диагностирования портальной гипертензии

составляет 5,5 лет. При медленно прогрессирующем ПБЦ могут развиваться гепатоцеллюлярная гепатома, рак печени.

Диагностика. Лабораторные данные. Выявляются характерные биохимические отклонения: значительное повышение активности ЩФ, ГГТП, умеренное (в 3–5 раз) повышение активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), различной степени выраженности повышение билирубина. У всех больных ПБЦ изменены показатели липидного спектра. На ранних стадиях ПБЦ обнаружено значительное повышение уровня общего холестерина, отмечена тенденция к увеличению фракций фосфолипидов, а также значительное повышение содержания ЛПВП и ЛПНП. В биоптатах больных ПБЦ на ранних стадиях общее количество фосфолипидов превышает нормальные величины в 1,5 раза, что связано с увеличением содержания лецитина в клеточных мембранах. При исследовании гуморального иммунитета у больных ПБЦ в подавляющем большинстве случаев характерно значительное повышение уровня IgM (содержание его достигает в среднем $6,27 \pm 0,66$ г/л). Диагностически значимым также является обнаружение антимитохондриальных АТ М2. При активном течении ПБЦ часто выявляются антинуклеарные АТ (АНА) – 26%, антигладкомышечные АТ (АГМА) – 21%. Нередко определяются антифосфолипидные антитела, а также антитела к ретикулину и эндомиозину. В клиническом анализе крови довольно часто отмечаются умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Используют чрескожную и эндоскопическую ретроградную холангиографию, выявляющую при ПБЦ обеднение рисунка и сужение желчных протоков, нарушение прохождения контрастирующего вещества.

Пункционная биопсия печени имеет большое значение в диагностике ПБЦ, особенно на бессимптомной и ранних стадиях заболевания. На стадии цирроза печени морфологические изменения становятся менее специфичными. При 1–2 стадии ПБЦ в биоптатах выявляют различную степень повреждения желчных канальцев. Наиболее ранними изменениями следует считать дистрофию клеток эпителия желчных протоков. Далее формируется картина деструктивного негнойного холангита, образование гранул. Прогрессирование ПБЦ в значительной мере обусловлено выраженностью разрушения внутрипеченочных желчных протоков. При стадиях 2–3 в биоптате обнаруживают пролиферацию дуктул, перидуктулярный фиброз, склероз с образованием слепых септ. Для 4-й стадии ПБЦ характерна картина выраженного мелкоузлового цирроза, наряду с признаками, присущими более ранним проявлениям болезни.

Лечение. Целью проводимой патогенетической терапии является замедление прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни больных ПБЦ и увеличение ее продолжительности. Длительный эффект различных лекарственных средств при ПБЦ пока не установлен.

Отдельную проблему представляет дефицит солей желчных кислот в просвете кишечника. Диетические рекомендации включают адекватный приём белка и поддержание необходимой калорийности пищи. При наличии стеатореи приём нейтральных жиров, которые плохо переносятся, недостаточно всасываются и ухудшают всасывание кальция, ограничивают до 40 г/сут. Дополни-

тельным источником жиров могут служить триглицериды со средней длиной цепи (ТСЦ) в виде эмульсии (например, молочного коктейля). ТСЦ перевариваются и всасываются в виде свободных жирных кислот даже при отсутствии жёлчных кислот в просвете кишечника. Значительное количество ТСЦ содержится в кокосовом масле для жарки и салатов. Необходим также дополнительный приём кальция.

Наиболее эффективным признано применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК – третичная желчная кислота, образующаяся в гепатоцитах, является гидрофильной и нетоксичной. УДХК подавляет секрецию токсичных желчных кислот в желчь, всасывание их в подвздошной кишке и тем самым способствует их выведению из организма (антихолестатическое действие); вследствие своей гидрофильности, УДХК улучшает текучесть фосфолипидного бислоя мембраны гепатоцитов, восстанавливает структуру клеток и защищает их от повреждений (цитопротективное действие); снижает синтез иммунокомпетентного IgM (в меньшей степени IgG и IgA), на гепатоцитах и холангиоцитах уменьшается экспрессия антигенов гистосовместимости, что в свою очередь предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, а также уменьшает продукцию аутоантител и способствует снижению иммунопатологических реакций; подавляет синтез холестерина в печени, уменьшая его секрецию в желчь и всасывание в кишечнике. Применение УДХК в дозе 13–15 мг на 1 кг массы тела в течение 3 мес и более приводит на ранних стадиях заболевания к отчетливому клиническому улучшению и положительной динамике лабораторных параметров. Влияние данного препарата на гистологические изменения также благоприятно. Применение УДХК улучшает качество жизни больных ПБЦ, что выражается в первую очередь снижением интенсивности кожного зуда.

Для противодействия иммунным нарушениям используют цитостатики: аза-тиоприн, имуран (1 мг/кг·сут), хлорамбуцил (0,5–4 мг/кг·сут), циклоспорин А (10 мг/кг·сут). Рекомендуется длительный прием препаратов – 2–6 лет, эффект контролируют по результатам гепатобиопсии.

Назначение преднизолона в дозах 30–45 мг/сут рекомендуется многими, но эффективность его неубедительна. Исключение составляет сочетание ПБЦ с активным ХГ или «большими коллагенозами».

D-пеницилламин способствует элиминации избытка меди из печени и подавляет иммунные реакции. Дозы – по 150 мг 1–3 раза в неделю в течение 2–5 нед с возможным поддерживающим курсом.

Для борьбы с зудом используют: фенобарбитал (на ночь 80–120 мг); андрогенные стероиды (метилтестостерон – 10–15 мг/сут, метандростенолон); ультрафиолетовое облучение кожи по 9–12 мин в день; плазмаферез. Вводят парентерально жирорастворимые витамины: К – 10 мг п/к каждые 4 нед, D – 100000 ЕД в/м каждые 4 нед, А – 25000 ЕД внутрь ежедневно, препараты кальция до 1 г ежедневно.

Чаще других применяют холестирамин. При применении этой ионообменной смолы у больных с частичной билиарной обструкцией зуд исчезает через

4–5 сут. Предполагается, что холестирамин уменьшает зуд, связывая соли желчных кислот в просвете кишечника и удаляя их с калом, однако данный механизм действия является лишь предположительным, так как причина зуда при холестазах остается неясной. При приеме холестирамина в дозе 4 г (1 пакетик) до и после завтрака появление препарата в ДПК совпадает с сокращениями желчного пузыря. При необходимости возможно дальнейшее увеличение дозы (по 4 г перед обедом и ужином). Поддерживающая доза составляет обычно 12 г/сут. Препарат может вызывать тошноту и отвращение к нему. Применение препарата особенно эффективно для борьбы с зудом у больных с ПБЦ, ПСХ, атрезией и стриктурами желчных протоков. Отмечается снижение уровня желчных кислот и холестерина в сыворотке, уменьшение или исчезновение ксантом.

Холестирамин повышает содержание жира в кале даже у здоровых людей. Необходимо использовать препарат в минимальных эффективных дозах. Возможно развитие гипопротромбинемии вследствие ухудшения всасывания витамина К, что является показанием к его в/м введению. Холестирамин может связывать кальций, другие жирорастворимые витамины и лекарства, участвующие в энтерогепатической циркуляции, особенно дигитоксин. Холестирамин и другие препараты должны приниматься отдельно.

Антибиотик рифампицин способен повышать активность микросомальных ферментов печени, что может помочь в борьбе с зудом. Этот эффект объясняют нормализацией гидроксилирующей активности цитохрома Р-450. При нестерпимом зуде в последние годы стали длительно назначать урсодиол до 4 лет в дозе 13–15 мг/кг·сут. Одновременно снижается активность ЩФ и аминотрансфераз.

Согласно «Стандартам диагностики и лечения...» [46]: 1) урсодезоксихолевая кислота 750 мг в день постоянно; 2) холестирамин 4,0–12,0 г/сут с учетом выраженности кожного зуда.

Наиболее эффективным и перспективным способом лечения ПБЦ на поздних стадиях считается трансплантация печени, при которой выживаемость в течение 1 года составляет 60–70%.

4.3.2.2. «ВТОРИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ» (ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ)

Мы настолько сжились с этим заболеванием, что отказаться от него требует определенных усилий. В «главном» американском руководстве – прообразе «стандартов» Lawrence Tierney и Stephen McPhee «Current Medical Diagnosis and Treatment» 2002 года [77] – этого заболевания нет. В капитальнейшем труде Sh.Sherlock 1997 года также ВБЦ не упоминается.

Пора и нам перейти к современной номенклатуре и в дальнейшем будем говорить о **первичном склерозирующем холангите (ПСХ)**.

Этиология ПСХ неизвестна. Все участки билиарного дерева могут вовлекаться в хронический воспалительный процесс с развитием фиброза, приводящего к облитерации желчных путей и, в итоге, – к билиарному циррозу. Заболевание может ограничиваться внутри- или внепеченочными желчными протоками. Со временем междольковые, септальные и сегментарные желчные протоки замещаются фиброзными тяжами. Воспаление мельчайших протоков портальных трактов называют перихолангитом либо ПСХ мелких протоков. Почти у 70% больных ПСХ имеется сопутствующий НЯК; очень редко – регионарный илеит. ПСХ и НЯК в редких случаях могут быть семейными. Более чувствительны к ним лица с гаплотипами A1, B8, DR3, DR4 и DRW5 системы HLA. При гепатите у лиц с гаплотипом DR4 заболевание, по-видимому, прогрессирует быстрее.

Патогенез. Имеются признаки нарушения иммунной регуляции. Циркулирующие АТ к компонентам тканей не выявляются или выявляются в низком титре. По крайней мере в 2/3 случаев обнаруживаются перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические АТ. Вероятно, эти АТ не участвуют в формировании патологического процесса, а являются эпифеноменом. Кроме того, в сыворотке выявляются аутоантитела к перекрестно реагирующему пептиду, вырабатываемому эпителием толстой кишки и желчных путей. ПСХ может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе с тиреоидитом и СД I типа.

Имеет место развитие холестаза, перилобулярного фиброза и цирроза. Для более крупных желчных ходов характерна гипертензия. В портальных трактах, внутريدольковой строме формируется вторичный холангиогепатит. Для ПСХ характерно расширение извилистых желчных протоков, утолщение их стенок, периваскулярное воспаление. Значительное повышение давления в протоках приводит к развитию некротических изменений в печеночной клетке. При этом избыток билирубина оказывает тяжелое токсическое действие. При ПСХ некрозы более распространенные и тяжелые в сравнении с ПБЦ. Описываются желчные инфаркты печени.

При полной обтурации желчных протоков цирроз может не успеть сформироваться. Развивается ОПечН, приводящая больных к гибели. Поэтому обтурация, хотя и является условием возникновения цирроза, должна быть неполной. Существует определенный критический уровень повышения давления в желчных протоках и их блокады.

Морфологические изменения. Расширение желчных ходов (гидрогепатоз), периферический холестаз, скопление желчного пигмента в зоне субмассивного некроза гепатоцитов. Регенерация чаще умеренная, однако фиброз по времени возникновения и массивности опережает таковой при ПБЦ. Возможна картина бактериального воспаления.

Клинические проявления. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Заболевание обычно развивается в возрасте 25–45 лет, но возможно даже у детей 2 лет, обычно в сочетании с хроническим НЯК.

Чаще начало заболевания бессимптомное. Первым проявлением, особенно при скрининговом обследовании больных с НЯК, оказывается повышение активности ЩФ сыворотки. Тем не менее, ПСХ может выявляться холангиографически даже при нормальной активности ЩФ. Заболевание может дебютировать повышением активности сывороточных трансаминаз. Именно на основании этих признаков ПСХ может быть случайно выявлен у доноров при сдаче крови. Даже при бессимптомном течении заболевание может прогрессировать

сравнением цирроза печени и портальной гипертензии, обычно пресинусоидальной, без признаков холангита или холестаза. Такие больные могут много лет лечиться от «криптогенного» цирроза.

Обычно в начале ПСХ наблюдаются уменьшение массы тела, утомляемость, зуд, боль в правом верхнем квадранте живота, переходящая желтуха. Наличие этих симптомов свидетельствует о далеко зашедшем процессе. Лихорадка нехарактерна, если только вследствие операций на желчных путях или эндоскопического обследования не разовьется восходящий холангит. Тем не менее, иногда заболевание начинается с лихорадки, озноба, боли в правом верхнем квадранте живота, зуда и желтухи, напоминая острый бактериальный холангит. Посев крови редко дает положительные результаты, антибиотики неэффективны.

Осложнения, связанные с ПСХ: печеночные абсцессы, пилефлебиты. Портальная гипертензия возникает довольно поздно, поэтому кровотечения развиваются сравнительно редко.

Диагностика. Отличить ПСХ от ПБЦ позволяют результаты холангиографии и отсутствие антимитохондриальных АТ. Начало ПСХ может напоминать хронический гепатит, особенно у детей, или криптогенный цирроз. Ключом к диагнозу оказывается повышение активности ЩФ; диагноз верифицируют с помощью холангиографии.

При наличии в анамнезе операции на желчных путях или выявлении желчных камней следует исключать вторичный склерозирующий холангит, развивающийся вследствие послеоперационных стриктур желчных протоков или холедохолитиаза.

При исследовании сыворотки крови выявляются признаки холестаза с повышением активности ЩФ в 3 раза выше нормы. Уровень билирубина значительно колеблется и в редких случаях превышает 10 мг% (170 мкмоль/л). Как у всех больных с холестазом, увеличивается содержание меди в сыворотке крови и церулоплазмина, а также меди в печени. Уровни γ -глобулинов и IgM повышаются в 40–50% случаев.

В сыворотке могут выявляться низкие титры АТ к гладкой мускулатуре и антинуклеарных АТ, но антимитохондриальные АТ отсутствуют.

Иногда наблюдается эозинофилия.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) – метод выбора, хотя с успехом может быть использована чреспеченочная холангиография. Диагностическим критерием считается выявление участков неравномерного сужения и расширения (четкообразность) внутри и внепеченочных желчных путей.

Стриктуры имеют небольшую длину (0,5–2 см), вызывают перегиб протоков и чередуются с неизменёнными или слегка расширенными участками желчных протоков. По ходу общего желчного протока могут обнаруживаться выпячивания, напоминающие дивертикулы.

При холангиографии поражение может ограничиваться только внутриспеченочными, только внепеченочными протоками или даже только одним печеноч-

ным протоком. При поражении мелких протоков на холангиограммах изменения отсутствуют.

УЗИ выявляет утолщение стенок желчных протоков, при КТ – минимально расширенные участки на протяжении желчных протоков; аналогичная картина наблюдается при редко встречающейся диффузной холангиокарциноме.

При наличии в анамнезе операции на желчных путях или выявлении желчных камней следует исключать вторичный склерозирующий холангит, развивающийся вследствие послеоперационных стриктур желчных протоков или холедохолитиаза.

Морфологические изменения. При перфузионном исследовании желчных протоков печени, удаленной во время трансплантации, выявляют тубулярное и мешотчатое расширение внутripеченочных протоков, их трансформацию в фиброзные тяжи вплоть до полного исчезновения.

Гистологически портальные зоны инфильтрированы мелкими и крупными лимфоцитами, нейтрофилами, иногда макрофагами и эозинофилами. Вокруг междольковых желчных канальцев выявляют перидуктулярное воспаление, в некоторых случаях сопровождающееся десквамацией эпителия. Внутри долек может отмечаться воспалительная инфильтрация, клетки Купфера набухшие и выступают в просвет синусоидов. Холестаз заметен лишь при выраженной желтухе. Со временем в портальных трактах развивается фиброз, вызывающий образование вокруг мелких протоков пучков соединительной ткани в виде луковичной шелухи. Остатки желчных протоков удаётся выявить только в виде фиброзных колец. Портальные зоны приобретают звездчатый вид.

Гистологические изменения неспецифичны, но уменьшенное количество желчных протоков, пролиферация канальцев и значительные отложения меди наряду со ступенчатыми некрозами позволяет заподозрить ПСХ и служат основанием для проведения холангиграфии.

В общем желчном протоке возможны фиброз и воспаление, не имеющие диагностического значения.

Течение. Продолжительность жизни при ПСХ с момента постановки диагноза составила в среднем 11,9 года. При наблюдении за больными с бессимптомным течением заболевания в течение 6 лет выявлено его прогрессирование у 70% из них, у трети – с развитием печеночной недостаточности.

Хотя некоторые больные могут чувствовать себя удовлетворительно, у большинства прогрессируют холестатическая желтуха и поражение печени, наиболее ярко проявляющееся кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, печеночной недостаточностью и холангиокарциномой.

Прогноз при поражении внепеченочных желчных протоков хуже, чем при поражении только внутripеченочных.

Лечение. Специфического лечения ПСХ не существует. При желтухе рекомендуются мероприятия, проводимые при хроническом холестазах и зуде (см. «лечение ПБЦ»). Особенно важна заместительная терапия жирорастворимыми витаминами. Целесообразность систематической кортикостероидной терапии не доказана. Прием урсодезоксихолевой кислоты улучшает биохимичес-

кие показатели и уменьшает активность заболевания по данным биопсии печени.

Пероральная пульс-терапия метотрексатом или колхицином неэффективна. Учитывая вариабельность течения и длительные бессимптомные периоды, эффективность лечения клинически оценивать трудно. Холангит следует лечить антибиотиками широкого спектра действия.

Антигистаминные препараты используются только благодаря их седативному действию. Фенобарбитал может уменьшить зуд у больных, резистентных к другим видам лечения.

Зуд у больных с билиарной обструкцией исчезает или значительно уменьшается после наружного или внутреннего дренирования желчных путей.

Эндоскопическое лечение позволяет расширять стриктуры крупных протоков и удалять мелкие пигментные камни или сгустки желчи. Возможна установка стентов и назобилиарных катетеров. При этом показатели функции печени улучшаются, а результаты холангиографии вариабельны. Смертность невелика.

Оперативное лечение, например, резекция внепеченочных желчных протоков и их реконструкция с использованием чреспеченочных стентов, нежелательно из-за высокого риска развития холангита.

После трансплантации печени у взрослых 3-летняя выживаемость составила 85%. В желчных протоках пересаженной печени у больных с ПСХ стриктуры в ней развиваются чаще, чем у больных с другими заболеваниями после трансплантации. Причинами этого могут быть ишемия, реакция отторжения и инфекция в области анастомозов желчных путей. Возможны рецидивы заболевания пересаженной печени.

4.4. «РЕДКИЕ» СИНДРОМЫ И БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

4.4.1. ГЕМОХРОМАТОЗ

Гемохроматоз – наследственное по аутосомно-рецессивному типу заболевание. Связано с т.н. миссенс-мутациями (мутациями, вызывающими изменение смысла кодона и приводящими к остановке биосинтеза белка) C282Y/C282Y гена HFE, атипичного большого гена гистосовместимости класса I. Описана большая семья с аутосомно-доминантным гемохроматозом, не связанным с HFE и характеризующимся ранним накоплением железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Посредством анализа родословной было установлено, что заболевание локализуется в 2q32. Изменен ген, кодирующий ферропортин (SLC11A3) – протеин, осуществляющий трансмембранный экспорт железа. Показано, что феномен нагрузки железом при аутосомно-доминантном гемохроматозе связан с неконсервативной миссенс-мутацией в гене ферропортина.

Распространенность гемохроматоза составила у 0,34% среди женщин и 0,68% у мужчин. Распространенность мутации C282Y/C282Y составила также 0,68%.

Формирование заболевания обусловлено избыточным накоплением железа в организме, что характеризуется поражением печени, ПЖ, сердца, кожи, суставов и других

органов. Болезнь прогрессирует из-за токсичности гидроксильных радикалов железа, которые активно участвуют в перекисном окислении липидов, повреждают белки и даже ДНК.

В отличие от других генетических болезней, гемохроматоз может быть потенциально предотвратимым при своевременном выведении избытка железа из тканевых депо.

Этиология. Главенствующая роль генетических расстройств доказана. Верифицирован ген, регулирующий накопление железа в организме. Французские ученые обнаружили гормон, который управляет всасыванием железа в слизистой оболочке тонкого кишечника. Малая активность этого гормона и служит причиной гемохроматоза, обусловленного чрезмерным всасыванием железа клетками кишечника (сообщение в интернете, 2002).

Патогенез. В основе лежит расстройство регуляции механизмов всасывания железа, в результате чего происходит его избыточное накопление в органах, что, в свою очередь, приводит к их реактивному поражению. Допускается возможность нарушения всасывания железа с изменением синтеза трансферрина и транспорта железа, с генетически обусловленным изменением белковой молекулы и увеличением биосинтеза ферритина. Характерной реакцией на избыточное отложение железа является разрастание соединительной ткани, т.е. фиброз.

Клинические проявления. Основные клинические синдромы: портальный цирроз печени, пигментация кожи, СД II типа и гиперсидеремия. Отложение железа при этом имеет место не только в печени, но и в сердце, в ПЖ, в слюнных железах, в коре надпочечников, в почках, в легких и в слизистой оболочке ЖКТ. Отложение пигмента в значительной степени определяет внешние проявления заболевания. Наиболее демонстративно поражение кожи, у 25% больных это первый симптом болезни. Кожа бледно-серого цвета, позже она темнеет, приобретает бурый оттенок, становится сухой, лоснящейся. По мере прогрессирования заболевания цвет кожи в значительной мере изменяется и определяется отложением меланина в сочетании с гемосидерином. Складки кожи и ладони лишены пигментации. Второй, очень важный синдром – поражение печени. Печень уплотняется, увеличивается. В большинстве случаев вырисовывается клиническая картина цирроза. Селезенка увеличивается преимущественно при циррозах, особенно в случаях формирования портальной гипертензии.

Поражение ПЖ наблюдается у 80% больных. Поражается, главным образом, инкреторный аппарат – островки Лангерганса. Обычно развивающийся СД компенсируют инсулином, хотя возможны и инсулинорезистентные формы. В патогенезе СД при гемохроматозе важную роль играет сочетанное поражение гипофиза и надпочечников.

Поражение сердца возникает на более поздних этапах формирования гемохроматоза. У 15–17% больных развиваются вторичные дистрофические и склеротические изменения, что ведет к нарушению сократительной функции, дилатации и гипертрофии миокарда. Возможны расстройства ритма, на ЭКГ – снижение общего вольтажа, уменьшение и даже появление отрицательных зубцов Т.

Имеет место синдром гипогенитализма. Его частота у больных гемохроматозом достигает 50%. Он проявляется импотенцией, выпадением волос, атрофией яичек.

Осложнения. Нарушения ритма, расстройства сердечной деятельности, возможно развитие некоронарогенных ИМ, СН. Сравнительно редко развиваются диабетическая и печеночная комы. Больные обычно погибают от кровотечений из расширенных вен пищевода.

Диагностика. Мужчины болеют в 20 раз чаще женщин. Высокий уровень железа в крови в сочетании с характерной гиперпигментацией и названными клиническими признаками является критерием диагностики. Уровень железа в сыворотке повышается примерно до 220 мкг% при норме 125 мкг%. Трансферрин сыворотки насыщен приблизительно на 90%, в то время как в норме – только на 30%.

Ферритин – основной клеточный белок, накапливающий железо. В норме ферритин, выявляемый в сыворотке крови, содержит небольшое количество железа, и функция, которую он выполняет, неизвестна. Его концентрация пропорциональна запасам железа в организме. Нормальные значения исключают избыточное накопление железа. Этот показатель можно использовать для контроля за эффективностью лечения. При выраженном некрозе гепатоцитов уровень ферритина в сыворотке повышается за счет высвобождения его из клеток печени.

Может уменьшаться выделение 17-КС с мочой, но это нельзя назвать патогномичным симптомом. Наиболее достоверны гепатобиопсия с определением концентрации железа в печени, МРТ.

Возможно выявление ряда неспецифических изменений: атрофия кожи, картина портального цирроза печени, накопление железа в костном мозге (при стеральной пункции в мазке находят свободное железо). В редких случаях с преимущественным поражением сердца диагноз гемохроматоза поставить без биопсии миокарда очень трудно.

Визуализационные методы исследования. При однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (КТ) степень ослабления сигнала печенью коррелирует с уровнем ферритина в сыворотке, но этот метод исследования не позволяет выявить перегрузку печени железом в тех случаях, когда его содержание менее, чем в 5 раз превышает норму. Точность определения значительно увеличивается при КТ с использованием двух уровней энергии.

Железо, которое является естественным парамагнитным контрастным веществом, можно определять методом МРТ. При перегрузке железом значительно уменьшается время релаксации при исследовании в T₂-режиме. Хотя с помощью КТ и МРТ можно выявить значительную перегрузку железом, они, тем не менее, не позволяют точно определить его концентрацию в печени.

Морфологические изменения. Пункционная биопсия печени является лучшим методом подтверждения диагноза. Она также позволяет определить выраженность фиброза или цирроза печени и степень накопления железа. Количество железа в биоптате коррелирует с общим запасом железа в организме. В печени чаще всего обнаруживается морфологическая картина портального цирроза, на фоне которого в гепатоцитах выявляются крупные гранулы желтовато-коричневого пигмента. Часть гранул содержит гемосидерин.

Гранулы пигмента накапливаются также в клетках Купфера, в синусоидах. В соединительной ткани много макрофагов.

При плотной фиброзированной печени бывает трудно произвести пункционную биопсию, но если биоптат удастся получить, в нем можно выявить характерный пигментный цирроз.

Срезы печени окрашивают реактивом Перлса. Степень накопления железа оценивают визуально (от 0 до 4+) в зависимости от процента окрашенных паренхиматозных клеток (0–100%). Количество железа определяют также химическими методами. Если нет свежего препарата, можно исследовать ткань, залитую в парафиновый блок. Зная содержание железа (в микрограммах или микромолях на 1 г сухой массы), вычисляют печеночный индекс железа (содержание железа в микромолях на 1 г сухой массы, деленное на возраст года). У больных с гемохроматозом содержание железа в печени зависит от возраста. Показано, что печеночный индекс железа позволяет дифференцировать гемозигот (индекс выше 1,9) от гетерозигот (индекс ниже 1,5) и больных с алкогольным заболеванием печени.

Лечение. Рекомендуются диета с достаточным или даже с избыточным содержанием белка. Железо можно удалять с помощью кровопусканий; при этом из тканевых запасов удаляется 130 мг в сутки. Регенерация крови происходит чрезвычайно быстро, синтез гемоглобина ускоряется в 6–7 раз по сравнению с нормой. Необходимо удалять большие объемы крови, поскольку с 500 мл крови выводится только 250 мг железа, а в тканях содержится в 200 раз больше. В зависимости от исходных запасов требуется удалить от 7 до 45 г железа. Кровопускания по 500 мл производят 1 раз в неделю, а при согласии больного – 2 раза в неделю до тех пор, пока уровни железа и ферритина сыворотки, а также степень насыщения трансферрина железом не снизятся до нижней границы нормы. Средняя продолжительность жизни больных, которых лечили кровопусканиями, оказалась значительно больше, чем у больных, которым кровопускания не производили. Кровопускания способствуют улучшению самочувствия и увеличению массы тела. Уменьшаются пигментация и гепатоспленомегалия. Улучшаются биохимические показатели функции печени. У некоторых больных облегчается лечение СД. Течение артропатии не изменяется. Может уменьшиться выраженность СН.

Из лекарственных препаратов показан десферрал (десферроксамил) – в/м или в/в капельно ежедневно по 10 мл 10% раствора. Для удаления железа из организма могут быть также использованы плазмаферез и гемосорбция.

Скорость накопления железа колеблется от 1,4 до 4,8 мг/сут, поэтому после нормализации уровня железа для предотвращения его накопления необходимо каждые 3 мес производить кровопускание с удалением 500 мл крови (до Нг менее 0,5 и общей железосвязывающей способности сыворотки крови менее 50 ммоль/л). Диету с низким содержанием железа подобрать невозможно. Атрофию гонад можно лечить заместительным в/м введением препаратов тестостерона пролонгированного действия. Инъекции человеческого хо-

рионического гонадотропина позволяет увеличить объём яичек и количество спермы.

Для лечения СД, помимо диеты, при необходимости назначают инсулин. У некоторых больных СД не поддается коррекции.

Выживаемость после трансплантации печени при наследственном гемохроматозе ниже, чем при других заболеваниях (53% против 81% через 25 мес). Более низкая выживаемость связана с осложнением со стороны сердца и сепсисом, что подчеркивает значение ранней диагностики и лечения.

4.4.2. БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

(гепатолентикулярная дегенерация)

Болезнь Вильсона-Коновалова – цирроз накопления. В основе заболевания лежит нарушение обмена меди, связанное с врожденным дефектом.

Этиология и патогенез. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген болезни расположен на длинном плече хромосомы 13, он клонирован и изучен. Ген кодирует переносящую медь-АТФазу, с которой связывается 6 атомов меди. К настоящему времени выявлено более 25 различных мутаций гена. Мутации на каждой из хромосом различны, что затрудняет установление соответствия между фенотипом и генотипом. Существенно, что у гетерозиготных носителей заболевание не развивается.

Нормальная концентрация меди в плазме крови составляет 100–120 мкг%, причем 93% этого количества находится в виде церулоплазмينا и только 7% связано с сывороточными альбуминами. Медь в церулоплазмине связана прочно. Этот процесс осуществляется в печени. Церулоплазмин является β_2 -глобулином, и каждая его молекула содержит 8 атомов меди. Радиоизотопными методами установлено, что при гепатолентикулярной недостаточности нарушение связано с генетическим дефектом синтеза церулоплазмينا, из-за чего содержание его резко снижено. При этом медь не может быть стабильно связана и откладывается в тканях. В некоторых случаях содержание церулоплазмينا остается нормальным, но меняется его структура (изменяется отношение фракций). Особенно тропна медь при синдроме Вильсона-Коновалова к печени, ядрам мозга, почкам, эндокринным железам, роговице. При этом медь начинает действовать как токсический агент, вызывая типичные дегенеративные изменения в этих органах.

Клиническая картина характеризуется разнообразием, что обусловлено повреждающим действием меди на многие ткани. Преимущественное поражение того или иного органа зависит от возраста. У детей это в основном печень (печеночные формы). В дальнейшем начинают превалировать неврологическая симптоматика и нарушения психики (нейропсихические формы).

Если заболевание проявляется после 20 лет, то у больного обычно отмечается неврологическая симптоматика. Возможно сочетание симптомов обеих форм. У большинства больных в возрасте от 5 до 30 лет уже выражены клинические проявления заболевания и диагноз установлен.

Кольцо Кайзера-Флейшера представляет собой зеленовато-коричневое кольцо по периферии роговицы. Вначале оно появляется на верхнем полюсе. Для выявления кольца Кайзера-Флейшера больной, как правило, должен быть осмотрен окулистом с помощью щелевой лампы. Оно выявляется у больных, имеющих неврологические симптомы, и может отсутствовать у молодых больных с острым началом заболевания.

Течение. Различают острую и хроническую формы. Острая форма характерна для раннего возраста, развивается молниеносно и кончается летально, несмотря на лечение. Чаще встречается хроническая форма с медленным течением и постепенным развитием симптоматики. Раньше всего появляется экстрапирамидальная мышечная ригидность нижних конечностей (нарушение походки и устойчивости). Постепенно формируется картина паркинсонизма, затем изменяется психика (параноидальные реакции, истерия). Иногда на первый план выступает печеночная недостаточность: увеличение печени, картина напоминает цирроз или хронический активный гепатит.

Диагностика. Ведущим признаком является гипокупремия ниже 10 мкг%, уровень меди держится на нижней границе нормы, много меди выделяется с мочой – свыше 100 мкг/сут. Может быть положительная тимоловая проба. Важным симптомом является кольцо Кайзера-Флейшера. Уровни церулоплазмينا и меди в сыворотке обычно снижены.

КТ черепа, выполненная еще до появления неврологических симптомов, может выявить увеличение желудочков, а также другие изменения. МРТ обладает большей чувствительностью. Она может выявить расширение III желудочка, очаги поражения в таламусе, скорлупе и бледном шаре. Эти поражения обычно соответствуют клиническим проявлениям заболевания.

Генетические исследования (по Ш.Шерлок). Братья и сестры больного должны быть обследованы. О гомозиготности свидетельствуют гепатомегалия, спленомегалия, сосудистые звёздочки, небольшое повышение активности трансаминаз в сыворотке. Кольцо Кайзера-Флейшера выявляется не всегда. Уровень церулоплазмينا в сыворотке обычно снижен до 0,20 г/л и менее. Биопсия печени с определением содержания меди позволяет подтвердить диагноз.

Отличить гомозигот от гетерозигот легко, хотя иногда могут возникнуть трудности. В таких случаях проводят анализ гаплотипов больного и его братьев и сестёр. Гомозигот печат пеницилламином, даже если заболевание протекает бессимптомно. Гетерозиготам лечение не требуется. При наблюдении за 39 клинически здоровыми гомозиготами, получающими лечение, появления симптомов не отмечено, в то же время у нелеченых гомозигот развилась болезнь Вильсона и часть из них умерли.

Использование ДНК-маркеров позволяет с высокой точностью установить диагноз болезни Вильсона. Однако генетическое исследование имеет значительные ограничения, в числе которых высокая стоимость методики и значительная вариабельность мутаций гена болезни Вильсона. В настоящее время это исследование проводится у детей, чьи близкие родственники страдают заболеванием, и когда стандартные тесты не дают однозначного ответа, подтверждающего или отрицающего диагноз болезни Вильсона.

Патоморфология печени. Закономерно выявляется баллонная дистрофия, многоядерность гепатоцитов, скопления гликогена и гликогеновая вакуолизация ядер. Характерна жировая инфильтрация гепатоцитов. Клетки Кулфера обычно увеличены в размерах. У некоторых больных эти изменения особенно ярко выражены; выявляются тельца Мэллори, что напоминает морфологическую картину острого алкогольного гепатита. У части больных наблюдаются изменения в печени, свойственные ХГ. Гистологические изменения в печени при болезни Вильсона не являются диагностическими, однако выявление описанных выше изменений у молодых больных с циррозом печени позволяет заподозрить это заболевание.

Метод выявления меди окрашиванием рубеоновой кислотой или родамином ненадежен, поскольку медь распределяется неравномерно и в узлах регенерации отсутствует. Накопление меди обычно происходит в перипортальных гепатоцитах и сопровождается появлением атипичных отложений липофусцина. Возможно определение содержания меди в печени. Нормальное содержание меди в ткани печени 15–55 мкг на 1 г сухого вещества ткани печени. У пациентов с болезнью Вильсона эти значения увеличены и колеблются от 250 до 3000 мкг/г.

Электронная микроскопия. Даже при бессимптомном течении заболевания выявляют аутофагические вакуоли и крупные измененные митохондрии. Жировая инфильтрация может быть связана с повреждением митохондрий. Можно видеть инфильтрацию межклеточного пространства волокнами коллагена, а также светлые и темные клетки печени.

Дифференциальную диагностику проводят с острым и хроническим гепатитом, при котором уровень церулоплазмينا может быть снижен из-за нарушения его синтеза в печени. Недоедание также способствует снижению уровня церулоплазмينا. При приеме эстрогенов, пероральных контрацептивов, при обструкции желчных путей, при беременности уровень церулоплазмينا может повышаться. Суточная экскреция меди при болезни Вильсона повышена. Во избежание искажения результатов анализа рекомендуется собирать мочу в специальные бутылки с широким горлом с пакетами-вкладышами одноразового пользования, не содержащими медь. При наличии противопоказаний к биопсии печени при нормальном уровне церулоплазмينا в сыворотке заболевание можно диагностировать по степени включения в церулоплазмин перорально принимаемой радиоактивной меди.

Лечение. Требуется диета с исключением продуктов, содержащих большее количество меди (шоколад, какао, горох, печень, ржаной хлеб).

Лекарственная терапия проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза или обнаружения гомозиготного носительства дефектного гена и является залогом увеличения выживаемости. Необоснованное прекращение лечения может привести к необратимым изменениям и летальному исходу.

Препарат выбора – D-пеницилламин. До сих пор он остается средством выбора и «золотым стандартом» в лечении болезни Вильсона. Механизмы действия D-пеницилламина: образование хелатных комплексов с медью, которые выделяются с мочой, и перевод внутриклеточной меди в неактивное состояние.

Препарат рекомендуется принимать натощак (за 30 мин до еды), так как пища уменьшает его абсорбцию. Учитывая, что D-пеницилламин дает антипиридоксиновый эффект, к терапии необходимо добавлять пиридоксин в дозе 25 мг/л внутрь.

Схема лечения: первый этап – начальная фаза лечения. Начальная доза D-пеницилламина составляет 250–500 мг/сут, ее делят на 4 приема. Затем дозу постепенно увеличивают до 1–2 г/сут (каждые 7 дней на 250 мг), пока экскреция меди с мочой не повысится до 2000–5000 мкг/сут. После достижения клинического улучшения, которое наступает через несколько месяцев от начала лечения, и снижения экскреции меди с мочой переходят на поддерживающую терапию. В течение двух первых месяцев лечения клинический анализ крови (количество форменных элементов) и мочи (величина протеинурии) проводят каждые 2 нед, в течение следующих 6 мес – ежемесячно.

Второй этап – поддерживающая терапия. Поддерживающие дозы составляют 0,75–1,25 г/сут. Экскреция меди с мочой уменьшается до 500–1000 мкг/сут. Ежегодно проводится исследование колец Кайзера-Флейшера в щелевой лампе. При адекватном лечении происходит уменьшение и полное исчезновение симптома у 80% больных через 3–5 лет после начала лечения.

Побочные эффекты при лечении D-пеницилламином делятся на ранние, являющиеся в начальной фазе лечения, и поздние, развивающиеся во время поддерживающей терапии.

Ранние побочные эффекты. В течение первого месяца терапии у 20% больных наблюдается появление или ухудшение неврологической симптоматики. Это связано с мобилизацией меди из печени, повышением ее концентрации в ЦНС. В этой ситуации необходимо снизить дозу до 250 мг/сут и постепенно повышать ее до увеличения экскреции меди с мочой. Если неврологическая симптоматика продолжает ухудшаться, то D-пеницилламин заменяют другим медьхелатирующим препаратом (см. ниже). Ухудшение неврологической симптоматики в первые месяцы лечения необходимо дифференцировать с прогрессированием самого заболевания при применении низких доз D-пеницилламина.

В течение первого месяца лечения у 20% больных развиваются реакции гиперчувствительности – лихорадка, кожный зуд, сыпь и – редко – лимфаденопатия. Эти симптомы проходят после временной отмены препарата. Терапию D-пеницилламином возобновляют в дозе 250 мг/сут в комбинации с преднизолоном в дозе 20–30 мг/сут. В течение месяца дозу D-пеницилламина увеличивают, постепенно отменяя преднизолон.

Поздние побочные эффекты. Развиваются у 5–7% пациентов и обычно манифестируют после года лечения. Наиболее частыми из них являются кожные изменения: пеницилламиновая дерматопатия, пемфигус, *acantosis nigricans*, *elastosis perforans serpiginosa*, *lichen planus*. У 3–5% больных развиваются синдромы, сходные с аутоиммунными заболеваниями: синдромом Гудпасчера, системной красной волчанкой, миастенией. При развитии этих осложнений, а также при появлении значительной протеинурии (более 1 г/сут) D-пеницилламин отменяют и назначают триентин.

Триентин. Используется с 1969 г. как альтернативный медьхелатирующий агент у пациентов, intolerантных к D-пеницилламину. При переходе на триентин большинство побочных эффектов D-пеницилламина исчезает. Дозы триентина составляют 1–2 г в день, разделенных на 3 приема. Препарат принимают натощак. Наиболее тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия.

Цинк. Использование цинка при болезни Вильсона основано на его способности увеличивать синтез медьсвязывающих белков в эпителии тонкой кишки и в гепатоцитах. Это препятствует абсорбции меди из ЖКТ и обеспечивает перевод меди в нетоксичное состояние. Ежедневные дозы сульфата или ацетата цинка составляют 150 мг в день, разделенных на два–три приема. Препарат назначают между приемами пищи. Цинк относительно безопасен, из побочных эффектов наиболее частыми являются расстройства со стороны ЖКТ и головная боль. Целесообразно использование цинка у асимптомных больных на ранних стадиях заболевания и в качестве поддерживающей терапии у пациентов, которым предварительно проводилась терапия медьхелатирующими препаратами. Одновременное назначение хелаторов меди и препаратов цинка не рекомендуется.

Тетратиомолибдат. Механизмами действия этого препарата являются: образование комплексов с медью в ЖКТ и сыворотке крови, что препятствует соответственно ее абсорбции и проникновению в ткани. Рассматривается как потенциально более эффективный хелатор меди, чем D-пеницилламин и триентин. В настоящее время имеются только ограниченные данные о клиническом использовании этого препарата. Суточная доза составляет 120–200 мг. В качестве побочных эффектов описано угнетение костномозгового кроветворения.

Лечение хелаторами меди во время беременности не должно прекращаться. Рекомендуемые дозы D-пеницилламина, составляющие 0,75–1 г/сут, не представляют риска для плода. Если планируется кесарево сечение, то за 6 нед до родоразрешения и на весь срок до заживания послеоперационной раны дозу D-пеницилламина необходимо снизить до 250 мг/сут.

Показаниями к трансплантации печени при болезни Вильсона являются: печеночная недостаточность, ассоциированная с гемолизом и гиперурикемией; прогрессирование печеночной недостаточности, не поддающейся медикаментозной коррекции. Показатели однолетней выживаемости после трансплантации составляют около 80%.

Генная терапия. В последние годы обсуждается вопрос о возможности замещения в печени дефектного гена болезни Вильсона нормальным. Однако ввиду значительных технических трудностей этот вопрос является пока предметом дискуссии.

4.4.3. СИНДРОМ БАДДА-КИАРИ

Синдром Бадда-Киари (СБК) – обструкция печеночных вен на участке от печеночной долики до места впадения в нижнюю полую вену.

Этиология. Лежащий в основе заболевания тромбоз вен может быть связан с различными этиологическими причинами. Лучше всего документированы случаи СБК, возникшие на фоне полицитемии (41%), миелопролиферативных заболеваний. Описан СБК у больных СКВ, пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Прием контрацептивов в 2,5 раза повышает риск развития СБК. Важными факторами являются травма живота, опухоли, особенно абдоминальной локализации. Описаны случаи СБК у больных с миксомой правого предсердия.

Морфологические изменения зависят от локализации и протяженности тромбоза. Тромботические массы могут быть инфицированными или содержать клетки опухоли. Печень, как правило, увеличена, гладкая, пурпурного цвета. Венозный застой выражен, возможен вид печени типа мускатного ореха. В острой фазе имеет место также и лимфостаз. В хронической фазе формируются портосистемные коллатерали, возможен мезентериальный тромбоз. В центролобулярных зонах – картина некроза. Перипортальные зоны остаются свободными. В поздних стадиях развивается распространенный фиброз, очень напоминающий сердечный.

Клиническая картина также зависит от уровня тромбоза и основного заболевания. Возможна различная выраженность синдрома – от злокачественного течения, при котором заболевание проявляется энцефалопатией и ведет к гибели больного в течение 23 нед, до хронического, медленно прогрессирующего процесса в паренхиме печени, сходного с другими формами цирроза.

Острые формы чаще возникают при полицитемии, первичном раке печени, тромбозах (мигрирующих тромбах). Возникают тошнота, рвота, гепатомегалия, боли в животе, асцит, легкая желтуха. При присоединении мезентериального тромбоза – картина «острого живота».

Хроническое течение встречается чаще. У больных отмечаются боли в области печени, которая увеличена, болезненна. В течение 1–6 мес развивается асцит. При отсутствии обширного некроза желтухи не наблюдается или она слабо выражена. При надавливании на печень яремные вены могут не набухать (отрицательный гепатоюгулярный рефлюкс). По мере развития портальной гипертензии начинает пальпироваться селезёнка. При пальпации в эпигастральной области можно обнаружить увеличенную хвостатую долю печени, которую иногда принимают за опухоль. При блокаде нижней полой вены возможны отеки конечностей и т.д.

Диагностика. О синдроме Бадда-Киари следует думать прежде всего при появлении асцита в сочетании с увеличением печени и ее болезненностью у больного со склонностью к тромбозу, страдающего раком печени или прилежащих к ней органов, а также у женщин, принимающих пероральные контрацептивы. Установление диагноза и определение прогноза, а также выбор правильной тактики лечения возможны только в случае правильно установленного уровня обструкции сосуда. С этой целью используют рентгенологический и другие методы визуализации.

Биохимическое исследование. Уровень билирубина в сыворотке, как правило, не превышает 34 мкмоль/л (2 мг%). Возрастает активность ЩФ сыворотки, снижается уровень альбумина. Повышается активность печеночных трансаминаз, значительный ее рост характерен для сопутствующей об-

струкции воротной вены. Выраженное увеличение протромбинового времени особенно часто встречается при остром течении синдрома. Гипопротеинемия может быть следствием экссудативной энтеропатии.

Теоретически асцитическая жидкость должна содержать большое количество белка. В действительности так бывает не всегда.

Селективная целиакоартериография. Определяется сужение как основного ствола, так и мелких ветвей печеночной артерии. Венозная фаза показывает плохой отток из воротной вены. Наиболее информативен (до 87%) метод УЗИ. Хорошо визуализируются дефекты вен, гипертрофия каудальных долей печени, компрессия нижней полой вены, гипозехогенность в ранней фазе и гиперэхогенность – в поздней. Допплерэхография позволяет фиксировать расстройства внутрипеченочного кровотока.

Дорогостоящий, но эффективный метод диагностики СБК – КТ.

Пункционная биопсия печени. Периферия микроциркуляторного русла ацинуса имеет пятнистый вид и отличается от бледной портальной зоны. При гистологическом исследовании обнаруживается картина застоя в этой зоне. Следует обратить внимание на признаки алкогольного гепатита или флебита печеночных вен.

Проведение печеночной венографии не всегда возможно, однако она позволяет увидеть узкие, непроходимые печеночные вены. Рядом с ними определяются вены с извилистым, «кружевным» рисунком, похожим на паутину, возможно представляющие собой аномальные венозные коллатерали. Проведение катетера по печеночной вене на обычное расстояние невозможно, точка его заклинивания отстоит от диафрагмы на 2–12 см.

Для определения проходимости нижней полой вены прибегают к нижней кавографии. При этом катетер проводят сверху, через правое предсердие, или снизу, через бедренную вену, иногда используют сочетание обоих путей. Можно выявить боковое сужение печеночного сегмента нижней полой вены вследствие сдавления увеличенной хвостатой долей. Измеряют давление на всем протяжении нижней полой вены, чтобы подтвердить ее проходимость и установить выраженность обструкции, обусловленной мембранами в ее просвете или увеличением хвостатой доли.

С помощью импульсного доплеровского УЗИ выявляют изменение направления кровотока по печеночным венам и печеночному сегменту нижней юлой вены. Кровоток в нижней полой и печеночных венах может отсутствовать, становиться обратным, быть турбулентным или непрерывным. Двойное доплеровское картирование позволяет обнаружить нарушения тока крови по печеночным, воротной и нижней полой венам; его результаты соответствуют данным венографии.

Прогноз. В острой фазе – смерть от печеночной комы, часты инфаркты кишечника. Активная терапия может пролонгировать жизнь. Прогноз зависит от основного заболевания. Фатальны кровотечения из вен пищевода.

В хронических случаях продолжительность жизни – несколько месяцев или лет. Рекорд – 22 года.

Лечение. В раннем периоде роль фибринолитической терапии не установлена. В отдаленные сроки у больных со склонностью к тромбозу можно применять антикоагулянты.

У больных эритремией или тромбоцитозом при снижении концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов используют кровопускания или цитостатические препараты.

Лечение асцита включает диету с ограничением натрия, диуретики и парацентез. В тяжелых случаях необходимость неуклонного повышения доз сильных диуретиков в конечном счёте приводит к гибели больного от истощения или почечной недостаточности.

Хирургические методы лечения: наложение портосистемного шунта, портокавальный анастомоз, чрескожная транслуминальная ангиопластика, анастомозы с мезентериальными сосудами. Портокавальные анастомозы формируют у больных с клинически выраженным СБК и нормальной проходимость воротной вены, Их накладывают с целью снижения давления в сосудах печени. При этом изменяется направление кровотока по воротной вене, которая становится путём оттока крови от печени.

При портокавальных анастомозах отмечается постепенное ухудшение функции печени, в связи с чем становится необходимой трансплантация печени.

4.4.4. ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

Тромбоз воротной вены (пилетромбоз) – редкое заболевание, идиопатический вариант встречается в 13–61% всех тромбозов воротной вены.

Этиология. Определенную роль могут играть прием контрацептивов, сдавление воротной вены извне опухолями, кистами; воспалительные изменения стенки воротной вены (при язвенной болезни, аппендиците, травмах брюшной стенки, живота).

Наблюдается при циррозе печени, интраабдоминальном сепсисе, компрессии вены опухолью, при панкреатите и других воспалительных процессах в брюшной полости, как послеоперационное осложнение, при травмах, дегидратации, нарушении коагуляции.

Патогенез. Тромбоз воротной вены – это обычный тромбоз, который приводит к расширению вен на участках, расположенных перед местом образования тромба. Возможно сращение тромба со стенкой, его организация и реканализация. При хроническом нарушении портального кровотока раскрываются шунты и формируются анастомозы между селезеночной и верхней брыжеечной венами, с одной стороны, и печенью – с другой. Если тромбоз воротной вены формируется не на фоне цирроза, то изменений в печени может не быть. Возможны тромбозы вен печени, а также распространение тромбоза на ветви воротной вены с развитием геморрагических инфарктов селезенки, кишечника.

Клиническая картина. Рассматривают варианты острого и хронического тромбоза воротной вены.

Острый тромбоз характеризуется возникновением сильных болей в животе, поносом, кровавой рвотой и прогрессирующим падением АД, вплоть до коллап-

са. Довольно быстро может сформироваться абсцесс печени, в асцитической жидкости могут быть эритроциты. Если нет цирроза, то печень не изменена и, как правило, желтуха не развивается. Довольно быстро присоединяются боли в левом подреберье, развивается инфаркт кишечника.

При хроническом тромбозе возможно возникновение портальной гипертензии, спленомегалии, варикоза вен пищевода, гиперспленизма, абсцесса печени, кровотечений. Отличительной чертой портальной гипертензии в связи с тромбозом воротной вены является отсутствие изменений в самой печени, длительное сохранение нормальных показателей всех ее функциональных проб, т.е. своеобразной интактной печени на фоне портальной гипертензии. Такое сочетание говорит в пользу хронического тромбоза воротной вены.

Осложнения. На начальных этапах возможны желудочно-кишечные кровотечения. Позже они становятся упорными, бывают случаи разрывов селезенки. Далее нарастают инфаркты кишечника. Может развиваться печеночная кома.

Диагностика. Показательно неадекватно быстрое для имеющегося заболевания возникновение и развитие портальной гипертензии. При остром и подостром тромбозе диаметр вены может быть увеличен более 13 мм. При хроническом тромбозе он может быть нормальным, меньше и не определяться. Характерно увеличение эхогенности просвета как результат фиброза, локация фрагментов кровотока при неокклюзирующем тромбозе, наличие перипортальных коллатералей при хроническом портальном тромбозе.

Достоверным диагностическим методом является ангиография. Используются также лапароскопия.

Лечение. Основной метод – назначение фибринолитиков и антикоагулянтов. Например, сочетание 30 тыс. ЕД фибринолизина или 15 млн. ЕД стрептокиназы с 15 тыс. ЕД гепарина ежедневно в течение 3 дней. Широко применяется также хирургическое лечение: тромбэктомия и восстановление портального кровотока.

4.5. ПЕЧЕНОЧНЫЕ ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Печеночные паренхиматозные гипербилирубинемии – это группа заболеваний, объединенных единым признаком – желтухой.

4.5.1. ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ ТИПА ЖИЛЬБЕРА

Гипербилирубинемия Жильбера – семейная желтуха, обусловленная неконъюгированной, негемолитической гипербилирубинемией. Возникает у 3–5% 11-летних детей, носит наследственный характер. В основе синдрома Жильбера лежит генетический дефект – наличие на промоторном участке (A(TA)_nTAA) гена, кодирующе-

го УДФГТ, дополнительного динуклеотида ТА, что приводит к образованию участка (АТА 7ТАА). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Патогенез. В основе этой гипербилирубинемии лежит недостаточность глюкоронилтрансферазы, что приводит к неспособности гепатоцитов усваивать неконъюгированный билирубин или превращать моноглюкоронид билирубина в диглюкоронид. Описывают также поражение синусоидальных мембран, дефицит цитоплазматических белков печеночной клетки (Y и Z), связывающих холефильные органические анионы.

Для манифестации заболевания одного только снижения синтеза ферментов недостаточно; необходимо также наличие других факторов, например, скрытого гемолиза и нарушения транспорта билирубина в печени. Поэтому при синдроме Жильбера отмечается также небольшое нарушение выделения бромсульфалеина и толбутамида (препарат, который не подвергается конъюгации).

Морфологические изменения. При биопсии печени может не обнаруживаться никаких изменений или выявляются скопления лимфоцитов, отложения пигмента в гепатоцитах, активация купферовских клеток, дистрофия, ожирение. Электронно-микроскопически – гиперплазия гладкой цитоплазматической сети печеночных клеток.

Клинические проявления. Течение заболевания волнообразное. Интенсивность желтухи может быть различна: от минимальной (легкая иктеричность склер) до резко выраженной желтой окраски кожи и слизистых. Возможны боли в животе, диспепсические расстройства, субфебрильная температура тела. Размеры печени или нормальные, или она несколько увеличена. Функционально печень страдает мало, но можно обнаружить выпадение ряда функций, в частности, выделительной. Проба с бромсульфалеином выявляет снижение выведения билирубина на 20%. Уровень билирубина около 30–40 ммоль/л. Характерно длительное умеренное повышение в крови содержания неконъюгированного билирубина. Трудоспособность таких больных не теряется.

Диагностика. Данные гепатобиопсии. В клетках периферической крови выявляются нарушения, напоминающие смешанную порфирию, вероятно вследствие увеличения концентрации билирубина в клетках печени.

Специальные диагностические пробы: проба с голоданием (повышение уровня билирубина в сыворотке на фоне голодания); проба с фенобарбиталом (прием фенобарбитала, индуцирующего конъюгирующие ферменты печени, вызывает снижение уровня билирубина); проба с никотиновой кислотой (в/в введение никотиновой кислоты, которая уменьшает осмотическую резистентность эритроцитов, вызывает повышение уровня билирубина).

Тонкослойная хроматография выявляет значительно более высокую долю (по сравнению с нормой) неконъюгированного билирубина при хроническом гемолизе или ХГ, что имеет диагностическое значение.

Лечение. Фенобарбитал (30–180 мг/сут в течение 2–3 нед). Его назначение эффективно снижает саму желтуху, повышает синтез транспортного белка. Сходный лечебный эффект имеет и препарат зиксорин. Поскольку желтуха обычно выражена незначительно, то косметический эффект от такого лечения отмечается лишь у немногих. Необходимо предупредить больных, что желту-

ха может появиться после интеркуррентных инфекций, повторных рвот и пропущенного приема пищи. Для страхования жизни таких больных важно знать, что они относятся к группе обычного риска.

4.5.2. СИНДРОМ КРИГЛЕРА-НАЙЯРА

Синдром Криглера-Найяра – наследственная аутосомно-рецессивная желтуха, обусловленная частичным или полным отсутствием глюкоронилтрансферазы. Заболевание редкое, встречается у детей. В его основе лежит недостаточность (отсутствие) фермента, расщепляющего билирубин.

При этой форме семейной негемолитической желтухи уровень неконъюгированного билирубина в сыворотке очень высок. В печени можно выявить недостаточность конъюгирующего фермента. Концентрация пигмента в желчи минимальная. Несмотря на токсические проявления гипербилирубинемии, проба с бромсульфалеином отрицательная. Выделяют 2 типа синдрома.

Тип I – отсутствие в печени ферментов, осуществляющих конъюгацию. Прием фенобарбитала неэффективен. Смерть обычно наступает в раннем возрасте на фоне ядерной (поражение ядер клеток головного мозга) желтухи.

Тип II – отсутствие в печени ферментов, осуществляющих конъюгацию, или снижение их содержания. Прием фенобарбитала эффективен.

Клиническая картина. I тип проявляется только у гомозигот. С первых часов и дней жизни дети быстро желтеют, При этой форме конъюгация минимальна, желчь не окрашивается (бесцветная желчь), образующийся неконъюгированный билирубин легко накапливается в содержащей жиры ткани головного мозга, вызывая его тяжелейшую интоксикацию. Дети, страдающие данной формой, погибают очень быстро. Малейшая инфекция провоцирует обострение заболевания, образование камней в желчном пузыре.

При II типе желчь сохраняет нормальный цвет, желтуха не выражена (может быть только окрашивание склер). Поражение головного мозга незначительное или не проявляется вовсе. Течение доброкачественное.

Диагностика. У некоторых родственников больных с синдромом Криглера-Найяра выявляется повышение уровня билирубина в сыворотке, которое хотя и не столь высокое, как у больных, но превышает его уровень при синдроме Жильбера. Анализ гена УДФГТ позволяет предположить, что у таких пациентов имеется смешанная гетерозиготность: в одном из аллелей имеется мутация ТА-ТАА, свойственная синдрому Жильбера, а в другом – мутация, свойственная синдрому Криглера-Найяра.

Синдром Криглера-Найяра типа II не всегда протекает доброкачественно, и для обеспечения уровня билирубина ниже 450 мкмоль/л (26 мг%) требуется сочетание фототерапии с назначением фенобарбитала.

Различить типы I и II синдрома Криглера-Найяра не всегда бывает легко. Дифференцировать их можно, оценив эффективность лечения фенобарбиталом путем определения фракций билирубина с помощью высокоэффективной жидко-

стной хроматографии. Кроме того, различить эти типы можно, определяя содержание в желчи желчных пигментов после назначения фенобарбитала. При типе II уровень билирубина в сыворотке и доля неконъюгированного билирубина снижаются, а содержание моно- и диконъюгатов в желчи увеличивается. При I типе уровень билирубина в сыворотке не снижается, а в желчи выявляется преимущественно неконъюгированный билирубин. По-видимому, в будущем диагностика будет основываться на экспрессии *in vitro* мутантной ДНК больных.

Морфологические изменения. В печени – выраженный холестаз, обилие желчного пигмента. При II типе имеет место тяжелейшее поражение ядер клеток головного мозга.

Лечение. Единственно возможный паллиатив – частая фототерапия. С помощью прямого солнечного света, ламп дневного света и кварцевых ламп можно перевести билирубин в менее токсичное соединение. При II типе необходимо давать индукторы глюкоронилтрансферазы (так выработку фермента усиливает фенобарбитал).

Современные способы лечения осуществляются с помощью химеропластов – молекул-гибридов, в которых ДНК пациента сочетается с родственной ей РНК. Химеропласт строго соответствует последовательности базовых пар (молекулярных блоков ДНК), особенно там, где находится ген, который ведает выработкой фермента, разрушающего билирубин. У тех, кто болен синдромом Криглера-Найяра, одна из базовых пар либо искажена, либо ее вообще нет. Химеропласты, идентичные собственной ДНК пациента во всем, кроме мутации, прикрепляются к этой ДНК и активизируют систему, которой клетки обычно пользуются, когда им надо исправить собственные ошибки в процессе репродуцирования ДНК. В данных обстоятельствах химеропласт играет роль правильного варианта ДНК, своего рода модели, руководствуясь которой, корректирующая система изменит подпорченный ген и ликвидирует мутацию.

4.5.3. ЖЕЛТУХА ДАБИНА-ДЖОНСОНА

Желтуха Дабина-Джонсона – доброкачественный пигментный гепатоз, проявляющийся непостоянной желтухой с повышением уровня преимущественно конъюгированного билирубина и билирубинурией. Он наследуется по аутосомно-рецессивному типу, распространен преимущественно на Среднем Востоке среди иранских евреев. В основе синдрома лежит ухудшение транспорта в желчь многих органических анионов, не относящихся к желчным кислотам, которое обусловлено дефектом АТФ-зависимой транспортной системы канальцев.

Патогенез. Задержка билирубина связана с извращенным метаболизмом адреналина в гепатоцитах, в результате чего развивается меланоз печени, т.е. главное – не желтуха как таковая, не столько накопление билирубина, сколько накопление меланина.

Морфологические изменения. Макроскопически печень имеет зеленовато-черный цвет. При гистологическом исследовании в гепатоцитах выявляется коричневый пигмент, не являющийся ни железом, ни компонентом желчи. Количество этого пигмента в пече-

ни и уровень билирубинемии не связаны между собой. Химический состав пигмента не изучен. Ранее считали, что это меланин, но имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что он образуется в результате нарушения секреции анионных метаболитов тирозина, фенилаланина и триптофана.

При пункционной биопсии печень больного с синдромом Дабина -Джонсона имеет черно-коричневый цвет. Общая архитектура печени не страдает, структура ее остается нормальной. Накапливающийся пигмент напоминает меланин. Он может распределяться либо диффузно в гепатоцитах всей дольки, либо в центре лобулярных ее отделов. Увеличивается и темнеет селезенка. Гепатоциты и клетки Купфера заполнены темным пигментом, который выявляется при окрашивании на липофусцин.

При электронной микроскопии пигмент выявляется в плотных тельцах, связанных с лизосомами.

Клиническая картина. Заболевание проявляется развитием желтухи в 70% случаев у лиц молодого возраста. Очень редко болеют лица старше 50 лет. Болезнь начинается исподволь либо возникает после перенесенных инфекций, физической нагрузки или нервного перенапряжения. Наиболее частый симптом – желтуха, реже бывают боли в животе, тошнота или рвота. Гипербилирубинемия за счет конъюгированного билирубина. Печень увеличена более чем у половины больных, причем в большинстве случаев она не только увеличена, но и уплотнена, хотя ряд авторов утверждают, что у 23% больных, т.е. почти у 1/4, имеется бессимптомное течение. Синдром Дабина–Джонсона не сопровождается зудом; активность ЩФ и уровень желчных кислот в сыворотке сохраняются в пределах нормальных значений.

Прогноз благоприятен, заболевание длится многие годы, однако функция печени не страдает.

Диагностика. Характерно неконтрастирование желчного пузыря при холедистографии. Диагноз ставят на основании характерной кривой выведения бромсультфаленина с более высоким уровнем в сыворотке через 90 мин, чем через 45 мин (вероятно, вследствие рефлюкса), морфологических изменений в печени (см. выше) и лапароскопически – по черному окрашиванию печени. Предложен новый диагностический подход – определение уровня копропорфирина в суточной моче, позволяющий ставить точный диагноз.

Лечение см. «Синдром Ротора».

4.5.4. СИНДРОМ РОТОРА

Синдром Ротора – доброкачественная семейная хроническая конъюгированная гипербилирубинемия. Напоминает синдром Дабина-Джонсона. Основным отличием ее от последнего служит отсутствие коричневого пигмента в гепатоцитах. Изучение семейного анамнеза позволяет предположить возможность аутосомного наследования.

Патогенез. Гипербилирубинемия развивается за счет конъюгированного билирубина.

Морфологические изменения. В биоптате печени изменений не обнаруживается. В отличие от предыдущей желтухи, отсутствует бурый пигмент.

Клинические проявления. Проявляется интермиттирующей желтухой. Заболевание выявляется с детства, нарастает билирубин, повышается содержание копропорфирина в моче, задерживается бромсульфалеин, желчный пузырь в данном случае контрастируется. У большинства болезнь протекает бессимптомно.

Прогноз благоприятный.

Диагностика. При синдроме Ротора желчный пузырь при холецистографии контрастируется, а при бромсульфалеиновой пробе вторичного повышения концентрации красителя не происходит. Причиной задержки бромсульфалеина при этом оказывается скорее не нарушение экскреции, свойственное синдрому Дабина-Джонсона, а нарушение поглощения препарата печенью. При исследовании лидофенином печень, желчный пузырь и желчные протоки визуализируются.

Общий уровень копропорфиринов в моче повышен как при холестазе. Измер типа I копропорфирина в моче составляет приблизительно 65% всех копропорфиринов. При электронной микроскопии могут выявляться патологические изменения митохондрий и пероксисом.

Лечение. При двух последних заболеваниях средств патогенетической терапии нет, спасает доброкачественный характер этих синдромов. Нужна профилактика образования желчных камней, очень важно исключить алкоголь, который приводит к ухудшению состояния.

4.6. ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Вариантов опухолей печени несколько. Первичные опухоли встречаются с частотой до 3%, по отношению к другим опухолям – 5–11%, мужчины болеют в 4 раза чаще женщин. Доминирует гепатома над холангиомой (5:1). Далее – цирроз-рак, однако у большей части больных имеются метастатические опухолевые поражения печени.

Патогенез. Многообразие форм опухолей подразумевает различие их патогенеза, однако последний неизвестен. Неясна связь первичного рака с острыми и хроническими заболеваниями печени. В последнее время установлена роль вирусов в возникновении гепатоцеллюлярного рака, который в 80% случаев формируется на фоне цирроза печени. Несомненна связь постнекротического цирроза и рака печени. Первичный рак печени у больных алкоголизмом в 60–90% случаев развивается на фоне алкогольного цирроза печени. Определенная роль отводится канцерогенам, таким как афлатоксин, микотоксины, дубильная кислота, алкалоиды пиролизидина, сафранол, винила хлорид, мышьяк и диоксид тория.

Клинические проявления. Наиболее поражаемый возраст – после 50 лет. Гепатоцеллюлярная гепатома – одна из самых злокачественных опухолей. Ежегодно в мире диагностируется от 250 000 до 1 200 000 новых случаев заболевания. Исследования последних лет связывают учащение развития карцином с большим распространением вирусных заболеваний печени. Клинически – это типич-

ный рак, ведущие симптомы которого – прогрессирующая слабость, кахексия, боли в правом подреберье, чаще постоянные, но возможны и приступообразные. По мере прогрессирования опухоли боли нарастают, быстро увеличивается печень, очень плотная на ощупь, с неровным краем и бугристой поверхностью. Принадлежность пальпируемой опухоли к печени доказывается их синхронными движениями при пальпации. Могут быть, не являясь патогномичными симптомами, желтуха, асцит, портальная гипертензия.

Метастазы рака могут локализоваться в самой печени, лимфатических узлах, в воротах печени. У 50–70% больных рак печени метастазирует в лимфатические узлы, легкие, плевру, брюшину, почки, поджелудочную железу.

Диагностика. Максимально быстрая визуализация опухоли достигается методами сканирования – ультразвукового и радионуклидного.

Дифференциальная диагностика первичного и метастатического рака очень трудна, также нельзя отличить гепатоцеллюлярную форму его от холангиоцеллюлярной. Необходимо подчеркнуть чрезвычайную вариабельность эхографических типов опухоли. Радионуклидное сканирование печени с ^{99m}Tc или ^{98}Au более чем в 90% случаев дает картину дефекта паренхимы различной величины и формы. При лапароскопии эффективная диагностика возможна при опухоли, достаточно близко расположенной к поверхности и определенной величины. При циррозе-раке лапароскопическая картина схожа с картиной цирроза печени, отличие – во множестве плотных желтоватых или темно-коричневых узелков и наличии массивного фиброза капсулы. Селективная целиакография используется как дополнительный метод диагностики.

Главным маркером гепатоцеллюлярной гепатомы считается α -фетопротеин. Нужно иметь в виду, что у многих больных очевидная гепатома может формироваться при нормальном уровне α -фетопротеина. Неспецифические изменения: гипохромная анемия с токсической зернистостью эритроцитов, лейкоцитоз со сдвигом влево, резкое увеличение СОЭ, повышение содержания α_1 - и γ -глобулинов, фибриногена, активности ЩФ могут играть определенную роль лишь в комплексе с предыдущими данными обследования. Паранеопластические феномены: высокое содержание холестерина, кальция, тяжелая гипогликемия, эритроцитоз – также нужно иметь в виду.

Доброкачественные опухоли печени и предраковые состояния. Речь идет о печеночно-клеточной аденоме (четко ограниченная доброкачественная опухоль в виде одного или нескольких узлов). Далее называют фокальную нодулярную гиперплазию. Это тоже доброкачественная опухоль в виде узлов размерами от 1 до 20 см, обычно возникающая вне связи с циррозом. Дисплазия гепатоцитов – чрезмерный полиморфизм размеров самих гепатоцитов и их ядер, большое число многоядерных гепатоцитов. Считается, что эта дисплазия является предраковым заболеванием.

Лечение. Основным методом лечения является комбинация хирургического и метода химиотерапии. Около 50% оперированных больных живут более года после операции. Химиопрепараты вводят в артерию, снабжающую кро-

вью зону опухоли. Трансплантация проблематична из-за сложности с донорами. Реальная пересадка части печени здоровых и подсадка стволовых клеток. Абсолютный спирт и, совсем недавно, уксусная кислота, впрыскиваемые непосредственно в раковую опухоль, могут быть альтернативным методом лечения больных с неоперабельной карциномой небольших размеров (до 3 см). Некротизация опухоли протекает без каких бы то ни было побочных проявлений. Такое лечение в отсутствие метастазов характеризуются длительным выживанием, аналогично хирургическому удалению опухоли. Другие новейшие методы основываются на использовании тепла, образующегося при лазерном и радиочастотном лечении.

Для крупных очагов карциномы используются трансартериальная эмболизация цитостатическим препаратом, насыщенным йодом маслом, липидолом и закупорка периферической артерии пенистым веществом. Возможна комбинированная терапия – эмболизация артерий и впрыск спирта.

4.7. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

При изложении данного раздела мы воспользуемся материалами статьи А.А.Ильченко в *Consilium-medicum* Том 4/№ 1/2002, в которой проблема дисфункции билиарного тракта изложена очень современно.

Напомним самые основные данные о физиологии желчеотделения. Билиарный тракт включает в себя общий печеночный проток, образующийся от слияния правого и левого печеночных протоков, желчный пузырь со сфинктером Люткенса, общий желчный проток, начинающийся от места соединения печеночного и пузырного протоков и билиарно-панкреатическую ампулу со сфинктером Одди. Последний состоит из сфинктера общего желчного протока, сфинктера панкреатического протока и общего сфинктера ампулы (сфинктер Вестфала).

При каждом приеме пищи желчный пузырь сокращается 1–2 раза. Желчь при этом поступает в кишечник, где участвует в пищеварении. Желчный пузырь натощак содержит 30–80 мл желчи, однако при застое ее количество может увеличиваться. У женщин желчный пузырь в состоянии функционального покоя имеет несколько больший объем, чем у мужчин, но сокращается быстрее. С возрастом сократительная функция желчного пузыря снижается.

Регуляция функции желчного пузыря сложна и многогранна. В табл. 21 это отражено достаточно полно.

Наиболее сильный эффект оказывает холецистокинин-панкреозимин (ХЦК-ПЗ), полипептид, состоящий из 33 аминокислот и образующийся в хромоаффинных клетках ДПК, в меньшей степени в тощей и подвздошной кишке. ХЦК-ПЗ стимулирует также секреторную функцию поджелудочной железы. Наряду с сокращением желчного пузыря ХЦК-ПЗ способствует расслаблению сфинктера Одди. На мышечные волокна общего желчного протока он оказывает слабое влияние. У здорового человека ХЦК-ПЗ приводит к уменьшению объема желчного пузыря на 30–80% (пища с высоким содержанием жиров способствует уменьшению объема желчного пузыря до 80%). Гормональные стимулы на

моторику желчного пузыря оказывают большее влияние, чем нервные. Поскольку холецистокинин, как и другие гастроинтестинальные гормоны, может выступать как нейротрансмиттер, часто бывает невозможно отличить нейрогенный и гормональный эффекты.

Таблица 21. Действие гастроинтестинальных гормонов на двигательную функцию желчного пузыря

Пептиды	Сокращение	Расслабление
Холецистокинин	Выраженное	Нет
Глюкагон	Усиливает эффект холецистокинина	Нет
Секретин	Усиливает эффект холецистокинина	Нет
Мотилин	У собак	Нет
Гистамин	Да	—
Вазоинтестинальный пептид	Нет	У кроликов

Следует отметить, что в отличие от других органов пищеварительной системы (желудок, поджелудочная железа) образование желчи в печени – процесс непрерывный. Однако поступление ее в кишечник в норме происходит лишь в процессе пищеварения. Это обеспечивается резервуарной функцией желчного пузыря и его ритмическими сокращениями с последовательным расслаблением сфинктеров Люткенса и Одди. Расслабление желчного пузыря сопровождается закрытием сфинктера Одди.

4.7.1. ДИСФУНКЦИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Вынесенный в название термин уже устарел. Согласно Международной классификации (Римский консенсус, 1999), предложена формулировка «дисфункциональные расстройства билиарного тракта». Рассматриваются дисфункция желчного пузыря и дисфункция сфинктера Одди. В Международной классификации болезней (МКБ-10) под рубрикой K82.8 выделены только «дискинезия желчного пузыря и пузыря протока» и под рубрикой K83.4 – «спазм сфинктера Одди».

Нарушения синхронности в работе желчного пузыря и сфинктерного аппарата лежат в основе дисфункциональных расстройств билиарного тракта и являются причиной формирования клинической симптоматики.

Этиология. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта в зависимости от причины, их вызвавшей, разделяют на первичные и вторичные. Первичные дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, протекающие самостоятельно, встречаются относительно редко и составляют в среднем 10–15%. При этом снижение сократительной функции желчного пузыря может быть связано как с уменьшением мышечной массы, так и со снижением чувствительности рецепторного аппарата к нейрогуморальной стимуляции. Значительно чаще они являются сопутствующим признаком заболеваний других органов пищеварения: поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечника.

Вторичные дисфункциональные нарушения билиарного тракта могут наблюдаться при гормональных расстройствах: лечении соматостатином, при синдроме предменст-

руального напряжения, беременности, системных заболеваниях, СД, глютенной энтеропатии, гепатите и циррозе печени, миотонии, а также при наличии воспаления и камней в желчном пузыре. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта могут быть важным компонентом патогенеза билиарного литогенеза.

Ведущая роль в возникновении дисфункциональных расстройств билиарного тракта принадлежит психогенным факторам – психоэмоциональным перегрузкам, стрессовым ситуациям. Дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди могут быть проявлением невроза.

Патогенез. Влияние психогенных факторов на функцию желчного пузыря и желчных путей реализуется с участием корковых и подкорковых образований с нервными центрами продолговатого мозга, гипоталамуса, а также эндокринной системы. Нарушение равновесия между продукцией холецистокинина, секретина и других нейропептидов оказывает определенное влияние на сократительную функцию желчного пузыря и сфинктерный аппарат. Недостаточное образование тиреоидина, окситоцина, кортикостероидных и половых гормонов также приводит к снижению мышечного тонуса желчного пузыря и сфинктеров сфинктерного аппарата.

После холецистэктомии в 70–80% наблюдаются различные моторные нарушения билиарного тракта. Для большинства больных, перенесших холецистэктомию, характерна недостаточность сфинктера Одди с непрерывным истечением желчи в просвет ДПК, реже отмечается его спазм. После ваготомии в первые 6 мес отмечается выраженная гипотония желчных путей, желчного пузыря и сфинктера Одди. Резекция желудка с исключением из акта пищеварения части желудка и ДПК вызывает секреторные и моторно-эвакуаторные нарушения вследствие снижения продукции гормонов, в том числе ХЦК-ПЗ, мотилина.

Классификация дисфункции билиарного тракта: 1. По локализации: А. Дисфункция желчного пузыря; Б. Дисфункция сфинктера Одди. 2. По этиологии: А. Первичные; Б. Вторичные. 3. По функциональному состоянию: А. Гиперфункция; Б. Гипофункция.

Клинические проявления. Дисфункциональные расстройства билиарной системы встречаются преимущественно у женщин. Чаще болеют лица молодого возраста, пониженного питания, астенического телосложения, с эмоционально лабильной психикой. Общее состояние, как правило, не страдает.

При гиперкинетической форме дисфункции желчного пузыря и/или гипертонической форме дисфункции сфинктера Одди периодически в правом подреберье появляются коликоподобные боли с иррадиацией в спину, под правую лопатку, правое плечо, реже в область эпигастрия, сердца, усиливаются при глубоком вдохе. Боли носят кратковременный характер и возникают обычно после погрешности в диете, приеме холодных напитков, физической нагрузке, стрессовых ситуациях, иногда ночью.

Отмечается раздражительность, повышенная утомляемость, потливость, головные боли, тахикардия и другие симптомы невротического характера.

При гипокинетической и гипотонической дисфункции билиарного тракта отмечаются тупые боли в правом подреберье, чувство давления, распираания, усиливающиеся при наклоне туловища. Частыми симптомами являются тошнота, горечь во рту, вздутие живота, запоры. При осмотре кожные покровы обычной окраски, часто отмечается избыточная масса тела. При пальпа-

ции умеренная болезненность в проекции желчного пузыря (место пересечения наружного края правой прямой мышцы живота с нижним краем печени).

Дисфункциональные расстройства билиарного тракта могут протекать с невыраженной симптоматикой, а вторичные дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди чаще имеют клинику основного заболевания.

Диагностика. Полиморфизм клинической симптоматики дисфункциональных нарушений билиарного тракта у лиц с преобладанием невротических симптомов бывает настолько выражен, что диагноз этого заболевания может представлять достаточно сложную проблему и устанавливается на основании исключения других заболеваний желчного пузыря и желчных путей.

Диагностические тесты при заболеваниях билиарного тракта можно разделить на две группы: скрининговые и уточняющие.

Скрининговые методы: функциональные пробы печени, панкреатические ферменты в крови и моче; УЗИ; эзофагогастродуоденоскопия.

Уточняющие методы: УЗИ с оценкой функционального состояния желчного пузыря и сфинктера Одди; эндоскопическая ультрасонография; эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с интрахоледохеальной манометрией; динамическая холесцинтиграфия; медикаментозные тесты с холецистокинином или морфином.

У больных с первичной дисфункцией желчного пузыря функциональные пробы печени, содержание панкреатических ферментов в крови и моче не имеют существенных отклонений от нормы. При дисфункции сфинктера Одди во время или после приступа отмечается транзиторное повышение уровня аминотрансфераз и панкреатических ферментов. При функциональных расстройствах желчного пузыря и сфинктерного аппарата билиарного тракта, являющихся следствием патологических изменений в печени, уровень и характер нарушения функциональных проб печени зависит от основного заболевания.

Для уточнения характера дискинетических расстройств желчного пузыря с помощью УЗИ исследуют его объем натощак и после желчегонного завтрака. Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря считается нормальной, если его объем к 30–40 мин уменьшается до $1/3$ – $1/2$ от первоначального. В качестве желчегонного завтрака применяют 20 г сорбита со 100 мл воды или в/в введение холецистокинина в дозе 20 мг на 1 кг массы тела.

Для оценки функционального состояния протоковой системы и сфинктерного аппарата УЗИ оказывается малоинформативным. Верхняя граница нормы диаметра общего желчного протока составляет 0,6 см, но обычно общий желчный проток имеет намного меньший диаметр и составляет в среднем $0,28 \pm 0,12$ см. У 95% пациентов диаметр нормального общего желчного протока составляет 0,4 см и меньше. Из-за метеоризма, выраженной подкожной клетчатки общий желчный проток визуализируется не всегда или фрагментарно.

При наличии дисфункции сфинктера Одди (парадоксальной его реакции или длительном спазме) после желчегонного завтрака диаметр общего желчного протока увеличивается. Однако следует отметить сложность подобной интерпретации в связи с небольшим диаметром общего желчного протока.

Для проведения дифференциального диагноза между дисфункцией сфинктера Одди и механическим препятствием в дистальной части общего желчного протока применяется ЭРХПГ. Косвенными признаками повышения тонуса сфинктера Одди является диаметр холедоха более 10 мм, задержка контраста в общем желчном протоке более 45 мин. О дисфункции панкреатического протока свидетельствует расширение последнего более 5 мм и замедление эвакуации контраста из его просвета. Однако в ряде случаев ЭРХПГ технически невыполнима, кроме того, она связана с лучевой нагрузкой и побочными эффектами.

Возможность проведения прямой манометрии сфинктера Одди позволяет судить о наличии билиарной гипертензии, ее степени и решать вопрос о целесообразности сфинктеротомии. Манометрическое исследование выполняется с помощью специального зонда, вводимого при чрескожной транспеченочной канюляции общего желчного протока или, наиболее часто, при ЭРХПГ.

В последние годы для изучения функционального состояния желчевыделительной системы широко применяется метод динамической холесцинтиграфии, основанный на избирательном поглощении из крови гепатоцитами и экскреции в составе желчи меченых ^{99m}Tc радиофармпрепаратов (РФП). Ценность метода заключается в возможности непрерывного длительного наблюдения за процессами перераспределения РФП в гепатобилиарной системе в физиологических условиях. Это позволяет косвенно судить о функциональном состоянии гепатоцитов, количественно оценить эвакуаторную способность желчного пузыря, а также выявить нарушения желчеоттока, связанные как с механическим препятствием в билиарной системе, так и со спазмом сфинктера Одди.

Лечение. В большинстве случаев больные с дисфункциональными расстройствами билиарной системы могут лечиться амбулаторно. При наличии невротических расстройств показано применение седативных или тонизирующих средств, препаратов, нормализующих сон.

Общими принципами диеты является режим питания с частыми приемами небольших количеств пищи (5–6-разовое питание), что способствует регулярному опорожнению желчного пузыря и протоковой системы. Из рациона исключаются алкогольные напитки, газированная вода, копченые, жирные и жареные блюда и приправы в связи с тем, что они могут вызывать спазм сфинктера Одди. В диетическом рационе учитывают влияние отдельных пищевых веществ на нормализацию моторной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей.

При гиперкинетическом типе дисфункции должны быть резко ограничены продукты, стимулирующие сокращения желчного пузыря – животные жиры, растительные масла, наваристые мясные, рыбные, грибные бульоны.

При гипотонии желчного пузыря больные обычно хорошо переносят некрепкие мясные бульоны, уху, сливки, сметану, растительные масла, яйца всмятку. Растительное масло назначают по одной чайной ложке 2–3 раза в день за полчаса до еды в течение 2–3 нед. Для предотвращения запоров рекомендуют также блюда, способствующие опорожнению кишечника

(морковь, тыква, кабачки, зелень, арбузы, дыни, чернослив, курага, апельсины, груши, мед). Выраженный эффект на моторику желчных путей оказывают отруби.

При дисфункции желчного пузыря, обусловленной повышением тонуса сфинктеров билиарной системы, применяют спазмолитические средства. В качестве спазмолитиков используются как неселективные (метацин, платифиллин, баралгин и др.), так и селективные M_1 -холиноблокаторы (пирензепин). Однако при приеме данной группы препаратов может наблюдаться целый ряд побочных эффектов: сухость во рту, задержка мочеиспускания, нарушения зрения, тахикардия, запоры, сонливость. Сочетание довольно низкой эффективности с широким спектром побочных действий ограничивает применение препаратов этой группы при дисфункции сфинктера Одди. Из миотропных спазмолитиков применяют дрогаверин, бенциклан, мебеверин, отилония цитрат, тримебутин.

В настоящее время в клинической практике получил распространение препарат гимекромон, оказывающий селективное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря. Гимекромон назначают за полчаса до еды по 200–400 мг (1–2 таблетки) 3 раза в день. Курс лечения 1–3 нед. При продолжительном применении возможно развитие диареи.

Препараты вышеуказанных групп оказывают в основном спазмолитический эффект и не влияют на характер патологических изменений в печени.

В связи с этим заслуживает внимания гепабене – комбинированный препарат растительного происхождения, состоящий из экстракта дымянки аптечной и экстракта плодов расторопши пятнистой. Экстракт дымянки аптечной, содержащий алкалоид фумарин, оказывает желчегонное действие, нормализует дебит секретируемой желчи, снижает тонус сфинктера Одди. Экстракт плодов расторопши пятнистой содержит силимарин – группу флавоидных соединений, включающую изомеры силибинин, силидианин и силихристин. Силимарин оказывает гепатопротективное действие: связывает свободные радикалы в ткани печени, обладает антиоксидантной мембраностабилизирующей активностью, стимулирует синтез белка, способствует регенерации гепатоцитов, нормализуя таким образом функцию печени при различных острых и хронических заболеваниях печени и функциональных расстройствах билиарного тракта.

Гепабене принимают после еды по 1 капсуле 3 раза в день. Доза может быть увеличена до 6 капсул в день (по 2 капсулы 3 раза в день). При ночных болях принимать также 1 капсулу перед сном. Показан как при первичной дисфункции сфинктерного аппарата и желчного пузыря, так и при функциональных расстройствах, сопровождающих патологию печени, – жировой дистрофии печени, ХГ и циррозе печени, а также при постхолецистэктомическом синдроме.

При дисфункции желчного пузыря, обусловленной гипомоторной дискинезией, для повышения сократительной функции применяют прокинетики в течение 10–14 дней: ципразид 5–10 мг 3 раза в день или домперидон 5–10 мг в день 3 раза в день за 30 мин до еды или метоклопрамид 5–10 мг в сутки. В

качестве холецистокинетических средств применяют раствор сульфата магния 10–25% по 1–2 столовых ложки 3 раза в день или раствор сорбита 10% по 50–100 мл 2–3 раза в день за 30 мин до еды или через 1 ч после еды.

4.7.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Хронический холецистит – воспаление стенки желчного пузыря, вызванное длительным раздражением, либо камнем, либо повторяющимися острыми воспалительными процессами, либо бактериальной персистенцией.

По МКБ-10 – K81.1 – хронический холецистит.

Патогенез. К хроническому холециститу (ХХ) ведут застой желчи и изменение ее физико-химических свойств. К такой измененной желчи может присоединяться инфекция. Воспалительный процесс провоцируется камнем, аномалией развития пузыря, дискинезией последнего. Воспаление желчного пузыря может способствовать дальнейшему образованию камней. Воспаление вызывает вторичную деформацию, сморщивание пузыря, образование различных замкнутых полостей из складок слизистой оболочки. Внутри таких складок находится инфицированная желчь, распространение последней поддерживает воспаление стенки желчного пузыря.

Возможны проникновение инфекции по желчным протокам и ходам с развитием холангита и поражение самой печеночной ткани с развитием холангиогепатита. Калькулезный холецистит чреват обтурацией желчного протока и развитием водянки, а при нагноении – и эмпиемы желчного пузыря. Камень может быть причиной перфорации стенки желчного пузыря.

Клинические проявления. Течение ХХ на фоне ЖКБ разобрано в разделе, посвященном последней. ХХ проявляется синдромами воспаления и моторной дискинезии пузыря. При гипермоторной дискинезии могут быть приступообразные боли в правом подреберье, напоминающие колику, но меньшей выраженности. Боли возникают после приема жирной или острой, жареной пищи. Гипомоторная дискинезия проявляется длительными, постоянными, тупыми болями в правом подреберье. Возможно ощущение тяжести, обусловленное переполнением желчного пузыря, вялым оттоком желчи. Оба варианта дискинезии сопровождаются диспепсическими явлениями.

Синдром воспаления проявляется лихорадкой, ознобами, соответствующими сдвигами в крови. Местно может развиваться перихолецистит, для которого типичны достаточно длительные боли в правом подреберье, их интенсивность которых связана с погрешностями в диете, физическим напряжением.

Характерна болезненность при пальпации в правом подреберье при надавливании в «пузырных» точках, иногда пальпируется желчный пузырь, могут быть симптомы раздражения брюшины.

Диагностика основывается на сочетании синдромов дискинезии и воспаления. Перихолецистит проявляется деформацией стенки желчного пузыря, выявляемой при холецистографии. Необходимы бактериологическое исследование желчи, иммунологическое обследование; радионуклидное сканирование

желчного пузыря; термография. Для исключения ЖКБ – УЗИ и рентгенологическое исследование в различных модификациях. Последние позволяют обнаружить деформацию контуров желчного пузыря, утолщение его стенок, резкое нарушение функций, вплоть до полного «отключения» желчного пузыря. Лабораторные исследования в данном случае дают возможность определить изменения в формуле крови (характерная картина хронического воспалительного процесса); анализы мочи, кала отражают ту или иную степень нарушения желчевыделения, могут быть изменены «печеночные пробы» при развитии холангиопатита, а также содержание ферментов ПЖ в крови и моче.

Дуоденальное зондирование используется в модификации, позволяющей выявить дискинезию и уточнить ее характер, нарушения концентрационной способности желчного пузыря (фракционное зондирование).

Холецистоэндоскопия позволяет решать не только диагностические, но и терапевтические вопросы.

Лечение. Соблюдение диеты при ХХ исключительно актуально. Из рациона исключаются алкогольные напитки, газированная вода, копченые, жирные и жареные блюда и приправы в связи с тем, что они могут вызывать спазм сфинктера Одди. В диетическом рационе учитывают влияние отдельных пищевых веществ на нормализацию моторной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей (см. «лечение при дисфункции желчевыводящих путей»).

Согласно «Стандартам диагностики и лечения...» [46], лекарственная терапия обострения бескаменного холецистита включает антибактериальное и симптоматическое лечение.

Антибактериальная терапия проводится одним из следующих препаратов:

- Ципрофлоксацин внутрь по 500–750 мг 2 раза в день в течение 10 дней.
- Доксициклин внутрь или в/в капельно. В 1-й день назначают 200 мг/сут, в последующие дни по 100–200 мг в сутки в зависимости от тяжести заболевания. Продолжительность приема препарата до 2 недель.
- Эритромицин внутрь. Первая доза – 400–600 мг, затем 200–400 мг каждые 6 часов. Курс лечения в зависимости от тяжести инфекции 7–14 дней. Препарат принимают за 1 час до еды или через 2–3 часа после еды.
- Септрин (бактрим, бисептол, сульфатен) по 480–960 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Курс лечения 10 дней.
- Цефалоспорины для приема внутрь, например, цефуроксим аксетил (зиннат) по 250–500 мг 2 раза в сутки после еды. Курс лечения 10–14 дней.

Симптоматическая лекарственная терапия (используется по показаниям):

- Цизаприд (координакс) или домперидон (мотилиум) 10 мг 3–4 раза в день, или дебридат (тримебутин) 100–200 мг 3–4 раза в день, или метеоспазмил по 1 капс. 3 раза в день. Продолжительность курса – не менее 2 недель.
- Хофитол по 2–3 табл. 3 раза в день перед едой, или аллохол по 2 табл. 3–4 раза в день после еды, или другие препараты, усиливающие холерез и холекинез. Продолжительность курса не менее 3–4 недель.

– Дигестал, фестал, креон, или панзинорм, или другой полиферментный препарат, принимаемый в течение 3 недель перед едой по 1–2 дозы в течение 2–3 недель.

Возможна коррекция терапии в зависимости от клинического эффекта и результатов исследования дуоденального содержимого.

Курортное лечение осуществляется на многочисленных лечебницах Кавказа (Ессентуки, Пятигорск, Железноводск, Кисловодск). Можно воспользоваться курортами Моршин, Трускавец, местными (Сестрорецк и др.).

4.7.3. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – заболевание, обусловленное образованием камней в желчном пузыре или желчных протоках, а также возможным нарушением проходимости протоков вследствие закупорки камнем.

Эпидемиология. ЖКБ страдают до 10% взрослого населения развитых стран. Это заболевание чаще встречается у женщин и в некоторых этнических группах (например у североамериканских: индейцев); его вероятность увеличивается с возрастом. Так, в США 20% людей старше 65 лет имеют желчные камни, и каждый год более 500000 американцев подвергаются холецистэктомии. К другим факторам, увеличивающим вероятность появления желчных камней, относятся ожирение и наличие ЖКБ в семейном анамнезе. Существуют до сих пор необъяснимые различия частоты ЖКБ: в Ирландии заболевание в среднем имеется у 5%, а в Швеции – у 38% жителей. У 80–85% больных, страдающих ЖКБ, определяют холестериновые камни. Они содержат более 60% холестерина. У остальных 20–15% больных выявляют пигментные камни. Они чаще развиваются на фоне гемолитической и серповидно-клеточной анемии, цирроза печени и желтухи.

Этиология. Застой желчи, рост концентрации солей желчи являются причиной камнеобразования. Застой желчи способствуют беременность, сидячий образ жизни, гипомоторная дискинезия желчных путей, бедная жирами пища. Важным фактором является воспаление, воспалительный экссудат содержит большое количество белка и соли кальция. Белок может стать ядром камня, а кальций, соединяясь с билирубином, формирует его окончательный вид.

Патогенез. Различают 4 типа конкрементов:

- 1) холестериновые камни, содержащие около 95% холестерина и немного билирубиновой извести;
- 2) пигментные конкременты, состоящие в основном из билирубиновой извести, холестерина в них менее 30%;
- 3) смешанные холестерино-пигментно-известковые камни;
- 4) известковые камни, содержащие до 50% карбоната кальция и немного других составных частей.

ЖКБ – симптомокомплекс, включающий не столько образование камней, сколько наличие типичной желчной колики. Патогенез последней – это продвижение камня, спазм и обтурация желчных путей. Камни, расположенные в области дна и тела желчного пузыря, обычно клинически не проявляются, т.е. являются «немыми» – 25–35% лиц обоего пола после 65 лет являются такими «носителями».

Клиническая картина. Желчная колика – синдром, характеризующийся внезапно возникшими острыми болями в правом подреберье, иррадиирующими в правую ключицу, в правую руку, в спину, сопровождающимися тошнотой, рвотой. В рвотных массах может быть желчь, отсюда ощущение резчайшей горечи во рту. При продолжительных болях и при обструкции развивается зуд кожи, несколько позже появляется желтушность. Возможны симптомы раздражения брюшины.

При закупорке пузырного протока может формироваться воспаление, водянка желчного пузыря. При наличии воспаления возможно развитие холангита, холангиогепатита, при неполной обтурации – вторичного билиарного цирроза печени. При задержке камня в общем желчном протоке возможна обструкция и панкреатического протока с формированием острого панкреатита, в том числе связанного и с забросом в желчи в ПЖ.

При обследовании больного можно обнаружить увеличенный желчный пузырь, но он может быть и сморщенным, без содержимого. Как правило, у таких больных увеличена печень, она мягкая, болезненная при пальпации.

Характерен ряд симптомов. Симптом Ортнера: болезненность при поколачивании по краю правой реберной дуги. Симптом Мерфи: усиление болей при надавливании на брюшную стенку в проекции желчного пузыря во время глубокого вдоха. Симптом Кера: то же при пальпации в точке желчного пузыря (в углу, образованном реберной дугой и краем прямой мышцы живота). Симптом Захарьина: то же при поколачивании в точке пересечения правой прямой мышцы живота с реберной дугой. Симптом Мюсси: болезненность при надавливании между ножками правой грудиноключично-сосцевидной мышцы (френикус-симптом обусловлен иррадиацией болей по диафрагмальному нерву, участвующему в иннервации капсулы печени и желчного пузыря). Симптом Бекмана: болезненность в правой надорбитальной зоне. Симптом Йонаша: то же в затылочной точке справа. Симптом Мэйо-Робсона: болезненность при надавливании в области костовебрального угла.

Диагностика. Камни выявляются рентгенологическим и ультразвуковым методами исследования. Используются холецистография, внутривенная холеграфия, радионуклидное сканирование желчного пузыря. При подозрении на опухоль, при механической желтухе неясного генеза, сопутствующем поражении печени – фибродуоденопанкреатохолангиография, лапароскопия и лапароскопическая холецистохолангиография.

Лабораторные тесты: высокий уровень билирубина, увеличение содержания желчных кислот, признаки воспалительного процесса в крови при обострении калькулезного холецистита. При полной закупорке общего желчного протока уробилина в моче нет, возможно резкое увеличение выделения желчных кислот.

Лечение. Необходима строгая диета. Рекомендуются: мясо (кура, кролик, индейка), рыба отварная, белки яичные, свежий нежирный творог, молоко, кефир, простокваша, каши, овощи, фрукты, ягоды, исключая незрелые и кислые. Хлеб белый и серый черствоватый. Печенье сухое. Макароны, вермишель. Супы вегетарианские с овощами, крупами. Масло сливочное не более 30–40 г, столько

же растительного. Сметана некислая, только с пищей – 2–3 чайных ложки. Сельдь вымоченная.

Исключаются: яичные желтки, жареное, жирное, свежая сдоба, кремы, шоколад, сливки, острые, пряные, резко кислые и соленые блюда и продукты.

Большая часть больных подвергается хирургическому вмешательству. Для снятия болей показан прием новигана по 1–2 табл. до 4 раз в день. Новиган – комбинированный препарат с сильным анальгетическим и спазмолитическим действием.

Консервативное лечение направлено на растворение камней. Для этого используют препараты, содержащие хено- или урзодеоксихолевую кислоту.

Показания для проведения хенотерапии:

– наличие чисто холестериновых камней, т.е. рентгеноотрицательных, не содержащих кальция;

– функционирующий желчный пузырь, т.е. заполняющийся контрастирующим препаратом при холецистографии, объем желчных камней не должен превышать 30% от объема пузыря для более полного контакта ХДХК с холестериновым камнем; особенно показано такое лечение при плавающих камнях;

– наличие камней диаметром не более 1–2 см;

– недлительное существование холестериновых камней, так как иначе в их составе накапливаются минеральные соли, что затрудняет растворение ХС (срок обнаружения желчных камней не должен превышать 2–3 года).

Противопоказания для назначения хенотерапии:

– «отключенный», нефункционирующий желчный пузырь (вследствие закупорки пузырного протока препарат не попадает в него);

– наличие крупных камней (диаметром более 1–2 см), пигментных и известковых камней, т.к. они практически не растворяются;

– желтуха (механическая, паренхиматозная, гемолитическая), т.к. она препятствует лечебному действию ХДХК;

– функциональная недостаточность печени и повышение активности аминотрансфераз в крови;

– поражение почек (препараты ХДХК выводятся из организма с мочой);

– наличие признаков патологии ЖКТ, особенно сопровождающейся поносом, т.к. препараты ХДХК могут вызывать или усиливать последний; при наличии энтероколита, кроме того, нарушается всасывание и поступление препарата в желчь;

– беременность, т.к. возможно неблагоприятное влияние препарата на плод.

Используются препараты: хенодеоксихолевая кислота (хенофалк, хенодиол, хенохол, урзофал). Начальная доза 750–1000–1500 мг (в зависимости от массы тела) в сутки, на 2 приема (вечером – максимальная доза). Курс лечения колеблется от 4–6 мес до 2 лет. Комбинированный препарат – литофальк, 1 таблетка содержит по 250 мг урзодеоксихолевой и хенодеоксихолевой кислот, назначается по 2–3 таблетки в сутки.

Другие методы. Ровахол, состоящий из 6 циклических монотерпенов (ментол, ментол, пинен, бонеол, камфен и цинеол) в оливковом масле. Назначает-

ся по 1 капсуле на 10 кг массы тела в день. Длительность лечения такая же, как и желчными кислотами. Снижается литогенность желчи и при приеме препарата лиобил по 0,4–0,6 г 3 раза в день после еды при курсе лечения от 3–4 нед до 2 мес. Литогенность желчи уменьшается при приеме фенобарбитала или зиксори-на (300–400 мг/сут 3–7 нед).

Лекарственные средства растительного происхождения: препараты бессмертника песчаного, пижмы обыкновенной, мяты перечной, кукурузные рыльца и др.

В некоторых случаях показана экстракорпоральная литотрипсия. Показания: приступы печеночной колики в анамнезе, рентгенопрозрачный одиночный камень диаметром до 30 мм или до 3 рентгенопрозрачных камней с такой же суммарной массой, визуализация желчного пузыря при пероральной холецистографии, идентификация желчных камней при УЗИ. Возможна литотрипсия лазером.

Операцией выбора при хирургическом лечении ЖКБ является холецистэктомия под контролем лапароскопа.

Лечение обострения калькулезного холецистита (согласно «Стандартам диагностики и лечения...» [46]) включает назначение антибактериальных препаратов и симптоматических средств.

В качестве антибактериального используется один из препаратов:

– Ципрофлоксацин (индивидуальный режим), обычно внутрь по 500 мг 2 раза в сутки (и отдельных случаях разовая доза может составлять 750 мг, а кратность применения – 3–4 раза в сутки). Продолжительность лечения – от 10 дней до 4 недель. Таблетки следует проглатывать целиком, натошак, запивая небольшим количеством воды. По показаниям терапия может быть начата с в/в введения 200 мг 2 раза в сутки (предпочтительнее капельно).

– Доксициклин, внутрь или в/в (капельно) назначают в 1-й день лечения 200 мг/сут, и последующие дни – по 100–200 мг/сут в зависимости от тяжести клинического течения заболевания. Кратность приема (или в/в инфузии) – 1–2 раза в сутки. Продолжительность лечения – от 10 дней до 4 недель.

– Цефалоспорины, например, фортум, или кефзол, или клафоран в/м по 2,0 г каждые 12 ч, или по 1,0 г каждые 8 ч. Курс лечения – в среднем 7 дней.

– Септрин внутрь по 960 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 часов (или в/в капельно из расчета 20 мг/кг триметоприма и 100 мг/кг сульфаметоксазола в сутки, кратность введения – 2 раза), продолжительность лечения – 2 недели. Раствор для проведения в/в инфузии следует готовить *ex tempore*, на 5–10 мл (1–2 ампулы) септрина используется соответственно 125–250 мл растворителя (5–10% растворы глюкозы или 0,9% раствор натрия хлорида).

Сроки лечения антибактериальными средствами включают и послеоперационный период. Выбор антибактериального препарата определяется многими факторами. Важно не использовать препараты, обладающие гепатотоксическим действием. При гнойном процессе препаратом выбора является меронем (500 мг в/в капельно через каждые 8 часов).

Симптоматические средства, также как и антибактериальные, назначаются в предоперационном периоде для полноценной подготовки к операции: домпери-

дон (мотилиум), или цизаприд (координакс) – 10 мг 3–4 раза в день, или дебридат (тримебутин) – 100–200 мг 3–4 раза в день, или метеоспазмил по 1 капс. 3 раза в день. Дозы, схемы и лекарственные средства с симптоматическим эффектом определяются многими факторами с учетом индивидуального подхода к их назначению. При невозможности приема лекарства внутрь, препарат с симптоматическим эффектом назначается парентерально (например, папаверина гидрохлорид или но-шпу 2 мл 2% раствора в/м 3–4 раза в сутки). Иногда при выраженном болевом синдроме используют в инъекциях баралгин (5мл).

Для **профилактики** образования новых камней рекомендуется ограничение энергетической ценности пищи, потребления холестеринасодержащих продуктов (жир, яйца), назначение растительной клетчатки, пшеничных отрубей, овощей.

Часть 5
БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ
КРОВЕТВОРЕНИЯ

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Лейкемии и лимфомы, включая лимфому Ходжкина, составляют приблизительно 8% от всех злокачественных новообразований и все вместе входят в число 6 самых частых видов злокачественных опухолей. В США каждый год лейкемиями заболевает около 25000 человек, из них умирает 15000–20000. Уровень смертности в последнем десятилетии резко снизился в результате повышения эффективности терапии. Острые лейкемии составляют около 50–60% от всех лейкемий, причем острая миелобластная лейкемия встречается несколько чаще, чем острая лимфобластная лейкемия. Хронические лейкемии составляют около 40–50% от всех лейкемий, причем хроническая лимфоцитарная лейкемия встречается несколько чаще, чем хроническая миелоцитарная лейкемия.

Сказать о проблемах гематологии лучше, чем это сделал наш ведущий гематолог и прекрасный клиницист академик В. И. Воробьев, нельзя. Поэтому – слово Владимиру Ивановичу [6].

«Успех лечения лейкозов, аплазий, геморрагических синдромов, анемий полностью зависит от точности диагноза. Вместе с тем успех лечения ряда больных на фоне плохих результатов у других, но в рамках, казалось бы, одного заболевания заставляет искать и находить признаки, отличающие одну группу от другой, заставляет выделять из внешне однородного заболевания новую нозологическую форму. При этом нельзя заранее сказать, какие признаки окажутся решающими в таком разделении. Ими могут быть и иммунофенотипические, и гистологические, и цитологические, и хромосомные, и возрастные, и даже этнические...

Сейчас важнейшую роль играет надежность классификаций болезней. Как правило, они приходят с Запада. Ничего удивительного тут нет, поскольку основные противоопухолевые препараты приносятся тем же «ветром». Однако нас интересует не только «правило», но и исключения. Дело в том, что международные классификации обобщают опыт большой группы вполне отдельных исследователей. По ряду болезней их мнения совпадают и утверждаются новые нозологические формы. Редкие болезни единодушия среди участников этих заседаний не найдут и в классификацию не попадут. Врачи их видят, а в классификации они отсутствуют. Дело осложняется еще и путаницей классификаций статистических (классификации ВОЗ разных пересмотров) и во много раз больших классификаций нозологических форм. Разборка лечебных программ, естественно, опирается на нозологию, которая должна выноситься на титул истории болезни. А некоторые «организаторы здравоохранения» требуют на титуле соответствия классификации ВОЗ.

Есть опухолевая трансформация, когда клетка мутирует и становится бессмертной. Потомство такой клетки – клон, внешне неотличимый от нормальных клеток – образует доброкачественную опухоль. Для большинства опухолей системы крови расшифрованы структурные изменения хромосом, определяющие бессмертие потомства мутировавшей клетки.

Новые повреждения ДНК клеток доброкачественной опухоли будут сопровождаться их гибелью, осуществляемой специальными «генами апоптоза». Так природа охраняет стабильность наследственности клетки, организма в целом. Но с различной частотой в среде этих опухолевых клеток могут происходить повторные мутации уже тех генов, которые «ведают» апоптозом (о других мутациях мы ничего не узнаем потому, что они для клетки губительны). С мутацией гена апоптоза – «надсмотрщика» за стабильностью генетического аппарата – он теряет свою контрольную функцию. Тогда в клоне клеток доброкачественной опухоли появляются новые клеточные линии – субклоны – с новыми свойствами. Это нарастающее клеточное разнообразие (отсюда полиморфизм и атипизм клеток злокачественной опухоли) обеспечивает опухоли преимущественное размножение таких субклонов, которые в силу случайных причин окажутся устойчивыми к применяемым средствам противоопухолевой терапии. Вот теперь перед нами опухоль злокачественная, имеющая принципиальные отличия – и гистологические, и цитологические, и клинические – от опухоли доброкачественной».

Лучше Владимира Ивановича не скажешь. Сама гематология – наиболее революционный раздел терапии. Это и не удивительно, поскольку клетки крови меняются ежеминутно. Трудности написания данного раздела понятны – сохранить равновесие между установками МКБ-10 и новейшими данными – задача не из простых. Но... деваться некуда – попробуем.

5.1. АНЕМИИ

Анемия – снижение количества Hb в единице объема крови, чаще при одновременном уменьшении числа эритроцитов (или общего объема эритроцитов). Термин «анемия» без детализации не определяет конкретного заболевания, а указывает на изменения в анализах крови, т.е. анемию следует считать одним из симптомов различных патологических состояний.

Общие лабораторные признаки анемии: содержание Hb в крови менее 140 г/л или гематокрит (Ht) менее 42% у взрослых мужчин; содержание Hb менее 120 г/л или Ht менее 37% у взрослых женщин.

Классификация. По морфологии эритроцитов – микро-, нормо- и макроцитарные анемии. Объективный критерий – СКО (средний карпускулярный объем – измеряют прямым способом с помощью автоматизированного счетчика. Нормальное значение СКО составляет 80–95 фл (нормоцитоз). Снижение СКО менее 80 фл – микроцитоз. Повышение СКО свыше 95 фл – макроцитоз).

По степени насыщения эритроцитов Hb (или по содержанию сывороточного железа) различают гипо-, нормо- и гиперхромные анемии. Объективный критерий – ССЭГ (среднее содержание в эритроците гемоглобина в норме – 27–33 пикограмма).

По сочетанию первого и второго критериев выделяют анемии гипохромные микроцитарные (низкие СКО и ССГЭ), макроцитарные (увеличение СКО), нормохромные нормоцитарные (СКО и ССГЭ в пределах нормы).

По степени регенерации эритроцитов: анемии гипорегенераторные (арегенераторные) и гипергенераторные. Определяют по количеству ретикулоцитов крови или ретикулоцитарному индексу.

По степени тяжести: анемии легкой степени (Hb 91–119 г/л), средней степени тяжести (Hb 70–90 г/л), тяжелые (Hb менее 70 г/л).

Патогенетическая классификация.

I. Анемия вследствие нарушений синтеза Hb и обмена железа (гипохромные микроцитарные) 1. Анемия железodefицитная. 2. Талассемии. 3. Анемии сидеробластные. 4. Анемии при хронических заболеваниях (в 60% гипохромные нормоцитарные).

II. Анемии вследствие нарушения синтеза ДНК (гиперхромные макроцитарные с мегалобластическим типом кроветворения). 1. Анемия пернициозная и другие В₁₂-дефицитные анемии. 2. Анемия фолиеводефицитная.

III. Прочие патогенетические механизмы (как правило, нормохромные нормоцитарные анемии). 1. Анемии, сочетающиеся со снижением реакции костного мозга на эритропоэтин: апластическая; гипопластическая; нарушения, характеризующиеся клеточной инфильтрацией костного мозга (миелофтизные анемии). 2. Гипергенераторные анемии: постгеморрагическая острая; гемолитические.

5.1.1. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

ЖДА – заболевание, обусловленное истощением запасов железа в организме, что влечет за собой нарушение синтеза железосодержащих белков. Заболевание проявляется снижением концентрации гемоглобина в крови и трофическими расстройствами в тканях. По МКБ-10 D50 Железодефицитная анемия.

Эпидемиология. По данным экспертов ВОЗ, на земном шаре 700–800 млн человек страдают ЖДА или скрытым дефицитом железа.

Этиология. Важнейшей причиной развития ЖДА является кровопотеря. Основные причины кровопотерь: гиперполименорея, аборт, роды; хронические кровотечения из ЖКТ (язвенная болезнь желудка, ДПК; опухоли желудка; опухоли тонкой кишки; опухоли толстой кишки; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; эзофагит; эрозивный гастрит; болезнь Крона; дивертикулез; геморрой); связанные с приемом лекарственных препаратов (аспирин, НПВП, антикоагулянты); носовые кровотечения; гематурия; кровохарканье; кровотечения в замкнутые полости тела; донорство; острые кровопотери (операции, ранения, травмы). Алиментарная ЖДА развивается при уменьшении в пищевом рационе продуктов, содержащих железо. У женщин причиной ЖДА могут стать частые беременности и кормление грудью.

Патогенез. Истощение запасов железа ведет к уменьшению синтеза гемоглобина в эритроцитах костного мозга, что приводит к снижению его концентрации, а затем и числа эритроцитов в единице объема крови. Адаптационными механизмами являются увеличение сердечного выброса и усиленное высвобождение кислорода в тканях, происходящее в результате повышенной концентрации в эритроцитах 2–3-дифосфоглицеровой кислоты. При дефиците железа нарушается работоспособность мышц. Причиной функциональной недостаточности мышц является сниженная ак-

тивность железосодержащих ферментов, основное значение при этом отводится истощению запаса α -глицерофосфатдегидрогеназы.

При тяжелом дефиците железа могут развиваться неврологические нарушения, извращение вкусовых ощущений и восприятия запахов, трофические нарушения (повышенная ломкость и выпадение волос, ломкость ногтей, сухость кожи, ангулярный стоматит и атрофический глоссит).

Клиническая картина. Общеанемические жалобы: слабость, головокружения, обмороки, сердцебиение, одышка. Сидеропенический синдром: сухость и атрофичность кожи, ломкость ногтей и волос, выпадение волос. Очень характерно изменение вкуса, пристрастие к употреблению в пищу мела, зубной пасты, глины, сырой крупы, сырого кофе, неочищенных семян подсолнечника. Изменяется восприятие запахов. Отмечается пристрастие к запаху бензина, кerosина, лака для ногтей (ацетон), запаху сырой глины, извести.

Неврологические нарушения: головная боль, парестезии, нарушение глотания твердой пищи, недержание мочи.

При объективном осмотре – бледность кожи и слизистых оболочек, кожа сухая, истонченная, ногти уплощаются, а иногда становятся вогнутыми (ложкообразными) – койлонихии, явления ангулярного стоматита в углах губ и покраснение языка, сглаженность его сосочков.

Для ЖДА характерно уменьшение количества гемоглобина и эритроцитов. Анемия носит гипохромный (микроцитарный) характер. Количество ретикулоцитов – в пределах нормы. Количество лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарная формула не изменены. При тяжелом дефиците железа наряду с выраженной гипохромной (микроцитарной) анемией могут отмечаться легкая нейтропения и, реже, тромбоцитопения.

Диагностика. Основными критериями ЖДА являются следующие: низкий цветовой показатель (0,6–0,7); гипохромия эритроцитов; анизоцитоз (уменьшенные по величине эритроциты) и пойкилоцитоз (изменение формы эритроцитов); снижение уровня сывороточного железа (менее 12 мкмоль/л); повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (более 85 мкмоль/л); снижение содержания ферритина в сыворотке; клинические проявления гипосидероза (непостоянный признак); эффективность препаратов железа.

Наличие анемии гипохромного характера заставляет в первую очередь подозревать у больного ЖДА (все ЖДА также являются гипохромными!). Однако факт гипохромии сам по себе не исключает других патогенетических вариантов анемий (не все гипохромные анемии являются железodefицитными!). Так, например, гипохромная анемия может возникать при дефекте синтеза Hb в результате нарушения включения в его молекулу железа при нормальном или даже повышенном уровне железа в сыворотке крови. Различать эти состояния и, тем самым, верифицировать ЖДА позволяет исследование содержания железа в сыворотке, которое следует выполнять обязательно до назначения больным лекарственных препаратов железа или проведения трансфузий эритроцитов. Об этом должны быть осведомлены врачи, средний медицинский персонал (медицинские сестры, лаборанты), а также сами пациенты.

Наряду с определением содержания железа в сыворотке крови важным лабораторным показателем, определяемым при ЖДА, является общая железосвязывающая способность сыворотки, отражающая степень «голодания» сыворотки и насыщения белка трансферрина железом. Общая железосвязывающая способность сыворотки при ЖДА всегда повышена, в отличие от других гипохромных анемий, связанных не с дефицитом железа, а с нарушением его включения в молекулу гемоглобина или с перераспределением железа из эритроидных клеток в клетки макрофагальной системы (например, при активных воспалительных процессах). Десфераловый тест (выделение железа с мочой) при ЖДА – ниже 0,2 мг/сут.

Снижение уровня железосодержащего белка ферритина является существенным диагностическим критерием ЖДА с высокой специфичностью. Ферритин характеризует величину запасов железа в организме. Поскольку истощение запасов железа – обязательный этап формирования ЖДА, то уровень ферритина является одним из специфических признаков железодефицитного характера гипохромных анемий. Следует, однако, иметь в виду, что наличие сопутствующего активного воспалительного процесса у больных ЖДА может маскировать гипоферритинемию.

Дополнительными методами определения запасов железа в организме могут быть подсчет числа эритроидных клеток костного мозга, содержащих гранулы железа (сидеробластов), и количество железа в моче после введения препаратов, связывающих железо, например, десферидоксиамина. Количество сидеробластов при ЖДА значительно снижено вплоть до полного их отсутствия, а содержание железа в моче после введения десферидоксиамина не увеличивается.

Патоморфология костного мозга. Картина гемопоэза в костном мозге у больных ЖДА мало чем отличается от таковой у здоровых лиц. Может иметь место небольшая гиперплазия эритроидного ростка. Выявляется резкое снижение или полное отсутствие запасов железа в стромальных и макрофагальных элементах костного мозга, а также резкое уменьшение количества сидеробластов.

Дифференцировать ЖДА необходимо от других вариантов гипохромных анемий: талассемий; анемий при хронических воспалениях.

Лечение. Важно выявить и по возможности устранить причину дефицита железа (оперативное лечение опухоли желудка, кишечника, лечение энтерита, коррекция алиментарной недостаточности и др.). Для успешного лечения ЖДА должны быть использованы только лекарственные формы железа, восполнить необходимое количество железа путем поступления его из пищи даже теоретически невозможно из-за ограничения всасывания. Из лекарственных источников у больных с ЖДА всасывание железа возрастает как минимум в 10 раз по сравнению с всасыванием железа из пищи, т. е. составляет 20–25 мг/сут. При таком уровне всасывания повышение содержания гемоглобина происходит примерно на 1% в день.

В ряде случаев радикальное устранение причины ЖДА не представляется возможным, например, при продолжающихся меноррагиях, наследственных геморрагических диатезах, проявляющихся носовыми кровотечениями, у беременных и при некоторых других ситуациях. В таких случаях основное значение при-

обретает патогенетическая терапия железосодержащими лекарственными препаратами.

В клинической практике лекарственные препараты железа применяют внутрь или парентерально. Путь введения препарата у больных ЖДА определяется конкретной клинической ситуацией. В большинстве случаев для коррекции дефицита железа при отсутствии специальных показаний препараты железа следует назначать внутрь.

Лечение железодефицитной анемии продолжают до нормализации уровня гемоглобина в крови, затем в течение нескольких месяцев применяют препараты железа в меньших дозах для восстановления его запасов в депо.

В настоящее время все препараты железа можно разделить на две группы: ионные железосодержащие препараты (солевые, полисахаридные соединения железа) и неионные соединения, к которым относятся препараты гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа. Данная классификация основана на различии механизмов всасывания железа из ионных и неионных соединений. Всасывание железа из ионных соединений происходит преимущественно в двухвалентной форме, так как активность утилизации железа из препаратов, содержащих соли трехвалентного железа, жестко лимитируется определенным уровнем рН желудочного сока (при высокой кислотности желудочного сока образуются труднорастворимые гидроксиды железа). Вследствие этого наиболее часто используются двухвалентные солевые препараты железа, обладающие хорошей растворимостью, высокой диссоциационной способностью. Следует отметить, что при своем восстановлении в трехвалентное железо в слизистой оболочке ЖКТ двухвалентные соли железа образуют свободные радикалы, обладающие повреждающим эффектом. Именно с этим связаны побочные проявления, наблюдающиеся при ферротерапии солями двухвалентного железа: гастроинтестинальные расстройства (боль, тошнота, рвота, диарея). Препараты нового поколения, представляющие собой многомoleкулярные комплексы гидроксили трехвалентного железа, практически лишены этого побочного эффекта, так как не требуют восстановления и соответственно не вызывают образования свободных радикалов. Они намного лучше переносятся, практически не сопровождаются гастроинтестинальными расстройствами и более безопасны. При этом по биодоступности они не уступают препаратам солей двухвалентного железа.

При железодефицитных состояниях для синтеза Hb требуется 50–100 мг железа ежедневно. Поскольку при пероральном применении препаратов железа абсорбироваться может только 25% принятой дозы, то для быстрой коррекции недостатка железа в организме его необходимо применять в дозе 200–400 мг в день. При появлении желудочно-кишечных расстройств возможно снижение дозы железа, однако в этом случае дефицит железа устраняется медленно.

Железа глюконат назначают внутрь, после еды, по 4–6 таблеток в день; железа сульфат – после еды по 0,3–0,5 г 3–4 раза в день. Железа фумарат – натощак по 1 капсуле в день; при недостаточном эффекте возможен прием по

1 капсуле 2 раза в день. Прием продолжают и после нормализации картины крови. Продолжительность насыщающего курса терапии не менее 1–1,5 мес.

Железа хлорид принимают по 4–6 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 3–4 приема.

Основными принципами лечения препаратами железа для приема внутрь являются следующие:

- назначение препаратов железа с достаточным содержанием двухвалентного железа;
- назначение препаратов железа, содержащих вещества, усиливающие всасывание железа;
- нежелательность одновременного приема пищевых веществ и лекарственных препаратов, уменьшающих всасывание железа;
- нецелесообразность одновременного назначения витаминов группы В, В₁₂, фолиевой кислоты без специальных показаний;
- избегать назначения препаратов железа внутрь при наличии признаков нарушения их всасывания в кишечнике;
- достаточная продолжительность насыщающего курса терапии (не менее 1–1,5 мес);
- необходимость проведения поддерживающей терапии препаратами железа после нормализации показателей гемоглобина в соответствующих ситуациях.

Лечение пероральными препаратами следует проводить до нормализации содержания гемоглобина, а затем еще в течение 2 мес в половинной дозе для пополнения запасов железа в депо. Длительное бесконтрольное применение больших доз может привести к гемосидерозу внутренних органов.

Препараты для парентерального введения необходимо использовать лишь у отдельных больных.

Чаще используют препараты феррум-лек для в/м введения (полиизомальтоза) и для в/в (натрий-сахаратный комплекс); ектофер (сорбитовый цитратный комплекс) для в/м и венофер (сахарат железа) для в/в введения. В одной ампуле каждого из названных препаратов содержится 100 мг железа.

Показания для парентерального лечения препаратами железа: нарушение всасывания в кишечнике при тяжелых энтеритах; обширная резекция тонкой кишки; невозможность приема пероральных препаратов железа.

Применение парентеральных препаратов железа не позволяет реально сократить сроки лечения и ускорить подъем концентрации гемоглобина до желаемого уровня. Для этого при наличии действительно весомых показаний лучше использовать трансфузию эритроцитарной массы. Ограничивают использование парентеральных препаратов железа высокий риск развития анафилактических реакций, гемосидероза внутренних органов и болезненных, нередко абсцедирующих инфильтратов в местах введения препарата.

Побочные действия при лечении препаратами железа: гиперемия лица, тошнота, головокружение, головная боль, кожные аллергические реакции. Реже –

рвота, диарея, боли в животе, в спине, тахикардия, транзиторное снижение АД. При в/м введении возможно развитие абсцессов в месте инъекции.

Противопоказаны препараты железа при гемохроматозе, повышенной чувствительности к железу. Парентерально нельзя назначать препараты железа при АГ, тяжелой коронарной недостаточности, аллергических заболеваниях кожи, выраженных нарушениях функций печени и почек. Препараты железа окрашивают кал в темный цвет и иногда могут маскировать кровотечение; могут вызывать потемнение зубов.

Прогноз. При правильном лечении прогноз при ЖДА благоприятный.

Профилактика. Основным контингентом, нуждающимся в профилактике ЖДА, являются женщины с гиперполименореей. Каждая девушка с момента установления менструального цикла нуждается в профилактическом приеме препаратов железа, если менструальное кровотечение продолжается более 5 дней без образования сгустков крови или более 3 дней с образованием сгустков крови. Используются пероральные препараты железа в дозе 300 мг/сут, в течение 5 дней ежемесячно. При наличии дополнительных показаний для этого могут быть использованы пероральные контрацептивы, имеющие специальную добавку препарата железа. Длительность профилактических мероприятий определяется длительностью существования менструальных кровопотерь в указанном объеме и часто совпадает с длительностью репродуктивного периода.

Профилактический прием препаратов железа необходим беременным и кормящим женщинам на протяжении всего срока беременности и лактации. Принимать препараты необходимо в половинной дозе (150–250 мг/сут). Если, несмотря на профилактический прием, у беременной или кормящей женщины развивается ЖДА, то используют полные дозы препарата по правилам лечения ЖДА.

5.1.2. ВИТАМИН В₁₂-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

В₁₂ДА – это заболевание, обусловленное истощением запасов витамина В₁₂ в организме, что влечет за собой нарушение синтеза ДНК в клетках. Основными проявлениями заболевания являются резкое нарушение гемопоэза с развитием гиперхромной (макроцитарной) анемии, нейтропении, тромбоцитопении, и нарушение функции нервной системы. По МКБ-10 D51 Витамин В₁₂-дефицитная анемия.

Эпидемиология. В₁₂ДА распространенное заболевание, частота 1500 на 1 млн населения. Болеют преимущественно лица старшей возрастной группы. Соотношение женщин и мужчин составляет 10:7.

Этиология. Дефицит витамина В₁₂ в организме может развиваться при: нарушении всасывания; нарушении поступления; конкурентного поглощения; нарушения транспорта.

Наиболее частая причина развития дефицита витамина В₁₂ – нарушение его всасывания из-за атрофии слизистой оболочки желудка, вследствие которой нарушается секреция соляной кислоты, пепсина и внутреннего фактора. Другая причина – изменение

нормальной функции рецепторов к внутреннему фактору, расположенных в слизистой оболочке тонкой кишки (при тяжелых энтеритах, глютеновой энтеропатии, при обширных резекциях тонкой кишки). Поражение ПЖ с длительным уменьшением секреции протеолитических ферментов приводит к нарушению диссоциации комплекса витамин B_{12} -R-протеин, что препятствует образованию комплекса с внутренним фактором и нарушает всасывание витамина B_{12} . Еще одна причина дефицита витамина B_{12} – его конкурентное поглощение при дифиллоботриозе или кишечной микрофлорой в слепых петлях кишки после резекции кишечника.

У небольшого числа больных наблюдается дефицит витамина B_{12} вследствие наследственного снижения количества транскобаламина II.

Патогенез. Дефицит витамина B_{12} приводит к нарушению синтеза ДНК, что лежит в основе изменения нормального гемопоэза. Изменение гемопоэза затрагивает все клеточные линии. В клетках блокируется синтез ДНК, что приводит к нарушению процесса деления клеточного ядра и преждевременной гибели гемопоэтических предшественников в костном мозге (неэффективный гемопоэз). Наиболее яркие морфологические изменения отмечаются у клеток эритроидного ростка гемопоэза.

Вторая реакция, зависящая от участия витамина B_{12} , не влияет на кроветворение и представляет собой одну из реакций метаболизма жирных кислот. Это реакция превращения метилмалонового кофермента А в сукцинил-кофермент А. Реакция протекает при участии дезоксиаденозилкобаламина. При дефиците витамина B_{12} нормальный ход реакции нарушается, что приводит к накоплению метилмалоновой кислоты. Метилмалоновая кислота является токсичным продуктом. С ее избыточным накоплением связывают развитие неврологической симптоматики у больных с B_{12} ДА.

Клиническая картина. Анемический синдром: слабость, повышенная утомляемость, плохая переносимость душных помещений, ощущение сердцебиения, коллаптоидные состояния. У четверти больных с B_{12} ДА имеются жалобы на боли во рту или языке, связанные с развитием глоссита.

Поражение нервной системы – фуникулярный миелоз: нарушение чувствительности, ощущение ползания мурашек, онемения конечностей, ваты или подушки под ногами, легкие болевые ощущения в кончиках пальцев. При обследовании: бледность кожи и слизистых оболочек, сочетающаяся с легкой их желтушностью. Желтушность обусловлена повышением содержания непрямого билирубина вследствие ускоренной гибели эритрокариоцитов в костном мозге и повышенного разрушения крупных эритроцитов (макроцитов) в селезенке. Проявления геморрагического диатеза – небольшого размера синячки и петехии. На языке обнаруживаются участки воспаления, афты, атрофия и сплаженность сосочков. Язык имеет малиновую окраску.

Незначительное увеличение селезенки, которая пальпируется на 1–2 см ниже края реберной дуги. У большей части больных с B_{12} ДА при ФГДС выявляются признаки атрофического гастрита.

Диагностика. Первичное представление о наличии у больного анемии формируется на основании жалоб, характерных для анемического синдрома, а появление симптомов фуникулярного миелоза (см. выше) позволяет предположить наличие дефицита витамина B_{12} .

I этап обследования больного любой анемией, в том числе мегалобластной – констатация самой анемии, что достигается с помощью клинического анализа крови. В пользу мегалобластной анемии, помимо снижения количества Hb и эритроцитов, будут свидетельствовать такие признаки, как повышение цветового показателя выше 1,0 (гиперхромная анемия), большие размеры эритроцитов (макроцитарная анемия), малое число ретикулоцитов, тенденция к лейкопении (чаще – нейтропения) и тромбоцитопении (нередко – значительная). В эритроцитах обнаруживают остатки ядра, получившие названия тельца Жоли и кольца Кебота.

При биохимическом исследовании крови может быть обнаружено увеличение содержания билирубина за счет непрямой фракции.

II этап – стерильная пункция и исследование костного мозга.

III этап – установление этиологического фактора мегалобластной анемии, т.е. проведение дифференциального диагноза по этиологии. Здесь учитываются данные анамнеза, проводятся исследование кала на обнаружение яиц глистов, главным образом, широкого лентеца, рентгенологические и эндоскопические исследования ЖКТ (признаки атрофического гастрита, ахлоргидрия) и некоторые специальные методы исследования. Объем проводимых исследований определяется конкретной клинической ситуацией.

Патоморфология костного мозга. Характерно мегалобластное кроветворение. В пунктате костного мозга находят раздраженный красный росток (соотношение между миелоидным и эритроидным ростками 1:3 вместо 3:1, как в норме), большое количество мегалобластов, отсутствие оксифильных форм, поэтому костный мозг выглядит базофильным («синий костный мозг»).

Дифференциальная диагностика. Направление поиска: гемолитические анемии, ФДА, МДС, АА, ПНГ, гипопластические и алейкемические варианты ОЛ, метастазы рака в костный мозг.

Лечение. Если установлен конкретный фактор дефицита витамина B_{12} , обязательно проводится этиотропное лечение. Имеются в виду дегельминтизация, хирургическое удаление опухоли желудка, лечение заболеваний кишечника, в частности коррекция дисбактериоза и т.д.

Патогенетическое лечение заключается в назначении парентерального введения витамина B_{12} (цианкобаламина). В зависимости от исходных показателей красной крови его назначают по 200–500 мкг ежедневно до начала гематологической ремиссии, а затем дозу можно уменьшить или вводить препарат через день. Первым признаком ремиссии является резкое повышение количества ретикулоцитов – ретикулоцитарный криз. В дальнейшем постепенно нормализуется количество эритроцитов и гемоглобина, снижается величина цветового показателя. По достижении нормализации гемограммы больным назначается витамин B_{12} в поддерживающих дозах по 100–200 мкг 2–4 раза в месяц. Больным анемией Аддисона-Бирмера вводить витамин B_{12} следует пожизненно.

При симптомах фуникулярного миелоза дозы витамина B_{12} увеличиваются до 800–1000 мкг ежедневно и уменьшаются при исчезновении не только гематологических, но и неврологических признаков заболевания.

Гемотрансфузии назначаются только при пре- или коматозном состоянии, переливается эритроцитарная масса по 250–300 мл.

Иногда приходится назначать на короткий период ГКС в связи с тем, что у части больных в патогенезе анемии участвуют аутоиммунные механизмы.

Прогноз. При лечении препаратами витамина B_{12} неврологическая симптоматика регрессирует медленнее других симптомов, остаточные явления могут сохраняться в течение 6–8 мес после курса терапии.

Профилактика. Первичная профилактика развития дефицита витамина B_{12} заключается в предотвращении нарушения его поступления или его конкурентного поглощения. Это позволяет предотвратить развитие заболевания или избежать наступления рецидивов после завершения курса лечения.

У больных с резецированным желудком необходимо проводить профилактическое лечение препаратами витамина B_{12} . Назначают цианокобаламин по 400 мкг по одной инъекции в месяц или один раз в год проводят курс из 12 инъекций ежедневно. Аналогичную профилактическую терапию необходимо проводить у больных с атрофическим гастритом для предотвращения развития анемии и у больных, уже получивших курс лечения по поводу B_{12} ДА. Следует обратить внимание на то, что при невозможности устранения причины дефицита витамина B_{12} больные нуждаются в заместительной терапии на протяжении всей жизни.

5.1.3. ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

ФДА – заболевание, обусловленное истощением запасов фолиевой кислоты в организме, следствием чего является нарушение синтеза ДНК в клетках. Основное проявление заболевания – гиперхромная (макроцитарная) анемия. По МКБ–10 D52 Фолиеводефицитная анемия.

Эпидемиология. ФДА является редким заболеванием, частота встречаемости которого на несколько порядков ниже, чем B_{12} ДА.

Этиология. Причиной дефицита фолиевой кислоты является увеличение ее потребности во время беременности с одновременным ограничением поступления с пищей. Недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей может быть у лиц, злоупотребляющих алкоголем, наркоманов, малообеспеченных и престарелых людей, которые употребляют в пищу дешевые консервированные продукты.

Всасывание фолиевой кислоты нарушается у лиц, длительно принимающих противосудорожные препараты (дифенин, фенобарбитал), антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат).

Патогенез. Дефицит фолиевой кислоты, как и дефицит витамина B_{12} , приводит к развитию мегалобластного кроветворения в костном мозге и развитию гиперхромной (макроцитарной) анемии.

Фолиевая кислота участвует в синтезе дезокситимидинмонофосфата из дезоксиуридинмонофосфата. Данная реакция необходима для обеспечения нормального синтеза ДНК

в клетке. Механизм этой реакции был рассмотрен в разделе, посвященном V_{12} ДА. Явления фуникулярного миелоза у больных с ФДА отсутствуют.

Клиническая картина. Жалобы, связанные с наличием анемии (см. выше). При осмотре: бледность кожи и слизистых оболочек. Иногда – легкая иктеричность склер.

Клинически имеются некоторые особенности фолиеводефицитной анемии по сравнению с V_{12} ДА. Реже бывают боли в языке, нет признаков фуникулярного миелоза.

Диагностика. Подозрение на дефицит фолиевой кислоты возникает при выявлении в гемограмме гиперхромной (макроцитарной) анемии с нормальным или низким количеством ретикулоцитов при отсутствии изменений в количестве гранулоцитов и тромбоцитов. Выявление характерной картины мегалобластного кроветворения позволяет с 50% степенью вероятности говорить о дефиците фолиевой кислоты. Решающий метод диагностики – определение фолиевой кислоты в эритроцитах. В норме ее содержание колеблется от 100 до 450 нг/л. При ФДА содержание фолиевой кислоты в эритроцитах снижается.

При исследовании периферической крови – гиперхромная (макроцитарная) анемия. Снижение содержания гемоглобина и эритроцитов. Других отклонений в гемограмме, как правило, не отмечается. Повышение содержания непрямого билирубина имеется крайне редко.

Патоморфология костного мозга. Тип гемопозза – мегалобластное кроветворение. Картина костного мозга при ФДА практически идентична таковой при V_{12} ДА.

Дифференциальная диагностика. В первую очередь ФДА приходится дифференцировать от V_{12} ДА, затем – от гемолитических анемий, МДС. Для дифференциальной диагностики с V_{12} ДА определяют содержание метилмалоновой кислоты в моче. Ее количество повышено при дефиците витамина V_{12} и не изменяется при дефиците фолиевой кислоты. Иногда с диагностической целью прибегают к назначению *ex juvantibus* цианокобаламина и фолиевой кислоты поочередно.

Лечение. Для лечения больных с ФДА используют препараты фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг/сут. Длительность курса определяется сроком нормализации содержания гемоглобина в крови.

Прогноз у больных с ФДА благоприятный.

Профилактика. В профилактике дефицита фолиевой кислоты нуждаются беременные женщины, а также пациенты, принимающие препараты, способные нарушать метаболизм фолиевой кислоты. Для профилактики ФДА используют препараты фолиевой кислоты в дозе 5 мг/сут.

5.1.4. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии – группа заболеваний, имеющих общую особенность патогенеза: уменьшение количества эритроцитов и концентрации гемог-

лобина в крови вследствие укорочения жизни эритроцитов. При этом способность костного мозга реагировать на анемические стимулы не изменена.

Классификация: врожденные, обусловленные нарушением белковой структуры мембраны эритроцитов, активности их ферментов, структуры или синтеза глобина, с недостатком витаминов; приобретенные, связанные с воздействием антител (иммунные), механическим и химическим повреждением эритроцитов, разрушением эритроцитов паразитами.

Ниже будут рассмотрены следующие гемолитические анемии. Врожденные – D58.0 Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского–Шоффара); D55.0 Наследственная ГА, обусловленная дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

Приобретенные – D59.0 Аутоиммунная гемолитическая анемия; D59.5 Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы–Микели).

5.1.4.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МИКРОСФЕРОЦИТОЗ

НМС (болезнь Минковского–Шоффара) – заболевание, связанное с генетически детерминированным дефектом белков мембраны эритроцитов, вследствие чего нарушается проницаемость мембраны и внутрь эритроцита поступает избыточное количество натрия. Это приводит к накоплению в эритроцитах воды, их набуханию, изменению формы (с двояковогнутой на сферическую) и нарушению способности изменять форму при прохождении через сосуды микроциркуляторного русла. В сосудах селезенки вследствие этого происходит отщепление части поверхности эритроцитов, укорачивается продолжительность их жизни и усиливается разрушение макрофагами.

Эпидемиология. Частота встречаемости заболевания составляет 20 случаев на 1 млн населения.

Этиология. Причина заболевания – дефект белка мембраны эритроцита – спектрина. НМС наследуется по аутосомно-доминантному типу. В большинстве случаев у одного из родителей больного удается обнаружить признаки микросфероцитоза.

Патогенез. Изменения в структуре белка спектрина ведут к повышенной проницаемости мембраны эритроцита и пассивному проникновению через нее ионов натрия. Избыток натрия внутри клетки приводит к повышенному накоплению в ней воды, набуханию эритроцитов и изменению их формы с двояковогнутой на сферическую, что приводит к повышенной секвестрации эритроцитов в селезенке и укорочению их жизни (внутриклеточный механизм разрушения эритроцитов).

Клиническая картина. У больных детей имеются многочисленные стигмы дисэмбриогенеза (башенный череп, готическое небо, изменение расположения зубов, микроофтальмия, измененные мизинцы).

Часты желтуха и увеличенная селезенка. Повышена литогенность желчи – высок риск образования билирубиновых камней.

Диагностика. Первичное представление возможно только на основании детального анализа клинической картины заболевания. Подозрение на гемоли-

тическую природу заболевания возникает при анализе гемограммы. В периферической крови выявляется умеренная анемия. Цветовой показатель близок к единице. Характерно уменьшение СКО (микросфероцитоз). Содержание ретикулоцитов увеличено. Проявления ретикулоцитоза прямо коррелируют со степенью выраженности анемии. Другие показатели гемограммы не изменены.

Патоморфология костного мозга. Картина не отличается от таковой у здоровых лиц. При усилении разрушения эритроцитов может наблюдаться компенсаторная гиперплазия клеток эритроидного ряда.

Дифференциальная диагностика. Дифференцировать НМС приходится в первую очередь от заболеваний, сопровождающихся желтухой, и иммунных гемолитических анемий с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов.

Лечение. Основным методом лечения НМС – спленэктомия. Показанием к ней является постоянная или возникающая в виде кризов анемия. После спленэктомии практически у всех больных нормализуются содержание гемоглобина и самочувствие. Вопрос о необходимости холецистэктомии решают, исходя из клинической ситуации.

Прогноз у больных с НМС благоприятный.

Профилактика НМС может заключаться в медико-генетическом консультировании семей с отягощенным анамнезом. Однако, поскольку заболевание является достаточно доброкачественным, серьезных оснований для ограничения рождения детей не бывает.

5.1.4.2. ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТА ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ (Г-6-ФДГ)

Дефицит Г-6-ФДГ – рецессивно наследуемое заболевание, сцепленное с полом и характеризующееся развитием гемолиза после приема лекарств или употребления в пищу конских бобов. Болеют в основном мужчины.

Этиология. У больных имеет место дефицит Г-6-ФДГ в эритроцитах, что приводит к нарушению процессов восстановления глутатиона при воздействии веществ, обладающих высокой окислительной способностью.

Патогенез. Дефицит Г-6-ФДГ наследуется по рецессивному типу. При низкой активности фермента в эритроцитах нарушаются процессы восстановления никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДФ) и превращения окисленного глутатиона в восстановленный. Последний предохраняет эритроцит от действия гемолитических агентов-окислителей. Гемолиз при их воздействии развивается внутри сосудов по типу криза.

Клиническая картина. Гемолитический криз могут провоцировать противомаларийные препараты, сульфаниламиды, анальгетики, нитрофураны, растительные продукты (бобы, стручковые). Гемолиз наступает через 2–3 дня после их приема. У больного повышается температура, появляются резкая слабость, боли в животе, неоднократная рвота. Нередко развивается коллапс. Выделяется моча темного или даже черного цвета как следствие внутрисосу-

дистого гемолиза и появления в моче гемосидерина. Иногда из-за закупорки почечных канальцев продуктами гемолиза развивается острая почечная недостаточность. Появляется желтуха, определяются гепато- и спленомегалия.

Диагностика основана на определении активности Г-6-ФДГ. Сразу после гемолитического криза результат может оказаться завышенным, так как разрушаются в первую очередь эритроциты с наименьшим содержанием фермента.

При исследовании крови – нормохромная выраженная анемия, ретикулоцитоз, в мазке много нормоцитов и телец Гейнца (денатурированный гемоглобин). Повышается содержание свободного билирубина в крови. Осмотическая стойкость эритроцитов в норме или повышена. Решающий метод диагностики – выявление снижения в эритроцитах Г-6-ФДГ.

Лечение заключается в устранении факторов, провоцирующих гемолиз. При развитии гемолитических кризов – переливание свежечитратной крови, в/в введение жидкостей. В ряде случаев приходится прибегать к спленэктомии.

5.1.4.3. ИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

ИГА – заболевания, связанные с укорочением жизни эритроцитов вследствие воздействия АТ, при сохранении способности костного мозга реагировать на анемические стимулы. Основным симптомом данных заболеваний является быстрое снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в крови.

Группы ИГА:

- 1) аллоиммунные (или изоиммунные) – анемии, связанные с воздействием экзогенных АТ к антигенам эритроцитов больного;
- 2) трансиммунные – ИГА, связанные с воздействием АТ, проникающих через плаценту и направленных против антигенов эритроцитов ребенка;
- 3) гетероиммунные (гаптеновые) – ИГА, развивающиеся в результате фиксации на поверхности эритроцита нового экзогенного антигена – гаптена;
- 4) аутоиммунные – ИГА, возникающие в результате изменения функции иммунной системы организма.

Частота встречаемости ИГА составляет около 100 случаев на 1 млн населения. Наиболее значимой является аутоиммунная гемолитическая анемия.

АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

АИГА – гемолитическая анемия, возникающая в результате изменения функции иммунной системы организма, вследствие чего против собственных неизмененных антигенов эритроцитов вырабатываются АТ.

Этиология. Причины развития АИГА, как и многих других аутоиммунных заболеваний, не ясны. Обсуждается воздействие некоторого триггерного агента (возможно, вируса или микроорганизма), вследствие которого происходит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену.

Патогенез. Характер патогенетических механизмов при АИГА зависит, главным образом, от характера АТ, вырабатывающихся против антигенов эритроцитов. Классификация АТ: по механизму образования (естественные, иммунные); по специфичности (аллогенные, аутоиммунные); по механизму действия (агглютинины, цитолизины, преципитины); по температурному оптимуму активности (тепловые, холодовые); по серологической характеристике (полные, неполные).

Нагруженные антителами эритроциты разрушаются в селезенке, печени и костном мозге. АТ класса гемолизинов при фиксации на поверхности эритроцита вызывают гибель клетки внутри сосуда. Проявления заболевания будут в первую очередь определяться механизмом разрушения эритроцитов – внутриклеточным или внутрисосудистым.

Клиническая картина. Наиболее частым вариантом является АИГА, обусловленная неполными тепловыми агглютинидами (анемия с внутриклеточной гибелью эритроцитов). Жалобы вызваны развитием гипоксии тканей (резкая слабость, сонливость, обмороки, одышка, сердцебиение). Часто отмечается субфебрильная или фебрильная температура тела. У некоторых больных, особенно пожилых, возможно развитие анемической прекомы и комы. У больных с поражением сердца высока вероятность острой левожелудочковой недостаточности.

При осмотре: резкая бледность кожи и видимых слизистых оболочек. Образование из Нб разрушающихся эритроцитов большого количества непрямого билирубина ведет к развитию желтухи. У $\frac{2}{3}$ больных выявляется увеличение селезенки и более чем у половины больных – печени.

При АИГА, обусловленной образованием АТ класса гемолизинов (анемия с внутрисосудистой гибелью эритроцитов), больные жалуются на боли в поясничной области, повышение температуры тела, появление мочи черного цвета, а также предъявляют жалобы, связанные со снижением содержания Нб (анемический синдром). Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Увеличение селезенки встречается нечасто, и размеры ее невелики.

Диагностика. Сочетание анемического синдрома, желтушности кожи и(или) слизистых оболочек, а также увеличение селезенки должно заставить врача в первую очередь заподозрить АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов. Такое предположение требует незамедлительного исследования периферической крови с обязательным определением количества ретикулоцитов. В крови отмечается значительное снижение содержания эритроцитов и Нб. Цветовой показатель близок к единице, СКО эритроцитов находится в пределах 80–95 фл (нормоцитоз). Содержание ретикулоцитов значительно увеличено. В тяжелых случаях возможно появление в периферической крови нормобластов.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов находится в пределах нормы. Лейкоцитарная формула не изменена. СОЭ значительно увеличена.

При исследовании мочи может быть зафиксировано появление уробилина. Кал у больных с АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов приобретает более темную, по сравнению с обычной, окраску.

Для верификации диагноза АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов используют тест, определяющий наличие АТ на поверхности эритроцитов – положительная проба Кумбса (проба Кумбса: антиглобулиновую сыворотку кролика, полученную путем его сенсибилизации γ -глобулином человека, добавляют к исследуемым эритроцитам. Сыворотка не вызывает агглютинацию нормальных отмытых эритроцитов, но при присоединении антиглобулиновой сыворотки к эритроцитам, содержащим на своей поверхности неполные АТ, белковые молекулы укрупняются и эритроциты агглютинируют). Более чувствительная проба – реакции агрегатогемагглютинации.

При появлении у больного мочи черного цвета, боли в поясничной области и анемических жалоб необходимо предположить наличие АИГА с внутрисосудистым вариантом разрушения эритроцитов. Это предположение усиливается при выявлении нормохромной (нормоцитарной) анемии с увеличением количества ретикулоцитов.

При исследовании мочи реакция Грегерсена резко положительна, а при исследовании мочевого осадка отмечается увеличение количества клеток эпителия почечных канальцев с включениями гемосидерина.

Патоморфология костного мозга: гиперплазия красного ростка кроветворения различной выраженности. При тяжелых гемолитических кризах костный мозг способен увеличивать продукцию эритроцитов в 6–8 раз.

Дифференциальная диагностика. АИГА с внутриклеточным механизмом разрушения эритроцитов необходимо дифференцировать от других анемических состояний, сопровождающихся увеличением количества ретикулоцитов: постгеморрагической анемией; ЖДА на фоне терапии препаратами железа; B_{12} ДА на фоне терапии витамином B_{12} ; ФДА на фоне терапии фолиевой кислотой. Для разграничения этих состояний большое значение имеет внимательное изучение анамнеза и анализ имеющихся документальных данных о течении заболевания. Важным подспорьем является проба Кумбса. АИГА с внутрисосудистым разрушением эритроцитов необходимо дифференцировать от ПНГ (отрицательные сахарозная проба и проба Хема при АИГА и положительные – при ПНГ).

Лечение. АИГА требует незамедлительного лечения. Препараты первой линии – ГКС – преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки.

Признаками эффективности лечения являются прекращение падения Нб, нормализация температуры тела, улучшение самочувствия больного. Гемоглобин начинает повышаться на 3–4-й день от начала лечения. После нормализации показателей периферической крови дозу преднизолона начинают медленно снижать до полной отмены.

Если в силу каких-либо обстоятельств больной не может получать ГКС перорально, то при парентеральном введении их дозу необходимо увеличить. Если преднизолон вводят в/м, его доза должна быть увеличена в два раза, а при в/в введении – в три раза по сравнению с дозой, получаемой перорально. Следует также учитывать, что при парентеральном введении преднизолон действует кратковременно.

Если в установленные сроки эффекта от проводимой терапии не наблюдается или результаты терапии неудовлетворительные, то дозу преднизолона уве-

личивают в два раза – 2 мг/кг·сут. При достижении эффекта дозу преднизолона снижают до полной ее отмены.

Использование ГКС-терапии позволяет получить стойкий эффект у половины больных. У остальных лечение преднизолоном дает временный эффект; снижение дозы или полная отмена препарата приводит к развитию рецидива заболевания. Такие больные нуждаются в постоянном приеме поддерживающей дозы преднизолона или проведении повторных курсов терапии.

Мероприятия в т о р о й л и н и и терапии включаются при отсутствии стойкого эффекта от применения ГКС. Осуществляется лечебная спленэктомия. При АИГА с внутрисосудистой гибелью эритроцитов эффект от спленэктомии меньше и может быть отсроченным. Терапевтическое действие в этом случае связано с исключением селезенки из процесса синтеза АТ.

Т е р а п и я т р е т ь е й л и н и и. В случае неэффективности спленэктомии назначаются иммунодепрессанты. В последние годы получен хороший эффект при лечении АИГА циклоспорином А (сандиммун). Доза препарата, назначаемого обычно внутрь, подбирается методом мониторинга его концентрации в плазме крови. Применение циклоспорина А позволяет получать длительные и стойкие ремиссии заболевания. До появления в арсенале средств иммуносупрессивной терапии циклоспорина А в качестве основных препаратов использовали имуран (азатиоприн) и 6-меркаптопурин.

Прогноз. При адекватной терапевтической тактике ведения прогноз у больных с АИГА благоприятный.

Профилактика. Эффективной профилактики АИГА не существует.

5.1.4.4. ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИнуРИЯ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) (болезнь Маркиафавы–Микели) – редко встречающееся приобретенное заболевание, характеризующееся хронической гемолитической анемией, перемежающейся или постоянной гемоглобинурией и гемосидеринурией, явлениями тромбоза и цитопенией периферической крови.

ПНГ – клональное заболевание костного мозга, возникающее в результате мутации стволовой клетки крови. Следствием мутации является появление клонных аномальных гемопоэтических клеток с дефектом цитоплазматической мембраны, делающим их повышено чувствительными к комплементу в кислой среде.

Эпидемиология. За 1 год выявляется 2 новых случая ПНГ на 1 млн человек. Несколько чаще болеют лица 20–40 лет, вне зависимости от пола.

Этиология ПНГ изучена недостаточно. Доказанная клональность заболевания позволяет говорить о роли этиологических факторов, способных вызвать мутацию стволовой клетки крови.

Патогенез. Следствием мутации стволовой клетки крови является развитие в костном мозге патологического клона клеток, дающего начало аномальным эритроцитам, гранулоцитам и тромбоцитам.

На генетическом уровне причина развития ПНГ заключается в точечной мутации гена PIG-A (от англ. phosphatidinositol glycan complementation class A), связанного с активной X-хромосомой. Эта мутация приводит к нарушению синтеза гликозилфосфатидилинозитолового якоря (ГФИ-якорь), отвечающего за прикрепление к клеточной мембране ряда мембранных протеинов.

Потомки мутировавшей стволовой клетки приобретают особую чувствительность к комплементу из-за перестройки структуры их цитоплазматической мембраны. Являясь клональным заболеванием, ПНГ может трансформироваться в ОНелЛ (наиболее часто в острый эритробластный лейкоз) и МДС. У 25% больных с ПНГ развивается АА.

Клиническая картина. В большинстве случаев заболевание проявляется симптомами анемии: слабость, повышенная утомляемость, одышка, сердцебиение, головокружение. Гемолитические кризы могут провоцироваться инфекцией, тяжелой физической нагрузкой, хирургическими вмешательствами, менструацией, приемом лекарств. При классической форме заболевания гемолитический криз обычно развивается в ночные часы, когда имеется некоторый сдвиг рН крови в кислую сторону. В этом случае после пробуждения появляется моча черного цвета. Гемоглинурия рассматривается обычно как характерный признак, тем не менее, она не является обязательной. Более постоянный симптом – гемосидеринурия. Гемолиз может сопровождаться болями в поясничной, надчревной областях, в костях и мышцах, тошнотой и рвотой, лихорадкой.

При осмотре: бледность, желтушность, бронзовая окраска кожи и спленомегалия. Гемолитические кризы сменяются относительно спокойным состоянием, при котором степень гемолиза и выраженность клинических проявлений уменьшаются. Больные склонны к тромбозам, приводящим к смерти (тромбозы сосудов головного мозга, венечных сосудов сердца, крупных сосудов брюшной полости и печени). Окклюзия клубочков почек является причиной ОПН. Избыточное накопление железа в почках (гемосидероз) может служить причиной ХПН.

Диагностика. Первичное представление о ПНГ складывается при выявлении клинических и лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза: нормохромная анемия; увеличение количества ретикулоцитов; появление черной мочи (гемоглинурия); обнаружение гемосидерина в моче; боли в поясничной и надчревной области.

Подозрение на ПНГ усиливается при сочетании всех вышеперечисленных признаков с изменениями гемограммы: выявляются нормохромная анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Имеет место дефицит железа, фолиевой кислоты из-за ограниченного поступления фолатов с пищей. Выявление повторных тромбозов также помогает в постановке диагноза.

Отсутствие признаков внутрисосудистого гемолиза (например, в межкризовом периоде) затрудняет диагностику ПНГ. В такой ситуации заподозрить существование заболевания возможно только при тщательном анализе анамнестических данных.

Для подтверждения или исключения ПНГ необходимо выполнить пробу Хема и (или) сахарозную пробу. Указанные тесты позволяют выявить повышенную чувствительность эритроцитов к комплементу в кислой среде, даже в период

отсутствия клинических проявлений внутрисосудистого гемолиза. Положительный результат, полученный при выполнении любого из указанных тестов, является необходимым и достаточным условием для констатации ПНГ. Отрицательные результаты обоих тестов исключают диагноз ПНГ.

Относительно недавно для верификации диагноза ПНГ стали применять метод проточной цитофлуориметрии, основанный на определении сниженной экспрессии CD-55 и CD-59 на эритроцитах, CD-14 на моноцитах, CD-16 на гранулоцитах и CD-58 на лимфоцитах. По некоторым данным, этот метод по своей надежности не уступает рассмотренным выше пробам.

Патоморфология костного мозга: умеренная гиперплазия эритроидного ростка кроветворения. Количество гранулоцитарных предшественников и мегалоцитов снижено. В ряде случаев могут выявляться поля выраженной гипоплазии, представленные отечной стромой и жировыми клетками.

Дифференциальная диагностика. При выявлении признаков внутрисосудистого гемолиза диагностика несложна, поскольку круг болезней с внутрисосудистым гемолизом ограничен. Трудности в этой группе могут встретиться только при разграничении ПНГ и АИГА с тепловыми гемолизинами. Оба заболевания очень схожи по клинической картине, но при ПНГ часто снижено количество лейкоцитов и(или) тромбоцитов. Окончательно разрешают сомнения иммунологические методы обнаружения АТ класса гемолизинов в сыворотке крови больного и(или) фиксированных на поверхности эритроцитов антиэритроцитарных АТ. Во всех случаях выявления внутрисосудистого гемолиза представляется целесообразным включать в число первоочередных тестов сахарозную пробу и(или) пробу Хема.

При выявлении цитопении и отсутствии клинико-лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза возникает необходимость в дифференциальной диагностике с заболеваниями, сопровождающимися трицитопенией в периферической крови. Выполнение цитологического исследования костного мозга позволит незначительно сузить круг дифференциально-диагностического поиска.

Лечение. Патогенетическим методом лечения ПНГ является трансплантация костного мозга от гистосовместимого донора. Если подобрать донора для миелотрансплантации невозможно, то проводится симптоматическая терапия, направленная на купирование возникающих осложнений, и заместительная терапия отмытыми эритроцитами или размороженными отмытыми эритроцитами. Использование преднизолона или других ГКС и(или) иммунодепрессантов не дает эффекта в связи с отсутствием точки приложения для действия данных препаратов.

Прогноз. Продолжительность жизни больных составляет в среднем 4 года. Описаны случаи длительных спонтанных ремиссий.

Профилактика. Эффективной профилактики ПНГ не существует. Для профилактики и лечения тромбозов назначается гепарин. Применяют также реополиглюкин для улучшения реологии.

5.2. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Геморрагические диатезы относятся по МКБ-10 к группам D65-D69. Ниже будут рассмотрены: Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопения; (D66) Гемофилия (Наследственный дефицит фактора VIII); (D68.0) Болезнь Виллебранда; D69.0 Аллергическая пурпура (Шенлейна-Геноха).

Общая диагностика геморрагических заболеваний и синдромов базируется на следующих основных критериях:

1) определение сроков возникновения, давности, длительности и особенностей течения заболевания (появление в раннем детском, юношеском возрасте либо у взрослых и пожилых людей, острое или постепенное развитие геморрагического синдрома, недавнее или многолетнее (хроническое, рецидивирующее) его течение и т. д.);

2) выявление по возможности семейного (наследственного) генеза кровоточивости (с уточнением типа наследования) либо приобретенного характера болезни; уточнение возможной связи развития геморрагического синдрома с предшествовавшими патологическими процессами, воздействиями (в том числе и лечебными – лекарственные препараты, прививки и др.) и фоновыми заболеваниями (болезни печени, лейкозы, инфекционно-септические процессы, травмы, шок и т. д.);

3) определение преимущественной локализации, тяжести и типа кровоточивости. Так, при болезни Ослера-Рандю преобладают и часто являются единственными упорные носовые кровотечения; при патологии тромбоцитов – гематомы, маточные и носовые кровотечения, при гемофилиях – глубокие гематомы и кровоизлияния в суставы.

Различают пять типов кровоточивости: петехиально-пятнистый, гематомный, смешанный, васкулитно-пурпурный и ангиоматозный.

Петехиально-пятнистый тип кровоточивости – при нарушении преимущественно тромбоцитарного звена гемостаза. Для него характерно появление на коже и слизистых оболочках «синяков» различных размеров, безболезненных и практически не вызывающих при пальпации ощущения объема. Возможны мелкоточечные кровоизлияния – петехии.

Также характерно развитие спонтанных кровотечений – десневых, носовых, желудочно-кишечных, маточных, гематурии. Интенсивность кровотечения и объем теряемой крови обычно незначительны.

Гематомный тип кровоточивости. Обусловлен нарушением плазменного звена гемостаза. Характерно появление массивных кровоизлияний в мягкие ткани и суставы (гемартрозы). Возникающие гематомы включают в себе довольно большой объем крови, напряжены и болезненны. Петехии отсутствуют. Отмечаются десневые, носовые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения, гематурия.

Смешанный тип кровоточивости. Связан как с нарушением тромбоцитарного звена системы свертывания крови, так и с недостатком факторов плазменного звена гемостаза. Клинические проявления занимают промежу-

точное положение между таковыми при петехиально-пятнистом и гематомном типах кровоточивости.

Интенсивность возникающих кровотечений и объем кровопотери варьируют и зависят от степени нарушения плазменного звена системы свертывания крови.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости. Проявления этого типа кровоточивости связаны с нарушением сосудистого звена гемостаза. Причины – иммунокомплексное повреждение сосудов системы микроциркуляции, а также поражение сосудов при тяжелых инфекционных процессах. Характерно появление мелкоочечной геморрагической сыпи (петехий) на воспалительном фоне. Геморрагический элемент при васкулитно-пурпурном типе кровоточивости слегка возвышается над поверхностью кожи и дает очень легкое ощущение объема при пальпации подушечками пальцев. Возможна гематурия.

Ангиоматозный тип кровоточивости – телеангиэктазии, ангиомы. Характерны упорные кровотечения, строго «привязанные» к локальному поражению сосудов. Какие-либо другие геморрагические проявления не характерны.

5.2.1. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ АУТОИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

ИТ – заболевание, обусловленное изолированным снижением количества тромбоцитов в периферической крови вследствие их повышенного разрушения, связанного с выработкой аутоантител к антигенам цитоплазматической мембраны тромбоцитов.

Эпидемиология. Частота встречаемости ИТ составляет в среднем 60 случаев на 1 млн населения. Женщины болеют чаще мужчин.

Этиология не установлена. Отмечается связь возникновения ИТ с вирусной или, реже, с бактериальной инфекцией. Прослеживается четкая связь развития ИТ с приемом лекарственных препаратов, таких как пероральные диуретики (производные тиазида и фуросемид), хинидин, индометацин, бутадиион, сульфаниламиды.

Патогенез. ИТ развивается в результате воздействия на тромбоциты антитромбоцитарных АТ, которые относятся к Ig класса G. Основное место выработки антитромбоцитарных АТ – селезенка. Она же служит и основным местом разрушения нагруженных АТ тромбоцитов. Срок жизни тромбоцитов при ИТ сокращен до нескольких часов, тогда как в норме составляет 8–10 дней.

Клинические проявления геморрагического диатеза петехиально-пятнистого типа. Характерно появление на коже и слизистых оболочках безболезненных, без признаков воспаления, мелкоочечных геморрагических высыпаний – петехий и(или) пятнистых (диаметром около 1–2 см), не напряженных, не распадающихся ткани геморрагий – «синячков». Имеют место повторные носовые кровотечения, кровотечения из ЖКТ, метроррагии, гематурия, кровоизлияния в сетчатку глаз с потерей зрения и кровоизлияния в головной мозг и его оболочки.

Типична локализация геморрагических высыпаний на нижних конечностях и нижней половине туловища, главным образом по передней поверхности брюшной стенки. Особенно часто геморрагии впервые появляются в местах сжатия или трения кожи одеждой.

Диагностика. Проявления геморрагического диатеза петехиально-пятнистого типа. Периферическая кровь: за наличие ИТ будет говорить изолированное снижение количества тромбоцитов без изменения других показателей гемограммы. При объемных кровопотерях могут развиваться ретикулоцитоз и гипохромная (микроцитарная) анемия. СОЭ обычно повышена. Длительность кровотечения по Дьюку увеличена. Время свертывания крови по методу Ли-Уайта остается в пределах нормы. Ретракция кровяного сгустка снижена.

Для окончательной верификации диагноза необходимо выполнить морфологическое исследование костного мозга и иммунологическое исследование.

Патоморфология костного мозга: гиперплазия мегакариоцитарных элементов. Количество зрелых мегакариоцитов увеличено, среди них преобладают клетки с крупным ядром и широкой цитоплазмой, от которой активно «отшнуровываются» тромбоциты.

Дифференциальная диагностика. Изолированное снижение количества тромбоцитов в периферической крови кроме случаев ИТ может встретиться при СКВ, ХАГ, лимфомах, алейкемическом варианте ОЛ.

Лечение. ИТ является ургентной ситуацией в практике терапевта и требует незамедлительного начала лечения сразу же после верификации диагноза.

В качестве препаратов «первой линии» назначают ГКС – перорально преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки. Признаками эффективности терапии является отсутствие новых геморрагических высыпаний и (или) прекращение кровотечения.

Содержание тромбоцитов начинает повышаться на 5–6-й день после начала лечения. После нормализации показателей периферической крови дозу преднизолона начинают медленно снижать до полной его отмены.

При парентеральном введении дозировка ГКС должна быть увеличена (при в/в введении доза увеличивается в три раза по сравнению с дозой, получаемой перорально). В/м способ введения любых лекарственных препаратов при тромбоцитопениях любой этиологии неприемлем из-за высокого риска развития внутримышечных гематом.

Если в установленные сроки не наблюдается эффекта от проводимой терапии, или результат ее является неудовлетворительным, то дозу преднизолона увеличивают в два раза – 2 мг/кг/сут. При достижении эффекта – снижают до полной его отмены.

В ряде случаев один курс терапии ГКС позволяет добиться полного выздоровления. Если после отмены препарата или при попытке снижения дозы возникает рецидив заболевания, необходим возврат к исходным или более высоким дозам гормонов. При неполном или неудовлетворительном эффекте от терапии ГКС в течение нескольких месяцев (обычно 3–4) возникают показания к использованию мероприятий «второй линии» терапии – спленэктомии, которая дает стойкий положительный эффект более чем у 3/4 больных с ИТ.

Прогностически благоприятным признаком эффективности спленэктомии является хороший, но нестойкий эффект терапии ГКС.

Спленэктомию выполняют на фоне терапии ГКС. За два дня до операции дозу гормонов увеличивают в 2 раза. В день операции больного переводят на парентеральное (в/в) введение гормонов, при этом, как уже отмечалось, дозу препарата необходимо увеличить в 3 раза по сравнению с получаемой перорально.

При спленэктомии подъем уровня тромбоцитов отмечается практически сразу после наложения лигатуры на сосуды селезенки, а в первые дни после спленэктомии часто наблюдается тромбоцитоз, который является прогностически благоприятным признаком.

При невозможности выполнить спленэктомию или при ее неэффективности применяют препараты «третьей линии» – иммуносупрессанты: имуран (азатиоприн) в дозе 2 мг/кг/сут, циклофосфан по 200–400 мг/сут в курсовой дозе 6–8 г. В ряде случаев хороший эффект дает терапия винкристином (1,5 мг один раз в неделю, курс длится 1½–2 мес).

Симптоматическое лечение геморрагического диатеза включает в основном местные средства: гемостатическую губку, криотерапию, электрокоагуляцию, тампоны с ϵ -аминокапроновой кислотой.

В ряде случаев можно использовать препараты, улучшающие агрегацию тромбоцитов – этамзилат или дицинон. Трансфузию тромбоцитной массы необходимо проводить только по строгим показаниям, таким как угроза кровоизлияния в головной мозг или тяжелое некупируемое кровотечение. Необходимо использовать высококачественную (максимально очищенную от остальных клеточных элементов периферической крови) тромбоцитную массу, полученную методом аппаратного тромбоцитафереза от минимального числа доноров.

Прогноз. При адекватной терапии прогноз больных с ИТ благоприятный. Летальность составляет около 10%. Основная причина гибели больных – кровоизлияние в головной мозг.

Профилактика. Эффективной профилактики ИТ не существует. Риск развития ИТ как следствия приема медикаментов можно снизить рациональным использованием лекарств, у которых известно такое побочное действие, как ИТ.

5.2.2. ГЕМОФИЛИЯ

Гемофилия – наиболее часто встречающееся наследственное патологическое состояние, связанное с нарушением плазменного звена системы свертывания крови.

Классификация. Различают несколько типов гемофилий:

1) гемофилия А (классическая), обусловлена дефицитом фактора VIII (антигемофильный глобулин); ген, кодирующий синтез фактора VIII, находится на X-хромосоме; мутация этого гена (возникновение гена гемофилии А) приводит к резкому нарушению синтеза фактора VIII с развитием его дефицита;

2) гемофилия В (болезнь Кристмаса) – наследственный дефицит IX фактора свертывания крови (фактора Кристмаса); частота этого заболевания среди других вариантов гемофилий составляет 6–20%;

3) гемофилия С – наследуемый аутосомно дефицит фактора XI; редкий вариант гемофилии; его частота встречаемости составляет до 3%;

4) гемофилия А + В – очень редкий вариант (частота встречаемости до 1,5%) сочетанного дефицита факторов VIII и IX.

В настоящем разделе будет подробно рассмотрен наиболее часто встречающийся вариант гемофилии – гемофилия А.

Эпидемиология. В среднем 10 случаев на 100 000 жителей мужского пола.

Этиология Гемофилия А и В – рецессивно наследуемые, сцепленные с полом (X-хромосомой) заболевания; болеют лица мужского пола, женщины передают заболевание. Генетические дефекты характеризуются недостаточным синтезом или аномалией факторов VIII (коагуляционная часть) – гемофилия А, или фактора IX – гемофилия В. Временный (от нескольких недель до нескольких месяцев) приобретенный дефицит факторов VIII, реже – IX, сопровождающийся сильной кровоточивостью, наблюдается и у мужчин, и у женщин (особенно в послеродовом периоде, у лиц с иммунными заболеваниями) вследствие появления в крови в высоком титре антител к этим факторам.

Патогенез. В основе кровоточивости лежит изолированное нарушение начального этапа внутреннего механизма свертывания крови, вследствие чего резко удлиняется общее время свертывания цельной крови (в том числе параметр R тромбоэластограммы), и меняются показатели более чувствительных тестов – аутокоагуляционного (АКТ), активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и т.д. Протромбиновое время (индекс) и конечный этап свертывания, а также все параметры тромбоцитарного гемостаза (число тромбоцитов и все виды их агрегации) не нарушаются. Пробы на ломкость микрососудов (манжеточная и др.) остаются нормальными.

Клиническая картина представлена геморрагическим диатезом гематомного типа уже в детском возрасте. Тяжесть геморрагических проявлений при гемофилии А строго коррелирует с дефицитом VIII фактора в плазме крови, уровень которого зависит от функционального состояния гена, кодирующего этот фактор, и является, таким образом, генетически запрограммированным.

Степени тяжести гемофилии: тяжелая форма – при содержании фактора VIII в количестве 0–3% от нормы; средней тяжести – при содержании VIII фактора 3,1–5%; легкая форма – при содержании VIII фактора 5,1–10%; латентная форма – содержание VIII фактора более 10% от нормального количества, при этой форме гемофилии А кровотечения отмечаются только во время травм и при оперативных вмешательствах.

Диагностика. Гемофилию предполагают у больных мужчин с гематомным типом кровоточивости и гемартрозами, возникающими с раннего детства. Лабораторные признаки: удлинение общего времени свертывания крови при нормальных показателях протромбинового и тромбинового тестов. Для диффе-

ренциальной диагностики гемофилии А и В используют тест генерации тромбопластины, коррекционные пробы в аутокоагулограмме: при гемофилии А нарушение свертываемости устраняется добавлением к плазме больного донорской плазмы, предварительно адсорбированной сульфатом бария (при этом удаляется фактор IX, но сохраняется фактор VIII), но не устраняется нормальной сывороткой, продолжительность хранения которой 1–2 сут (содержит фактор IX, но лишена фактора VIII); при гемофилии В коррекцию дает старая сыворотка, но не BaSO_4 -плазма. При наличии в крови больного иммунного ингибитора антигемофилического фактора («ингибиторная» форма гемофилии) коррекцию не дают ни BaSO_4 -плазма, ни старая сыворотка, мало нарастает уровень дефицитного фактора в плазме больного после в/в введения его концентрата или донорской плазмы. Титр ингибитора определяют по способности разных разведений плазмы больного нарушать свертываемость свежей нормальной донорской плазмы.

Кофакторная (компонентная) гемофилия – очень редкая форма. Тип наследования аутосомный. Низкая активность фактора VIII устраняется в тесте смешивания плазмы исследуемого с плазмой больного гемофилией А. Время кровотечения, адгезивность тромбоцитов, уровень в плазме фактора Виллебранда и его мультимерная структура не нарушены, что отличает кофакторную гемофилию от болезни Виллебранда.

Дифференциальную диагностику гемофилии А и других вариантов коагулопатий проводят на основании коррекционных проб, выявляющих дефицит конкретного фактора плазменного звена гемостаза у больного.

Лечение и профилактика геморрагических проявлений при гемофилии А основывается на заместительной терапии препаратами, содержащими VIII фактор: криопреципитат антигемофильного глобулина; антигемофильная плазма; свежезаготовленная плазма до 4 ч хранения; свежезаготовленная кровь до 24 ч хранения.

Использование препаратов, получаемых из донорской крови, сопряжено с риском заражения вирусами гепатита В и С, цитомегаловирусом, ВИЧ. Многочисленные повторные трансфузии могут привести к сенсбилизации больного и вызвать у него выработку АТ против вводимого VIII фактора. Поэтому лучше использовать рекомбинантный препарат VIII фактора, который на сегодняшний день является оптимальной лекарственной формой для коррекции гемофилии А. Доза препарата VIII фактора зависит от исходного уровня этого фактора в плазме больного, а также от стоящей перед врачом задачи.

Для обеспечения надежного гемостаза у больного с одним гемартрозом, одной гематомой, десневым кровотечением, кровотечением из лунки одного удаленного зуба или кровотечением из небольшой раны необходимо добиться повышения концентрации VIII фактора до 10–20% от нормального уровня. У больного с несколькими гемартрозами, большими гематомами, заглоточной гематомой, гематомой в области шеи, гематораксом, желудочно-кишечным кровотечением, гематурией, кровоизлиянием в ЦНС, с кровотечением из больших ран или с переломами необходимо добиться повышения концентрации VIII фактора до 20–40% от нормального. Больным с гемофилией А, которым

предстоит оперативное вмешательство, концентрацию VIII фактора поднимают до 50–70% от нормального уровня.

Кровоизлияние в мягкие ткани может осложняться нагноением гематомы. В этих случаях показана антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия. При этом следует учитывать, что при гемофилии любые в/м инъекции противопоказаны, так как они могут стать причиной образования обширных гематом. Все необходимые инъекции выполняют в/в.

При купировании наружных кровотечений в дополнение к обязательной заместительной терапии препаратами VIII фактора можно использовать местные воздействия – обработать место кровоточивости тромбином, тромбопластином, ϵ -аминокапроновой кислотой. При необходимости на рану накладывают швы и давящую повязку.

Лечение гемартрозов. В остром периоде – возможно более ранняя заместительная гемостатическая терапия в течение 5–10 дней, при больших кровоизлияниях – пункция сустава с аспирацией крови и введением в его полость гидрокортизона или преднизолона (при строгом соблюдении асептики). Имобилизация пораженной конечности на 3–4 дня, затем – ранняя лечебная физкультура под прикрытием криопреципитата; физиотерапевтическое лечение, в холодном периоде – грязелечение (в первые дни под прикрытием криопреципитата). При всех кровотечениях, кроме почечных, показан прием внутрь ϵ -аминокапроновой кислоты по 4–12 г в сутки (в 6 приемов). Локальная гемостатическая терапия: аппликация на кровоточащую поверхность тромбина с гемостатической губкой и ϵ -аминокапроновой кислотой. Викасол и препараты кальция неэффективны и не показаны.

Остеоартрозы, контрактуры, патологические переломы, псевдоопухоли требуют восстановительного хирургического и ортопедического лечения в специализированных отделениях. При артралгиях противопоказано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, резко усиливающих кровоточивость.

Прогноз. При адекватной заместительной терапии препаратом VIII фактора (особенно рекомбинантным фактором VIII) прогноз у больных с гемофилией А достаточно благоприятный.

Профилактика.

1. Медико-генетическое консультирование, определение пола плода и наличия в его клетках гемофилической X-хромосомы.

2. Профилактика гемартрозов и других геморрагий: диспансеризация больных, рекомендации определенного образа жизни, устраняющего возможность травм, раннее использование допустимых видов лечебной физкультуры (плавание, атравматичные тренажеры). Организация раннего введения антигемофилических препаратов на дому (выездные специализированные бригады, обучение родителей в школе медицинских сестер); рентгенотерапия пораженных суставов, хирургическая и изотопная синовэктомия. В наиболее тяжелых случаях систематическое (2–3 раза в месяц) профилактическое введение концентрата факторов VIII или IX.

5.2.3. БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

Болезнь Виллебранда – наследственная псевдогемофилия, обусловленная нарушениями как тромбоцитарно-сосудистого, так и плазменного звеньев системы свертывания крови. Ген заболевания картирован на 12-й хромосоме.

Эпидемиология. Частота болезни Виллебранда составляет около 2 случаев на 100 000 населения.

Этиология неизвестна.

Патогенез. Болезнь Виллебранда представляет собой группу родственных по патогенезу геморрагических диатезов, обусловленных количественной либо качественной аномалией аутосомного компонента фактора VIII. Фактор Виллебранда синтезируется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и мегакариоцитах. В нормальных условиях он выполняет две функции: служит переносчиком фактора VIII и стимулирует адгезию тромбоцитов. Поэтому не случайно болезнь Виллебранда очень часто сочетается с ангиодисплазиями и другими дефектами соединительной ткани.

Клиническая картина. При легких формах – кожные геморрагии («синяки», единичные петехии) и редкие носовые кровотечения. При тяжелых формах отмечаются длительные и обильные кровотечения различной локализации. Могут возникать обширные гематомы в мягких тканях и внутренних органах. В очень тяжелых случаях возможны кровоизлияния в суставы.

Проявления геморрагического синдрома при болезни Виллебранда выражены не всегда. Периоды кровоточивости могут сменяться довольно длительными периодами без каких-либо геморрагических проявлений.

Диагноз устанавливают по типичной форме пожизненной кровоточивости и выявлению в разных сочетаниях следующих признаков: положительные пробы на ломкость капилляров; удлинение времени кровотечения, особенно в пробах с наложением манжеты (+40 мм рт.ст.) по Айви, Борхгревинку или Шитиковой, при нормальном содержании тромбоцитов в крови, нормальной их величине; снижение адгезивности тромбоцитов к стеклу и коллагену, снижение агглютинации их под влиянием ристомидина и одновременного нарушения начального этапа свертываемости крови (в аутокоагуляционном тесте, при исследовании активированного парциального тромбопластинового времени).

При большинстве форм снижены активность фактора Виллебранда в плазме и (или) тромбоцитах, а также уровень связанного с ним антигена. Коагуляционная активность фактора VIII при одних формах снижена, при других – нормальна. После трансфузии свежей донорской плазмы или введений криопреципитата активность фактора VIII при болезни Виллебранда возрастает в большей степени и на более длительный срок, чем при гемофилии А.

Ряд форм болезни Виллебранда связан с неправильным распределением этого фактора между плазмой и тромбоцитами (например, в тромбоцитах их мало, в плазме – много или наоборот) и нарушением его мультимерной структуры. Из-за этого разнообразия патогенетических форм каждый из перечисленных лабора-

торных признаков может отсутствовать, что затрудняет диагностику отдельных вариантов данного заболевания. Однако типичные формы диагностируют достаточно надежно.

Дифференциальная диагностика с ИТ или дисфункцией тромбоцитов (тромбоцитопатией) и гемофилией.

Лечение. Основным методом терапии при болезни Виллебранда является заместительная терапия препаратами, содержащими комплекс фактора VIII (в том числе и фактор Виллебранда). Для этого чаще всего используют антигемофильную плазму и свежезаготовленную плазму. Показаниями к началу заместительной терапии служат интенсивные и длительные кровотечения различной локализации или обширные кровоизлияния.

Дополнительные гемостатические мероприятия при болезни Виллебранда не отличаются от таковых при гемофилии.

Прогноз при болезни Виллебранда в целом благоприятный.

Профилактика сводится к медико-генетическому консультированию семей с отягощенной наследственностью. Избегать браков между больными (в том числе между родственниками) в связи с рождением детей с тяжелой гомозиготной формой болезни.

5.2.4. ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

(болезнь Шенлейна-Геноха)

Болезнь Шенлейна-Геноха – болезненное состояние, характеризующееся мелкими кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки на почве повышенной проницаемости сосудистой стенки при отсутствии первичных нарушений со стороны самой системы крови.

Эпидемиология. Самое распространенное из геморрагических заболеваний: частота ГВ у лиц моложе 14 лет составляет 23–25 случаев на 10000.

Этиология. Заболеванию предшествует бактериальная или вирусная инфекция, вакцинация, эпизод пищевой или лекарственной аллергии. ГВ и аллергические заболевания имеют очень близкие этиологические факторы.

Патогенез. В основе ГВ лежит поражение микрососудов ИК. У больного развивается острая воспалительная реакция (асептическое иммунное воспаление) капилляров, мелких артериол и мезангиальной ткани. Следствием воспаления является повышение проницаемости сосудистой стенки, экссудация жидкости и появление геморрагий.

Клиническая картина кровоточивости васкулитно-пурпурного типа. Локализация сыпи – разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей и ягодицы. Вместе с кожными симптомами часто появляются боли в суставах, которые обычно самостоятельно проходят через несколько дней.

Различают следующие формы ГВ:

1) **кожную** (простую) форму, характеризующуюся мелкоточечными симметрично расположенными петехиями, преимущественно на нежных участках кожи, не бледнеющими при надавливании и оставляющими после себя пигментацию;

2) суставную форму, проявляющуюся артралгиями, припухлостью и нарушением функции суставов, полностью обратимых;

3) абдоминальную форму, проявляется кровоизлияниями в слизистую оболочку кишки, брыжейку. Возникают сильные боли в животе, может быть рвота, в кале определяется кровь;

4) почечную форму, наиболее вероятный тип – поражение почек, развитие гломерулонефрита;

5) быстропротекающая или церебральная форма развивается при кровоизлияниях в оболочки головного мозга или жизненно важные области.

Может быть сочетание различных форм. Различают следующие варианты течения заболевания: молниеносное, острое, подострое и хроническое. Заболевание чаще всего заканчивается спонтанным выздоровлением или длительной ремиссией. В ряде случаев могут наблюдаться рецидивы геморрагического васкулита.

Диагностика ГВ обосновывается на наличии типичных кожных проявлений кровоточивости васкулитно-пурпурного типа и соответствующей клинической картины. Периферическая кровь: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и повышение СОЭ. Стандартные коагулологические тесты не выявляют отклонений в системе свертывания крови.

Отрицательные клинико-лабораторные тесты свидетельствуют в пользу ГВ.

Диагностические критерии (Американская коллегия ревматологов, 1990): пальпируемая пурпура при отсутствии тромбоцитопении; возраст моложе 20 лет; диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, кишечное кровотечение; гранулоцитарная инфильтрация стенок артерий и вен при биопсии.

Диагноз считают достоверным при наличии 2 и более критериев.

Лечение. Больным с геморрагическим васкулитом показано ограничение режима на 7–10 дней. При наличии абдоминальных или почечных синдромов оправдана госпитализация в терапевтический стационар.

Следует избегать назначения сенсibiliзирующих препаратов (антибиотиков, витаминов). Несмотря на обычно указываемую аллергическую природу заболевания, назначение антигистаминных препаратов не дает никакого эффекта, а в ряде случаев приводит к усилению проявлений заболевания. Также неэффективны препараты, «укрепляющие» сосудистую стенку (аскорутин, аскорбиновая кислота, кальция хлорид), от их использования следует воздерживаться.

Различные авторы отмечают хороший эффект от терапии гепарином. Гепарин назначают в дозе 300–400 ЕД/кг массы тела в сутки. Необходимо добиться равномерности действия препарата в течение суток (шестикратное введение, использование инфузomата). При отсутствии эффекта рекомендуется увеличивать дозу по 100 ЕД/кг массы тела в сутки.

В настоящее время сохраняется осторожное отношение к терапии преднизолоном. По одним данным, использование ГКС дает хороший эффект при геморрагическом васкулите, другие же авторы считают такую терапию неэффективной.

В целом кажутся наиболее обоснованными взгляды на геморрагический васкулит как на спонтанно купирующееся заболевание, необходимость терапевти-

ческого вмешательства при котором должна быть всегда многократно взвешена.

Прогноз. Практически все легкие случаи заканчиваются после первой атаки спонтанным выздоровлением. Прогноз ухудшается в связи с присоединением нефрита, который в отдельных случаях может приводить к развитию уремии.

Профилактика. Эффективной профилактики развития геморрагического васкулита не существует. Для профилактики рецидивов и обострений заболевания необходимо своевременно санировать очаги инфекции, не допускать необоснованного назначения препаратов с известным сенсибилизирующим действием, избегать резких переохлаждений организма и соблюдать при наличии пищевой аллергии необходимую диету.

5.3. СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (ДВС-СИНДРОМ)

ДВС-синдром – синдром тяжелейшего неспецифического патологического процесса, обусловленный поступлением в циркулирующую кровь большого количества активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, что влечет за собой повсеместную (диссеминированную) активацию системы свертывания крови и образование множества микросгустков и агрегатов клеток в сосудистом русле. По МКБ-10 D65 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание [синдром дефибринации]

Эпидемиология. Точные данные о частоте встречаемости ДВС-синдрома отсутствуют.

Этиология. Факторы риска развития ДВС-синдрома: 1) акушерские патологические состояния (преждевременная отслойка плаценты, ручное отделение плаценты, массаж матки, эмболия околоплодными водами, внутриутробная гибель плода, аборт на поздних сроках беременности); 2) травматичные операции на паренхиматозных органах; 3) массивные травмы (особенно сопровождающиеся сдавлением и размозжением тканей), переломы трубчатых костей с развитием жировой эмболии, ожоги, отморожения; 4) метастазирование злокачественных опухолей (особенно слизистая аденокарцинома), острый промиелоцитарный лейкоз; 5) бактериальный сепсис (стафилококковый, стрептококковый, пневмококковый, менингококковый, вызванный грамотрицательными бактериями); 6) внутрисосудистый гемолиз (в том числе и при трансфузиях несовместимой крови); 7) иммунные и иммунокомплексные болезни; 8) аллергические реакции; 9) множественные и гигантские ангиомы; 10) аневризма аорты; 11) укусы ядовитых змей; 12) вирусные инфекции (арбовирусы, вирус оспы, вирус ветряной оспы и краснухи); 13) паразитарные инфекции (малярия); 14) микотическая инфекция.

Патогенез. Стадии: 1) гиперкоагуляции; 2) коагулопатии потребления; 3) вторичного фибринолиза; 4) полного несвертывания крови; 5) исход.

Стадия гиперкоагуляции. Вследствие действия этиологического фактора в крови больного появляется большое количество активаторов свертывания крови, что

запускает систему свертывания крови и приводит к образованию большого количества микросгустков и клеточных агрегатов. Следствием продвижения микросгустков и клеточных агрегатов с током крови во все более мелкие сосуды является блокада системы микроциркуляции.

Стадия коагулопатии потребления. Потребление имеющихся запасов плазменных факторов свертывания и тромбоцитов влечет за собой тенденцию к кровоточивости.

Стадия вторичного фибринолиза. Интенсивное тромбообразование приводит к активации фибринолитической системы крови, что вызывает еще более существенное нарушение гемостаза и значительное усиление кровоточивости.

Стадия полного несвертывания крови. Истощение запасов плазменных прокоагулянтов, тромбоцитов и активация фибринолитической системы приводят к полному несвертыванию крови.

Клиническая картина. Складывается из симптомов основного заболевания и проявлений собственно ДВС-синдрома. Последние включают в себя симптомы гемокоагуляционного или смешанного шока, проявлений кровоточивости смешанного типа, острой анемии, метаболических нарушений и полиорганной дисфункции.

На стадии коагулопатии потребления к описанным проявлениям присоединяется повышенная кровоточивость, в первую очередь из поврежденных (операционный разрез, травма) тканей. Далее наблюдается утяжеление проявлений органических расстройств и значительное усиление кровоточивости. Анемизация больного, гиповолемия и метаболические нарушения утяжеляют течение шока.

Стадия полного несвертывания крови проявляется профузным кровотечением из поврежденных и интактных тканей, обширными кровоизлияниями в кожу, подкожную клетчатку и внутренние органы. Прогрессируют явления полиорганной недостаточности.

Диагностика. Важным диагностическим признаком развития ДВС-синдрома (коагулопатии потребления) является снижение количества тромбоцитов в периферической крови. При этом следует отметить, что время свертывания крови по методу Ли–Уайта соответствует нормальным величинам, а исследование спонтанного лизиса сгустка не выявляет усиления фибринолитической активности.

На стадии вторичного фибринолиза увеличивается время свертывания крови и активация фибринолитической активности.

Кардинальным признаком, отличающим наступление стадии полного несвертывания крови, является удлинение времени свертывания крови до бесконечности. Важный маркер ДВС-синдрома – выявление в крови продуктов деградации фибрина.

Дифференциальная диагностика. ДВС-синдром необходимо дифференцировать от местного фибринолиза и от начальной и развернутой стадий первичного генерализованного фибринолиза. Гипергепаринемия может быть легко отдифференцирована от ДВС-синдрома III стадии при проведении теста коррекции с протамина сульфатом. Гемодилуционную коагулопатию отличает нормальная фибринолитическая активность крови (тест спонтанного лизиса сгустка).

Лечение ДВС-синдрома представляет собой чрезвычайно сложную задачу.

Лечение ДВС-синдрома I стадии (если эту стадию удастся распознать) складывается из устранения первопричины развития ДВС-синдрома, гиперкоагуляции, нормализации микроциркуляции и борьбы с шоком.

Для устранения гиперкоагуляции используют гепарин в дозе 50–70 ЕД/кг массы тела в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида (в/в капельно со скоростью 60–80 кап/мин). Для улучшения микроциркуляции крови вводят реополиглюкин (из расчета 10–15 мл/кг массы тела) и 200 мл 10% раствора альбумина. Кроме того, можно использовать в/в инфузию курантила или трентала на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида. Для стабилизации АД парентерально вводят ГКС.

На II стадии ДВС-синдрома продолжают (или начинают, если заболевание было диагностировано уже на этой стадии) мероприятия по устранению гиперкоагуляции. Для этого используют гепарин из расчета 30–50 ЕД/кг массы тела (в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 60–80 кап/мин). Через 10–15 мин от начала введения гепарина приступают к трансфузии 500 мл антигемофильной плазмы. Кроме того, показана трансфузия 2 биодоз тромбоцитной взвеси. При отсутствии этого компонента крови его можно попытаться заменить трансфузией 500 мл цельной крови, срок хранения которой не превышает 1 сут. Для нормализации микроциркуляции – 200 мл 10% раствора альбумина. От введения раствора реополиглюкина на этой и последующих стадиях ДВС-синдрома целесообразно воздерживаться, поскольку он значительно снижает функциональную активность тромбоцитов и может явиться причиной усиления кровоточивости. Кроме перечисленных мероприятий на второй стадии ДВС-синдрома необходимо добиваться стабилизации сердечной деятельности, осуществлять коррекцию КОС и проводить необходимую симптоматическую терапию в зависимости от возникающей клинической ситуации.

Основу лечебных мероприятий на III стадии ДВС-синдрома составляет снижение фибринолитической активности крови. Для этого вводят антифибринолитические препараты (гордокс 300 000–500 000 ЕД или контрикал 60 000–80 000 ЕД). Введение гепарина на третьей стадии ДВС-синдрома противопоказано. Через 10–15 мин от начала введения антифибринолитика приступают к проведению трансфузионной программы для компенсации дефицита плазменных прокоагулянтов и тромбоцитов (800–1000 мл антигемофильной плазмы, 800–1000 мл цельной крови, срок хранения которой не должен превышать 1 сут, и 4–6 биодоз тромбоцитной взвеси). Дополнительно для усиления гемостатических свойств тромбоцитов вводят 50 мл 10% раствора желатиноля и 6–8 мл дицинона. Необходимо продолжать введение альбумина (200 мл 10% раствора) для скорейшего восстановления микроциркуляции в органах и проводить необходимую симптоматическую терапию.

На стадии полного несвертывания крови (IV стадия) тактика ведения больного заключается в проведении антифибринолитической терапии и восполнении дефицита плазменных прокоагулянтов и тромбоцитов. Общая схема лечения будет

соответствовать таковой при лечении ДВС-синдрома III стадии. Однако тяжесть нарушения гемостаза вынуждает увеличивать количество вводимых препаратов. Так, антифибринолитики необходимо вводить повторно с интервалом в 30 мин (т.е. доза фактически удваивается), антигемофильную плазму в объеме 1200–1400 мл, цельную кровь в объеме 1500 мл, объем тромбоцитной взвеси составляет не мене 8 биодоз. Кроме того, необходимо проводить симптоматическую терапию, которая на данной стадии заболевания направлена, главным образом, на купирование проявлений полиорганной недостаточности.

Описанные терапевтические мероприятия системного действия целесообразно сочетать с местным гемостатическим воздействием (гемостатическая губка, гемостатическая смесь). На II и III стадиях ДВС-синдрома местное воздействие может давать более или менее длительный эффект, на IV стадии местный гемостаз, к сожалению, малоэффективен.

Прогноз. Прогноз при синдроме ДВС крови очень серьезен.

Профилактика ДВС-синдрома заключается в своевременном устранении причин, вызывающих его развитие. Иногда ДВС-синдром удается предупредить введением небольших (2000–2500 ЕД) доз гепарина.

5.4. ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ

Понятие о гиперкоагуляционном синдроме (ГС) как об оригинальной самостоятельной форме патологии системы свертывания крови сформулировано А.И.Воробьевым в 1997 г. Наблюдение за пациентом с атероматозом коронарных сосудов, перенесшим хирургическое лечение (маммарное шунтирование) с развитием через неделю после операции коагулологических нарушений, позволило описать самостоятельную форму патологии гемостаза – ГС, провести четкую границу между ним и гиперкоагуляционной фазой ДВС-синдрома.

Мы посчитали целесообразным включить это заболевание в книгу, нам показалось оно очень интересным, как все, что исходит от А. И. Воробьева [6].

Под ГС следует понимать коагулопатию, характеризующуюся определенными клиническими и преимущественно лабораторными признаками повышенного (ускоренного) свертывания крови при отсутствии образования тромбов. При ГС не наблюдается образования тромбов ни в артериальной, ни в венозной системе, ни в системе микроциркуляции. Однако при этом регистрируется состояние повышенной готовности циркулирующей крови к свертыванию.

Патогенез. В основе формирования ГС лежит активация по тем или иным причинам механизмов свертывания крови при сохраненном сбалансированном противодействии противосвертывающих систем.

Только в тех случаях, когда противосвертывающие механизмы сдерживают повышенную активность свертывающей системы крови, создаются условия формирования клинико-лабораторной картины ГС. Естественно, что при этом отсутствуют и признаки потребления факторов свертывания, нет и обязательного признака ДВС-синдрома – полиорганной патологии.

Исходя из патофизиологических механизмов формирования и патогенетических особенностей течения, в ГС можно выделить ряд специфических форм.

1. ГС при полиглобулии. Характеризуется избытком клеток в циркуляторном русле (типичный пример – эритроцитозы), что приводит к стазам крови преимущественно в системе микроциркуляции.

2. ГС при повреждении сосудистого эндотелия (эндотелиопатии). Наблюдается как при механическом его повреждении, так и при возникновении качественной неполноценности эндотелиальных клеток, что возможно при инфекциях, иммунокомплексной патологии, аутоиммунной агрессии, атеросклеротическом повреждении сосудистой стенки, токсических воздействиях и др.

3. ГС при гематогенных тромбофилиях. Часто сопровождается формированием тромбозов. Этот вариант ГС наблюдается при дефиците антитромбина III, аномалиях системы протеина С и протеина S, мутантном V факторе, мутации гена метилентетрагидрофолат-редуктазы и гипергомоцистеинемии, мутантном протромбине, мутации интегрина, наличии волчаночного антикоагулянта – аутоантител к фосфолипидам, синдроме резко повышенной агрегации тромбоцитов – «липких тромбоцитах», существенном повышении уровня или мультимерности фактора Виллебранда и активности VIII фактора, высоком уровне XIII фактора.

4. ГС может формироваться при контакте крови с инородными поверхностями – искусственными клапанами сердца и протезированными сосудами, при проведении экстракорпорального очищения крови, операции с использованием аппарата искусственного кровообращения и др.

5. ГС, развивающийся при травматизации и разрыве сосудистой стенки, на первый взгляд кажется необычным, так как при разрыве или повреждении сосудов обязательно формирование тромба. Однако при гемофилиях, болезни Виллебранда повреждение сосудов, по-видимому, может сопровождаться именно ГС, а не активным тромбозом. Поэтому у таких пациентов возможен быстрый переход ГС через короткую фазу гиперкоагуляции в гиперкоагуляционную фазу ДВС-синдрома. Кроме того, при наличии длительного локального кровотечения, наблюдающегося вследствие отсутствия полноценной остановки кровоточивости (язва желудка или двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит и др.), «зияющие кровоточащие сосуды» всегда будут провоцирующим фактором быстрого перехода ГС в острый ДВС-синдром.

6. ГС может наблюдаться в качестве компенсаторного механизма при различного рода тромбоцитопенических синдромах (апластическая анемия, синдром Мошковиц и др.).

7. ГС при опухолях, прежде всего при прогрессировании ракового процесса.

8. ГС сопровождает трансформацию кровотока из ламинарного в турбулентный, что происходит при стенозировании сосудов (часто коронарных или других артерий), гемангиоматозе (гигантская гемангиома и др.).

9. ГС может развиваться при эмоциональных стрессах, когда происходит выброс в циркуляторное русло катехоламинов. Этот вид ГС часто сочетается с его другими типами (при изменении характера кровотока, атеросклеротической эндотелиопатии, при гематогенных тромбофилиях, полиглобулиях и др.).

10. При исследовании у пациентов с ГС генетических мутаций выявлены гетерозиготные мутации V фактора и гомозиготные мутации гена протромбина. Полученные данные говорят о том, что при ГС, осложненном тромбофилией, необходимо исследование коагулологической системы крови как на молекулярном, так и на генетическом уровне.

Последовательность коагулологических нарушений может быть схематически представлена следующим образом: первоначально имеющиеся различные варианты ГС при определенных условиях – падение артериального давления, кровотечение, обезвоживание и др. – переходят в гиперкоагуляционную фазу острого ДВС-синдрома, а иногда и в следующий этап – в гипокоагуляционную фазу острого ДВС-синдрома.

Клиническая картина ГС неспецифична. Могут наблюдаться тяжесть в голове, иногда головные боли, признаки эмоциональной и психической заторможенности, быстрая утомляемость и слабость. Один из самых характерных симптомов – при взятии крови из вены она сворачивается в игле, а пунктированные вены быстро тромбируются и склерозируются.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Характерные клинические и лабораторные особенности ГС и фаз острого ДВС-синдрома представлены в таблице 22.

Табл. 22

Характерные признаки гиперкоагуляционного синдрома и различных фаз ДВС-синдрома

Коагуляционные проявления	Лабораторные признаки	Клинические признаки
ГС	Пациент практически здоров; тромбозы отсутствуют; кровь при взятии часто сворачивается в игле	Уменьшение АЧТВ, протромбинового времени; повышенная активность тромбоцитов, высокая агрегация; в пробирке быстро образуется рыхлый сгусток; фибринолиз снижен
Гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома	Появление признаков полиорганной недостаточности (см. ниже). Кровь при взятии сворачивается в игле	Потребление факторов свертывания. Уменьшение АЧТВ, протромбинового времени; гиперактивность тромбоцитов. Лабораторные признаки потребления: снижение содержания тромбоцитов, факторов свертывания, фибронектина, антитромбина III, протеина С; фибринолиз снижен. В пробирке быстро образуется нестойкий, плохо ретрагирующий сгусток
Гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома	Спонтанная кровоточивость, кровь не свертывается на простыне, выраженная полиорганная недостаточность – заторможенность и быстрая истощаемость в ответах на вопросы, остановка мочеотделения, резкое снижение перистальтики кишечника, увеличение размеров печени, появление признаков интерстициального отека легких	Резкое потребление факторов свертывания. Увеличение АЧТВ, протромбинового времени; пониженная активность тромбоцитов. Лабораторные признаки потребления: снижение содержания тромбоцитов, факторов свертывания, фибронектина, антитромбина III, протеина С. Резкое повышение уровня продуктов деградации фибрина – D-димеров. В пробирке сгусток не образуется

Острая массивная кровопотеря, сопровождавшаяся глубоким падением артериального давления и развитием стазов в системе микроциркуляции, практически всегда сопровождается гиперкоагуляционной фазой ДВС-синдрома. При эффективном лечении – переливании свежезамороженной плазмы, быстром восстановлении артериального давления – гиперкоагуляционная фаза острого ДВС-синдрома переходит в ГС. Лабораторно такой переход очень четко документируется устранением потребления факторов свертывания – обязательных и доказательных признаков ДВС-синдрома. Продолжительность ГС может быть различной.

Лечение. Терапия ГС проводится с обязательным учетом его варианта и причин, приведших к его возникновению. Общими лечебными принципами являются применение различных комбинаций терапевтических средств и подходов: в/в введение (инфузоматом) нефракционированного гепарина; низкомолекулярные гепарины; непрямые антикоагулянты (синкумар, пелентан и др.); сулодексид; антиагреганты (аспирин, тиклид, плавикс); вазапостан; витамины В₁₂, В₆, фолиевая кислота; коринфар; никотиновая кислота. В определенных ситуациях назначают стероидные гормоны, цитостатики, плазмаферез и цитаферез.

Терапия ГС является индивидуализированной и специфичной.

При эритремии непосредственный избыток эритроцитов в циркуляторном русле необходимо устранить с помощью повторных сеансов эритроцитафереза. Гиперагрегабельность тромбоцитов требует назначения антиагрегантов (аспирин, тиклид), при наличии гиперкоагуляции проводят лечение низкомолекулярными гепаринами (фраксипарин, клексан или фракмин). По показаниям (прогрессия опухолевого роста) назначают цитостатики (гидроксимочевина и др.). В процессе эритроцитафереза пациенту вводят гепарин и назначают антиагреганты (преимущественно аспирин).

ГС при первичном опухолевом гипертромбоцитозе (хронический мегакариоцитарный лейкоз, сублейкемический миелоз) требует проведения терапии основного заболевания. Непосредственно гипертромбоцитоз с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов лечится антиагрегантами (аспирин, плавикс) и такими препаратами, как интерферон- α , гидроксимочевина, анаприлин.

При ГС, развивающемся в ответ на повреждение эндотелия, терапия отличается многообразием. При инфекционной эндотелиопатии (сепсис, тяжелая пневмония, другие локальные инфекции) на фоне применения адекватных доз антибиотиков показано внутривенное (инфузоматом) введение нефракционированного гепарина.

При патологии иммунных комплексов эффективны антиагреганты, низкомолекулярные гепарины и различные варианты плазмафереза. При аутоиммунной агрессии (системная красная волчанка и др.) наряду с использованием стероидных гормонов эффективна терапия гепарином, антиагрегантами, плазмаферезом.

ГС при аутоиммунном венулите удастся нивелировать путем сочетания внутривенного введения нефракционированного гепарина, процедур лечебного плазмафереза, назначения антиагрегантов (тиклид или плавикс), стероидных гормонов (дексаметазон) и цитостатиков (винкристин, циклофосфан).

ГС при атеросклеротическом повреждении сосудов (часто – коронарных артерий) наряду с традиционной терапией ИБС (нитраты, β -блокаторы, антагонисты кальция и др.) требует применения антиагрегантов (аспирин, тиклид, плавикс), иногда их комбинаций (аспирин + плавикс) в адекватных дозах: изучение агрегационных показателей тромбоцитов должно показать заблокированность агрегации тромбоцитов (отсутствие второй волны агрегации и наличие феномена дезагрегации тромбоцитов). Кроме того, пациенты должны получать терапию антикоагулянтами: предпочтение отдается пероральным препаратам – синкумар (непрямые антикоагулянты) или сулодексид (комплекс гликозаминогликанов).

При остром ГС с угрозой развития тромбозов коронарных артерий и соответственно острого инфаркта миокарда необходимо внутривенное введение нефракционированного гепарина. Возможно использование препарата, представляющего собой специфические моноклональные антитела к мембранному гликопротеину IIb-IIIa тромбоцитов – Рео Про. Он не только позволяет резко оборвать гиперагрегабельность тромбоцитов и предотвратить тем самым развитие острого инфаркта миокарда, но и может благоприятно повлиять на характер дальнейшего течения ИБС.

Терапия ГС при гематогенных тромбофилиях отличается специфичностью и разнообразием. При дефиците антитромбина III целесообразны периодические внутривенные введения очищенных препаратов антитромбина III, а при их отсутствии – переливание больших объемов свежзамороженной плазмы (1–1,5 л). Также проводится терапия антиагрегантами и непрямые антикоагулянтами (синкумар, варфарин).

При дефиците протеина С больным показаны переливания очищенных препаратов протеина С. В терапии ГС при гетерозиготном дефиците протеина С (протеин С является К-витаминзависимой протеазой, вырабатываемой в печени) лучше избегать назначения непрямых антикоагулянтов (синкумара, варфарина), так как эти препараты снижают не только активность в крови К-витаминзависимых факторов (VII, IX, X и II факторов), но и уровень протеина С, что может усилить тромбогенность и привести к развитию так называемых варфариновых некрозов кожи. В этих ситуациях (при дефиците компонентов системы протеина С) предпочтительно использовать низкомолекулярные гепарины, комбинации антиагрегантов (например, аспирин + тиклид или аспирин + плавикс).

Гипергомоцистеинемический ГС лечится небольшими дозами витаминов B_{12} , B_6 , а также фолиевой кислотой в дозе 5–10 мг/сут. Хорошие эффекты при гипергомоцистеинемии получают от плазмафереза.

В терапии ГС при антифосфолипидном синдроме и наличии аутоантител волчаночного типа предпочтение отдается аспирину, низкомолекулярным гепаринам и повторным процедурам лечебного плазмафереза.

При синдроме «липких тромбоцитов» необходимо добиться медикаментозной блокады функциональных параметров тромбоцитов. С этой целью применяют антиагреганты, часто их комбинации: аспирин + тиклид, аспирин + пла-

викс. При помощи агрегатометрии добиваются феномена дезагрегации тромбоцитов в ответ на добавление ристоцетина и АДФ.

При повышении уровней фактора VIII и фактора Виллебранда ГС купируется путем сочетания медикаментозных и экстракорпоральных методов терапии. Часто назначают низкомолекулярные гепарины или непрямые антикоагулянты (синкумар, варфарин), антиагреганты в сочетании с обычными или селективными методами плазмафереза.

ГС при наличии контакта крови с инородными поверхностями лечится путем назначения адекватных доз непрямых антикоагулянтов (синкумар, варфарин) и антиагрегантов (аспирин, плавикс). При применении экстракорпоральных методов очищения крови (гемодиализ, гемофильтрация, плазмаферез) или операций с использованием аппарата искусственного кровообращения для купирования ГС предпочтителен нефракционированный или низкомолекулярные гепарины.

ГС при травматизации и разрыве целостности сосудистой стенки в первую очередь требует остановки кровотечения, местного гемостаза, восстановления объема циркулирующей крови с помощью переливаний солевых и коллоидных растворов. Так как этот тип ГС легко переходит в гиперкоагуляционную фазу ДВС-синдрома, в его терапии преимущество отдается внутривенным трансфузиям достаточных объемов свежезамороженной плазмы.

При тромботической тромбоцитопенической пурпуре для купирования ГС показаны периодические трансфузии свежезамороженной плазмы или криосупернатанта в сочетании с проведением процедур плазмафереза.

Таким образом, лечение ГС основной целью имеет предупреждение перехода готовности к тромбозу в диссеминированное тромбообразование. Наиболее ярко такой переход демонстрирует токсикоз беременных, всегда сопровождающийся отчетливыми признаками ГС. ГС осложняется остро развивающейся полиорганной патологией и истечением из половых путей родильницы несвертываемой крови. Это уже гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома, требующая быстрого вливания 2 л свежезамороженной плазмы (а не ампутации матки).

5.5. АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

АА – одно из самых тяжелых расстройств гемопоэза с летальностью, превышающей 80%. Апластическая (гипопластическая) анемия долго рассматривалась как синдром, объединяющий патологические состояния костного мозга, протекающие с выраженной гипоплазией кроветворения. По МКБ–10 – D61 Другие апластические анемии.

Сегодня представляется целесообразным выделять самостоятельную нозологическую единицу – АА – и четко отличать ее от синдрома гипоплазии кроветворения, являющегося проявлением известных самостоятельных заболеваний костного мозга.

АА – заболевание, возникающее в результате повреждения стволовой клетки крови, следствием чего является глубокое угнетение гемопоэза.

Эпидемиология. АА – довольно редкое заболевание, его частота составляет 5 случаев на 1 млн населения в год. АА встречается чаще у лиц молодого возраста, одинаково часто у мужчин и женщин.

Этиология. АА представляет собой полиэтиологическое заболевание. Причиной развития АА может служить повышенная чувствительность к медикаментозному препарату (идиосинкразия). Реакции подобного типа непредсказуемы и не связаны с дозой препарата и длительностью приема.

Некоторые химические факторы при воздействии в достаточно высоких дозах вызывают АА практически у любого индивидуума. Типичным примером являются алкилирующие вещества типа азотистого иприта. Хорошо известно миелотоксическое действие бензола и других органических растворителей.

Среди физических факторов необходимо выделить воздействие ионизирующего излучения. У части больных с АА начало заболевания связано с инфекционными заболеваниями, такими как вирусный гепатит (А, В и С). Кроме вируса гепатита, АА могут вызывать ВЭБ, цитомегаловирус, вирус герпеса, парвовирусы и ВИЧ.

Известны случаи АА у беременных. В некоторых ситуациях прерывание беременности позволяет добиться регресса заболевания. Нередко причина АА остается невыясненной, несмотря на самое тщательное обследование больного и анализ анамнестических данных. В таких случаях говорят об идиопатической АА.

Патогенез. В основе развития АА лежит несколько патофизиологических компонентов: 1) внутренний дефект стволовой клетки крови; 2) иммунная реакция на гемопоэтическую ткань; 3) дефект поддерживающей функции микроокружения; 4) наследственный генетический дефект.

Из этих четырех факторов ведущую роль отводят дефекту стволовой клетки крови. В пользу этого говорит связь АА с клональными заболеваниями костного мозга, такими как ПНГ, МДС и ОЛЛ.

При длительном течении АА, равной 8 годам, у 57% больных отмечается развитие ПНГ, МДС и ОЛ. При этом риск развития клональных заболеваний костного мозга выше у больных с АА, получавших терапию ГКС, антилимфоцитарным глобулином или андрогенами.

Особенность патогенеза АА в том, что реакция иммунной системы направлена против антигена (антигенов), появляющегося на цитоплазматической мембране стволовой клетки крови в результате мутации в ее генетическом аппарате. Такая реакция иммунной системы близка по своей природе (если не тождественна) к реакциям противоопухолевого иммунитета. Однако эта иммунная реакция является, с одной стороны, несостоятельной, поскольку не приводит к полной элиминации дефектной клетки, а с другой стороны – избыточной, так как блокирует развитие не только дефектной стволовой клетки, но и большинство нормальных стволовых клеток крови.

На возможное наличие предрасполагающего генетического дефекта, приводящего к развитию АА, указывает факт повышенной встречаемости у больных с АА антигена HLA-DR2, при этом частота обнаружения антигена DR у родителей больных была выше ожидаемой. У детей с тяжелой АА обнаружили весьма существенное увеличение частоты антигена HLA-DPw3.

Таким образом, сегодня в понимании патогенеза АА главенствует представление о ключевой роли дефекта стволовой клетки крови, возникающего вследствие воздействия

неизвестного пускового агента. Этот дефект близок по характеру или идентичен мутации клетки.

Клиническая картина депрессии кроветворения при АА складывается из анемического, геморрагического синдромов, а также синдрома инфекционных осложнений.

Первые жалобы больного чаще всего связаны с развитием анемии – это повышенная утомляемость, слабость, головокружение, шум в ушах, плохая переносимость душных помещений.

Появление кровотечений (носовых, маточных, желудочно–кишечных), немотивированных «синяков» и петехий обычно сразустораживает больных и вынуждает обращаться за медицинской помощью.

Жалобы, связанные с инфекционными осложнениями на фоне агранулоцитоза, у больных с АА практически ничем не отличаются от таковых при независимо протекающей бактериальной инфекции.

При осмотре у больного выявляется бледность кожи и видимых слизистых оболочек, признаки геморрагического диатеза в виде мелкоточечных петехий и небольших «синяков». Обусловленная анемией недостаточность кровообращения в большом круге может приводить к появлению отеков, в первую очередь на нижних конечностях, и к увеличению печени. Различные воспалительные заболевания проявляются характерными для них физикальными признаками.

Диагностика. Клиническая картина заболевания позволяет заподозрить поражение системы крови. Отправной точкой диагностического поиска является клиническое исследование крови с подсчетом количества ретикулоцитов и тромбоцитов. Выявление би- или трицитопении при исследовании периферической крови служит основанием для морфологического исследования костного мозга.

Диагноз АА устанавливают на основании типичной гистологической картины костного мозга, получаемого методом трепанобиопсии подвздошного гребня.

АА подразделяют по степени тяжести на тяжелую апластическую анемию (клеточность костного мозга <25% от нормальной, нейтрофилы <0,5×10⁹/л, тромбоциты <20×10⁹/л, скорректированный ретикулоцитоз <1%) и нетяжелую АА. Ряд клинических центров выделяют из группы тяжелой апластической анемии еще и крайнетяжелую АА.

Картина периферической крови представлена трицитопенией. Снижение содержания гемоглобина значительно и может достигать критического уровня 20–30 г/л. Цветовой показатель обычно равен единице, но в ряде случаев могут быть гиперхромия и макроцитоз эритроцитов. Количество ретикулоцитов резко снижено. Характерна выраженная лейкопения (агранулоцитоз). Абсолютное содержание лимфоцитов не изменено или снижено. Количество тромбоцитов всегда снижено, в некоторых случаях не удается обнаружить их вообще. В большинстве случаев увеличивается СОЭ (до 40–60 мм/ч).

Патоморфология костного мозга. Обнаруживается большое количество жировой ткани, содержание которой может достигать 90%. Среди доминирующей жировой ткани встречаются стромальные и лимфоидные элементы. Гематогенные клетки представлены крайне скудно: в небольшом ко-

личестве встречаются эритроидные и гранулоцитарные предшественники. Мегакариоциты отсутствуют.

Дифференциальная диагностика. Клиническая картина при АА не имеет специфичных только для данного заболевания симптомов. Гемограмма при АА требует дифференциальной диагностики с рядом заболеваний, сопровождающихся цитопенией в периферической крови.

Цитологическое исследование аспирата костного мозга позволяет сузить круг дифференциально-диагностического поиска. При гистологическом исследовании костного мозга дифференциально-диагностические трудности сводятся к минимуму.

Лечение АА представляет собой очень сложную задачу. Основным и единственным патогенетическим методом лечения, позволяющим рассчитывать на спасение жизни больного, является трансплантация костного мозга от совместимого донора.

При невозможности подобрать донора проводится паллиативная терапия. В качестве базисного препарата используется иммунодепрессант циклоспорин А. У больных нетяжелой АА его применение позволяет рассчитывать в ряде случаев на успех. Кроме того, использование циклоспорина А целесообразно и с тех позиций, что ГКС, андрогены и антилимфоцитарный глобулин способны улучшить состояние гемопоэза у больных нетяжелой АА, но при этом следует принимать во внимание повышенный риск развития в последующем клональных заболеваний костного мозга. Применение циклоспорина А сводит такой риск к минимуму. Следует также отметить, что у части больных нетяжелой АА, преодолевших 6-месячный порог выживаемости, может наступить спонтанное улучшение без иммуносупрессивной терапии. Эффект от названной терапии у больных тяжелой и крайне тяжелой АА сомнителен.

Все больные АА нуждаются в заместительной трансфузионной терапии эритроцитарной и/или тромбоцитарной массой. Объем трансфузионной терапии определяется показателями периферической крови и клиническими проявлениями заболевания. Кроме того, проводится антибактериальная и микостатическая терапия с целью профилактики или лечения инфекционных осложнений.

Прогноз при АА чрезвычайно серьезен.

Профилактика АА сводится к исключению бесконтрольного и неоправданного использования лекарственных препаратов, а также к улучшению экологической ситуации для снижения вероятности воздействия внешних неблагоприятных физических и химических факторов.

5.6. ПЕРВИЧНЫЙ ИММУННЫЙ АГРАНУЛОЦИТОЗ

ПИАГ – клинико–гематологический синдром, характеризующийся полным или почти полным исчезновением гранулоцитов в периферической крови. Различают первичный и вторичный ПИАГ. По МКБ–10 D70 Агранулоцитоз.

Эпидемиология. Частота ПИАГ составляет, в среднем, 40 случаев на 1 млн населения. Представители обоего пола болеют с одинаковой частотой, хотя имеются сообщения о преобладании среди больных мужчин.

Этиология. Наиболее частая причина ПИАГ – прием медикаментов, способных фиксироваться на мембране гранулоцитов и выполнять функцию антигенов: аллопуринол, амидопирин, анальгетики, антитиреоидные препараты, ацетилсалициловая кислота, барбитураты, бисептол, бутадиион, индометацин, левамизол, каптоприл, левомицетин, пенициллин, стрептомицин, сульфаниламидные препараты, циметидин и некоторые другие.

Аутоиммунные варианты ПИАГ встречаются реже гаптеновых. Причиной их развития являются инфекции, чаще вирусной природы.

Патогенез. В основе гаптенового агранулоцитоза лежит реакция гиперчувствительности, носящая характер идиосинкразии. Она не зависит от количества принимаемого препарата и от кратности приема.

Фиксируясь на поверхности гранулоцитов, гаптены приобретают свойства полного антигена и вызывают синтез АТ. В иммунной реакции могут принимать участие ЦИК, фиксирующиеся на поверхности гранулоцитов и приводящие к разрушению клетки. Патогенез аутоиммунного варианта ПИАГ, как и патогенез других аутоиммунных заболеваний, изучен недостаточно.

Вследствие иммунной агрессии происходит разрушение зрелых гранулоцитов в периферической крови, в костном мозге и присоединение инфекционных осложнений.

Клинические проявления при ПИАГ могут начаться остро или подостро. При гаптеновом агранулоцитозе, развившемся вследствие приема лекарств, зрелые гранулоциты в периферической крови практически полностью отсутствуют. Заболевание часто манифестирует тяжелой инфекцией, прежде всего на слизистой оболочке полости рта и глотки. Возможно развитие некротических поражений десен, миндалин, глотки, мягкого неба, языка, губ, тяжелых пневмоний, сепсиса, тяжелых микозов, некротических энтеропатий. Легкие случаи с восстановлением количества гранулоцитов через несколько дней могут протекать бессимптомно или с минимумом симптомов. При длительности агранулоцитоза более недели практически всегда развиваются инфекционные осложнения.

Диагностика. При наличии признаков инфекции слизистой оболочки полости рта и глотки, некротических процессов в ротовой полости и глотке, высокой лихорадки, выраженных признаков интоксикации организма и затяжном характере течения инфекционного процесса с плохим эффектом от антибактериальной терапии необходимо подумать об агранулоцитозе. Следует учесть, что клиническая картина будет совершенно однотипной как у больного с иммунным агранулоцитозом, так и больного с агранулоцитозом вследствие нарушения гемопоэза в костном мозге.

Решение о гаптеновом или аутоиммунном характере агранулоцитоза принимают, в основном, на основании анамнестических данных. В пользу гаптеновой природы заболевания будут свидетельствовать указания на прием лекар-

ственных препаратов, способных выступать в роли гаптенов. Информативность тестов *in vitro* в плане идентификации препарата, вызывавшего агранулоцитоз, довольно ограничена.

Картина крови при ПИАГ характеризуется изолированным уменьшением количества гранулоцитов или полным их отсутствием. Количество лейкоцитов при этом может быть сниженным или соответствовать нормальным значениям. Количество эритроцитов и ретикулоцитов, уровень Hb, а также количество тромбоцитов не изменено. СОЭ обычно увеличена.

Патоморфология костного мозга. Отмечается резкое уменьшение количества или полное отсутствие гранулоцитарных предшественников и зрелых клеток гранулоцитарного ряда.

Дифференциальная диагностика. Дифференцировать ПИАГ необходимо от агранулоцитоза при неопластических заболеваниях костного мозга и вторичного агранулоцитоза при заболеваниях, протекающих со значительным нарушением функции иммунной системы.

Дифференциальная диагностика первичного и вторичного иммунного агранулоцитоза основывается, прежде всего, на анализе клинической картины и анамнестических данных. При развитии вторичного иммунного агранулоцитоза всегда имеет место анамнестический и клинический «фон» того заболевания, течение которого осложнилось развитием вторичного иммунного агранулоцитоза.

Лечение. Если удастся выявить возможную причину развития заболевания (медикаментозный препарат), то лечение ПИАГ начинается с прекращения приема препарата, заподозренного в качестве пускового фактора в развитии агранулоцитоза.

При наличии у больного признаков инфекции необходимо с помощью методов бактериологической диагностики идентифицировать возбудителя инфекции и начать ее интенсивное лечение. В ряде случаев приходится назначать антибиотики до определения чувствительности возбудителя. В таких случаях подходит программа, включающая полусинтетический пенициллин и аминогликозид. При необходимости программа антибактериальной терапии может быть усилена метронидазолом. Следует отметить, что при агранулоцитозе любого генеза все парентеральные введения осуществляются только *в/в* (для профилактики инфицирования мягких тканей). Антибиотики вводят в среднесуточной дозе, разделенной на два введения, через 12 ч. При отсутствии на момент диагностики агранулоцитоза признаков инфекции, назначают превентивную антибактериальную терапию по вышеизложенной схеме.

Больные с агранулоцитозом нуждаются в стерилизации содержимого кишечника. Для этого назначают диетические мероприятия, заключающиеся в приеме только термически обработанной, механически щадящей пищи.

Кроме того, больному назначают бисептол (если данный препарат или близкий ему по химическому строению не подозревается в качестве пускового фактора для развития агранулоцитоза) в дозе 960 мг 2 раза в день. При наличии

противопоказаний используют неабсорбируемые антибиотики (гентамицин, мономицин, канамицин) в терапевтической дозе.

Назначение ГКС у больных с гаптенным агранулоцитозом не показано.

После выздоровления пациент должен быть инструктирован о необходимости избегать в будущем применения препарата, подозреваемого в качестве причины развития агранулоцитоза.

Прогноз. При своевременном начале антибактериальной терапии прогноз удовлетворительный, однако летальность от инфекционных осложнений составляет 20–30%. Прогноз ухудшается при отсрочке начала антибактериальной терапии, по мере увеличения возраста больных, при наличии тяжелого сопутствующего заболевания, при развитии сепсиса.

Профилактика заключается в назначении препаратов, способных выступать в качестве гаптенов, только при наличии реальных показаний. Следует избегать неоправданных замен одного препарата на другой, ранее не используемый для лечения данного больного. Должно соблюдаться правило: отсутствие показаний для назначения данного препарата (или исследования) является абсолютным противопоказанием для назначения данного препарата (или исследования).

У больных, получающих терапию препаратами, способными изменять показатели периферической крови, необходимо мониторировать эти показатели один раз в неделю в течение первого месяца от начала терапии, а в последующем раз в 2 нед. Однако следует понимать, что данное мероприятие может способствовать только ранней диагностике возникающих осложнений, а не их профилактике.

5.7. ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

К хроническим миелопролиферативным заболеваниям (ХМПЗ) относят четыре самостоятельных заболевания костного мозга (хронические лейкозы), объединяемых по общности гистогенеза и патогенетических механизмов. В этом разделе будут рассмотрены хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, миелодиспластический синдром. Являясь опухолью кроветворной ткани, ХМПЗ в своем развитии подчиняются закону опухолевой прогрессии. В МКБ–10 ХМПЗ рассматривается в группе опухолевых заболеваний: D45 – Полицитемия истинная; D46 – Миелодиспластические синдромы; D47.3 – Эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия; C92.1 – Хронический миелоидный лейкоз.

ХМПЗ – это заболевания, первично возникающие в костном мозге в результате мутации стволовой клетки крови. Потомство мутировавшей клетки, приобретая возможность бесконтрольно пролиферировать, сохраняет, тем не менее, способность дифференцироваться до зрелых клеток. Генетическая природа рассматриваемых заболеваний в последние годы находит все большее подтверждение.

5.7.1. ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

ХМЛ (синонимы – хронический гранулоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз) – миелоидная опухоль, развивающаяся из полипотентной клетки–предшественницы, пролиферация и дифференцировка которой приводит к расширению ростков кроветворения, представленных преимущественно зрелыми и промежуточными формами. В большинстве случаев закономерный исход болезни – бластный криз, характеризующийся появлением большого количества бластных клеток и рефрактерностью к терапии и заканчивающийся летально.

Эпидемиология. Заболеваемость ХМЛ составляет 15 новых случаев на 1 млн населения в год. Заболевание встречается преимущественно у лиц 30–70 лет. Мужчины и женщины страдают ХМЛ одинаково часто.

Этиология не известна, как и для всех опухолей. К возможным этиологическим факторам относят вирусы, ионизирующее излучение, ряд химических веществ. Несомненно неблагоприятная наследственность и приобретенная недостаточность противоопухолевого иммунитета.

Патогенез. Пусковым моментом в развитии ХМЛ является мутация стволовой клетки крови. Основу мутации составляет перекрестная транслокация хромосомного материала между 9-й и 22-й хромосомами с образованием Ph-хромосомы и активацией химерного онкогена *bcr/abl*. В отдельных случаях (частота их не превышает 5%) при цитогенетическом исследовании не удается обнаружить Ph-хромосому, в то время как молекулярно-генетическое исследование выявляет наличие онкогена *bcr/abl*. В результате переноса хромосомного материала на 22-й хромосоме появляется патологический ген *bcr/abl*, состоящий из остатков гена *bcr* и гена *abl*. Этот ген называют также химерным геном, поскольку он не имеет физиологического аналога (т.е. никогда не встречается в норме). Ген *bcr/abl* определяется во всех гемопоэтических клетках при ХМЛ.

Продуктом данного химерного гена является белок P-210, который может рассматриваться как аутокринный ростовой фактор – «команда», стимулирующая клетку к безудержному росту. Нельзя исключить также, что белок P-210 представляет собой рецептор к естественным ростовым факторам. Избыточная экспрессия таких рецепторов приводит к тому, что клетка получает чрезмерную команду к делению.

В своем развитии ХМЛ проходит три стадии.

Первая стадия – хроническая (развернутая) – характеризуется пролиферацией преимущественно гранулоцитарного ростка гемопоэза с частичным нарушением созревания клеток.

В основе **второй стадии** (переходной) лежат вторичные мутации в опухолевых клетках. Нарушение созревания приводит к увеличению в костном мозге количества незрелых клеток – бластов и промиелоцитов. В периферической крови также увеличивается количество незрелых клеток и уменьшается количество зрелых форм, что приводит к нарушению или выпадению возлагаемых на них функций.

Третья стадия ХМЛ – костный мозг представлен большим количеством бластных клеток (бластный криз). Эти клетки могут нести на своей цитоплазматической мембране маркеры, указывающие на их принадлежность как к миелоидному, так и к лимфоидному, эритроидному или мегакариоцитарному ростку кроветворения.

Клиническая картина. Хроническая (развернутая) стадия ХМЛ (длительность в среднем 3 года) – жалобы на слабость, недомогание, снижение массы тела, увеличение селезенки. Анемия, тромбоцитопения и связанные с ними клинические проявления на развернутой стадии ХМЛ практически всегда отсутствуют. При высоком содержании лейкоцитов в периферической крови (несколько сотен тысяч в одном микролитре) могут развиваться лейкоцитарные стазы, проявляющиеся нарушением кровообращения, в первую очередь в головном мозге. Повышенный распад клеток может приводить к увеличению содержания мочевой кислоты и появлению раздражения кожи и кожного зуда.

Гемограмма: лейкоцитоз, превышающий $50 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг в сторону незрелых гранулоцитов до единичных бластов и промиелоцитов. Часто отмечается одновременное увеличение количества базофилов и эозинофилов – «базофильно-эозинофильная ассоциация». Количество эритроцитов и Hb в большинстве случаев находится в пределах нормы или несколько выше нее. Количество тромбоцитов нормальное.

Переходная стадия ХМЛ (18 мес.): появляется лихорадка, боли в костях, рост селезенки в которой могут возникать инфаркты, у 25% больных – увеличение лимфатических узлов.

Гемограмма: лейкоцитоз $50\text{--}500 \times 10^9/\text{л}$ за счет незрелых форм гранулоцитов и уменьшения количества зрелых форм (20–30% промиелоцитов), бластов – до 10%, характерны базофилия, нормохромная анемия, тромбоцитоз, реже – тромбоцитопения.

Терминальная стадия ХМЛ (средняя продолжительность стадии 6 мес.): анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения. Нарастают проявления геморрагического диатеза петехиально-пятнистого типа, связанного с тромбоцитопенией; гранулоцитопения, агранулоцитоз и присоединение инфекционных осложнений. Характерны лихорадка, упорные боли в костях, быстропрогрессирующее истощение, быстрое увеличение селезенки и печени.

Гемограмма и миелограмма: количество бластов в костном мозге и периферической крови больше или равно 10%, появляются уродливые бласты; сумма количества бластов и промиелоцитов в костном мозге больше или равна 50%, в периферической крови больше или равна 30%.

Диагностика. Наиболее существенные признаки – спленомегалия и данные гемограммы. Сдвиг в лейкоцитарной формуле до молодых гранулоцитов (бласты, промиелоциты, миелоциты) является абсолютным показанием для морфологического исследования костного мозга.

Патоморфология костного мозга.

I стадия: костный мозг богат клеточными элементами с преобладанием гранулоцитов. Может быть увеличено количество эозинофилов, базофилов, мегакариоцитов, содержание бластов до 1–3%.

II стадия: многоклеточность, выраженный сдвиг гранулопоэза влево, увеличение числа промиелоцитов, содержание бластов около 10%.

III стадия: сдвиг гранулопоэза влево, содержание бластов нарастает, эритропоэз и тромбоцитопоэз угнетены.

Цитогенетическое исследование клеток периферической крови и красного костного мозга предполагает обнаружение гена *bcsl/abl*.

В лейкоцитах периферической крови обычно снижена активность ЩФ.

УЗИ органов брюшной полости позволяет выявить увеличение печени, селезенки, абдоминальных лимфатических узлов.

Диагностические критерии: миелоидная гиперплазия, наличие аномальной хромосомы-маркера («филадельфийская» хромосома) в опухолевых клетках и низкая активность ЩФ гранулоцитов периферической крови.

Дифференциальная диагностика осуществляется с истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией.

Стадию бластного криза ХМЛ необходимо дифференцировать от ОЛ, рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ), РАИБ на стадии трансформации, бластного криза истинной полицитемии (ИП), бластного криза эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ).

Лечение. Основным принципом современных взглядов на лечение ХМЛ, является трансплантация костного мозга так быстро, как это только возможно. Используется аллогенная трансплантация костного мозга от совместимого донора, предпочтительно от родственника больного. Оптимальным сроком миелотрансплантации является первый год от начала заболевания.

Кроме аллогенной трансплантации костного мозга, довольно часто применяют аутотрансплантацию стволовых клеток крови, заготовленных от больного в хронической стадии заболевания.

В качестве вспомогательной терапии ХМЛ используется химиотерапия в зависимости от стадии заболевания.

I стадия. При отсутствии симптомов на фоне стабильного лейкоцитоза, не превышающего $(40-50) \times 10^9/\text{л}$, применяют гидроксимочевину (гидреа) в дозе 10–20 мг/кг веса или бусульфан – 4 мг/сут внутрь с последующей коррекцией дозы до содержания лейкоцитов в крови $20 \times 10^9/\text{л}$.

II стадия. Препарат выбора – гидроксимочевина – 40–50 мг/кг веса в сутки до снижения содержания лейкоцитов; поддерживающая доза – 10–15 мг/кг/сут.

α -Интерферон – 5–9 млн МЕ 3 раза в неделю в/м. При выраженной спленомегалии – лучевая терапия селезенки.

III стадия. Используют комбинация препаратов, применяемых при острых лейкозах (винкристин и преднизолон, цитарабин и даунорубин). В последнее время получен эффект от применения нового препарата – блокатора мутантной тирозинкиназы (p210) – гливека (STI-571). Препарат применяют в дозе 400 мг/м² в течение 28 дней. При бластном кризе доза составляет 600 мг/м² в сутки. Применение препарата приводит к полной ремиссии заболевания без эрадикации опухолевого клона.

Критерии гематологической ремиссии (оценивается по количеству лейкоцитов в периферической крови и выраженности спленомегалии): полная – лейкоциты $< 9 \times 10^9/\text{л}$, нормализация формулы, отсутствие спленомегалии; частичная – лейкоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$, спленомегалия персистирует; отсутствие (ремиссии): лейкоциты $> 20 \times 10^9/\text{л}$, стойкая спленомегалия. Критерии ци-

тогенетического ответа (определяется по проценту выявляемых Ph-позитивных клеток в костном мозге): полный – Ph-позитивные клетки отсутствуют; большой – Ph-позитивные клетки < 35%; малый – Ph-позитивные клетки 35–95%; отсутствие – Ph-позитивные клетки > 95%

Прогноз. Ближайший прогноз у больных с ХМЛ на хронической стадии заболевания благоприятный. У больных сохраняется хорошее качество жизни, и они могут быть трудоспособны. Отдаленный прогноз зависит от эффективности терапии интерфероном, наличия «филадельфийской» хромосомы и возможности выполнить миелотрансплантацию. Продолжительность жизни с момента появления бластного криза редко превышает 12 мес.

Профилактика. Эффективной профилактики ХМЛ, как и других неопластических состояний, не существует.

5.7.2. ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

ИП – хронический лейкоз с поражением на уровне клетки–предшественницы миелопоэза с характерной для опухоли неограниченной пролиферацией этой клетки, сохранившей способность дифференцироваться по четырем росткам, преимущественно по красному.

Эпидемиология. Ежегодно регистрируется 4 новых случая на 1 млн населения. Болеют люди среднего и старшего возраста, пик заболеваемости – 50–60 лет, мужчины болеют несколько чаще женщин (1,5:1).

Этиология ИП неизвестна.

Патогенез обусловлен усиленным эритропоэзом, эритроцитозом в периферической крови с развитием вторичных реологических и коагуляционных нарушений, миелоидной метаплазией в селезенке и печени, финальным истощением кроветворения с аплазией и миелофиброзом.

Эритроцитоз в периферической крови приводит к повышению Ht и вязкости крови, снижению кровотока в тканях и уменьшению их оксигенации. В ответ на тканевую гипоксию увеличивается СВ. Застой крови в сосудах провоцирует тромбообразование.

Клиническая картина. ИП развивается исподволь. Первая стадия (начальная) – характеризуется умеренным эритроцитозом в крови, панмиелозом в красном костном мозге. Сосудистые и висцеральные осложнения редки. Продолжительность этой стадии – более 5 лет.

Во второй стадии (развернутой, пролиферативной) отмечаются плевтора (головная боль, головокружение, нарушение зрения, стенокардитические боли, кожный зуд), гепатоспленомегалия за счет миелоидной метаплазии, рецидивирующие тромбозы, истощение больного. У большинства больных имеет место АГ, а также генерализованный кожный зуд, появляющийся в покое и зачастую усиливающийся после приема ванны или душа, в теплой постели. Появление кожного зуда связывают с выделением гистамина из базофильных гранулоцитов. В крови – эритроцитоз, тромбоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В костном мозге – тотальная гиперплазия трех ростков гемопоэза с мегакариоцитозом.

Третья стадия (анемическая, истощения) – гепатоспленомегалия с миелоидной дисплазией. В крови – панцитопения, в костном мозге – миелофиброз.

Внешний вид больного – интенсивно-розовый, иногда приближающийся к красному цвет кожи с цианотичным оттенком (плетора), особенно в холодную погоду, телеангиэктазии на лице, гиперемия склер.

Самым частым симптомом поражения периферических сосудов у больных с ИП является эритромелалгия – острые жгучие боли в кончиках пальцев. Кроме того, поражения периферических сосудов проявляются артериальными и венозными тромбозами, синдромом Рейно и гангреной.

Диагностика. Очень медленное и мягкое развитие заболевания со скудной симптоматикой, несмотря на достаточно широкий набор возможных клинических проявлений, требуют внимательного отношения к сбору анамнеза, осмотру больного и тщательному анализу получаемой информации.

В общем анализе крови следует обратить внимание на лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение активности ЩФ лейкоцитов и на увеличение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови.

Патоморфология костного мозга. В пролиферативной стадии отмечается гиперплазия трех ростков кроветворения. Имеются патологические мегакариоциты, отсутствуют отложения железа. Выявляются признаки начинающегося фиброза (повышено содержание ретикулина).

В стадии истощения имеют место неэффе́ктивный гемопоэз, фиброз кроветворной ткани, скопления мегакариоцитов.

Диагностические критерии Группы по изучению истинной полицитемии (США) и А. В. Демидовой (Россия).

Категория А. A_1 : увеличение массы циркулирующих эритроцитов. A_2 : нормальное насыщение артериальной крови кислородом (более 92%). A_3 : увеличение селезенки.

Категория В. B_1 : лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии температурной реакции, инфекций). B_2 : тромбоцитоз более $400 \times 10^9/\text{л}$. B_3 : увеличение содержания ЩФ нейтрофилов (при отсутствии инфекций). B_4 : увеличение насыщенной витамин B_{12} -связывающей способности сыворотки крови.

Диагноз истинной полицитемии достоверен при наличии трех признаков категории А или двух признаков категории А и одного признака категории В.

Дифференциальная диагностика. При выявлении изолированного эритроцитоза (без нейтрофильного лейкоцитоза и(или) тромбоцитоза) ИП в первую очередь необходимо дифференцировать от вторичных эритроцитозов. Наиболее частые причины вторичных эритроцитозов: 1. Хронические заболевания легких. 2. Поражение почек (гипернефроидный рак почки, кисты почек, гидронефроз, стеноз почечной артерии). 3. Опухоли (гемангиома мозжечка, гепатома, миома матки, опухоли или гиперплазии коркового и мозгового слоев надпочечников, аденома и киста гипофиза, маскулинизирующие опухоли яичников). 4. Другие причины (подъем на высоту, курение, аномальные Hb, гемоконцентрационные, стрессовые).

Возникающие сомнения о характере эритроцитоза (обусловлен ИП или вторичный) быстро разрешим при выполнении гистологического исследования костного мозга.

Лечение. Основная задача – уменьшение вероятности возникновения сосудистых осложнений. Быстрое симптоматическое улучшение достигается в результате кровопусканий – уровень Hb снижают до 140–150 г/л и гематокритное число до 0,45. Кровопускания производят в объеме 300–500 мл 2–3 раза в неделю до тех пор, пока содержание Hb не достигнет желаемого уровня. Пожилым больным целесообразно удалять за одну процедуру 200–300 мл крови и проводить гемозксфузии не чаще двух раз в неделю. Непосредственно перед кровопусканием вводят 400 мл реополиглюкина в/в капельно и 5000 ЕД гепарина. Вместо кровопускания можно проводить эритроцитаферез.

Кровопускания сочетают с проведением дезагрегантной терапии, используя ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в дозе 125 мг/сут через день или курантил по 200 мг/сут ежедневно. Максимальный дезагрегационный эффект удастся получить, используя аспирин. Однако при наличии осложнений со стороны ЖКТ предпочтение следует отдавать курантилу.

Кожный зуд удастся уменьшить при назначении антигистаминных препаратов (диазолин, тавегил, супрастин). Стиханию кожного зуда способствует также снижение содержания Hb после гемозксфузий.

При уратном диатезе показан аллопуринол в дозе 300 мг/сут.

Показания к дополнению терапии цитостатиками возникают при стабильной тенденции к росту количества тромбоцитов, при нарастании лейкоцитоза или прогрессирующем увеличении селезенки. В качестве цитостатика используют гидроксикарбамид в дозе 40–50 мг/кг в сутки (в 2–3 приема – по 2–3 капсулы в день). Во время лечения необходим контроль уровня лейкоцитов. Гидроксикарбамид сочетают с α -интерфероном (3–5 млн МЕ п/к 3–7 раз в неделю не менее года). При прогрессирующем росте селезенки назначается лучевая терапия.

Клинические критерии улучшения состояния больного: уменьшение размеров печени, селезенки, снижение гематокрита до 42–47%, тромбоцитов до $600 \times 10^9/\text{л}$.

Прогноз. Продолжительность жизни при отсутствии лечения не более 18 мес., при адекватной терапии – около 10 лет. Основная причина смерти – сосудистые осложнения.

Профилактика. Эффективной профилактики ИП не существует.

5.7.3. ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ, синонимы: первичная, или идиопатическая, тромбоцитемия, мегакариоцитарный миелоз) – клональное заболевание костного мозга, возникающее в результате мутации стволовой клетки крови. Следствием мутации является пролиферация клеток преимущественно ме-

гакариоцитарной линии развития с хорошо сохраненной дифференцировкой до зрелых форм.

Эпидемиология. ЭТ – редкое заболевание. Ежегодно регистрируется 1 новый случай на 1 млн населения.

Этиология. Специфичные этиологические факторы ЭТ неизвестны.

Патогенез. В основе развития ЭТ лежит мутация стволовой клетки крови. Следствием мутации является пролиферация клеток преимущественно мегакариоцитарной линии развития. Дифференцировка всех клеточных линий сохранена, что приводит к значительному повышению уровня тромбоцитов в периферической крови. Развитие продвинутой стадии заболевания при ЭТ наблюдается редко. В 4% случаев отмечается развитие фиброза костного мозга. При этом встречается только ранний миелосклероз и практически никогда не отмечаются более выраженные формы фиброза.

Клиническая картина. В большинстве случаев повышенное количество тромбоцитов обнаруживается при случайном исследовании крови. Обычно первыми симптомами заболевания являются тромбозы. Поражаются чаще мелкие сосуды. Тромбозы приводят к развитию трофических язв, гангрены, участков ознобления и эритромелалгии. Возможны тромбозы венечных артерий сердца с клинической картиной острого ИМ, тромбозы брыжеечных сосудов, печеночной и селезеночной вен. Нередко на фоне тромбозов развивается эмболия легочных артерий.

Наряду с тромбозами отмечаются спонтанные кровотечения различной тяжести. Часто возникают желудочно-кишечные кровотечения. Характерно спонтанное появление синячков и петехий. В основе геморрагических проявлений лежит нарушение функционального состояния тромбоцитов при ЭТ.

Спленомегалия отмечается у очень небольшого числа больных. Еще более редким симптомом является гепатомегалия.

Исследование периферической крови выявляет увеличение количества тромбоцитов до $(1000-3000) \times 10^9/\text{л}$. В некоторых случаях количество тромбоцитов может составлять $(400-600) \times 10^9/\text{л}$. Для тромбоцитов характерны морфологические изменения (гигантские, микро- и уродливые формы). Количество эритроцитов и содержание Hb не изменены. Число лейкоцитов нормально. Изменений в лейкоцитарной формуле нет.

Диагностика. Подозрение на ЭТ формируется на основании клинической картины сочетания тромбозов и кровоточивости, а также выявления изолированного тромбоцитоза при исследовании периферической крови.

Содержание тромбоцитов в крови может достигать $10 \times 10^{12}/\text{л}$. Анемия обычно умеренная (Hb в пределах 90–120 г/л). Внешний вид эритроцитов не изменен. В крови нередко представлены нормобласты. Количество лейкоцитов увеличено до $(10-20) \times 10^9/\text{л}$, может быть сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Уровень ЩФ нейтрофилов у 70% больных нормален и только у 10% – низкий. Четверть таких больных обнаруживает повышенное содержание в крови лактатдегидрогеназы, витамина B₁₂ и мочевой кислоты. Наибольшие изменения выявляются в струк-

туре и функции тромбоцитов. Как правило, в них имеет место дезинтеграция микротрубочек, отсутствуют гранулы, образуются псевдоподии.

Длительность кровотечения обычно не изменена и мало коррелирует с выраженностью кровотечений и уровнем тромбоцитоза. Из функциональных тестов наиболее характерно нарушение агрегационной способности тромбоцитов в ответ на адреналин на фоне общей повышенной способности к агрегации, что может быть связано с обеднением тромбоцитарных мембран адренергическими и D_2 -простагландиновыми рецепторами.

Подтверждение диагноза возможно только на основании гистологического исследования костного мозга.

Патоморфология костного мозга. Отмечается резкое увеличение количества мегакариоцитов, расположенных во всех отделах костномозговой полости. Мегакариоциты с широкой цитоплазмой и крупным, с выраженной дольчатостью ядром. Гиперплазия гранулоцитопоза отмечается в единичных случаях. Фиброз костного мозга имеет место в 4% случаев.

Цитогенетическое исследование, как правило, патологии не выявляет. Однако у части больных может быть обнаружена анеуплоидия и делеция части длинного плеча хромосомы 21.

Дифференциальная диагностика. Поскольку тромбоцитоз встречается и при других миелопролиферативных заболеваниях, для постановки окончательного диагноза ЭТ следует помнить, что при этом состоянии, в отличие от полицитемии, уровень Hb в крови не превышает 130 г/л. В отличие от хронического миелолейкоза нет выраженной реакции лейкоцитарного ростка, отсутствует снижение ЩФ в лейкоцитах крови, не обнаруживается Ph-хромосома и все связанные с ее образованием тонкие молекулярные перестройки генома. В отличие от хронического миелофиброза при ЭТ коллагеновый фиброз костного мозга не выражен. Если же он представлен, то не занимает более трети площади данного костномозгового канала, а в клинике не доминирует спленомегалия.

Что касается реактивных тромбоцитозов, они могут быть связаны с железодефицитом; встречаются при грануломатозе Вегенера, саркоидозе, узелковом полиартериите, лимфомах, опухолях легких и толстой кишки, Sq-миелодиспластическом синдроме, бактериальных, грибковых и специфических (туберкулез) инфекциях, а также приеме таких лекарств, как винкристин, винбластин и адреналин.

В отличие от ЭТ при реактивных тромбоцитозах уровень тромбоцитов в крови редко превышает $1 \times 10^{12}/л$. Для них мало характерны тромбозы и геморрагии. Наконец, они полностью устраняются после ликвидации причины (например, железодефицита). В то же время ЭТ требует особых терапевтических подходов.

Лечение. Поскольку уровень тромбоцитоза при ЭТ не коррелирует с такими клиническими синдромами, как тромбозы и геморрагии, нормализация тромбоцитов в крови не является самоцелью. В качестве цитостатика используют гидроксимочевину (гидреа). Вспомогательная терапия (для борьбы с тромбозами) включает назначение дезагрегантов – аспирина, курантила. Однако применять их при ЭТ нужно индивидуально и крайне осторожно, подбирая для ле-

чения прежде всего тех больных с тромбозами, у которых время кровотечения и спонтанная агрегация тромбоцитов не изменены.

Недавно было показано мощное ингибирующее влияние на мегакариопоэз анагрелида и α_2 -интерферона. Последний позволяет получить гематологическую ремиссию у 100% больных. Интрон А при ЭТ следует использовать в индукционном и поддерживающем режимах. В первом случае препарат вводится в дозе 3–9 МЕ в день до получения гематологической ремиссии, т.е. снижения числа тромбоцитов менее 440 000/мкл. Поддерживающая терапия проводится меньшими дозами интрона А (3 МЕ x 3 раза в неделю) с последующим ежегодным уменьшением дозы до 6 и 2 МЕ в неделю.

Прогноз. Наибольшее число летальных исходов от тромбоэмболических осложнений и кровотечений приходится на первые 6 мес от начала заболевания. Средняя продолжительность жизни больных – 15 лет.

Профилактика. Эффективной профилактики ЭТ не существует. Необходим регулярный контроль (1 раз в 2 недели) за показателями крови, гемостаза.

5.8. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Понятие «миелодиспластический синдром» объединяет гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся наличием морфологических признаков дизмиелопоэза в сочетании с цитопенией обычно на фоне нормальной или повышенной, реже – сниженной клеточности костного мозга и высокой частотой трансформации в острый лейкоз (25–30%).

МДС – результат мутации стволовой клетки крови. При этом потомки мутировавшей стволовой клетки сохраняют способность к дифференцировке до зрелых клеток. Однако последняя неэффективна, в результате чего зрелые клетки крови изменены морфологически, количество их уменьшено и функция ослаблена.

В основе классификации, разработанной Французско-американско-британской исследовательской группой (FAB, 1982 г.), лежат следующие признаки: количество бластов в костном мозге и в периферической крови, количество атипичных (кольцевидных) сидеробластов в костном мозге и моноцитов в периферической крови.

Эпидемиология. МДС – патологическое состояние, характерное для лиц старшей возрастной группы (80% старше 60 лет).

Этиология. Причины МДС остаются во многом неясными. В ряде случаев развитие МДС предшествует химиотерапия солидных опухолей.

Патогенез. Происходит мутация стволовой клетки крови. Потомки мутировавшей клетки преобладают над нормальными гемопоэтическими клетками, что позволяет им полностью колонизировать костный мозг, вытесняя нормальные гемопоэтические клетки.

Особенностью мутации стволовой клетки крови при МДС является частичное сохранение ее потомками способности к развитию до зрелых клеток крови. Однако процесс созревания неэффективен, что приводит к уменьшению количества зрелых клеток в периферической крови.

Морфологические признаки дисплазии кроветворения при исследовании аспирата костного мозга (по R.Bartl, B.Frisch и R.Baumgart, 1992).

Эритроидная линия: эритроидная гиперплазия, мегалобластоидность, многоядерность, фрагментация ядер, межядерные мостики, вакуолизация цитоплазмы, PAS-позитивные нормобласты, кольцевые сидеробласты.

Мегакариоцитарная линия: микромегакариоциты, большие мегакариоциты с одним или несколькими мелкими круглыми ядрами, мегакариобласты, митотические фигуры, пикноз, гигантские тромбоциты.

Гранулоцитарная линия: гранулоцитарная гиперплазия, увеличение бластных клеток, парамиелоидные клетки, палочки Ауэра, гипо- и гипергранулярность, пельгеровская аномалия, базофилия цитоплазмы зрелых клеток, эозинофилы с кольцевыми ядрами.

Моноцитарная линия: моноциты с множественными вытянутыми лопастями цитоплазмы, азурофильные гранулы в цитоплазме, гемофагоцитоз, железосодержащие макрофаги.

Гистологические признаки дисплазии кроветворения:

Клеточность костного мозга: гиперклеточность (свыше 50% случаев), нормоклеточность (30–40% случаев), гипоклеточность (менее 20% случаев).

Гистотопография: атипичная локализация незрелых эритроцитарных предшественников, атипичная локализация мегакариоцитов, интраваскулярное расположение гемопоэтических клеток.

Стромальные изменения: экстравазация эритроцитов, разрывы синусоидов, расширение синусоидов со склерозом стенок, интерстициальный и парамегакариоцитарный фиброз, лимфоидные узелки, плазмацитоз, лимфоцитоз, увеличение тучных клеток, увеличение костного преобразования.

Клиническая картина. Синдром интоксикации: имеют место субфебрильная температура тела, усиленное потоотделение, слабость, понижение аппетита, похудание.

Анемический синдром – постоянный и обязательный признак. Характерны гиперхромия (высокий цветовой показатель) и макроцитоз. Снижение содержания Hb может варьировать от умеренного до значительного. У больных отмечаются бледность кожных покровов, слизистых, нарушения микроциркуляции.

Геморрагический синдром: выявляются экхимозно-петехиальная сыпь, кровотечения из слизистых оболочек. Тромбоцитопения встречается у 15% больных с МДС. У половины из них кровотечение или кровоизлияния становятся причиной смерти.

Изменения периферической крови прямо зависят от степени нарушения созревания гемопоэтических клеток. Снижение количества зрелых гранулоцитов (нейтропения) влечет за собой инфекционные осложнения. У 10% больных развиваются стоматиты, гингивиты, пневмонии, инфекция мочевыводящих путей, абсцессы различной локализации, сепсис. У 20% больных данной группы инфекционные осложнения становятся причиной смерти.

Проявления гиперпластического синдрома в виде спленомегалии, гепатомегалии, лимфоаденопатии и специфического поражения кожи (лейкемиды)

имеют место в основном у больных с ХММЛ. Спленомегалия встречается у 17% таких больных, гепатомегалия – у 13%, а лейкемиды – у 10%.

Выделяют типы МДС: рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАС), рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ), рефрактерная анемия с избытком бластов на стадии трансформации (РАИБТ), хронический миеломоноцитарный лейкоз.

Диагностика. Отправной точкой диагностического поиска являются, как правило, жалобы, связанные со снижением содержания Hb, подкрепляемые выявлением гиперхромной, макроцитарной анемии при исследовании периферической крови. Выявление при первичном осмотре, наряду с анемическими жалобами, явлений геморрагического диатеза и(или) гиперпластического синдрома позволяют заподозрить поражение системы крови еще до получения результатов лабораторных исследований. Наличие би- или трицитопении в периферической крови является абсолютным показанием для морфологического исследования костного мозга.

При исследовании аспирата костного мозга у больных с МДС в большинстве случаев определяется гиперплазия всех ростков кроветворения и обязательно выявляются признаки дисплазии клеток. Максимальную информативность имеет гистологическое исследование костного мозга, получаемого методом трепанобиопсии. Гистологическое исследование позволяет обнаружить высоко специфичную для МДС морфологическую картину.

В качестве вспомогательного метода диагностики может быть использовано *цитогенетическое исследование кариотипа гемопоэтических клеток*. Различные хромосомные поломки выявляются у 48% больных с МДС. Частота аномалий кариотипа зависит от клинического варианта МДС. Так, у больных с рефрактерной анемией хромосомные поломки обнаруживаются в 30% случаев, а у больных с РАИБ на стадии трансформации – в 60%. Выявление хромосомных аномалий имеет большое значение для определения прогноза заболевания.

Наиболее часто встречающимся изменением кариотипа у больных с рефрактерной анемией является делеция (утрата) части длинного плеча 5-й хромосомы (5q-). Данная аномалия чаще выявляется у женщин (соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 1:5). Для больных с такой хромосомной поломкой характерны ярко выраженные морфологические аномалии мегакариоцитов (микромегакариоциты), тромбоцитоз в периферической крови и довольно благоприятное течение заболевания с низкой частотой трансформации в ОЛ.

Диагноз складывается из морфологически подтвержденного представления о наличии у больного МДС и окончательно формулируется (нозологическая форма) на основании количественных критериев миелограммы и гемограммы.

Лечение. Многообразие заболеваний, объединенных в рамках единой формы – МДС, – закономерно обуславливает и многообразие терапевтических подходов. Существуют следующие общие подходы: наблюдение; заместительная терапия компонентами крови; гормональная терапия (ГКС могут использовать

ся при обнаружении признаков фиброза костного мозга); цитостатические воздействия (монотерапия цитостатическими препаратами), агрессивная полихимиотерапия; использование иммуносупрессивной терапии; препаратов, обладающих антиангиогенным воздействием и ингибирующим апоптоз; применение дифференцирующих препаратов; гипометилирующих препаратов; сочетания воздействий; трансплантация аутологичного или аллогенного костного мозга. Иммуносупрессивная терапия (антитимоцитарный глобулин, циклоспорин А – ЦсА) показана преимущественно больным с гипопластическими формами МДС при отсутствии у них бластных клеток в пунктате костного мозга либо с их невысоким содержанием.

Для лечения больных с рефрактерной анемией используется заместительная-трансфузионная и симптоматическая терапия. При наличии глубокой тромбоцитопении и(или) тяжелых проявлений геморрагического диатеза показаны трансфузии тромбоцитарной массы.

Длительная заместительная терапия эритроцитарной массой со временем приводит к избыточному накоплению железа в организме. В связи с этим у больных необходимо мониторировать содержание железа в сыворотке крови. При увеличении его уровня свыше 30 мкмоль/л необходимо вводить десферал для профилактики гемосидероза внутренних органов.

Химиотерапия у больных с рефрактерной анемией не проводится. Применение ГКС, андрогенов, анаболических препаратов иногда дает положительный эффект, но длительность жизни больных не возрастает. Кроме того, доказано, что при лечении препаратами этих групп увеличивается частота трансформации в ОЛ.

Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАС) является самой доброкачественной формой МДС. Зависимость от гемотрансфузий у больных с РАС невысока. В другой терапии они, как правило, не нуждаются и длительно сохраняют высокое качество жизни.

Единственным методом лечения больных с РАИБ и РАИБ на стадии трансформации, позволяющим рассчитывать на излечение, является аллогенная трансплантация костного мозга.

При отсутствии донора больным с РАИБ и РАИБ на стадии трансформации показана химиотерапия. Лечение цитостатиками начинают у больных с количеством бластов в костном мозге свыше 10%. Применение интенсивной химиотерапии позволяет добиться ремиссии у 20–30% больных, но, к сожалению, длительность ремиссии не превышает в среднем 2 мес и не влияет на общую продолжительность жизни больного.

В качестве базисного препарата для химиотерапии используется цитозар. Применяются также этопозид и рубомицин. Дозы и схемы введения различны. Проведение химиотерапии позволяет уменьшить зависимость больных от гемотрансфузий и продлить длительность жизни.

Больные с ХММЛ в дебюте заболевания нуждаются только в трансфузионной и симптоматической терапии. При увеличении количества бластов воз-

никают показания к цитостатической терапии. Базисный препарат для проведения химиотерапии – этопозид.

У больных с гипопластическими вариантами МДС, при которых не увеличен процент бластных клеток, не обнаруживаются хромосомные аберрации и в костном мозге выявляются лимфоидные узелки, показана терапия ЦсА как при использовании его в качестве препарата первой линии, так и второй линии. Терапию ЦсА начинают в дозе 5–10 мг/кг в день. Коррекцию дозы осуществляют в зависимости от концентрации препарата в сыворотке крови и проявлений токсичности (повышение уровня креатинина, печеночных ферментов и т.д.). Средняя продолжительность лечения составляет 188 дней. Его эффективность напрямую связана с формой МДС, которая определяется клеточностью костного мозга, процентом бластных клеток в костном мозге, обнаружением лимфатических узелков в костном мозге и наличием изменений кариотипа костномозговых клеток.

При развитии ОЛ у больных с любой формой МДС, как правило, проводится полихимиотерапия, принятая для данного варианта ОЛ. Следует отметить, что ОЛ, развившийся из предшествующего МДС, плохо поддается терапии. Ремиссию удается получить редко, и она непродолжительна.

Клинические критерии улучшения состояния больного: стабилизация показателей периферической крови.

Прогноз у больных ХММЛ серьезный, а у больных РАИБ на стадии трансформации – плохой. Длительность жизни больных при трансформации любой из форм МДС в ОЛ ограничивается 4–6 мес.

Профилактика. Профилактики МДС не существует.

5.9. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Под термином «острые лейкозы» понимают группу клональных заболеваний, первично возникающих в костном мозге в результате мутации стволовой клетки крови. Следствием мутации является потеря потомками мутировавшей клетки способности к дифференцировке до зрелых клеток крови. Морфологический субстрат острых лейкозов – бластные клетки. По МКБ–10 С91.0 Острый лимфобластный лейкоз; С92.0 Острый миелоидный лейкоз.

Классификация (ВОЗ, 1999 г.). ОЛ подразделяют на миелоидные и лимфоидные. Острые миелобластные лейкозы (ОМЛ): острый малодифференцированный лейкоз, ОМЛ без созревания, ОМЛ с созреванием, острый промиелобластный лейкоз, острый миеломонобластный лейкоз, острый монобластный лейкоз, острый эритромиелоз, острый мегакариобластный лейкоз.

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ): пре–пре–В–ОЛЛ, пре–В–ОЛЛ, В–ОЛЛ, Т–ОЛЛ.

Эпидемиология. Ежегодно регистрируется 35 новых случаев ОЛ на 1 млн населения. Структура встречаемости ОЛ в значительной степени зависит от возраста. ОЛЛ

чаще развивается в детском возрасте и после 40 лет. Частота ОМЛ одинакова во всех возрастных группах. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

Этиология. Для ОЛ, как и для большинства других опухолевых заболеваний, невозможно выделить специфический этиологический фактор.

Патогенез. В основе патогенеза ОЛ лежит мутация стволовой клетки крови, что влечет за собой практически полную потерю потомками мутировавшей клетки способности к созреванию. Мутантный клон автономен от каких-либо регулирующих воздействий организма и довольно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз.

Степень злокачественности опухолевых клеток при ОЛ с течением времени возрастает (как и для других групп опухолей, для ОЛ правомочен закон опухолевой прогрессии). Поскольку опухолевые клетки при ОЛ в большинстве вариантов изначально имеют выраженный дефект созревания, то большая злокачественность часто проявляется возникновением экстрамедуллярных очагов кроветворения, увеличением пролиферативной активности, развитием резистентности к проводимой терапии.

Следствием мутации стволовой клетки является развитие в костном мозге клона клеток, утративших способность к созреванию. Неопластический клон вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, что приводит к развитию дефицита зрелых клеток в периферической крови. Снижение количества или полное отсутствие зрелых клеток периферической крови обуславливает выпадение соответствующих функций периферической крови, что влечет за собой развитие клинических симптомов заболевания.

Клинические проявления одинаковы для всех вариантов ОЛ. Начало заболевания может быть внезапным или постепенным. Характерна комбинация синдромов недостаточности костного мозга и признаков специфического поражения.

Синдромы недостаточности костного мозга: инфекционные осложнения, геморрагический, анемический и ДВС-синдром.

Развитие инфекционных осложнений происходит из-за нарушения функции лейкоцитов. При ОЛ чаще всего имеют место инфекционные осложнения бактериального происхождения, микотические и вирусные инфекции встречаются реже. Ангина, гингивит, стоматит, остеомиелиты челюстно-лицевой области, пневмония, бронхит, абсцессы, флегмоны, сепсис – все эти состояния могут развиваться на фоне иммунодефицита у больных с ОЛ.

Геморрагический синдром при ОЛ проявляется геморрагическим диатезом петехиально-пятнистого типа. На коже и слизистых оболочках появляются небольшого размера «синячки» и петехии. Появление геморрагий легко провоцируется самыми незначительными воздействиями – трением одежды, легкими ушибами. Могут иметь место кровотечения из ЖКТ, носовые кровотечения, кровотечения из десен, метрорагии, кровотечения из мочевыводящих путей.

Анемический синдром. У больных выявляются бледность, одышка, сердцебиение, сонливость.

ДВС-синдром. Чаще имеет место при промиелоцитарном лейкозе.

Признаки специфического поражения. У больных отмечаются признаки интоксикации: снижение массы тела, лихорадка, слабость, потливость, снижение аппетита.

- Проллиферативный синдром может проявиться увеличением размеров лимфатических узлов (лимфоаденопатия), селезенки, печени. В ряде случаев на коже появляются лейкемиды – приподнимающиеся над поверхностью кожи образования мягкой или плотной консистенции. Цвет их может соответствовать цвету кожи или быть светло-коричневым, желтым, розовым.

- У больных ОЛ может наблюдаться инфильтрация десен лейкозными клетками. Десны гиперплазированы, нависают над зубами, гиперемированы.

- Поражение ЦНС (нейролейкемия) возникает особенно часто при ОЛЛ и значительно ухудшает прогноз. Возникает метастазирование лейкозных клеток в оболочку головного и спинного мозга или в вещество мозга. Клинически возможны проявления различной тяжести – от головной боли до тяжелых очаговых поражений.

Тяжесть состояния больного может быть обусловлена выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом, дыхательной недостаточностью (вследствие сдавления дыхательных путей увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами).

Таким образом, клинические проявления ОЛ могут быть довольно полиморфными. Не существует характерного начала, каких-либо специфических клинических признаков, свойственных ОЛ. Однако тщательный анализ клинической картины позволяет распознать скрывающееся под видом «банального» заболевания более серьезное и назначить необходимое обследование.

Диагностика. Подозрение на ОЛ возникает при наличии клинических симптомов и изменений периферической крови: нормохромная нормоцитарная анемия; количество лейкоцитов может быть различным – низким (ниже $5 \times 10^9/\text{л}$), нормальным (от $5 \times 10^9/\text{л}$ до $20 \times 10^9/\text{л}$), повышенным (свыше $20 \times 10^9/\text{л}$, достигая иногда $200 \times 10^9/\text{л}$); нейтропения (не зависит от общего количества лейкоцитов); абсолютный лимфоцитоз; тромбоцитопения; «лейкемический провал» – присутствие бластов и зрелых форм на фоне отсутствия промежуточных форм; при ОМЛ – азурофильные гранулы и палочки Ауэра.

Пункция костного мозга – основной метод диагностики и идентификации типа ОЛ. Аспирация костного мозга может быть затруднена из-за его обеднения и увеличения содержания в нем волокнистых структур.

Миелограмма. Имеет место увеличение содержания бластных клеток более 5% и до тотального бластоза. Морфология бластов различна в зависимости от типа лейкоза. Выявляются увеличение промежуточных форм, лимфоцитоз; красный росток угнетен (за исключением острого миелоза), мегакарициты отсутствуют или их количество незначительно (за исключением острого мегакариобластного лейкоза).

Цитохимическое исследование. При ОЛЛ определяется положительная ШИК-реакция на гликоген, отрицательная реакция на липиды, пероксидазу, хлорацетатэстеразу. При ОМЛ – положительная реакция на миелопероксидазу, липиды, хлорацетатэстеразу. ШИК-реакция зависит от формы острого миелоидного лейкоза.

Иммунофенотипирование бластов позволяет определить с помощью моноклональных АТ наличие или отсутствие кластеров дифференцировки бластных клеток (CD-маркеры), что необходимо для точной диагностики ОЛЛ и ОМЛ.

Цитогенетическое исследование лейкозных клеток позволяет определить хромосомные аномалии и дальнейший прогноз.

Дополнительные методы исследования. Повышенный цитоз при исследовании ликвора указывает на развитие нейролейкемии. Рентгенологическое исследование легких помогает выявить увеличение внутригрудных лимфатических узлов и лейкемиды в легких. При проведении УЗИ определяют гепато- и сплено-мегалию, очаги лейкемоидной инфильтрации в паренхиматозных органах.

Лечение. В процессе лечения могут быть достигнуты:

– полная клинико–гематологическая ремиссия (клиническая компенсация без признаков лейкозной инфильтрации, нормальный анализ крови, в миелограмме количество бластных клеток не превышает 5%);

– частичная клинико–гематологическая ремиссия (клиническая компенсация или улучшение, анализ крови нормальный, в миелограмме бластных клеток не более 20%);

– клинико–гематологическое улучшение (значительное улучшение клинического состояния, гемоглобин не менее 90 г/л, зрелых гранулоцитов более 2000, тромбоцитов более 50000, в миелограмме без существенной положительной динамики);

– лечебный эффект отсутствует.

О рецидиве говорят при возникновении гематологических и клинических проявлений заболевания после полной клинико–гематологической ремиссии.

Полная клинико–гематологическая ремиссия в течение 5 лет расценивается как выздоровление. Целью терапии ОЛ является достижение длительной ремиссии заболевания и выздоровление больного.

Основные направления терапии.

Специфическая химиотерапия – направлена на достижение и закрепление ремиссии заболевания, состоит из нескольких этапов, различна для ОЛЛ и ОМЛ. Начинать химиотерапию до установления варианта острого лейкоза нельзя.

Сопутствующая терапия – борьба с инфекциями, уменьшение интоксикации.

Заместительная терапия – при угрожающей тромбоцитопении, тяжелой анемии, нарушениях свертывания крови.

Трансплантация стволовых кроветворных клеток или костного мозга.

Краткая характеристика лекарственных средств, используемых для полихимиотерапии ОЛ.

При лечении острых лейкозов используют препараты группы антрациклинов, производные пиримидина, алкилирующие препараты (циклофосфан), алкалоиды *Vincae roseae* (винкристин), ферменты (L–аспарагиназа), антимаболиты (метотрексат), ГКС (преднизолон) и некоторые другие средства.

Антрациклины: рубомицин (дауномицин), доксорубицин (адриамицин), идарубицин и другие. Эти препараты подавляют синтез ДНК и РНК в клетках. Наиболее подвержены воздействию цитостатических препаратов быстропро-

лиферирующие клетки. На этом основан принцип «преимущественного повреждения» опухолевых клеток, имеющих, как правило, большую пролиферативную активность по сравнению с нормальными тканями. Среди последних более подвержены воздействию быстрообновляющиеся ткани – нормальные гемопозитические предшественники, слизистые оболочки ЖКТ, клетки волосяных фолликулов. Отсюда – наиболее частые побочные эффекты цитостатической терапии: аплазии кроветворения, энтериты, алоpecia.

Антрациклины связываются с белками плазмы и тканей, не проникают через гематоэнцефалический барьер. Выделяются в неизменном виде или в виде метаболитов, преимущественно с желчью. Небольшая часть экскретируется с мочой. При накоплении курсовой дозы свыше 550 мг/м² поверхности тела возможно развитие кардиотоксических эффектов, большинство из которых носят отсроченный характер и достигают максимума через 10 лет после превышения кардиотоксической дозы.

Из производных пиримидина широко используется цитозар (цитозин–арабинозид, цитарабин, алексан), ингибирующий активность ДНК–полимеразы. За сутки выделяется через почки 90% препарата в виде уридинарабинозида. Побочные эффекты – панцитопения, язвенные стоматиты, энтериты, тошнота и рвота.

Циклофосфан (эндоксан), находясь в крови, не активен, но при проникновении в опухолевые клетки быстро разлагается с высвобождением хлорэтиламинной группы. Препарат также метаболизируется микросомальными ферментами печени до активных метаболитов. Период полувыведения составляет 4–6 ч. Препарат выводится через почки (15% в неизменном виде, остальное – в виде метаболитов).

Винкристин (онковин) избирательно блокирует митоз на стадии метафазы. Препарат быстро связывается с белками плазмы крови (75%), остальное количество – с форменными элементами крови. Незначительное количество препарата проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат выводится с желчью (70% за 72 ч), меньшая часть фильтруется через почки.

L–аспарагиназа (краснитин) – фермент, выделяемый из бактерий *E. coli*. Инактивирует митотическую активность лимфобластов, ингибируя аспарагин. L–аспарагиназа не оказывает токсического действия на здоровые ткани. Однако, являясь чужеродным белком, она может вызывать аллергические и лихорадочные реакции. При развитии реакции гиперчувствительности отмечается усиленный клиренс препарата из плазмы крови, что резко снижает его терапевтические возможности.

Метотрексат – структурный аналог и антагонист фолиевой кислоты. Препарат нарушает метаболизм ДНК и РНК. Период полувыведения составляет 50–100 мин. Выводится почками (90% в неизменном виде). Антидотом метотрексата является лейковорин.

ATRA (all–трансретиноевая кислота) – дериват ретиноевой кислоты, оказывающий дифференцирующий эффект на бластные клетки острого промиелобластного лейкоза.

Специфическая химиотерапия при остром миелобластном лейкозе.

«Золотой стандарт» полихимиотерапии ОМЛ – программа «7+3».

Индукция ремиссии. Цитарабин 100 мг/м² в/в капельно каждые 12 ч в течение 7 дней, даунорубин (рубомидин) в разовой дозе 60 мг/м² в/в через 2 ч после введения цитарабина в течение 3 дней. Проводят 2 курса.

Консолидация ремиссии – два курса «7+3».

Поддерживающая терапия курсами «7+3» с интервалом 6 нед в течение года с заменой рубомидина на тиогуанин в дозе 60 мг/м² 2 раза в день внутрь.

При гиперлейкоцитозе выше 100×10⁹/л перед началом индукционных курсов проводят терапию гидроксикарбамидом в дозе 100–150 мг/кг до снижения количества лейкоцитов ниже 50×10⁹/л.

Специфическая химиотерапия при остром промиелобластном лейкозе. В лечении острого промиелобластного лейкоза используют препарат АТРА (all–трансретиноевая кислота). АТРА принимают внутрь в дозе 45 мг/м² в два приема за 4 дня до первого индукционного курса «7+3» и до достижения полной ремиссии (но не более 90 дней).

Специфическая химиотерапия при остром лимфобластном лейкозе. Выделяют группы стандартного и высокого риска ОЛЛ (за исключением В–клеточного ОЛЛ, который лечат по иной программе).

Группа стандартного риска включает больных с общим пре-пре-В-, пре-В- и Т-клеточным ОЛЛ в возрасте от 15 до 35 лет и от 51 до 65 лет, не лечившихся по поводу данного заболевания ранее; с числом лейкоцитов менее 30×10⁹/л; при получении ремиссии в течение 28 дней терапии.

Тактика лечения.

Индукция ремиссии. Комбинация винкристина в разовой дозе 1,4 мг/м² (не выше 2 мг) в/в еженедельно, преднизолона в дозе 60 мг/м² внутрь ежедневно, рубомидина в дозе 45 мг/м² в/в еженедельно, 5000 ЕД L–аспарагиназы в/в, циклофосфамида в дозе 600 мг/м² в/в, цитарабина в дозе 75 мг/м² в/в 3 раза в неделю, меркаптопурина в дозе 60 мг/м² внутрь и шести люмбальных пункций с интратекальным введением 15 мг метотрексата, 30 мг преднизолона и 30 мг цитарабина.

Консолидацию (закрепление) ремиссии проводят в течение 5 дней на 13, 17–й и, после проведения реиндукции, на 31, 35–й неделе лечения. Применяют этапозид (вепезид) 120 мг/м² в/в и цитарабин 75 мг/м² в/в.

Реиндукцию ремиссии проводят с 21–й по 26–ю недели лечения и далее через 3 мес после последнего курса консолидации с интервалом 3 мес в течение 2 лет. Препараты и дозы аналогичны применяемым при индукции ремиссии.

Поддерживающую терапию проводят метотрексатом в дозе 20 мг/м² в/в и меркаптопурином в дозе 60 мг/м² внутрь через 3–4 нед после последнего курса консолидации в течение 2 лет.

Группа высокого риска включает больных с ранним пре-пре-В-клеточным ОЛЛ, билинейным (лимфобластным и Ph+) острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 15 до 50 лет; общим пре-пре-В-, пре-В- и Т-клеточным ОЛЛ в возрасте от 35 до 50 лет; при обнаружении t(9;22), экспрессии миелоидных

маркеров на лимфобластах; с числом лейкоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$; при отсутствии ремиссии на 28 день терапии.

Лечение этой группы больных отличается тем, что после стандартной индукции ремиссии проводят жесткую консолидацию двумя 7-дневными курсами RACOP с интервалом 4–5 нед (рубомидин $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, цитарабин $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, циклофосфамид $400 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, винкристин $1,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, но не более 2 мг, преднизолон $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь). После окончания консолидации и оценки результатов в зависимости от получения (А) или отсутствия (В) ремиссии проводят постконсолидационную терапию, которая включает:

(А). Протокол лечения стандартного риска, начиная с 6-недельной реиндукции, с последующими двумя курсами поздней консолидации вепезидом и цитарабином, постоянная поддерживающая терапия меркаптопурином и метотрексатом, прерываемая 6-недельными курсами реиндукции, проводимыми с интервалом 3 мес в течение 2 лет.

(В). Ротирующие курсы RACOP, COAP (циклофосфамид $400 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, винкристин $1,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, цитарабин $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, преднизолон $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь) и COMF (циклофосфамид $1000 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, винкристин $1,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, метотрексат $12,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в дважды, преднизолон 100 мг внутрь). Поддерживающая терапия не проводится.

Полихимиотерапия В-клеточного, пре-В-клеточного, Т-клеточного ОЛЛ и лимфосаркомы отличается тем, что при лечении данных форм используют высокие дозы метотрексата ($1500 \text{ мг}/\text{м}^2$), циклофосфамида (1000 и $1500 \text{ мг}/\text{м}^2$), L-аспарагиназы (10000 МЕ). При Т-клеточном ОЛЛ и лимфосаркоме проводят облучение средостения в суммарной дозе 20 Гр.

Сопутствующая терапия. Одним из главных условий выживания пациентов с ОЛ является профилактика инфекций. Для этого больных с числом лейкоцитов в периферической крови менее 1000 полностью изолируют. Поддерживается строгий санитарный режим. Проводится регулярная дезинфекция. Для профилактики инфекций ЖКТ больные должны получать только термически обработанную пищу. Кроме того, необходима деконтаминация ЖКТ с помощью неабсорбируемых антибиотиков (канамицин, мономицин, гентамицин) или бисептола. При подозрении на инфекционный процесс (лихорадка и т.п.) – немедленное клиническое и бактериологическое обследование и назначение комбинации антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины, аминогликозиды, тиенам). Длительные периоды агранулоцитоза и антибактериальная терапия делают необходимым использование фунгистатических препаратов.

Заместительная терапия. Осуществляются трансфузии эритроцитарной массы (при снижении Hb менее 70 г/л и появлении клинических симптомов анемии), тромбоцитарной массы или тромбоконцентрата (при кровоточивости на фоне содержания тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$) и компонентов крови (по жизненным показаниям).

Трансплантация стволовых клеток крови или костного мозга – метод выбора при прогностически неблагоприятных ОЛ в первой ремиссии, во второй и последующих ремиссиях ОЛ и при неполных ремиссиях. Сегодня преимущество отдается пересадке стволовых клеток.

Важнейшая задача – подобрать совместимого донора (оптимальный донор – однояйцевый близнец или сибс). Чаще используют доноров с 35% совпадением по антигенам HLA. При отсутствии совместимых доноров применяют аутотрансплантацию костного мозга, взятого в период ремиссии.

Для больных с ОЛ немаловажным фактором является психотерапевтическая помощь, позволяющая мобилизовать все внутренние силы больного для борьбы с недугом.

Прогноз. Без полихимиотерапии прогноз ОЛ чрезвычайно серьезен, через 4–6 мес погибают 100% заболевших. Цитостатическая терапия позволяет получить полную ремиссию у 60–70% больных с ОМЛ, у 25–35% больных нет рецидивов в течение 24 мес, часть из них достигает стойкой ремиссии («излечивается»). У детей с ОЛЛ в 95% случаев и более наступает полная ремиссия. У 70–80% болезнь не проявляется в течение 5 лет и они считаются выздоровевшими. У взрослых (они редко болеют ОЛЛ) длительной ремиссии (более 5 лет) добиваются в 15–25% случаев.

Прогностически неблагоприятные признаки: мужской пол, возраст старше 50 лет, мегакариобластный и эритробластный типы ОМЛ, Ph–положительный ОЛЛ, гиперлейкоцитоз более $50 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$, нейрорлейкемия, предшествующее неадекватное лечение, отсутствие ремиссии на 280-й день индукции.

Профилактика. Эффективной профилактики ОЛ не существует.

5.10. ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Лимфопролиферативные заболевания могут возникать фактически в любом органе и иметь различные гистологические черты, клинические проявления и прогноз. Лимфопролиферативные заболевания, первично возникающие в костном мозге, обозначаются термином «лейкоз» (например, ХЛЛ). Если опухоль первично возникает в лимфоидной ткани, расположенной вне костного мозга (в лимфатических узлах), то такое заболевание обозначается термином «лимфома». При развитии лимфомы из лимфоидной ткани какого-либо органа (печени, толстой кишки, головного мозга) к термину «лимфома» добавляется название органа, из лимфоидной ткани которого данная опухоль происходит (например, «лимфома головного мозга»).

В– и Т–клеточные лимфопролиферативные заболевания (исключая В– и Т–клеточные лейкозы) объединяют в общую группу – «неходжкинские лимфомы».

5.10.1. НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Неходжкинские лимфомы (часто для обозначения данной группы опухолей используют термин «лимфомы») являются гетерогенной группой неопластических заболеваний, происходящих из иммунной системы.

Эпидемиология. В связи с выраженной гетерогенностью рассматриваемой группы заболеваний сложно получить достоверные эпидемиологические данные по каждой из нозологических форм. В целом на долю лимфом приходится около 10–15% от всех неопластических заболеваний системы крови.

Этиология лимфом остается неизвестной. Дополнительно следует остановиться на роли вирусов, поскольку в ряде случаев развития лимфом прослеживается выраженная взаимосвязь между воздействием вируса и опухолевым ростом. Так, было выявлено, что у детей, больных эндемической африканской лимфомой Беркитта, в 95% случаев имеет место инфицирование вирусом Эпштейна-Барра.

Патогенез. Под действием этиологических факторов клетки иммунной системы могут подвергаться злокачественной трансформации. Лимфоидные клетки способны озлокачествляться на любом этапе дифференцировки. При этом они пролиферируют и создают клон клеток, замерших на определенной стадии созревания.

Для многих В-клеточных опухолей характерно усиление экспрессии клеточного протоонкогена *c-myc*. Последний имеет решающее значение для перехода лимфоцитов, а возможно и других клеток, из состояния покоя в последующие фазы клеточного цикла. Усиление экспрессии *c-myc* является одним из ранних событий, связанных с активацией лимфоцитов. Прекращение экспрессии *c-myc* сопряжено с выходом из цикла и возвращением в фазу покоя.

Аномалии хромосом часто встречаются при лимфопролиферативных заболеваниях. Для большинства лимфом и лейкозов характерны поломки хромосом, при которых возможны транслокации генов, расположенных вблизи локусов, кодирующих Ig в В-клетках или антигенсвязывающие рецепторы в Т-клетках, но далеко не всегда в эти поломки вовлечены гены *c-myc*.

Утрата контроля над пролиферацией, вызванная нарушением регуляции экспрессии *c-myc* или другими аналогичными последствиями транслокаций хромосомного материала, открывает путь к неоплазии, но сама по себе недостаточна для злокачественной трансформации.

Поражение костного мозга при лимфоме (лейкемизация) приводит к развитию недостаточности костномозгового кроветворения с развитием цитопении периферической крови.

Рост опухолевых узлов может нарушать функцию близлежащих органов и вызывать их дисфункцию. Накопление опухолевой массы приводит к общему истощению организма – кахексии.

Клиническая картина при лимфоме и интенсивность выраженности отдельных симптомов зависят главным образом от степени дифференцировки клеток, составляющих морфологический субстрат опухоли. Опухоли, состоящие из зрелых клеток, будут давать менее выраженную клиническую симптоматику, чем опухоли, состоящие из плохо дифференцированных (незрелых) клеток. Тем не менее, клинические проявления при лимфоме не могут служить для заключения о степени злокачественности опухоли: опухоль из незрелых клеток может сопровождаться минимальной симптоматикой и наоборот, – зрелоклеточная опухоль может сопровождаться бурной клинической картиной.

Наиболее часто в дебюте заболевания появляется опухоль лимфатического узла или любой другой локализации. Часто сама опухоль не вызывает никаких

субъективных ощущений у больного и может быть обнаружена при случайном осмотре. Общая симптоматика складывается из обычных для неоплазий слабости, повышенной утомляемости, снижении массы тела. Специфичность этих симптомов мала.

Достаточно патогномонична для лимфопролиферативной опухоли триада признаков, состоящая из жалоб на проливные поты, особенно в ночные часы, немотивированный кожный зуд и плохую переносимость укусов кровососущих насекомых. В ряде случаев появление одного или нескольких симптомов из указанной триады может на несколько лет опережать развитие самой опухоли.

Нередко у больных с лимфомой отмечаются серьезные иммунные расстройства, такие как увеличение уровня IgA, иммунная тромбоцитопения, волчаночноподобный синдром.

Иммунологическая недостаточность у больных с лимфомами открывает ворота для присоединения бактериальных и вирусных инфекций. Бактериальные агенты чаще всего вызывают развитие острой пневмонии или инфекции мочевыводящих путей. Среди вирусных инфекций на первом месте стоят герпетические инфекции.

Колонизация костного мозга опухолевыми клетками будет неизбежно приводить к сокращению «плацдарма» для нормального гемопоэза. Следствием недостаточности костномозгового кроветворения является развитие цитопении периферической крови.

Диагностика. Диагноз лимфомы основывается на особенностях клинической симптоматики и исследовании морфологического субстрата опухоли – обнаружение немотивированного увеличения лимфатического узла или более распространенной лимфоаденопатии. Увеличение лимфатического узла более 1 см и существование такого увеличенного узла более 1 мес является основанием для его биопсии.

При увеличении одной группы лимфатических узлов устанавливают I стадию заболевания, увеличение двух и более групп лимфатических узлов по одну сторону от диафрагмы соответствует II стадии. Увеличение двух и более групп лимфатических узлов по разные стороны от диафрагмы – III стадия. Поражение внутренних органов – IV стадия. Ряд авторов выделяют V стадию лимфомы – при поражении костного мозга опухолевыми клетками.

С введением в практику моноклональных АТ появилась возможность классифицировать лимфоидные злокачественные новообразования, исходя из иммунологического фенотипа опухолевых клеток. Перестройка генов Ig является неотъемлемым и уникальным этапом в развитии В-лимфоцитов и не наблюдается в других клетках. Выявление реаранжировки генов Ig с помощью молекулярно-генетических методов исследования позволяет достоверно установить принадлежность опухолевых клеток к В-клеткам. Выявление определенных последовательностей в реаранжировке генов Ig позволяет разграничить различные варианты В-клеточных неоплазм.

Реаранжировка генов, кодирующих рецепторы Т-лимфоцитов, является уникальным свойством, отличающим Т-лимфоциты от всех остальных клеток.

Это свойство также используется для диагностики лимфопролиферативных опухолей Т-клеточного происхождения.

Таким образом, современная диагностика лимфом представляет собой комплексный процесс, сочетающий сразу несколько методов исследования. Только такой подход может обеспечить точную верификацию диагноза, являющегося основой выбора максимально эффективного лечения для больного.

Периферическая кровь: умеренный лейкоцитоз за счет увеличения количества зрелых лимфоцитов. Часто у больных с лимфомой наблюдается эозинофилия.

Костный мозг: умеренное (около 20%) увеличение количества зрелых лимфоцитов. При лейкемизации костного мозга в аспирате определяются клетки, морфологически схожие с клетками первичного очага лимфомы.

Дифференциальная диагностика. В дебюте заболевания дифференциальную диагностику лимфопролиферативной опухоли чаще всего приходится проводить с неспецифической лимфоаденопатией. В первую очередь необходимо исключить бактериальную и вирусную инфекции как причину лимфоаденопатии. Во всех сомнительных случаях оправданно выполнение морфологического исследования (биопсия лимфатического узла).

Дифференциальная диагностика различных подвариантов лимфом, а также лимфом и других неопластических состояний основывается на результатах морфологического, иммунологического и молекулярно-генетического исследований, позволяющих установить окончательный морфологический диагноз.

Лечение. Современная терапия лимфом основывается на точной верификации подварианта опухоли. Упрощенная диагностика лимфом, не позволяющая поставить точный диагноз и формирующая лишь «групповой» диагноз (например, «лимфома высокой степени злокачественности»), существенно ухудшает возможность оказания помощи больному.

В зависимости от нозологического диагноза и стадии заболевания лечение лимфом строится на использовании программ полихимиотерапии и лучевой терапии. В качестве цитостатических агентов чаще всего используются циклофосфан, рубомицин, винкристин, преднизолон (программа СНОР – см. «лечение ОЛ») и некоторые другие препараты.

При отсутствии лейкемизации заболевания имеется хорошая возможность проведения интенсивной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга, заготовленного у больного до интенсивного лечения. Кроме аутотрансплантации, при наличии соответствующих условий, для лечения лимфом применяется аллогенная трансплантация костного мозга.

Исходы лечения.

– Первичная полная ремиссия: отсутствие признаков лимфомы, подтвержденное на момент обследования.

– Полная ремиссия: отсутствие признаков лимфомы в течение 1 месяца после констатации первичной полной ремиссии.

– Частичная ремиссия: уменьшение размеров опухолевого образования, наибольшего до начала лечения, более чем на 50% (при измерении двух диаметров) при отсутствии увеличения других опухолевых образований.

– Менее чем частичная ремиссия: уменьшение размеров опухолевого образования, наибольшего до начала лечения, менее чем на 50% (при измерении двух диаметров) при отсутствии увеличения других опухолевых образований.

– Стабилизация заболевания: отсутствие изменений размеров опухолевых образований.

– Прогрессирование заболевания: увеличение размеров опухолевых образований или появление новых опухолевых образований, несмотря на проводимую терапию.

– Рецидив: появление новых опухолевых образований или увеличение более чем на 25% размеров какого-либо опухолевого образования (при измерении 2-х диаметров) по сравнению с его размерами во время их максимального уменьшения.

Современное лечение лимфом, базирующееся на точном морфологическом диагнозе, позволяющее продлевать и сохранять жизнь больным, требует слаженной работы многих специалистов, привлечения наукоемких и ресурсоемких технологий и, безусловно, зависит от экономической политики государства в области здравоохранения.

Прогноз. Общий прогноз неходжкинских лимфом неблагоприятен. Индивидуальный прогноз зависит от подварианта лимфомы и возможности проведения адекватного лечения. Парадокс состоит в том, что современные методы лечения могут обеспечить длительную выживаемость и излечение больных с лимфомой высокой степени злокачественности и практически не влияют на течение лимфом низкой степени злокачественности.

Профилактика. Эффективной профилактики лимфом не существуют. Общие рекомендации сводятся к исключению контактов с потенциально мутагенными факторами.

5.10.2. ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

(болезнь Ходжкина)

Лимфогранулематоз является первичным опухолевым заболеванием, характеризующимся злокачественной гиперплазией лимфоидной ткани с образованием в лимфатических узлах и внутренних органах лимфогранулем.

Эпидемиология. Частота лимфогранулематоза составляет около 3 случаев на 1 млн. населения в год. Заболевание встречается во всех возрастных группах. Кривая заболеваемости имеет два пика – в возрастной группе 16–30 лет и у лиц старше 50 лет. Мужчины болеют лимфогранулематозом чаще женщин.

Этиология лимфогранулематоза неизвестна.

Патогенез. При лимфогранулематозе в пораженном лимфатическом узле обнаруживаются гигантские двух- и многоядерные клетки Рид-Штернберга и крупные одноядерные клетки Ходжкина. Опухолевые клетки составляют малую часть опухоли, в основ-

ном она образована неопухолевыми поликлональными Т-лимфоцитами (CD4+-клетки, Т-хелперы), плазматическими клетками, тканевыми гистиоцитами и эозинофилами. Это связано с тем, что клетки Рид-Штернберга активно секретируют многочисленные цитокины и факторы хемотаксиса.

На основании морфологического субстрата опухоли выделяют несколько вариантов заболевания: лимфоидное преобладание; нодулярный склероз; смешанноклеточный вариант; лимфоидное истощение.

Клиническая картина лимфогранулематоза весьма разнообразна. Заболевание может начаться на фоне полного благополучия, больной случайно обнаруживает у себя увеличение лимфатических узлов. Шейные, надключичные и (реже) аксиллярные лимфатические узлы увеличиваются уже в дебюте патологического процесса. В 15–20% случаев увеличиваются лимфатические узлы средостения. Лимфогранулематоз отличает строгое последовательное распространение процесса от одной группы лимфатических узлов к другой.

Частыми симптомами являются лихорадка (перемежающаяся, волнообразного типа, с хорошим эффектом от приема НПВП), необъяснимое уменьшение массы тела на 10% и более, профузные ночные поты. Примерно у трети больных – кожный зуд. Имеют место гепато- и спленомегалия. Клинические проявления поражения того или иного органа дополняют картину заболевания. Экстранодальные поражения при лимфогранулематозе локализуются в легочной ткани (пневмонии с дыхательной недостаточностью, лимфогранулемы в легких и плевре, экссудативный плеврит).

Специфическое поражение костного мозга встречается редко (около 10% случаев). Оно может протекать бессимптомно или приводить к недостаточности костномозгового кроветворения с развитием цитопений в периферической крови.

По системе Энн Арбор в течении лимфогранулематоза выделяют 4 стадии.

I стадия – вовлечение одной группы лимфоузлов с одной стороны диафрагмы; непосредственное поражение ограниченной области или одного экстра-нодального очага;

II стадия – вовлечение двух или более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; возможно вовлечение селезенки при поражении лимфоузлов ниже диафрагмы;

III стадия – вовлечение групп лимфоузлов по обе стороны диафрагмы; возможно поражение селезенки;

IV стадия – вовлечение экстранодальных областей и органов.

При поражении печени и костного мозга всегда устанавливают IV стадию заболевания.

Все стадии подразделяются на А (бессимптомное течение) и В (симптомы интоксикации: уменьшение массы тела более чем на 10% за последние 6 мес, лихорадка выше 38°C не менее 3-х дней подряд при отсутствии реактивного воспаления, усиленное потоотделение по ночам). Поражение селезенки обозначают буквой S, локализованные экстранодальные поражения – E, группы лимфоузлов – N.

Специфическое поражение костного мозга при лимфогранулематозе встречается редко (примерно в 10% случаев). Оно может протекать бессимптомно или приводить к недостаточности костномозгового кроветворения с развитием цитопений в периферической крови.

Диагностика лимфогранулематоза возможна только на основании гистологического изучения материала, полученного из пораженного лимфатического узла или органа. Необходимо обнаружить клетки Рид–Штернберга.

Гистологические варианты, вероятно, представляют собой последовательные стадии лимфогранулематоза:

– Лимфоидное преобладание. Обнаруживают большое количество неопухолевых лимфоцитов и гистиоцитов и единичные клетки Рид–Штернберга и Ходжкина.

– Нодулярный склероз. Обнаруживают плотные фиброзные перемычки, разделяющие скопления клеток реактивного воспаления и клеток Ходжкина и Рид–Штернберга.

– Смешанноклеточный вариант. Обнаруживают клетки Рид–Штернберга в значительном количестве и клетки гетерогенной популяции реактивного воспаления.

– Лимфоидное истощение. Обнаруживают множество гигантских полиморфных анаплазированных клеток Ходжкина, многоядерные клетки, митозы и апоптозы опухолевых клеток. Количество лимфоцитов уменьшено, часто присутствуют диффузный фиброз и очаги некроза.

Стадия развития лимфогранулематоза имеет принципиальное значение в определении тактики лечения больного.

Клиническое обследование позволяет обнаружить увеличение лимфатических узлов, а также печени и селезенки. Наличие или отсутствие таких симптомов, как потливость, фебрильная лихорадка, потеря массы тела, имеют большое значение как для определения прогноза заболевания, так и для выбора варианта лечения.

Периферическая кровь: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз иногда с легким палочкоядерным сдвигом в лейкоцитарной формуле влево. Примерно у 20% больных отмечается эозинофилия, а у 2% больных она может быть значительной. На поздних этапах заболевания имеет место лимфопения.

При биохимическом исследовании крови выявляется повышение концентрации ЛДГ, β_2 -микроглобулина. При поражении печени имеют место повышение активности трансфераз, уменьшение концентрации альбумина и диспротеинемия. Иногда отмечается повышение гаптоглобина.

Миелограмма у больных с лимфогранулематозом не имеет существенных отклонений от нормы. Для выявления возможного поражения костного мозга необходимо гистологическое исследование.

Рентгенологическое исследование проводят для выявления увеличенных лимфатических узлов средостения и корней легких. В ряде случаев необходимо использовать лимфографию и КТ. Для выяснения состояния костного мозга выполняют его гистологическое исследование.

Иногда при лимфогранулематозе проводится диагностическая лапаротомия для взятия биоптатов мезентериальных и парааортальных лимфатических узлов.

Дифференциальная диагностика. Дифференцировать лимфогранулематоз необходимо практически от всех состояний, сопровождающихся лимфоаденопатией. В первую очередь, исключают наиболее часто встречающиеся причины лимфоаденопатий – бактериальные и вирусные инфекции. Во всех сомнительных случаях или при первичном подозрении на опухолевый процесс ответ необходимо искать с помощью морфологического исследования.

Дифференциальную диагностику лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом проводят с использованием методов иммунофенотипирования и молекулярно-генетического исследования.

Лечение (см. 12). Обычно используют полихимиотерапию и лучевую терапию. Вид полихимиотерапии и её объём зависят от стадии заболевания. Плохой прогноз в пожилом возрасте, у мужчин, при массивных очагах поражения (более 10 см), поражении лимфатических узлов ниже диафрагмы, СОЭ более 30 мм/ч, лейкоцитозе с лимфопенией, анемии.

В настоящее время используют критерии Хасенклевера-Диля, они включают: концентрация альбуминов менее 4 г/л; концентрация Hb менее 105 г/л; мужской пол; IV стадия заболевания; возраст старше 45 лет; лейкоцитоз более $16 \times 10^9/\text{л}$; лимфопения менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$ (или менее 8%).

Схемы лечения. При I–III_A стадиях заболевания проводят 6 курсов полихимиотерапии по схеме ABVD в комбинации с лучевой терапией. Схема ABVD: в 1-й и 14-й дни вводят доксорубин (адриамицин) 25 мг/м² в/в, блеомицин 10 мг/м² в/в, винбластин 6 мг/м² в/в, дакарбазин 375 мг/м² в/в.

При II_B–IV_B стадиях проводят 6–8 курсов ABVD с последующей лучевой терапией по субрадикальной (облучение всех лимфатических коллекторов по обе стороны диафрагмы, за исключением пахово-подвздошных областей) или радикальной программе (в том числе и пахово-подвздошных областей),

УЗИ средостения проводят после каждого курса химиотерапии, рентгенографию грудной клетки – после II, IV и VI курсов. После IV курса полихимиотерапии проводят «рестадирование» (контрольное обследование) – повторное полное обследование больного для уточнения размеров остаточной опухоли и оценки эффективности проводимой терапии.

При наличии 3 и более прогностических признаков назначают терапию по программе BEACOPP: циклофосфамид 650 мг/м² в/в в 1-й день, доксорубин (адриамицин) 25 мг/м² в/в в 1-й день, этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни, прокарбазин (натулан) 100 мг/м² внутрь в 1–7-й дни, преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, винкристин 1,4 мг/м², но не более 2 мг в/в на 8-й день, блеомицин 10 мг/м² в/в на 8-й день. Новый курс начинают на 22-й день. Курсы лечения следует проводить в условиях стационара, так как используемые препараты обладают значительной миелотоксичностью.

При прогностически плохом течении заболевания лечение проводят по усиленному протоколу BEACOPP: циклофосфамид 1250 мг/м² в/в в 1-й день, док-

сорубицин 35 мг/м² в/в в 1-й день, этопозид 200 мг/м² в/в в 1–3-й дни, прокарбазин (натулан) 100 мг/м² внутрь в 1–7-й дни, преднизолон 40 мг/сутки внутрь в 1–14-й дни, винкристин 2 мг в/в на 8-й день, блеомицин 10 мг/м² в/в на 8-й день. Используемые препараты обладают значительной миелотоксичностью, поэтому необходимо назначить гранулоцитарный или гранулоцитарно–макрофагальный колониестимулирующий фактор – ленограстим (граноцит), филграстим (нейпоген), молграмостим (лейкомакс).

При прогрессировании заболевания на фоне лечения или при отсутствии положительной динамики больного переводят на более интенсивную терапию с применением ломустина (белустин), этопозида, мелфалана, цитарабина, препаратов платины, больших доз дексаметазона. После полихимиотерапии перед началом лучевой терапии осуществляют контрольное обследование.

Метод выбора при лечении рефрактерных форм заболевания и ранних рецидивов (в течение года после окончания лучевой терапии) – высокодозная полихимиотерапия с мобилизацией стволовых клеток крови или костного мозга и их последующей аутооттрансплантацией или трансплантацией аллогенного костного мозга.

Лечение поздних рецидивов (через год после полной ремиссии) проводят по схеме, при помощи которой ранее удалось достичь полной ремиссии.

М о н о х и м и о т е р а п и я – паллиативное лечение для ослабленных больных пожилого возраста, а также в случаях, когда возможности полихимиотерапии можно считать исчерпанными. Применяют любой из противоопухолевых препаратов, входящих в схемы лечения лимфогранулематоза – например, винкристин, винбластин, хлорамбуцил (хлорбутин), гемцитабин.

Исходы лечения – см. «Неходжкинские лимфомы».

Диспансерное наблюдение. Контрольные обследования проводят 1 раз в 3 мес в 1-й год после завершения терапии, 1 раз в 6 мес во 2-й год, 1 раз в год на 3-м году наблюдения и позже. Контроль показателей общего и биохимического анализов крови проводят 1 раз в 3 мес. Рентгенографию грудной клетки выполняют 1 раз в год в течение 10 лет. Больным противопоказаны физиотерапия, инсоляции, беременность в первые 2 года после окончания терапии.

Прогноз. Без специального лечения прогноз лимфогранулематоза абсолютно неблагоприятный. Индивидуальный прогноз определяется стадией заболевания и достаточно оптимистичен у больных с I и II стадиями, но и на более высоких стадиях заболевания адекватная терапия позволяет добиваться неплохих результатов.

Профилактика. Эффективной профилактики лимфогранулематоза не существует.

5.10.3. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – это неопластический процесс, первично возникающий в костном мозге в результате опухолевой трансформации клет-

ки-предшественницы лимфопоза. Морфологическим субстратом заболевания являются клетки, внешне напоминающие зрелые лимфоциты.

В-ХЛЛ – опухоль из CD5+ –позитивных В-клеток, первично поражающая костный мозг. Различают два биологически различных типа В-ХЛЛ: В-ХЛЛ, субстратом которого являются клетки Т-независимого пути дифференцировки, и В-ХЛЛ, субстратом которого являются В-клетки памяти Т-зависимого пути дифференцировки

Классификация. ХЛЛ подразделяют на В- и Т-формы. Хронический В-клеточный лимфолейкоз (В-ХЛЛ) по А.И.Воробьеву (2000 г.) разделяют на доброкачественную, прогрессирующую, опухолевую, селезеночную, абдоминальную, костномозговую, пролимфоцитарную, лимфоплазмочитарную формы.

Эпидемиология. По среднегодовым показателям заболеваемости лейкозами ХЛЛ занимает второе место после ОЛ. Болеют в основном лица старше 50 лет, мужчины – в два раза чаще, чем женщины. В детском и юношеском возрасте заболевание встречается крайне редко.

Этиология ХЛЛ не отличается от таковой при других неопластических заболеваниях.

Патогенез. Большинство случаев ХЛЛ составляет В-клеточная форма. На долю Т-клеточной формы приходится около 5% от всех случаев ХЛЛ.

На уровне предшественника В-клетки происходит хромосомная aberrация, приводящая или к трисомии хромосомы 12, или к структурным нарушениям хромосом 6, 11, 13 или 14. Патологические клетки дифференцируются до уровня рециркулирующих В-клеток или В-клеток памяти. Их нормальные клеточные аналоги – длительноживущие иммунологически ареактивные митотически пассивные В-клетки Т-независимого пути дифференцировки и В-клетки памяти соответственно. Последующие деления генетически нестабильных лимфоцитов могут привести к появлению новых мутаций и новых биологических свойств (субклонов). Клинически это проявляется интоксикацией, трансформацией ХЛЛ в агрессивную лимфоидную опухоль (в 3% случаев). Болезнь иногда сопровождается появлением моноклонального IgM или IgG.

ХЛЛ относится к медленно прогрессирующим опухолям. Постепенно колонизируя костный мозг, опухоль вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, что со временем приводит к развитию недостаточности костномозгового кроветворения. Кроме того, при ХЛЛ нередко наблюдаются аутоиммунные цитопении, связанные с образованием АТ к кроветворным клеткам.

Лимфатические узлы при ХЛЛ увеличиваются обычно медленно, но со временем они могут сдавливать близлежащие органы и нарушать их функции.

Клиническая картина. Лимфатические узлы увеличиваются постепенно. Обычно в первую очередь увеличиваются шейные и аксиллярные лимфатические узлы. В последующем процесс может распространиться практически на любую группу узлов.

Неспецифические явления: слабость, быстрая утомляемость, снижение массы тела, потливость. «Лимфопролиферативная триада»: немотивированный кожный зуд, повышенная потливость, плохая переносимость укусов кровососущих насекомых. Имеет место и повышенная восприимчивость к инфекции – чаще всего встречаются инфекционные осложнения с поражением дыхательной си-

стемы и мочевыводящих путей. Герпетическая инфекция довольно часто сопровождается выраженным болевым синдромом, доставляющим тяжелые страдания больному.

Дефект противоопухолевого иммунитета является причиной повышенной склонности больных с ХЛЛ к развитию второй опухоли. Поэтому диспансеризация больных с ХЛЛ требует повышенного внимания для появления дополнительных неоплазий.

Стадии ХЛЛ.

Стадия 0 – лимфоцитоз, продолжительность жизни – 10–12 лет.

Стадии 1 и 2 – присоединение клинических проявлений (продолжительность жизни – 4–7 лет): стадия 1 – лимфоаденопатия; стадия 2 – спленомегалия.

Стадии 3 и 4 – возникновение аутоиммунной патологии (продолжительность жизни – менее 18 мес): стадия 3 – аутоиммунная гемолитическая анемия; стадия 4 – аутоиммунная тромбоцитопения.

Диагностика. Отправной точкой для диагностического поиска является наличие увеличенных лимфатических узлов.

Диагностические критерии ХЛЛ: 1) количество лимфоцитов в периферической крови равно или более $15 \times 10^9/\text{л}$; 2) количество лимфоцитов в костном мозге равно или более 40%.

В периферической крови – тени Боткина-Гумпрехта (полуразрушенные ядра лимфоцитов), нормоцитарная нормохромная анемия, ретикулоцитоз, тромбоцитопения.

Морфологическое исследование костного мозга: лимфоцитоз вплоть до тотальной лимфатической метаплазии, при аутоиммунном гемолизе – расширение красного ростка, иногда – парциальная красноклеточная аплазия.

Диагноз ХЛЛ ставят при наличии абсолютного лимфоцитоза в периферической крови, инфильтрации костного мозга зрелыми лимфоцитами, спленомегалии, лимфоаденопатии. Разграничение В- и Т-вариантов ХЛЛ возможно на основании данных иммунофенотипирования опухолевых клеток или данных реаранжировки генов Ig и генов рецепторов Т-клеток.

Диагностика ХЛЛ по формам.

Доброкачественная форма ХЛЛ. Лимфатические узлы, селезенка нормальных размеров или незначительно увеличены. В анализах крови – очень медленное нарастание лейкоцитоза (в течение 2–3 лет). Характерен очаговый рост опухоли в костном мозге. В злокачественную опухоль не перерождается.

Прогрессирующая форма. Начало – постепенное. На фоне хорошего самочувствия нарастают размеры лимфатических узлов, селезенки и лейкоцитоз. Сначала увеличиваются шейные и надключичные лимфоузлы, а затем – подмышечные. Рост опухоли в костном мозге – диффузный или диффузно-интерстициальный. В 1–3% перерождается в злокачественную опухоль.

Опухолевая форма. Характерные очень большие, образующие плотные конгломераты лимфатические узлы. В первую очередь в процесс вовлекаются шейные и подмышечные лимфоузлы. Лейкоцитоз порядка $50 \times 10^9/\text{л}$, нарастает

в течение нескольких недель или месяцев. Рост опухоли в трепанате – диффузный. В мазках костного мозга опухоль представлена зрелыми лимфоцитами, в лимфоузлах – лимфоидные клетки типа лимфоцитов и пролимфоцитов.

Абдоминальная форма. Клиническая картина напоминает опухолевую форму, однако длительное время рост опухоли ограничен лимфатическими узлами брюшной полости. Иногда вовлекается селезенка. В трепанате – диффузная пролиферация.

Селезеночная форма. На протяжении нескольких месяцев нарастает лимфоцитоз, селезенка значительно увеличена, плотная. Периферические и абдоминальные лимфатические узлы увеличены незначительно.

Пролимфоцитарная форма. Абсолютный лимфоцитоз в крови. В мазке крови – пролимфоциты. Селезенка увеличена, умеренная лимфоаденопатия. Иногда имеет место моноклональная секреция IgM.

Костномозговая форма. Характерно наличие быстро прогрессирующей цитопении в периферической крови. Увеличения лимфатических узлов, селезенки и печени не отмечается. В трепанате – диффузные разрастания зрелых лимфоцитов, полностью вытесняющих нормальный костный мозг. Длительность жизни больных редко превышает 2 года. Однако проведение полихимиотерапии позволяет добиваться клинико–гематологической ремиссии.

Злокачественное перерождение ХЛЛ проявляется разрастанием крупных атипичных клеток в лимфоузлах, селезенке, печени, коже и других органах. Иногда в костном мозге и крови появляются бластные клетки с чертами атипизма и полиморфизма.

Лечение. Радикальных методов терапии нет, хотя современная медицина к этому предпринимает попытки. На ранней стадии болезни при стабильном лейкоцитозе, не превышающем $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$, лечение не проводят, показано только наблюдение, периодический (раз в 3–6 мес) контроль анализа крови. Критерий «спокойного» (практика «wait and watch» – терапия «ждать и наблюдать») течения болезни – длительный период удвоения лейкоцитов, отсутствие лимфоаденопатии. Показания к началу лечения; появление В–симптомов (лихорадка, похудание, потливость, в отличие от отсутствия этих признаков, что обозначается А–симптомами), нарастание лейкоцитоза выше $50 \times 10^9/\text{л}$, увеличение лимфатических узлов, появление гепатоспленомегалии, аутоиммунных феноменов, учащение и тяжесть инфекционных осложнений, трансформация в злокачественную лимфоидную опухоль.

Специфическая химиотерапия.

Глюкостероиды. Монотерапия ГКС при ХЛЛ показана только в случаях тяжёлых аутоиммунных осложнений, поскольку они усугубляют имеющийся иммунодефицит и могут стать причиной фатальных септических осложнений. Применяют преднизолон в дозе 60–90 мг/сут.

Алкилирующие химиотерапевтические средства (хлорамбуцил, циклофосфамид). Применяют при прогрессирующей, опухолевой и пролимфоцитарной

формах. Хлорамбуцил назначают по 5–10 мг 1–3 раза в неделю. Циклофосфамид применяют внутрь по 200–400 мг ежедневно, курсовая доза 8–12 г. Перерыв между курсами 2–4 нед.

Аналог пурина (флударабин) – высокоактивный препарат при ХЛЛ, приводит к ремиссиям у больных с тяжёлой прогрессирующей и опухолевыми формами. Применяют при отсутствии эффекта от лечения хлорамбуцилом, неплохой эффект препарат даёт и при аутоиммунных феноменах. Флударабин назначают в дозе 25 мг/м² в/в в течение 30 мин 5 дней подряд. Число курсов 6–10.

Полихимиотерапевтические схемы. При устойчивости к алкилирующим средствам также назначают комбинацию препаратов по программе COP, включающую циклофосфамид (750 мг/м² в/в в 1 день), винкристин (1,4 мг/м² в/в в 1 день), преднизолон в дозе 40 мг/м² внутрь в течение 5 дней. Другие полихимиотерапевтические схемы – CVP (винбластин 10 мг/м² вместо винкристина), CNOP (COP + доксорубин 50 мг/м²). Последнюю схему применяют в случаях озлокачествления опухоли, эффект невелик.

Новые методы лечения: терапевтические моноклональные АТ – rituximab (мабтера), campath 1 и их интеграция в полихимиотерапевтические схемы.

Лучевая терапия – один из основных методов лечения лимфатических опухолей. Высокодозную терапию с последующей аутологичной или аллогенной трансплантацией стволовых клеток крови или костного мозга можно проводить у соматически сохраненных больных моложе 50–60 лет с факторами плохого прогноза.

Спленэктомия – один из основных методов купирования панцитопении. Показана при аутоиммунных осложнениях. Служит методом выбора при селезёночной форме ХЛЛ. Учитывая подверженность таких больных инфекционным осложнениям и высокую вероятность возникновения тяжёлых инфекций, вызываемых капсулообразующей флорой, рекомендовано предварительно проводить вакцинацию антипневмококковой вакциной. Реально это используется при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.

Исходы лечения – см «Неходжкинские лимфомы».

Прогноз. ХЛЛ является достаточно медленно текущим заболеванием. Длительность жизни больных может варьировать от 1–2 до нескольких десятков лет. Средняя продолжительность жизни составляет около 10 лет.

Профилактика. Профилактики ХЛЛ не существует.

5.11. МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Множественная миелома (миеломная болезнь, миелома) – злокачественная опухоль из плазматических клеток (В–лимфоциты конечной стадии дифференцировки), обычно секретирующих моноклональный патологический Ig (парапротеин). По МКБ–10 С90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования.

Классификация. Миелома I стадии – низкая масса опухолевых клеток (Hb > 100 г/л, Ig G < 5 г%, Ig A < 3 г%, уровень Ca²⁺ нормальный, отсутствуют клинические и рентгенологические признаки поражения костей).

Миелома II стадии – средняя масса опухоли (Hb 85–100 г/л, Ig G 5–7 г%, IgA 3–5 г%, уровень Ca^{2+} может быть незначительно повышен, начальные рентгенологические признаки изменения костей).

Миелома III стадии – большая масса опухоли (Hb < 85 г/л, Ig G > 7 г%, IgA > 5 г%, уровень Ca^{2+} повышен, выраженный остеолитизис).

Эпидемиология. Множественная миелома (ММ) – довольно частое заболевание системы крови. Ежегодно регистрируется 30 новых случаев на 1 млн. населения. Заболевание редко встречается у лиц моложе 40 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет. Среди 80-летних заболеваемость резко возрастает и составляет 37 новых случаев на 100 000 населения в год. Мужчины болеют несколько чаще (около 60%), чем женщины.

Этиология ММ неизвестна. Прослеживается некоторая генетическая предрасположенность к множественной миеломе.

Патогенез. ММ представляет собой злокачественную пролиферацию клона плазматических клеток в костном мозге, сопровождающуюся секрецией моноклонального Ig. Опухолевые клетки при миеломе обладают определенными закономерностями роста. Важной особенностью этого заболевания является то, что большинство миеломных плазматических клеток в костном мозге находится вне клеточного цикла.

На ранних стадиях заболевания рост опухоли носит экспоненциальный характер с 2–3-дневным периодом удвоения. При достижении опухолью размеров, при которых она может быть распознана клинически (количество опухолевых клеток около $10^{12}/m^2$ поверхности тела, масса около $1\text{ кг}/m^2$) фракция растущих клеток снижается. Рост опухолевых клеток практически полностью замедляется и приближается к нулевой отметке при массе опухоли около 5% от массы тела, однако такая опухолевая масса не совместима с жизнью.

Опухоль, ее продукты и реакции на них организма приводят к развитию многочисленных патологических изменений в различных органах и тканях.

Пролиферация опухолевых клеток сопряжена с повышенной секрецией ими остеокластактивирующего фактора, что вызывает активацию остеокластов и, как следствие, повышенную резорбцию костной ткани. Избыток легких цепей у больных с миеломой приводит к формированию амилоидных фибрилл и к повышенному отложению их в различных органах. В первую очередь поражаются органы, богатые коллагеном (кожа, сухожилия, суставы, мышцы, адвентиций сосудов).

Кроме повышенной экскреции легких цепей факторами, приводящими к нарушению функции почек, являются гиперкальциемия, гиперурикемия, отложение депозитов амилоида, повышенная вязкость крови и рецидивирующая инфекция. Кроме того, может иметь место специфическая инфильтрация почек миеломными клетками.

Пролиферация опухолевых клеток в костном мозге ведет к развитию нормохромной, нормоцитарной анемии. Развитие анемии связано как с замещением нормального гемопозза миеломными клетками, так и с продукцией опухолью факторов, ингибирующих нормальные гемопозитические клетки. На поздних стадиях заболевания могут наблюдаться нейтропения и тромбоцитопения.

Парапротеинемия и высокая протеинемия приводят к развитию кровотоочивости у больных с ММ. Разрушение вследствие остеолитического синдрома поясничных позвонков сопровождается компрессией спинного мозга, корешковыми болями, нарушением функции тазовых органов.

Клиническая картина. Самым частым клиническим проявлением ММ (у 70%) являются боли в костях. Боль обычно охватывает позвоночник и ребра и может возникать остро. Компрессионные изменения в позвоночнике проявляются симптомами сдавления костного мозга. Возникновение болей в суставах, как правило, свидетельствует об амилоидозе. Повреждения костей могут становиться множественными и достигать значительных размеров. Нередко они становятся доступными для пальпации, особенно на черепе, ключицах, груди и ребрах. Примерно в трети всех случаев миеломной болезни имеют место явления компрессии спинного мозга или поражения конского хвоста. Наиболее часто поражение спинного мозга проявляется нарушением функций тазовых органов.

Поражение почек является опасным осложнением миеломной болезни. Миелоидная нефропатия стоит на втором месте среди причин смерти, уступая лишь инфекционным осложнениям, к которым приводит приобретенная иммунная недостаточность. Наиболее распространены инфекции дыхательной системы и мочевыводящих путей. При миеломной болезни часто встречается инфекция, обусловленная вирусами герпеса.

Гиперкальцемия сопровождается появлением таких симптомов, как потеря аппетита, тошнота, рвота. Высокий уровень кальция может приводить к сонливости, спутанности сознания, коме и развитию психических расстройств.

Причиной неврологических нарушений является также и повышенная вязкость крови. Она влечет за собой довольно широкий спектр изменений – от сонливости и головокружения до потери сознания и комы. Довольно часто при возрастании вязкости крови развивается ретинопатия, иногда может иметь место потеря зрения. Если парапротеины обладают свойствами криоглобулинов, то синдром гипервязкости может сопровождаться синдромом Рейно. Развитие синдрома гипервязкости отягощает почечную недостаточность. В тяжелых случаях высокая вязкость крови значительно ухудшает перфузию дистальных отделов конечностей, что может приводить к появлению трофических язв и в отдельных случаях служить причиной гангрены конечностей.

Повышенная кровоточивость у больных с миеломной болезнью обусловлена нарушением функции тромбоцитов и плазменных компонентов гемостаза под влиянием парапротеинов. Часто развиваются носовые кровотечения и кровоточивость десен.

Рецидивирующие инфекции – один из частых симптомов ММ, что является следствием значительного снижения концентрации нормальных Ig. Кроме того, при ММ имеет место дефектность нейтрофилов, которая проявляется нарушением их хемотаксиса и миграции.

Анемия развивается у 60% больных.

Диагностика. Классическая триада ММ: костномозговой плазмцитоз более 10%; литические повреждения костей; сывороточный и(или) мочевого М-градиент.

По данным рентгенологических исследований, костная ткань поражается в 80% случаев. Изменения костей проявляются в виде генерализованного остеопороза, единичных или множественных очагов остеолита и патологических

переломов. Для миеломной болезни характерно образование в плоских костях округлых дефектов, напоминающих след от пробойника. Радионуклидное исследование костей является менее информативным методом исследования при миеломе, чем обычное рентгенологическое исследование.

Выделяют два подварианта миеломной болезни: солитарную костную плазмоцитому и экстрamedулярную плазмоцитому.

При солитарной костной плазмоцитоме в дебюте заболевания обнаруживают единичный дефект кости. Для верификации диагноза часто приходится прибегать к интраоперационному получению материала из места выявленного дефекта. По мере увеличения длительности заболевания очаги солитарной плазмоцитомы могут появляться в других костях, возможно поражение опухолевыми клетками костного мозга. При экстрamedулярной плазмоцитоме поражается лимфоидная ткань, расположенная вне костной системы. Узлы экстрamedулярной плазмоцитомы могут находиться довольно поверхностно и быть доступными для пальпации. Для верификации диагноза необходимо получить материал из обнаруженного узла.

Гемограмма: нормохромная, нормоцитарная анемия. О наличии парапротеинов свидетельствует повышение СОЭ, которая может достигать очень высоких значений (60–80 мм/ч), слипание эритроцитов в виде монетных столбиков (признак парапротеинемии). Нейтропения и тромбоцитопения выявляются обычно на поздних стадиях заболевания. Появление плазматических клеток в периферической крови не характерно для миеломной болезни, плазмцитоз наблюдается очень редко и свидетельствует о наступлении терминальной стадии заболевания.

Иммуноэлектрофорез сыворотки крови больного с миеломой позволяет выявить присутствие М-градиента (парапротеина). М-градиент определяется в сыворотке у 80% больных с миеломой. У 60% он является IgG, а у 20% – IgA. Примерно у 60% больных с IgG- и IgA-миеломой свободные легкие цепи экскретируются с мочой. У 20% больных М-градиент в сыворотке крови не определяется, несмотря на присутствие свободных легких цепей Ig в моче (миелома Бенс-Джонса). Иммуноэлектрофорез мочи является наиболее точным и доступным методом для выявления в моче свободных легких цепей.

Для определения количества Ig используют различные методы исследования. В нашей стране пока наибольшее распространение получил метод Манчини.

Среди других исследований необходимо отметить определение содержания общего белка в сыворотке крови, кальция и активности ЩФ. Для определения стадии и прогноза течения заболевания с 1983 г. широко используется определение содержания β_2 -микроглобулина.

Патоморфология костного мозга. Диффузная инфильтрация миеломными клетками интерстициальных пространств. Грубый фиброз костного мозга наблюдается примерно в 10% случаев, отложения амилоида – в 5% случаев. Изменения костных трабекул всегда достаточно заметны и хорошо коррелируют с количеством плазматических клеток в биоптате.

Лечение (см. 12). Показания к химиотерапии – гиперкальциемия, почечная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения, боли в кос-

тях, множественные костные поражения с патологическими переломами, признаки сдавления спинного мозга.

Монохимиотерапия (курсы цитостатиков можно чередовать).

Мелфалан применяют, чередуя низкие дозы (0,5 мг/кг перорально в течение 4 дней, повторяя каждые 4–6 нед) с введениями высоких доз (16–20 мг/м² в/в регулярно через 2 нед).

Циклофосфамид применяют дробно 150–200 мг/сут в/м.

Полихимиотерапию по программам M₂ и VAD (табл. 23) используют у больных с более распространённым заболеванием и худшим прогнозом, однако, по мнению большинства исследователей, эти программы не превосходят схему M+P ни по количеству ремиссий, ни по их продолжительности, ни по общей выживаемости больных. Программу VAD также обычно применяют в качестве интенсификации лечения, если при терапии первой линии ремиссии достичь не удалось или её продолжительность была малой.

Препараты α-интерферона – одна из новых стратегий в лечении ММ, поэтому ценность метода пока недостаточно определена. Обычно препарат применяют во время фазы плато ремиссии, полученной при химиотерапии. Это достоверно увеличивает продолжительность ремиссии. α-Интерферон применяют в дозе 3–6 млн ЕД в/м 3 раза в неделю как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами.

Табл. 23

**Стандартные химиотерапевтические режимы
индукционной терапии ММ**

Режим	Препарат	Доза	Прием	Дни
M+P	Мелфалан	9 мг/м ²	Внутрь	1–4-й
	Преднизолон	100–200 мг		1–4-й
M ₂	Винкристин	0,03 мг/кг	В/в	1-й
	Мелфалан	0,25 мг/кг	В/в	1–7-й
	Циклофосфамид	10 мг/кг	В/в	1-й
	BCNU	0,5 мг/кг	В/в	1-й
	Преднизолон	1 мг/кг	Внутрь	1–7-й
VAD	Винкристин	0,4 мг/м ²	В/в медленно	1–4-й
	Доксорубин (адрибластин)	9 мг/м ²	В/в медленно	1–4-й
	Дексаметазон	40мг	Внутрь	1–4-й, 9–12-й 17–20-й
	Ко-тримоксазол	Стандартные дозы 2 раза в день	Внутрь	1–28-й
Дополнительные курсы	Дексаметазон		Внутрь	Только 1–4-й

У больных молодого возраста при плохом прогнозе все чаще проводят высокодозную химиотерапию с последующей алло- или аутотрансплантацией красного костного мозга. По данным разных источников, это достаточно эффективный метод лечения: он увеличивает безрецидивную и общую выживаемость.

Симптоматическое лечение. Введение жидкостей и адекватная коррекция гиперкальциемии, анальгетики, гемостатическая терапия, ортопедическая помощь и лечение

Хирургическое лечение показано при солитарной миеломе, признаках сдавления жизненно важных органов. В последнем случае проводят и химиотерапию. При компрессии спинного мозга необходимо неотложное оперативное лечение — ламинэктомия и декомпрессия, также назначают ГКС и проводят лучевую терапию.

Лучевая терапия показана как паллиативное лечение ослабленных больных, при почечной недостаточности и резистентности опухоли к химиотерапии. В качестве основного лечения лучевую терапию используют при локальных костных поражениях.

Исходы лечения. Полная ремиссия (не менее 8 недель): отсутствие М-протеина в моче и сыворотке при определении иммуноэлектрофорезом; $\leq 5\%$ плазматических клеток в костном мозге; отсутствие новых очагов остеолиза, уменьшение размеров имеющихся; отсутствие симптомов заболевания и трансфузионной зависимости.

Частичная ремиссия (наличие одного и более признаков в течение 8 недель): редукция парапротеина сыворотки на 50%; секреция легких цепей: а) снижение $> 50\%$, если уровень их в суточной моче был $> 1,0$ г или б) снижение $< 0,1$ г в суточной моче, если их уровень был 0,5–1,0 г; снижение плазмоцитоза костного мозга $> 50\%$.

Фаза плато (показатели сохраняются в течение 6 месяцев): стабилизация показателей М-протеина в сыворотке и секретиции легких цепей в моче; стабильная рентгенологическая картина (отсутствие новых очагов деструкции и увеличение размеров имеющихся); стабильные показатели уровня кальция сыворотки; стабильные гематологические показатели (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты); стабильная клиническая симптоматика, отсутствие трансфузионной зависимости.

Прогрессирование заболевания: повышение $> 25\%$ сывороточного парапротеина; повышение $> 50\%$ уровня легких цепей в суточной моче; повышение $> 25\%$ плазмоцитоза костного мозга; развитие гиперкальциемии у больных с ранее нормальным уровнем кальция; появление новых остеолитических очагов или увеличение $> 50\%$ размеров имеющихся; повышение $> 50\%$ уровня β_2 -микроглобулина при отсутствии почечной недостаточности.

Рефрактерность заболевания: прогрессирование клинических и лабораторных признаков на фоне терапии в любой стадии заболевания; снижение $< 25\%$ М-протеина сыворотки или редукция $< 50\%$ белка Бенс-Джонса в суточной

моче, редукция плазмоцитоза костного мозга < 25%; сохраняющаяся трансфузионная зависимость.

Прогноз. Больные с I стадией миеломы могут многие годы жить без какого-либо лечения. При развитии III стадии миеломы средняя продолжительность жизни больных – 2–3 года. Введение в практику мегадозной терапии и трансплантации стволовых кроветворных клеток может увеличить продолжительность жизни больных.

Профилактика. Эффективной профилактики миеломной болезни не существует.

Часть 6
БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Трудно сравнивать, но то, что нефрология – одна из самых «беспокойных» дисциплин, это бесспорно. Судите сами. С одной стороны, нефрологи первыми стали на путь радикальнейшего решения проблемы – излечения терминальных нефропатий. Почки стали первыми наиболее успешно пересаживаемыми органами. В то же время практически все (!) заболевания почек в период их функционального благополучия неподвластны нашим лечебным воздействиям. Однако успехи медицины в последние годы вселяют большие надежды.

Переориентация нашего здравоохранения на МКБ-10 изменила структуру заболеваний почек и традиционные представления о них значительно больше, чем другие разделы внутренней медицины. Поскольку не все врачи еще знакомы с новой рубрикацией, приводим ее в начале раздела.

Гломерулярные болезни (клубочковые поражения, N00 -N08): N00 Острый нефритический синдром; N01 Быстро прогрессирующий нефритический синдром (быстро прогрессирующий нефрит); N02 Рецидивирующая и устойчивая гематурия; N03 Хронический нефритический синдром (хронический нефрит); N04 Нефротический синдром (липидный нефроз); N05 Нефритический синдром неуточненный; N06 Изолированная протеинурия (ортостатическая, стойкая) с уточнением характера морфологических изменений; N07 Наследственная нефропатия; N08 Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Тубулоинтерстициальные болезни почек: N10 Острый тубулоинтерстициальный нефрит (инфекционный интерстициальный нефрит, пиелит, пиелонефрит); N11 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (инфекционный интерстициальный нефрит, пиелит, пиелонефрит); N12 Тубулоинтерстициальный нефрит, пиелит, пиелонефрит.; N13 Обструктивная и рефлюкс-уропатия; N14 Тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами; N15 Другие тубулоинтерстициальные болезни почек; N16 Тубулоинтерстициальные поражения почек при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Почечная недостаточность (N17-N19): N17 Острая почечная недостаточность; N18 Хроническая почечная недостаточность; N19 Почечная недостаточность неуточненная, уремия.

Уход от нозологического принципа диагностики нефропатий predetermined следующие шаги, которые были сделаны Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation – NKF). NKF предложил новый подход к решению проблемы структуризации заболеваний почек. В результате работы большой группы экспертов было принято определение понятия хронической болезни почек (ХБП – chronic kidney disease – СКД). ХБП была определена, как «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза» [Anonymous. Part 1. Executive summary // Am. J. Kidney Dis.-2002.– Vol.39, Suppl. 1.– P. S17-S31.].

Экспертами NKF была также предложена шкала тяжести ХБП, которая разделена на пять стадий в зависимости от выраженности снижения функции почек. При этом тяжесть (стадия) ХБП в классификации NKF оценивается по

величине снижения уровня скорости клубочковой фильтрации СКФ. Эксперты NKF справедливо сочли последний параметр (СКФ) наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) отражающим функциональное состояние почек. Кроме того, тщательный анализ литературных источников, предпринятый экспертами NKF, показал, что между уровнем СКФ и наличием тех или иных проявлений и осложнений хронических заболеваний почек существуют тесные взаимосвязи

С позиций современной нефрологии очень важно, что отдельной строкой были выделены факторы риска развития и прогрессирования ХБП [2]. Более подробно характеристика понятия ХБП дана в главе, посвященной почечной недостаточности.

Вернемся, однако, к проблемам терапии – узловому вопросу этого труда. Нефрологи в этом плане отстали от пульмонологов, кардиологов. Соответствующих стандартов диагностики и лечения нет, поэтому мы вынуждены привести точки зрения разных нефрологов. Мы обратились, в том числе, к детальным разработкам Главного (по сути) нефролога России – И. Е. Тареевой. (Как жаль, что ее нет с нами!). В капитальном руководстве по нефрологии 2000 года [25] даны подробные рекомендации по лечению главной болезни в нефрологии – гломерулонефрита. Мы постараемся их привести как можно ближе к оригинальному тексту и затем, по принятой схеме, наши рекомендации.

Не будем вступать в дискуссию по вопросу рациональной классификации заболеваний почек. Общепринятой международной классификации нет, а слабые и сильные стороны отечественных классификаций мы уже обсудили в ранее вышедшей монографии [61]. Здесь же приведем авторскую классификацию (схему), которая нам кажется оптимальной.

Гломерулярные заболевания почек:

I. Гломерулонефриты (пролиферативные формы). А. Первичные: Эндотелиальный ГН; Мезангиальные (мезангиально-пролиферативный ГН (IgA-нефропатия – болезнь Берже, IgG- и IgM-мезангиальные ГН); мезангиально-капиллярный ГН (2 типа); быстро прогрессирующий (экстракапиллярный) ГН (ГН с антительным механизмом). Б. Вторичные (при системных заболеваниях): системная красная волчанка; системные васкулиты.

II. Гломерулопатии. А. Первичные: мембранозная нефропатия; липоидный нефроз. Б. Вторичные (почки при системных и дисметаболических заболеваниях): диабетическая нефропатия, амилоидоз, миеломная нефропатия, поражения почек при заболеваниях печени, подагре, патологии сосудов (гипертонической болезни; сужении почечной артерии; ишемической болезни почек).

Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек:

А. Диффузные: тубулоинтерстициальные нефриты (острый и хронический); радиационный нефрит; балканская нефропатия; токсические нефропатии; тубулоинтерстициальный компонент (при разных гломерулярных, сосудистых и других заболеваниях). Б. Очаговые: Пиелонефрит (острый и хронический); Рефлюкс-нефропатия.

Заболевания мочевыводящих путей:

инфекция мочевых путей; обструктивная нефропатия (почечнокаменная болезнь)

Далее будем излагать материал по предложенной схеме.

6.1. ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Любая почечная патология протекает с поражением всех почечных структур. Тем не менее, при каждом конкретном заболевании можно говорить о преимущественном поражении или клубочков, или тубулоинтерстициального аппарата. В данном разделе мы разберем две основные группы заболеваний, протекающих с преимущественным поражением клубочков – гломерулонефриты и гломерулопатии.

6.1.1. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Генетически обусловленное иммуноопосредованное воспаление с преимущественным исходным поражением клубочков и вовлечением в патологический процесс всех почечных структур, клинически проявляющееся почечными и(или) внепочечными симптомами. Установлена связь заболевания с определенным фенотипом HLA-системы, найдены конкретные виновники развития той или иной формы ГН – измененные кандидатные гены. В группе нефрологических заболеваний ГН составляют 36,76%.

Классификация. МКБ–10 дает четкие рекомендации для представления и диагностики клубочковых поражений.

1. Остронефритический синдром (N00): внезапно возникшие гематурия, протеинурия, гипертензия, снижение СКФ, задержка натрия и воды.

Типичные гистопатологические примеры заболеваний: все формы диффузных ГН, болезнь плотных депозитов, очаговые формы нефритов. Вторичные ГН: при болезни Шенляйна-Геноха, волчаночный нефрит, болезнь Альпорта, УП, гранулематоз Вегенера.

2. Быстро прогрессирующий нефритический синдром (N01): внезапно развившиеся гематурия, протеинурия, анемия и быстро прогрессирующая почечная недостаточность.

Типичные гистопатологические примеры заболеваний: ГН с полулуниями, синдром Гудпасчера, острый ГН, мезангиокапиллярный ГН и МзКГН с полулуниями, гемолитико–уремический синдром, эссенциальная криоглобулинемия, болезнь Шенляйна–Геноха, УП, гранулематоз Вегенера.

3. НС (N04): массивная протеинурия, отеки, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия. Ассоциируется с разнообразными гломерулярными поражениями.

Типичные гистопатологические примеры заболеваний: все, названные в п.2. Кроме того, диабетический гломерулосклероз, амилоидоз, наследственные нефриты, липоидный нефрит, фокальный гломерулосклероз, отторжение трансплантата.

4. Возвратная или персистирующая гематурия (N02): остро возникшие макро– или микрогематурия с небольшой протеинурией или без нее. Другие признаки нефритического синдрома отсутствуют.

Типичные гистопатологические примеры заболеваний: все, названные в п.2. Возможно отсутствие других признаков нефритического синдрома.

5. Хронический нефритический синдром (N03): медленно развивающаяся почечная недостаточность, сопровождающаяся протеинурией, гематурией, гипертензией.

Типичные гистопатологические примеры заболеваний: все, названные в п.2. Кроме того, диабетический гломерулосклероз, амилоидоз, наследственные нефриты.

Далее следует серьезная оговорка. Морфологический (нозологический) диагноз может быть установлен только в том случае, если для идентификации поражений были проведены специальные исследования (например, биопсия или аутопсия почек). В таком случае, вместе с рубриками N00-N07 могут использоваться следующие четвертые знаки, классифицирующие морфологические изменения (0-.8).

0 Незначительные гломерулярные нарушения (Минимальное повреждение);

1 Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения (очаговый и сегментарный гиалиноз и склероз, очаговый гломерулонефрит);

2 Диффузный мембранозный гломерулонефрит

3 Диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

4 Диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит

5 Диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит (мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (типы 1 и 3 или БДУ)

6 Болезнь плотных депозитов (мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (тип 2);

7 Диффузный серповидный гломерулонефрит (экстракапиллярный гломерулонефрит);

8 Другие изменения (пролиферативный гломерулонефрит БДУ).

Таким образом, в условиях специализированного нефрологического стационара возможна клинко-морфологическая характеристика (приводим основные формы – см. нашу монографию [61])

I. Иммунокомплексный ГН: 1) мезангио (эндотелиально) – пролиферативный ГН, в который включены также острый ГН, IgA-нефropатия – болезнь Берже, IgG- и IgM-мезангиальные нефриты; 2) мезангиокапиллярный (МзКГН).

II. ГН с антигельным механизмом: 1) экстракапиллярный (быстро прогрессирующий) ГН; 2) синдром Гудпасчера.

Этиология. Применительно к ГН правильнее говорить о факторах, реализующих формирование ГН, т.к. основа ГН – генетический дефект. Микробные возбудители: стрептококк, белый стафилококк, бычья коринебактерия, энтерококк, тифозная салмонелла, бледная трепонема, диплококки. Вирусы: цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, гепатита В. Грибы – *Candida albicans*; паразиты – малярийный плазмодий, шистосома, токсоплазма; прочие – медикаменты, яды, чужеродная сыворотка. Указывают на роль нарушения обмена мочевоы кислоты.

Патогенез. Названные факторы риска («этиологические факторы») запускают в генетически «дефектной» почке неспецифическое иммунное воспаление. Описывается два типа процесса – иммунокомплексный и антигельный.

Иммунокомплексный ГН: ЦИК осаждаются на эндотелии сосудов в тканях, фагоцитируются купферовскими клетками печени или элиминируются через клубочковый фильтр. Попадая в клубочек, ИК осаждаются в стенке капилляра, вызывая нарушения микроциркуляции. Предполагается, что ИК активируют XII фактор свертывания крови (фактор Хагемана) и агрегацию тромбоцитов, а освобождение ими III фактора осуществляется при помощи комплементзависимого механизма. Возможна прямая и опосредованная (через коллаген) активация III фактора. Результатом гиперкоагуляции являются

микротромбозы, что приводит к микронекрозам. Последние вызывают реактивное воспаление как третий этап заболевания.

ГН с антительным механизмом: источником антигенемии является сама базальная мембрана клубочка, поврежденная ранее химическими или токсическими факторами. АТ вырабатываются прямо против базальной мембраны.

Клинические проявления. Рассматриваются мочевого, нефротический и гипертензионный синдромы. Мочевой синдром определяется количественно варьирующим присутствием в моче эритроцитов, лейкоцитов, белка, цилиндров. Существует понятие наиболее типичного мочевого осадка для разных форм ГН. Так для МзПГН (IgA-нефропатии) характерно преобладание микро-или макрогематурии. НС, включающий в себя массивную (более 3,5 г/сут) протеинурию, гиперхолестеринемию, гипоальбуминемию и отеки, чаще встречается при мезангиокапиллярном ГН. Гипертензионный синдром в дебюте ГН встречается не более чем у 23% больных. В терминальных стадиях ГН гипертензия формируется у 95% больных.

Несколько слов об особенностях основных нозологических форм.

Острый гломерулонефрит (ОГН) проявляется макрогематурией, отеками, гипертензией, олигурией. Частота этих симптомов, по М. Levy и соавт. [71], соответственно 50%, 83%, 60%, 35%. Возможны гастроинтестинальные и пульмональные расстройства.

Диагностика. Диагноз ОГН может ставиться на основании сочетания следующих клинических признаков: острое начало с протеинурией более 2 г/сут. и микро- или макрогематурией; преходящая гипертензия на фоне возможного снижения функции почек; наличие отеков и острой сердечной недостаточности с эпилептиформными припадками; отсутствие системных заболеваний, почечной патологии, гипертонии и протеинурии в прошлом.

ОГН – болезнь преимущественно молодых лиц, хотя изредка эта форма выявляется у пациентов среднего и пожилого возраста.

Таким образом, ОГН возможно установить на основании трех симптомов: отеков, гипертензии и изменений в моче. При этом должны учитываться острое начало и возможность отсутствия одного или двух указанных симптомов. Окончательно диагноз можно поставить после нефробиопсии.

Лабораторные данные по М. Levy и соавт. [71]: азотемия у 72%, падение клиренса креатинина ниже 76 мл/мин у 85%, гипокомплементемия у 84%, гематурия у 100%, протеинурия у 87% (в том числе нефротический синдром у 13%), лейкоцитурия у 78%.

Морфологические изменения. Классические признаки ОГН – диффузные и глобальные пролиферативные и экссудативные реакции внутри клубочка. Проллиферативные процессы затрагивают мезангиальные и эндотелиальные клетки во всех дольках клубочка и во всех клубочках. При резко выраженной пролиферации просветы капилляров могут закрываться, а сам клубочек может быть увеличенным. Названная картина дополняется экссудацией полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов. Обычно расширяется мезангиальный матрикс, причем тем больше, чем значительней мезангиальная пролиферация.

При электронном микроскопировании типичны крупные, расположенные экстрамембранозно электронно-плотные депозиты, именуемые «горбами» (humps). Малые отростки подоцитов, покрывающие депозиты, резко увеличиваются, как бы распластаются на депозите и выявляют выраженные деструктивные изменения; возможно небольшое истончение базальных мембран.

Иммунофлюоресцентное исследование показывает гранулярные отложения IgG, реже IgM и, как правило, C3. Отсутствие C1q и C4 подтверждает альтернативный путь активации комплемента при ОГН.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МзПГН). Основное место среди вариантов МзПГН занимает нефрит с отложением в клубочках IgA – IgA-нефропатия с гематурией как ведущим клиническим симптомом. При длительном наблюдении установлено, что у 20–50% взрослых больных со временем ухудшается функция почек. IgA-нефропатия рассматривается как персистирующая или медленно прогрессирующая болезнь.

Имеют значение и генетические факторы. Описаны сильные ассоциации между IgA-нефропатией и HLA BW35, а также с HLA-DR4. Возможны семейные случаи. Генетические нарушения могут взаимодействовать с факторами окружающей среды. Имеются указания на связь прогрессирования IgA-нефропатии с полиморфизмом гена АПФ – доля больных с DD-генотипом была более высокой среди лиц с повышенным уровнем креатинина, чем среди больных с нормальным уровнем (соответственно 33 и 4%).

Заболевание развивается в молодом возрасте, чаще у мужчин (1,5:1). У 50% больных наблюдается рецидивирующая макрогематурия, возникающая при лихорадочных респираторных заболеваниях в первые дни или даже часы болезни («синфарингитная макрогематурия»), реже после других заболеваний, вакцинации или тяжелой физической нагрузки. Нередко макрогематурия сопровождается неинтенсивными тупыми болями в пояснице, транзиторной гипертонией, иногда лихорадкой. Эпизоды макрогематурии иногда могут быть с преходящей олигурической ОПН, предположительно вызванной закупоркой канальцев эритроцитарными цилиндрами. В большинстве случаев эти эпизоды проходят бесследно, однако описаны больные, у которых после ОПН функция почек полностью не восстанавливалась.

Возможно латентное течение, с микрогематурией, с небольшой протеинурией. У 15–50% больных (чаще более старшего возраста и/или с микрогематурией) на поздних стадиях может присоединиться НС, у 30–35% – АГ. Среди больных с микрогематурией нередко отмечались системные признаки – артралгии, миалгии, синдром Рейно, полинейропатия, гиперурикемия.

Диагностика. Клинически характерны протеинурия, гематурия, в части случаев – нефротический синдром, гипертония.

Лабораторные данные. Мочевой синдром: у 80% больных в разовых порциях мочи выявляется менее 10 лейкоцитов в поле зрения, у 60–70% больных в разовых порциях число эритроцитов менее 10 в поле зрения, у 25–30% – находится в пределах 10–100 в поле зрения и только у 3–7% превышает эту величину.

В суточной порции мочи число эритроцитов у 70–80% больных менее 5 млн, у 10–20% – в пределах 5–10 млн и только у 4–10% превышает эту цифру.

Цилиндры выявляются в моче у 50–70% больных, причем гиалиновые в 2 раза чаще зернистых. Суточная цилиндрурия у 10–20% превышает 100 тыс.

Изменение биохимических показателей не очень характерно. Общий белок сыворотки, как правило, находится в пределах нормы, хотя у 40% больных снижается альбумино-глобулиновый коэффициент, что связано, главным образом, с некоторым увеличением фракций глобулинов.

При иммунологическом исследовании обнаруживаются разные данные в зависимости от стадии процесса (обострения или ремиссии). В сыворотке крови у 35–60% больных содержание IgA повышено, преобладают его полимерные формы. Степень повышения IgA не отражает клинического течения болезни и не влияет на прогноз. В сыворотке выявляют также высокие титры IgA иммунных комплексов, которые в части случаев содержат АТ против бактериальных, вирусных и пищевых антигенов. Комплемент сыворотки обычно в норме.

Морфологические изменения. При световой микроскопии различают диффузный и очаговый МзПГН. В первом случае выявляется диффузная пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса. Базальная мембрана остается тонкой. Одновременно почти у половины больных выявляется глобальный и сегментарный склероз почти трети клубочков, что приводит к понефронному запустеванию. При прогрессировании болезни этот процесс нарастает. Одновременно выявляется пролиферация клеток капсулы Боумена. Почти у всех больных отмечается сращение петель клубочка с капсулой и ее утолщение. Нарастание указанных изменений сопровождается прогрессированием клинических симптомов, в частности повышением АД, а затем и снижением почечных функций, что свидетельствует о появлении глобального гиалиноза клубочков. Наряду с этим выявляется сначала очаговая, а затем и более распространенная дистрофия, субатрофия и атрофия проксимальных канальцев.

Иммунофлюоресцентная микроскопия позволяет выявить два варианта – иммунопозитивный и иммунонегативный. В первом случае выявляется отложение (очаговое, комковатое) различных иммуноглобулинов (прежде всего IgG, А, М), во втором – никаких отложений обнаружить не удастся.

Электронная микроскопия помогает подтвердить диагноз при выявлении пролиферации мезангиальных клеток и увеличении мезангиального матрикса. Мезангиальные клетки при этом часто увеличены в размерах, содержат миоорганеллы и цитоплазматические отростки. Почти у половины выявляются электронно-плотные депозиты ИК, которые располагаются между отростками мезангиальных клеток. Встречаются варианты иммунонегативной формы заболевания.

Дифференциальный диагноз проводят с мочекаменной болезнью, опухолью почек, с IgA-нефropатией при ГВ и хроническом алкоголизме, с синдромом Альпорта, с болезнью тонких базальных мембран.

Течение IgA-нефропатии относительно благоприятное, особенно у больных с макрогематурией. ПН развивается через 10–15 лет у 15–30% больных, прогрессирует медленно. Метаанализ 23 статей, опубликованных в 1966–1989 гг., показал, что почечная выживаемость через 5, 10 и 15 лет после появления первых симптомов составляет 93, 85 и 76%, а после биопсии – 89, 80 и 69%. Почечная недостаточность обычно прогрессирует медленно. На прогноз значительно влияет величина протеинурии и наличие гипертонии, но не влияет содержание IgA в сыворотке.

IgA-нефропатия часто рецидивирует в трансплантате, у 50% реципиентов – в течение 2 лет. Предсказать рецидив IgA-нефропатии в трансплантате предположительно позволяет исследование аффинности IgA к коллагену типа IV. Однако выживаемость трансплантата лучше, чем при других болезнях почек.

Мезангиокапиллярный (мембранопрлиферативный) гломерулонефрит (МзКГН). Наряду с идиопатической формой, МзКГН выявляют при СКВ, смешанной криоглобулинемии, синдроме Шегрена, неспецифическом язвенном колите, саркоидозе, лимфомах, неоплазмах и др. В развитии МзКГН определенную роль могут играть генетические факторы. Описаны семейные случаи болезни у сиблингов, а также в нескольких поколениях.

Заболевают несколько чаще мужчины молодого возраста, а также дети. У пожилых встречается редко.

Клиническая картина одинакова при всех морфологических вариантах МзКГН: характерны гематурия (у 10–20% переходящая макрогематурия), выраженная протеинурия и НС (нередко с элементами остронефритического), снижение функции почек. МзКГН является причиной 10% случаев НС у взрослых и 5% у детей. АГ наблюдается у трети больных (в период достаточной функции почек). Сочетание НС с гематурией и возможной гипертонией должно настораживать в отношении возможности мезангиокапиллярного нефрита. Возможна анемия (которую связывают с наличием активированного комплемента на поверхности эритроцитов). При II типе описывают своеобразную ретинопатию (диффузные двусторонние симметричные образования желтого цвета).

Заболевание нередко начинается с острого нефритического синдрома, с внезапным развитием гематурии, выраженной протеинурии, отеков и гипертонии, в этом случае ошибочно ставят диагноз острого нефрита. Почти у 1/3 больных болезнь может проявиться быстро прогрессирующей ПН с наличием в почечном биоптате «полулуний».

Диагностика. Своеобразием МзКГН является гипокомplementемия со снижением уровня C3- и/или C4-компонентов, которую особенно часто выявляют при II типе. Следует иметь в виду, что уровень комплемента также снижен при острым ГН и волчаночном нефрите, но остается в норме при других типах ГН. МзКГН (чаще II типа) сочетается иногда с парциальной липодистрофией (заболеванием, которое также протекает с гипокомplementемией).

Морфологические изменения. Поражение клубочков характеризуется изменением мезангиального матрикса, отложением фибрина, комплемента и иммуноглобулинов в мезангии и вторичными изменениями базальной

мембраны. Диффузная пролиферация мезангиальных клеток сопровождается увеличением мезангиального матрикса. У большинства больных выявляется раздвоение и утолщение капиллярных петель клубочков. Возможно понефронное запустевание, а также интерстициальный фиброз. Приблизительно у 30% больных выявляются клеточные и (или) фиброзные полулуния и эластофиброз артериол. При прогрессировании заболевания отмечаются сегментарный гиалиноз клубочков и утолщение стенок капилляров, сопровождающиеся интерстициальным склерозом. При значительном увеличении мезангиального матрикса в центре долек и увеличении объема мезангия говорят о лобулярном типе МзКГН. Почти у всех больных выявляется зернистая дистрофия, субатрофия и атрофия проксимальных канальцев.

Электронная микроскопия выявляет расширение мезангиальной области, что связано с увеличением мезангиального матрикса. У 86,4% больных находят электронно-плотные депозиты в мезангиальной области, между отростками мезангиальных клеток.

Течение процесса неуклонно прогрессирующее, спонтанные ремиссии редки. МзКГН – одна из самых неблагоприятных форм, при отсутствии лечения терминальная ПН развивается через 10 лет почти у 50%, через 20 лет – у 90% больных. Как особую черту течения МКГН отмечают «ступенчатое» прогрессирование и относительно внезапное ухудшение функции почек у отдельных больных. Клинически плохими прогностическими признаками являются наличие НС, диастолической гипертензии, снижение функции почек и выявление серологических признаков HCV-и HBV-инфекции.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН). Типично острое начало, олигурия, макрогематурия, массивная протеинурия, часто НС – до 30% случаев [Hinglais N. et al., 1979]. АГ также возникает довольно рано, но у части больных она предшествует заболеванию нефритом (повод подумать об общности наследственной предрасположенности). Перечисленное нужно дополнить разнообразными внепочечными проявлениями. Возможны потеря массы тела, лихорадка, астения, артралгии, сыпь. G.Stave, B.Crocker (1984) у 6 больных из 12 обнаружили тромботическую микроангиопатию, клинически проявившуюся гемолитической анемией. Большая часть подобных симптомов связана с быстро возникающей и также быстро прогрессирующей почечной недостаточностью.

Диагностика. Типично возникновение БПГН у белых курящих мужчин (соотношение М:Ж = 6:1). Манифестируется заболевание обычно легочными симптомами – двухсторонней геморрагической пневмонией с гипоксемией и дыхательной недостаточностью. Закономерно развитие железодефицитной анемии.

Лабораторные проявления яркие. У большинства больных имеется выраженная протеинурия. Приблизительно у $\frac{1}{3}$ – развернутый НС. Закономерны микро (макро) гематурия. Отмечается раннее нарушение функции почек – быстрое развитие азотемии, при этом находят анемию и увеличенную СОЭ.

В острой фазе заболевания почки макроскопически увеличены за счет интерстициального отека и воспаления. На капсулярной поверхности и в коре часто видны петехии вследствие кровоизлияний в ткань почки.

Морфологические изменения. Типичный признак – полулуния и/или фибрин в мочевом пространстве. Вне полулуний могут быть сегментарные и/или глобальные пролиферативные изменения, скопления лейкоцитов и фибрина в просветах капилляров, разрывы стенок капилляров, фибрин (и клетки) в мочевом пространстве. Часто встречаются разрывы базальной мембраны боуеновой капсулы и выход клеток и фибрина из полулуний в окружающий интерстиций. Интерстиций отечен и инфильтрирован мононуклеарными лейкоцитами. Изменения со стороны интерстиция обычно сопровождаются дегенеративными изменениями и некрозом эпителия канальцев. Артерии и артериолы могут быть изменены, однако прямой связи с тяжестью и распространенностью полулуний нет.

Иммуногистологически линейные депозиты проецируются на ГБМ, в боуеновой капсуле, эпителии дистальных канальцев. Выявляемые депозиты содержат IgG, IgA и IgM, при васкулитах – АНЦА.

При иммунокомплексном варианте БПГН находят депозиты иммуноглобулинов и комплемента. Так IgG и С3 чаще встречаются при остром ГН, мезангиальные IgA – при IgA-нефропатии. Изолированные С3 – в отсутствие иммуноглобулинов при МзКГН. Присутствие всех типов иммуноглобулинов и комплемента свидетельствует о возможных СКВ и инфекционном эндокардите. Депозиты фибрина обнаруживают в самих полулуниях, а также в стенках капилляров клубочков и мельчайших сосудах.

Электронная микроскопия. Электронно-плотные области содержат депозиты иммуноглобулинов, чаще – при системных васкулитах. При постинфекционных БПГН депозиты находят в субэпителиальной позиции. При мезангиальных нефритах – депозиты в зоне самого мезангия или в периферических петлях. Выявляется коллапс стенок капилляров. Внутри капилляров и в самих полулуниях находят фибрин.

Лечение. Задачи лечения [см. 25]:

- оценить, насколько велика активность и вероятность прогрессирования нефрита и оправдывают ли они риск применения тех или иных терапевтических воздействий;

- добиться обратного развития поражения почек (в идеале – полного выздоровления);

- остановить прогрессирование нефрита или хотя бы замедлить темп нарастания почечной недостаточности.

Диета. При достаточной функции почек – некоторое ограничение белков (0,75–1 г/кг массы тела), в случае развития АГ и НС – ограничение поваренной соли до 3 г/сут. При выраженных отеках прием натрия с пищей должен быть резко ограничен до уровня его максимального выделения. То же касается и количества выпиваемой жидкости. Все остальные ограничения научно не обоснованы. Режим больных необходимо регламентировать лишь в период обострения воспалительного процесса.

Этиологическое лечение. Обратное развитие почечного поражения может быть достигнуто в первую очередь путем этиологического подхода к лечению ГН, однако такой подход возможен лишь у немногих больных. Эти-

ологическим лечением является применение антибиотиков при постстрептококковом нефрите и нефрите, связанном с подострым инфекционным эндокардитом; специфическое лечение сифилитического, малярийного и паратуберкулезного нефритов с освобождением от ИК и полным излечением; удаление опухоли при паранеопластическом нефротическом синдроме; прекращение приема соответствующего препарата, вызвавшего лекарственный нефрит; абстиненция при алкогольном нефрите, исключение аллергизирующих факторов при атопическом нефрите.

Возможность обратного развития при своевременном устранении этиологического фактора вполне реальна, о чем свидетельствуют наши наблюдения за больными нефритом, обусловленным подострым инфекционным эндокардитом, паранеопластическим нефритом, паратуберкулезным IgA-нефритом и др.

Эти положения справедливы лишь для острых (обратимых) и вторичных форм гломерулонефрита. Ранее мы писали, что понятие «этиологии» для хронических заболеваний в большей мере подходит к специфическому генетическому дефекту. Это подтверждается «точностью попадания» лечения, основанного на методе генной инженерии. Предложенные множественные этиологические факторы, на наш взгляд, таковыми не являются, а могут рассматриваться лишь как факторы риска (реализации).

Патогенетическое лечение направлено на иммунные процессы, воспаление, внутрисосудистую коагуляцию. В определенной степени к патогенетической терапии относится и антигипертензивная терапия, а в отдельных случаях – и диуретическая.

Большая часть средств патогенетической терапии нефритов (ГКС, цитостатики, гепарин, плазмаферез) имеет широкий диапазон действия, грубо нарушает гомеостатические процессы, нередко вызывает тяжелые осложнения. Выраженная активность и опасность этих методов лечения позволяют называть их методами «активной» или «агрессивной» терапии нефритов в противоположность более мягко действующим «щадящим» методам с применением антиагрегантов и гипотензивных средств.

Назначение «активной» терапии показано на тех этапах развития нефрита, когда очевидна преобладающая роль иммуновоспалительных процессов или процессов внутрисосудистой коагуляции в прогрессировании заболевания, т.е. в ситуациях, когда имеется высокая активность почечного процесса, определяющая во многом темп его прогрессирования. Поэтому важна клиническая и морфологическая оценки активности ГН.

Нпболее правильный подход – ориентация на морфологическую картину (оценка формы нефрита, его активности и выраженности склероза) – не всегда возможен. В связи с этим в ряде ситуаций приходится ориентироваться на клиническую картину, клинические признаки активности процесса.

Общие положения, которыми следует руководствоваться в такой ситуации:

– при высокой активности ГН, прежде всего ГН с НС без АГ и признаков ПН, всегда показана иммуносупрессивная терапия. Лишь при наличии проти-

вопоказаний к активной терапии или невозможности ее проведения по каким-либо причинам можно ограничиться симптоматическим лечением – назначением ингибиторов АПФ;

– при впервые возникшем НС, особенно без гематурии и АГ, всегда показано лечение глюкокортикостероидами (ГКС). При последующих рецидивах следует начинать с ГКС (если начальный эпизод лечения ГКС был эффективным), затем назначают цитостатики или циклоспорин;

– при прогрессирующих формах нефрита (с быстрым нарастанием уровня креатинина) обязательно назначение иммунодепрессантов – большие дозы ГКС и цитостатиков внутрь и/или в виде пульсов;

– при латентном нефрите с протеинурией > 1 г/сут показаны ингибиторы АПФ;

– в отношении гематурических форм единой тактики нет.

В настоящее время для лечения нефритов применяют следующие группы фармакологических препаратов: ГКС, цитостатики, ингибиторы АПФ, антикоагулянты, антиагреганты, гиполипидемические препараты; в некоторых ситуациях большое значение имеет метод «механической» иммуносупрессии – плазмаферез.

Глюкокортикостероиды. Общие показания для назначения ГКС при нефритах: выраженная активность почечного процесса, наличие НС без выраженной АГ и гематурии (морфологически – минимальные изменения клубочков, мезангиопролиферативный и мембранозный нефриты). Лечение менее перспективно при ФСГС, мезангиокапиллярном и диффузном фибропластическом ГН.

Методы (схемы) ГКС-терапии при нефритах. Возможны различные способы (режимы) применения ГКС при ГН. Для достижения эффективных концентраций ГКС в областях иммунного воспаления и отека в почечной ткани, где кровоток значительно снижен, эффективны 2 способа введения ГКС. При первом способе используют длительный ежедневный прием высоких и умеренно высоких доз ГКС (преднизолон) внутрь, при втором – в/в введение сверхвысоких доз (так называемых пульсов) ГКС (метилпреднизолон или преднизолон).

В зависимости от тяжести ГН преднизолон в высоких дозах (1–2 мг/кг в день в течение 1–2 мес) можно давать внутрь или отдельными дозами 2–3 раза в день, или однократно утром. В первом случае, при дробном приеме преднизолон, достигается лучший контроль почечного воспаления, но чаще развиваются и более выражены ближайшие побочные эффекты. Поэтому некоторые авторы рекомендуют при первой же возможности (клинических признаках улучшения) переводить больного с дробного на однократный прием. Затем при достижении положительного эффекта суточную дозу медленно снижают до минимально возможной поддерживающей.

При приеме ГКС через день функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы подавляется значительно меньше, чем при ежедневном приеме. При этом доза преднизолон, которую больной принимает через день од-

нократно утром, эквивалентна двойной суточной дозе ежедневного приема. Этот метод применяется чаще всего в педиатрической практике, реже – у взрослых. Эффективность близка к общепринятой схеме, но побочные явления наблюдаются реже, у детей не отмечается задержки роста. Такой альтернирующий режим особенно показан для поддерживающей терапии.

Пульс-терапия метилпреднизолоном ранее использовалась для лечения кризов отторжения почечного аллотрансплантата. Сейчас такой подход используется для лечения быстро прогрессирующего ГН с полулуниями (как его идиопатической формы, так и у больных с системными заболеваниями) и других тяжелых форм ГН, протекающих и без образования полулуний (например, диффузного пролиферативного ГН у больных системной красной волчанкой). Процедура состоит во в/в капельном введении в течение 20–40 мин 0,5–1,5 г метилпреднизолона (или преднизолона, несколько менее эффективного в этой ситуации), которое повторяют еще 2 раза в последующие дни для достижения общей дозы 3–4 г препарата. Метод противопоказан больным с тяжелой АГ, а также с сопутствующими миокардитом или выраженной кардиомиопатией.

Поддерживающая терапия. После проведения курса лечения высокими дозами (чаще всего в течение 2 мес) дозу снижают (обычно в течение такого же срока или при системных заболеваниях более медленно) до поддерживающей (10–20 мг). Сроки поддерживающей терапии определяют эмпирически, обычно это 2 мес, иногда (особенно при ГН, связанных с системными заболеваниями) требуется более длительная поддерживающая терапия, даже в течение нескольких лет, что может вызвать тяжелые побочные эффекты. В то же время терапия через день вызывает меньше побочных эффектов, чем ежедневная ГКС терапия, даже когда доза ГКС для альтернирующей терапии в 2–3 раза выше, чем при ежедневном приеме. В связи с этим лучшей тактикой поддерживающей терапии ГКС считается снижение ежедневной дозы до наименьшего возможного уровня, а затем переход на альтернирующий режим с использованием 2-кратной дозы ежедневного приема.

Если для подавления активности ГН или поддержания нормальной функции почек требуются неприемлемо высокие дозы ГКС, и если быстро появляются побочные эффекты ГКС-терапии, то целесообразно назначение препаратов цитостатического действия. Это позволяет использовать меньшие дозы ГКС и таким образом снизить риск развития побочных эффектов.

Побочные эффекты ГКС могут быть острыми (эйфория, депрессия, бессонница, повышенный аппетит, кортикостероидный психоз, задержка жидкости, снижение толерантности к глюкозе) и хроническими (ожирение, миопатия, стрии, атрофия кожи, гирсутизм, катаракта, задержка роста, остеопороз, асептические некрозы и переломы костей, акне и оппортунистические инфекции). Первые исчезают после отмены ГКС-терапии, вторые могут сохраняться в течение длительного времени.

Резкая отмена ГКС после их длительного приема ведет к опасному для жизни адреналовому кризу, который связан с подавлением функции гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой системы и свидетельствует о необходимости заместительной терапии. Признаками наступающего адреналового криза являются недомогание, лихорадка, мышечная и головная боль, потливость и гипотония с теплыми конечностями из-за дилатации периферических сосудов.

Цитостатические препараты. Показаны при длительных процессах, при наличии гипертензионного синдрома, при начальных признаках ПН, а также при выявлении заболеваний, при которых гормональная терапия сомнительна или ее предшествующее использование было малоэффективно, а также в случаях развития осложнений этой терапии предпочтение отдают цитостатикам.

Обычно побочные эффекты при лечении циклофосфамидом бывают краткосрочными, исчезающими после прекращения лечения (тошнота, рвота, понос, алоpecia и инфекции, развивающиеся в период лейкопении), и долгосрочными (недостаточность гонад с возможностью последующего бесплодия, о чем надо предупреждать больных, геморрагический цистит, тератогенные эффекты, опухоли и хронические инфекции). При кумулятивных дозах до 200 мг/кг вероятность тяжелых побочных явлений мала, однако она значительно повышается при дозах выше 700 мг/кг. В связи с этим при решении вопроса о длительном лечении циклофосфамидом больных (особенно мужчин молодого возраста) необходимо предупреждать о возможных осложнениях. При очень высоких дозах возможно развитие синдрома неадекватной секреции АДГ.

При лечении нефритов цитостатик назначают внутрь и в виде пульс-терапии. Доза для приема внутрь – 2–2,5 мг/кг в день. При тяжелом поражении почек (по типу быстро прогрессирующего ГН) при системных васкулитах можно начинать с дозы 3,5–4 мг/кг в день. Цель терапии – снижение числа лейкоцитов в периферической крови приблизительно до 3500 кл/мкл (но не ниже 3000 кл/мкл), содержание нейтрофилов должно составлять 1000–1500 кл/мкл. Число лейкоцитов снижается в течение нескольких дней или недель. В этот период индукции иммунодепрессии очень важно проверять число лейкоцитов в периферической крови по меньшей мере через день, с тем чтобы при снижении числа лейкоцитов до нижнего допустимого уровня доза препарата могла быть снижена или отменена.

С момента стабилизации уровня лейкоцитов их содержание следует контролировать по меньшей мере 1 раз в 2 нед. Со временем дозу циклофосфамида, необходимую для поддержания лейкоцитов на должном уровне, приходится снижать. Если одновременно с циклофосфамидом назначают преднизолон (который защищает костный мозг от супрессии), то при снижении дозы преднизолона необходимо снизить и дозу циклофосфамида.

В/в пульс-терапия циклофосфамидом считается более эффективной и в то же время имеет меньше побочных эффектов, чем обычный прием внутрь. Применяют дозы 0,5–2,0 г/м² поверхности тела, дающие падение уровня лейкоцитов максимально до 2000–3000 кл/мкл, что происходит между 8–12-м днями, затем лейкоциты возвращаются к норме приблизительно на 3-й неделе. Пульсы используют каждые 3 мес, продолжительность лечения – 2 года и более. Установлено, что частота осложнений со стороны мочевого пузыря при таком режиме (1

пульс в 3 мес) значительно снижается. Вероятно, это связано с тем, что продолжительность контакта токсичных метаболитов циклофосфамида со стенкой мочевого пузыря сокращается приблизительно до 36 ч каждые 3 мес, и общая доза препарата за эти 3 мес также уменьшается. Инфекции, как большие, так и малые (например, *herpes zoster*), имеют место, особенно в период максимального падения числа лейкоцитов. Серьезной проблемой является аменорея, хотя ее частота несколько снизилась при данном варианте назначения препарата (45 вместо 71%, который наблюдается при длительной пероральной терапии).

Предложены новые режимы использования циклофосфамида, в частности увеличение частоты пульсов до 1 раза в месяц в начальной фазе терапии. Об эффективности лечения можно судить не раньше чем через 6 мес, при наличии признаков улучшения – продолжить лечение еще в течение 3 мес; в последующем – при необходимости продолжения лечения перерывы между пульсами следует увеличить до 2–3 мес. Риск развития побочных эффектов зависит от общей дозы препарата.

При проведении пульс-терапии циклофосфамидом должны соблюдаться следующие условия:

– для предотвращения тяжелой супрессии костного мозга доза препарата должна соответствовать уровню СКФ, так как метаболиты циклофосфамида выводятся почками: при нормальной СКФ – 15 мг/кг массы тела больного (или приблизительно $0,6\text{--}0,75\text{ г/м}^2$ поверхности тела), при СКФ менее 30 мл/мин – 10 мг/кг (или около $0,5\text{ г/м}^2$). Препарат вводят в/в в 150–200 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 30–60 мин;

– необходим строгий контроль уровня лейкоцитов на 10-й и 14-й день после пульс-терапии: при падении уровня лейкоцитов ниже 2000 кл/мкл – снизить следующую дозу на 25%, при уровне лейкоцитов больше 4000 кл/мкл – повысить следующую дозу циклофосфамида на 25% (до 1 г/м^2);

– для предупреждения тошноты и рвоты рекомендуют антагонисты серотониновых рецепторов: церукал по 10 мг 3 раза в сутки, ондансетрон (зофран) 4–8 мг внутрь 3–4 раза каждые 4 ч (в качестве альтернативы – навобан или латрая); можно сочетать с однократным приемом 10 мг дексаметазона внутрь;

– для предупреждения токсического действия метаболитов циклофосфамида на слизистую оболочку мочевого пузыря: стимуляция частого мочеиспускания (повышенное потребление жидкости внутрь) и прием месны, связывающей в мочевом пузыре токсические метаболиты (4 раза через каждые 3 ч, общая доза соответствует 80% дозы циклофосфамида).

Хлорбутин. Назначают в дозе 0,1–0,2 мг/кг в день, время полувыведения составляет 1 ч, и он полностью метаболизируется. Хлорбутин действует медленнее, чем циклофосфамид, и связанная с ним супрессия костного мозга развивается не так быстро и более обратима. Побочные эффекты включают в себя желудочно-кишечные расстройства и недостаточность гонад. Более редкие побочные эффекты: легочный фиброз, судорожные припадки, дерматит и токсическое поражение печени. Опухоли развиваются реже, чем при лечении циклофосфамидом.

У молодых мужчин предпочтителен циклофосфамид (менее гонадотоксичен, чем хлорбутин) в дозе менее 2 мг/кг; у женщин и пожилых мужчин – хлорбутин (яичники менее чувствительны к токсическому действию алкилирующих препаратов) в дозе 0,15 мг/кг.

Азатиоприн принимают в дозе 1–3 мг/кг в день, причем дозу подбирают таким образом, чтобы поддерживать число лейкоцитов в крови не ниже 5000 кл/мкл. Главным побочным эффектом является супрессия костного мозга, особенно нейтропения с развитием инфекций. К другим осложнениям относятся анемия, тромбоцитопения, гепатит, дерматит, стоматит, алоpecia, желудочно-кишечные расстройства и повышенный риск развития опухолей, особенно рака кожи и лимфом.

В целом по сравнению с циклофосфамидом азатиоприн действует менее активно на почечное воспаление и вызывает меньше тяжелых осложнений. У больных с признаками почечной недостаточности азатиоприн не рекомендуется назначать вместе с аллопуринолом, который блокирует его инактивацию.

Селективные иммунодепрессанты.

Представителем является Циклоспорин А. (ЦсА). Результаты исследований подтверждают, что ЦсА может быть альтернативным методом лечения больных ГН с резистентным к стероидам или зависимым от стероидов НС.

Перед лечением обязательно проведение биопсии почки: склероз интерстиция, атрофия канальцев или поражение сосудов препятствуют назначению ЦсА. У больных старше 60 лет препарат повышает риск развития опухолей.

Начальная доза ЦсА в день для взрослых составляет 5 мг/кг, для детей – 6 мг/кг. В зависимости от морфологии ГН снижение протеинурии обычно наблюдается в течение 1–3 мес. Обязателен контроль функции почек: повышение уровня креатинина на 30% по отношению к исходному требует снижения дозы ЦсА на 30–50%.

Наиболее серьезные побочные эффекты – нефротоксичность, которая зависит от дозы и обычно обратима, и развитие артериальной гипертензии, что связывают со спазмом афферентной артериолы клубочков.

Другие побочные явления – гипертрихоз, гипертрофия десен (при последней помогает азитромицин, возможно, и метронидазол).

Сочетанные схемы лечения. Среди сочетанных схем лечения наиболее распространены схемы лечения ГКС с цитостатиками, а также так называемая 4-компонентная схема.

ГКС + цитостатик. ГКС в сочетании с различными цитостатиками можно назначать перорально, а также парентерально. Так, например, проводят пульс-терапию метилпреднизолоном с последующим пероральным приемом преднизолона и цитостатиков, пульс-терапию циклофосфамидом и метилпреднизолоном. Возможны следующие сочетанные схемы пульс-терапии: в 1-й день в/в вводят 800–1200 мг циклофосфамида и 1000 мг метилпреднизолона или преднизолона, два последующих дня – только метилпреднизолон или преднизолон.

Своеобразная схема приема с чередованием ГКС и цитостатиков предложена С. Ponticelli и соавт. [74]. В течение первых 3 дней 1-го месяца лечения в/в

вводят метилпреднизолон (по 1000 мг), последующие 27 дней метилпреднизолон ежедневно перорально в дозе 0,4 мг/кг, т.е. 28 мг при массе тела 70 кг. 2-й месяц лечения больной принимает только хлорбутин в достаточно высокой дозе – 0,2 мг/кг в сутки, т.е. 14 мг при массе тела 70 кг. Этот 2-месячный цикл повторяют 3 раза, общая длительность лечения составляет 6 мес.

4-компонентная схема включает в себя назначение в течение 8 нед преднизолона в дозе 60 мг/сут, азатиоприна по 2 мг/кг/сут, дипиридамола по 10 мг/кг/сут, гепарина – в дозе, вызывающей удвоение тромбинового времени. Затем в течение года продолжают лечение азатиоприном и дипиридамолом в этих же дозах, а гепарин заменяют фенилином (в дозе, вызывающей удвоение протромбинового времени). Рекомендуются аналогичные схемы без преднизолона (схема Кинкайд-Смит).

Другие (неиммунные) методы лечения нефритов. За последнее десятилетие значительно расширились возможности неиммунного воздействия на прогрессирование ГН в соответствии с новыми представлениями о неиммунных механизмах прогрессирования. На современном этапе можно говорить о четырех методах нефропротективной терапии, влияние которых на прогрессирование ГН доказано или изучается. Это ингибиторы АПФ, гепарин, дипиридамола, гиполипидемические препараты.

Обсуждается влияние и других неиммунных методов лечения (современные нестероидные противовоспалительные препараты и др.).

И н г и б и т о р ы А П Ф (иАПФ) тормозят превращение малоактивного ангиотензина I в ангиотензин II. Кроме того, АПФ разрушает кинины – тканевые сосудорасширяющие гормоны. Ингибция АПФ блокирует системный и органический синтез ангиотензина II и накапливает в циркуляции и тканях кинины. По существу любая антигипертензивная терапия благоприятно влияет на течение ГН. Однако действие иАПФ при ГН не ограничивается снижением системного АД.

Антипротеинурическое действие ингибиторов АПФ может быть следствием снижения системного АД и расширения эфферентных артериол, а также изменения проницаемости клубочка для макромолекул. Это действие ингибиторов АПФ зависит от дозы препарата, длительности лечения и низкого потребления натрия. У большинства больных существенное и устойчивое снижение протеинурии наблюдается только после нескольких недель лечения. Более эффективны ингибиторы АПФ длительного действия (эналаприл, лизиноприл, рамиприл). Антипротеинурический эффект иАПФ проявляется при ограничении приема натрия, усиливается при резком его ограничении. При плохой переносимости низкосолевой диеты ее можно заменить приемом мочегонных.

Таким образом, ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, фозиноприл и др.) являются препаратами выбора при гипертонических вариантах нефрита. Кроме того, показание для назначения ингибиторов АПФ при ХГН – наличие протеинурии (в отсутствие высокой активности ГН, требующей иммуносупрессии). По существу для замедления прогрессирования заболевания иАПФ показаны всем больным ХГН, не имеющим противопоказаний к их назначению.

Для получения максимального антипротеинурического действия ингибитора АПФ лечение следует начинать с небольших доз препарата (например, 2,5–5,0 мг эналаприла) и постепенно увеличивать дозу до максимально переносимой (10–20 мг), регулярно контролируя уровни креатинина и калия сыворотки, риск повышения которых особенно высок у больных с исходно сниженной функцией почек. Оценить эффективность можно только после нескольких месяцев непрерывного лечения.

Осложнения терапии ингибиторами АПФ в нефрологической практике: повышение уровня не только креатинина сыворотки (в первые 1–2 нед лечения обычно преходящее), но и калия сыворотки, гипотония, крапивница, отек Квинке, кашель, лейкопения (последняя чаще при приеме каптоприла, содержащего SH-группу).

Противопоказания: выраженная ПН (креатинин сыворотки выше 5–6 мг/дл), гиперкалиемия, стеноз почечных артерий обеих почек, выраженная СН. В этих ситуациях ингибиторы АПФ могут привести к быстрому падению функции почек. Осторожно надо относиться к назначению данных препаратов больным хроническим ГН пожилого возраста. Ингибиторы АПФ противопоказаны беременным.

Близкими ингибиторам АПФ общими эффектами (за исключением антикининового) обладают блокаторы рецепторов к ангиотензину II (лозартан, ирбезартан и др.), однако их нефропротективные возможности пока четко не доказаны.

Гепарин представляет собой неоднородную смесь гликозаминогликанов с молекулярной массой от 1 до 40 кДа, обладающих разной антикоагулянтной активностью. Фрагменты и фракции гепарина с молекулярной массой более 10 кДа, имеющие в составе более 18 сахарных остатков, связываются с антитромбином III и ингибируют практически все факторы свертывания крови, главным образом тромбин и Ха-фактор.

В нефрологической практике гепарин стали использовать в конце 60-х годов в связи с его способностью подавлять процессы внутрисосудистой, в том числе внутригломерулярной, коагуляции. Гепарин реализует противотромботическое действие, влияя не только на плазменные, но и на сосудистые факторы тромбообразования. Так, он тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов; оказывает профибринолитическое действие, усиливая секрецию активаторов плазминогена тканевого типа из эндотелия сосудистой стенки в кровоток, влияет на реологические свойства крови, способствуя увеличению кровотока в сосудах. Кроме того, гепарин стимулирует синтез сосудистой стенкой эндогенного антикоагулянта – гепарансульфата. Влияние на процессы тромбообразования – не единственное свойство гепарина, оправдывающее его применение в нефрологической практике. Установлено, что он оказывает диуретическое и натрийуретическое действие, в механизме которого ведущая роль принадлежит подавлению гепарином продукции альдостерона. Гепарин оказывает гипотензивный эффект, связанный как со стимуляцией высвобождения цГМФ и оксида азота (NO), так и со снижением продукции эндотелина эндотелиальными и мезангиальными клетками почек. Кроме того, оказывает антипротеинуричес-

кое действие, являясь полианионом и стимулируя синтез отрицательно заряженного гепарансульфата, восстанавливая утраченный базальной мембраной отрицательный заряд и уменьшая ее проницаемость для молекул белка. Гепарин влияет на нарушения липидного обмена, являющиеся самостоятельным фактором повреждения почечной ткани, оказывает антикомплементарное действие, препятствующее образованию иммунных комплексов.

Нефракционированный гепарин назначают подкожно в дозе 15 000–40 000 ЕД/сут, в редких случаях – 50 000–60 000 ЕД/сут. Обычно суточную дозу делят на 3–4 введения; доза считается адекватной, если спустя 4–5 ч после подкожного введения время свертывания крови увеличивается в 2–3 раза по сравнению с исходным, а активированное частичное тромбопластиновое время – в 2 раза. Для достижения диуретического и гипотензивного эффекта доза гепарина в 25 000–30 000 ЕД/сут, как правило, бывает достаточной. Обычно курс лечения гепарином составляет 6–8 нед; при необходимости лечение может быть продолжено до 3–4 мес. Во избежание реактивной гиперкоагуляции (рикошетное действие), особенно опасной при внезапной отмене гепарина, препарат следует отменять медленно (в течение 6–8 дней), постепенно уменьшая разовую дозу, но не сокращая число инъекций. После окончания лечения рекомендован на 2–3 мес прием антикоагулянтов непрямого действия (фенилин).

Побочные эффекты. Несмотря на многогранные свойства гепарина, его эффективное использование затруднено в связи с высокой частотой побочных явлений, главным образом, кровотечений. При средних дозах гепарина (15 000–20 000 ЕД/сут) геморрагические осложнения возникают у 5–10% больных, при больших дозах (более 40 000 ЕД/сут) – в 10–30% случаев. Помимо кровотечения, лечение может осложниться аллергическими реакциями (сыпь, головная боль, миалгия, повышение температуры тела); иногда наблюдается синдром селективного гипоальдостеронизма с гиперкалиемией; могут развиваться остеопороз, тромбоцитопения, иногда с тромбозами.

Низкомолекулярные гепарины. В последние десятилетия синтезированы гепарины с низкой молекулярной массой (НМГ), в том числе и для перорального применения, обладающие рядом преимуществ по сравнению с обычным нефракционированным гепарином. Низкомолекулярные (1–8 кДа) фракции гепарина связываются с антитромбином III, угнетают преимущественно Ха-фактор свертывания и практически не ингибируют тромбин. Именно этим свойством низкомолекулярных фракций гепарина можно объяснить их противотромботическое действие без выраженной антикоагулянтной и геморрагической активности.

Действие НМГ не зависит от исходного уровня антитромбина III в плазме, они обладают лучшей биодоступностью, быстро всасываются из депо, имеют большой период полувыведения. НМГ вводят 1–2 раза в сутки п/к или в/м. Контроль за терапией НМГ осуществляют на основании анти-Ха-фактора активности, хотя определять ее не обязательно, особенно при небольших дозах препарата (50–60 анти-Ха ЕД на 1 кг массы тела в сутки). При лечении НМГ требуется

меньшее количество инъекций в сутки, облегчен лабораторный контроль за терапией, что позволяет назначать их амбулаторно и на длительный срок.

Дипиридамо́л применяют при ГН, сочетая его с другими препаратами, например, с ацетилсалициловой кислотой, гепарином и иммунодепрессантами, и в виде монотерапии. Дипиридамо́л показан в больших дозах – 225–400 мг и даже 600 мг в сутки. Из-за возможных головных болей лечение начинать лучше с небольшой дозы, постепенно ее увеличивая (по 25 мг в сутки каждые 3–4 дня).

Гиполипидемическая терапия. Показана гиполипидемическая диета, содержащая менее 200 мг/день холестерина, в которой общие жиры дают менее 30%, а полиненасыщенные жирные кислоты – около 10% общего числа калорий, и позволяющая снизить уровень холестерина на 15–20%. Более строгое, особенно длительное, ограничение больные переносят плохо. Более эффективной в коррекции гиперлипидемии оказалась вегетарианская диета (соя с добавлением эссенциальных аминокислот), также несколько снижающая протеинурию.

Нефропротективное действие нормализации уровня липидов крови особенно четко проявляется при гиперхолестеринемии. Необходимо поддерживать уровень холестерина в пределах 120 mg/dL (< 100 mL/dL). Статины, помимо липолитического действия, ингибируют перекисное окисление ЛПНП, уменьшают образование их модифицированных форм, что снижает внедрение моноцитов в сосудистую стенку [16]. Для нас, пожалуй, немаловажным является способность статинов снимать оксидативный стресс и подавлять фиброзирование интерстиция.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), применявшиеся широко в нефрологии в 70–80-х годах XX в., обладают выраженным антипротеинурическим свойством (могут уменьшить протеинурию на 50% и более). Действие препаратов объясняется снижением не только проницаемости клубочковых капилляров для белковых молекул, но и давления внутри капилляров, а также уменьшением фильтрационной поверхности последних. Особенно выражено антипротеинурическое действие у индометацина. Однако использование НПВП в нефрологии, особенно таких, как метиндол или бруфен, на наш взгляд, бесперспективно. Уж слишком часты осложнения (побочные проявления), такие как повышение артериального давления, боли в животе, усиление изжоги, ухудшение функции почек.

Противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) – с подавлением активности ЦОГ-1. Это создало теоретические предпосылки для создания нового класса НПВП, обладающих способностью селективно ингибировать ЦОГ-2, применение которых может сделать лечение данными препаратами более безопасным. В связи с этим привлекает внимание препарат нимесулид (найз), который был разработан еще в 1985 г. и в настоящее время стал широко применяться во многих странах мира. Нимесулид имеет оригинальную структуру и является одним из первых НПВП, выявляющих высокую селективность в отношении ЦОГ-2. Короче говоря, появился новый эффективный препарат, ис-

пользование которого, возможно, избавит врача от страха за привычные осложнения. Дозировка для взрослых – 100 мг 2 раза в день.

Новые способы лечения. В/в введение γ -глобулина (ежедневно в одинаковой дозе в течение 5 дней, суммарная доза 2 г/кг массы тела) и моноклональных АТ. Полезность этих методов лечения для больных с тяжелым поражением пока не ясна, однако они могут быть эффективны у больных с кожными и неврологическими симптомами болезни [Cameron J., 1998]. Нам представляется перспективным применение при любой форме ГН препаратов из группы простагландинов. Уже имеется неплохой опыт использования трехнедельной инфузии PGE1 (апростадила). После такого короткого курса достоверно увеличивался клиренс креатинина, существенно снижалась концентрация креатинина сыворотки крови [Niwa T. et al., 1985].

Гемосорбция используется редко. При ее проведении вследствие контакта крови с сорбентами происходит удаление токсических веществ; кроме того, меняется (обычно повышается) чувствительность к цитостатическим и глюкокортикостероидным препаратам. Особенно хороший эффект отмечается у больных мембранозной нефропатией, даже без применения других активных методов. Эффективность сорбентов при других формах ГН менее очевидна (используются специальные сорбенты).

Лимфорез обычно проводится путем дренажа грудного протока, после чего производится удаление до 2–5 л лимфы (редко 10). Это приводит к резкому омоложению лимфоидного ростка и активации морфообразующих процессов в почке. Лечение показано больным с НС, особенно при отсутствии эффекта от других видов терапии. Противопоказано данное лечение при снижении функции почек (даже только при уменьшении клубочковой фильтрации при нормальном уровне креатинина плазмы) [40].

Тактика лечения отдельных форм гломерулонефрита. Для лучшего восприятия рекомендаций более целесообразно, по-видимому, начать изложение с лечения самой тяжелой формы.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Назначение циклофосфамида (3 мг/кг в сутки на протяжении 8 недель) останавливает продолжающийся синтез анти-ГБМ-антител. Ни азатиоприн, ни циклоспорин таким эффектом не обладают. Эта терапия дополняется плазмообменом. Подобную комбинацию нужно начинать возможно рано, это приводит к быстрому очищению кровотока от АТ.

При закономерно сопутствующей АГ предпочтение отдается ингибиторам АПФ. При галопирующей ПН возможно использование гемодиализа. В остальном – симптоматическая терапия.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит. Лечение МзКГН должно быть дифференцированным. В случаях тяжелого течения отношение должно быть такое же, как и к БПГН. Для такого варианта хороши курсы интенсивной терапии, которые изложены выше.

Вариант обычного течения с регулярными обострениями без заметного снижения функции почек требует пролонгированной терапии ГКС и/или цитостатиками. Годятся курсы пульс-терапии с последующим длительным приемом (до

1,5 лет) поддерживающих доз или исходно традиционная схема лечения преднизолоном по 1,5–2 мг/кг веса больного. Любой из названных вариантов должен дополняться многомесячной терапией аспирином (0,5–1,0 г/сут) и дипиридамолом (75–250 мг/сут). Такая комбинация достаточно долго поддерживает сохраненную функцию.

В связи с МзКГН по данным литературы часто упоминаются комбинации с гепатитами В или С, поэтому могут быть уместны разные варианты интерферонотерапии.

Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит следует лечить осторожно, и при отсутствии специальных показаний (НС, высокая АГ и др.) ограничиваться курантилом. Такая рекомендация основана на доброкачественном течении данной формы ГН, заведомо известной малой чувствительностью к лекарственным препаратам и большой вероятностью самопроизвольной ремиссии. Более тяжелые формы IgA-нефропатии успешно лечатся циклофосфамидом (6 мес), дипиридамолом в дозе 400–600 мг/сут и варфарином – непрямым антикоагулянтом – в дозе 5 мг/сут (36 мес). При связи рецидивов IgA-нефропатии с возможной инфекцией рекомендуются в первые сутки обострения 10-дневные курсы антибиотиков (тетрациклин). Иногда улучшение течения IgA-нефропатии имеет место после тонзиллэктомии. Антибактериальную терапию необходимо применять только при доказанности ассоциации с инфекцией. В других ситуациях лучше поискать удачи путем применения не столь аллергизирующих средств. Кстати, при обнаружении в ткани почек (при иммуногистологическом исследовании) АТ к вирусам отмечен неплохой эффект от применения интерферонов.

У части больных с МзПГН имеет место стероидорезистентный НС, раннее повышение АД и быстрое возникновение азотемии. У таких больных необходимо применить схему лечения БПГН (см. выше).

При неосложненном течении острого гломерулонефрита в первые дни целесообразно полное исключение поваренной соли, ограничение жидкости, назначение аскорбиновой кислоты, кальция глюконата, при необходимости – коррекция электролитных расстройств. И только при затянувшемся течении, стойкой АГ необходимо назначение ГКС, гипотензивных препаратов, диуретиков. В первые дни заболевания оправдано назначение антибиотиков. К сожалению, больные редко обращаются к врачу в первый день, а спустя неделю или две назначение антибиотиков теряет смысл.

Авторские рекомендации. Все вышесказанное – серьезные общепринятые положения, переходящие из одной монографии в другую. Но, что греха таить, все они ориентированы на высококвалифицированную специализированную нефрологическую клинику. Но таких немного, подавляющее число врачей работают в неспециализированных лечебных учреждениях. Естественно, что данное положение побуждало многих нефрологов искать приемлемую форму алгоритма ведения больных с ГН для практического врача. Подобных предложений более чем достаточно. Но все они в силу их неизбежной искусственности открыты для критики. Мы предложим свой облегченный вариант схемы лечения ГН.

Настоящая часть материала для тех, кто сегодня наедине с больным, а нефрологический центр – «за тридевять земель». (В любом другом случае – необходимо немедленно направить больного в специализированное отделение на консультацию и лечение!) Мы принимаем условие: невозможность биопсии.

Итак, врач, впервые столкнувшийся с нефрологическим больным, может диагностировать один из следующих вариантов нефрологического заболевания (предлагаемая схема очень напоминает уточнения к схеме ВОЗ, но, как нам кажется, она проще):

– впервые выявленный (острый по принятой схеме) нефритический синдром;

– впервые выявленный нефротический синдром;

– быстро прогрессирующий нефритический синдром;

– рецидивирующий нефритический синдром;

– рецидивирующий нефротический синдром.

За перечисленными синдромами может стоять ряд заболеваний.

Острый нефритический синдром. Возможен ОГН, а также все названные выше формы ГН. Вполне возможно, что за подобным нефритическим синдромом скрываются системные заболевания, также манифестирующиеся нефропатией. Поскольку в большинстве случаев впервые выявленного нефритического синдрома быстрого снижения функции почек, как правило, не бывает, с активной терапией (тем более, патогенетической) можно не спешить. Симптоматическая терапия вполне уместна.

Впервые выявленный НС – состояние гораздо более тревожное. Если исключить ЛН, диагностировать который без биопсии чрезвычайно сложно, за таким синдромом могут скрываться все названные формы ГН, включая БПГН. Тактика – активная непродолжительная патогенетическая терапия, поддержанная симптоматической.

Быстро прогрессирующий нефритический синдром. Критерий «тяжести» – снижение функции почек – регистрируется не ранее чем через нескольких недель. Тактически правильно, не тратя времени на установление точного диагноза, начинать пульс-терапию (см.).

Рецидивирующие нефритический и нефротический синдромы наиболее вероятно могут быть вызваны любой формой ХГН. Нужно помнить, что для МзПГН более характерен нефритический, а для МН и МзКГН – оба названных синдрома. Если нет быстрого снижения функции почек, то начинать активное лечение уже в приемном покое необязательно. Можно понаблюдать за больным, выяснить его «прошлое», провести максимально возможное обследование. Чтобы больной не чувствовал себя «обездоленным», следует назначить симптоматическую терапию.

Описанные ситуации вполне реальны, и врач (не нефролог) может с ними сталкиваться. Мы дали рекомендации, но только для первых шагов. Мы слишком серьезно воспринимаем нефрологические заболевания, чтобы позволить себе оправдывать столь упрощенный подход. Больного необходимо направить

в специализированное нефрологическое отделение (или амбулаторный нефрологический центр). Тем более время не терпит при сниженной функции почек.

Далее – еще несколько конкретных рекомендаций.

П е р в а я . Если в наличии ГН 100% уверенности нет, то лечение ГКС и цитостатиками необходимо отложить. При наличии НС лучше всего провести полную антикоагулянтную терапию с четким контролем за свертываемостью крови. Схема – 20 000 ЕД гепарина в сутки в две инъекции. По окончании курса гепаринотерапии (обычно она продолжается не более 5 нед) перейти к продолжительному приему антиагрегантов (курантил). Если в течение 5–6 дней после начала курса отеки не уменьшаются, то стоит добавить диуретики. При отсутствии достаточного эффекта можно прибегнуть к плазмаферезу. АГ требует адекватной гипотензивной терапии, с учетом уже назначенных диуретиков.

В т о р а я . Условие то же, но снижена функция почек. Если имеет место терминальная ПН – см. подраздел, посвященный лечению уремии. На начальных этапах декомпенсации возможен эффект улучшения функции почек при назначении иАПФ в дозе по 0,005 г 2 раза в сутки *per os*. Можно достигнуть улучшения экскреторной функции почек, увеличения плазмотока, вазодилатации, нормализации МОК, обмена калия.

Т р е т ь я . При уверенности в диагнозе ГН наличие НС – достаточное основание для назначения ГКС терапии, лучше «пульсом». Если функция почек снижена, то вероятно наличие нефросклероза. В таких случаях надежнее использовать цитостатики, также «пульсом». Выраженность АГ – повод задуматься над механизмом последней. В зависимости от преобладания ренинного или натриевого прессорного влияния выбирают терапию либо ингибиторами АПФ, либо натрийуретиками.

При всех обстоятельствах показана терапия статинами курсами до 3–6 мес. (10 мг/24 час). Названное лечение заметно восстанавливает эндотелиальную дисфункцию, а также предупреждает формирование гломерулосклероза [81].

При скудном мочевом синдроме и АГ оправданы уже упомянутые ингибиторы АПФ, антиагреганты.

Ч е т в е р т а я . Если предшествующее обследование больного дало в руки установленный диагноз IgA-нефропатии с обнаруженными АГ против вирусных антигенов, то можно попытаться провести кратковременный курс лечения реофероном.

П я т а я . Представляется перспективным применение при любой форме ГН препаратов из группы ПГ. Как указывалось выше, целесообразно использование трехнедельной инфузии ПГЕ₁ (апростадила).

Ш е с т а я . Если после назначения разных препаратов очевидного эффекта нет, то можно отпустить больного на 2–3 нед. У трети пациентов симптомы заболевания начнут постепенно угасать, т.к. у какой-то части больных ремиссия наступает самопроизвольно, несмотря на лечение или его отсутствие.

С е д ь м а я . При назначении ГКС и цитостатиков следует отдавать предпочтение методу пульс-терапии и избегать по возможности длительной многомесячной терапии указанными препаратами.

Применяемые пролонгированные схемы традиционной патогенетической терапии не влияют на длительность выживаемости больных гломерулонефритами, возможно лишь определенное улучшение качества жизни.

6.1.2. ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

В группе невоспалительных гломерулопатий мы разберем два заболевания – мембранозную нефропатию (которую еще совсем недавно относили к группе гломерулонефритов) и липоидный нефроз.

6.1.2.1. МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ

Мембранозная нефропатия (МН) – невоспалительная нефропатия (по В.В.Серову), характеризующаяся диффузным утолщением стенок капилляров клубочков, связанным с диффузным субэпителиальным отложением иммунных комплексов, расщеплением и удвоением ГБМ. Клеточной пролиферации нет или она минимальна.

Эпидемиология. Частота МН среди всех морфологических типов нефрита составляет, по данным различных авторов, 3–15%. Развивается в любом возрасте, чаще у взрослых (особенно в возрасте 30–50 лет), чем у детей. У мужчин бывает чаще, чем у женщин, и протекает тяжелее. У взрослых МН – самая частая причина НС (20–40% случаев), у детей с НС наблюдается менее чем в 1% случаев.

Вместо **этиологии** назовем те заболевания, связь с которыми имеет место чаще всего. Это опухоли (особенно легких, почек), инфицирование вирусами гепатита, малярия, шистосомоз, филяриоз, сифилис, эхинококкоз, лимфомы, хронический лимфолейкоз, лекарственные средства (D-пеницилламин, препараты золота, каптоприл, НПВП), туберкулез. Нужно указать на частую связь с различными системными и другими заболеваниями – СКВ, аутоиммунным тиреоидитом, синдромом Шегрена, СД, псориазом и др.

Патогенез. МН – поражение клубочкового капилляра, характеризующееся присутствием типичных субэпителиальных электронно-плотных депозитов. Возможно развитие неспецифических воспалительных реакций. Мононуклеарной инфильтрации приписывают роль индукторов нарушения ряда функций [Schreiner G. et al., 1978]. МН возникает в 1–2% трансплантированных почек.

При МН рано падает скорость клубочковой фильтрации на фоне растущей протеинурии и усиленной продукции вазодилататорных ПГ и тромбосана клетками, индуцированными образующимися ИК. Комплексзависимый механизм повреждения тормозит синтез (или активность) эндогенных вазоактивных субстанций, ответственных за клубочковую гемодинамику [Cybulsky A. et al., 1987].

Формирующиеся на базальной мембране «шипы» состоят преимущественно из ламинина и коллагена IV типа. Этот процесс усиливает деградиацию вещества клубочковой базальной мембраны, способствует ее повреждению [Striker L. et al., 1984]. Инкорпорация иммунных комплексов сопровождается не только новообразованием вещества базаль-

ной мембраны, но и ее склероз. В процессе коллагенизации одну из главных ролей играет прогрессивно ухудшающаяся гемодинамика.

Клинические проявления характеризуются тяжелой (массивной) протеинурией, часто (до 80%) ассоциированной с полным НС. У небольшого числа больных сохраняется асимптоматическая протеинурия. Редко имеет место сопутствующая микрогематурия. В случае тяжелого НС могут наблюдаться анорексия, выраженное недомогание, отеки и даже анасарка. Асцит, перикардальный и плевральный выпоты редки, чаще бывают у детей. Большая тяжесть НС характерна для взрослых. У таких больных обычна дислипидемия с типичным повышением общего холестерина, Апо-В, триглицеридов, реже – липопротеидов-А, ростом ЛПНП. Эти изменения ассоциируются с явной тенденцией к атерогенезу и сердечно-сосудистым осложнениям.

По нашим данным (30 больных), НС встречался у 61% больных, гипертензия – у 15,3%. Средний возраст больных – 31,7 лет (16–63 года), 10-летняя выживаемость – 78%.

Диагностика. Особенностью диагностики МН можно считать необходимость исключить заболевания, стоящие за нефропатией. Такие вторичные формы МН встречаются более чем в трети случаев.

Данные лабораторных исследований [см. 40]. Выявляется протеинурия разной степени выраженности, обычно селективная. Высокая протеинурия в течение длительного времени – плохой прогностический признак. У 82% больных протеинурия в разовых порциях мочи выше 1 г/л. СПБ у 86% больных выше 3 г. Мочевой осадок обычно скудный, только у 18% количество эритроцитов превышает 10 в поле зрения. При подсчете суточной потери эритроцитов у 61% больных выявляется 5–10 млн клеток.

Лейкоцитурия незначительная. В моче выявляются гиалиновые и зернистые цилиндры, при этом их потеря больше 100 тыс. в сутки.

Наличие НС у большинства больных подтверждается и соответствующими биохимическими изменениями: снижением общего белка сыворотки, альбумино-глобулинового коэффициента (у 79%), повышением холестерина (у 70%) и увеличением СОЭ (у $\frac{3}{4}$ больных).

Функциональные нарушения почек развиваются постепенно, обычно после 5–7 лет болезни. Содержание комплемента в сыворотке крови обычно в пределах нормы.

Морфологические изменения. Типично диффузное утолщение стенок капилляров клубочков. Просветы капилляров обычно расширены. Уже на ранних стадиях заболевания возможны спайки между петлями и петель с капсулой. В поздних стадиях обычен склероз капилляров.

Морфогенез МН включает 5 стадий. I стадия характеризуется практически нормальной гистологической картиной. Однако под электронным микроскопом видны немногочисленные мелкие субэпителиальные депозиты, рассеянные вдоль базальной мембраны – «шипы». Во II стадии происходит дальнейшее накопление депозитов. Капиллярная стенка неравномерна и утолщена. Отмечаются осмиофильные депозиты в большом количестве и на большин-

стве петель. «Шипы» обнаруживаются практически в каждой петле, имеется очаговое утолщение базальных мембран. III стадия: инкорпорация депозитов. Капиллярная стенка неравномерно утолщена. Большие депозиты погружены в глубь базальной мембраны. IV стадия: исчезновение депозитов. Базальная мембрана сохраняет неравномерность и утолщенность. Депозиты могут либо полностью отсутствовать, либо выявляться в виде отдельных отложений. При ЭМ внутри утолщенной мембраны видны пустоты, т.е. округлые полости в виде вакуолей без матрикса. V стадия: репарация. Базальная мембрана может выглядеть нормальной, на полутонких срезах видны отдельные её утолщения.

И м м у н о ф л ю о р е с ц е н т н о е и з л у ч е н и е выявляет отложение в капиллярах клубочков IgG, IgA, IgM и C3, а также фибрина. Расположение иммуноглобулинов обычно гранулярное, хотя встречаются варианты линейного отложения. Считается, что на долю мембранозных изменений приходится до 30% всех случаев НС у взрослых и около 10% у детей.

Лечение. Больные без НС с нормальной функцией почек, по единодушному мнению, не нуждаются в иммунодепрессивной терапии, так как риск развития ПН у них минимален и они не подвержены опасным проявлениям НС. Эти больные должны находиться под регулярным наблюдением для своевременного выявления повышения уровня АД, протеинурии, креатинина. При протеинурии более 1,5–2,0 г/сут показаны иАПФ как для снижения протеинурии, так и для замедления прогрессирования болезни, а при повышенном уровне холестерина – гиполипидемические препараты.

Больным с НС и сохранной функцией почек рекомендуется адекватная симптоматическая терапия: диуретики, иАПФ – для снижения протеинурии и замедления прогрессирования, при необходимости – другие гипотензивные, гиполипидемические препараты, антикоагулянты для предупреждения тромботических осложнений (о последнем положении мнения не столь однозначны).

Стероидная терапия утратила свое значение как основной метод лечения взрослых, страдающих МН. В последнее время пациентам с неблагоприятными прогностическими признаками или с ухудшающейся функцией почек рекомендуют назначать хлорамбуцил (0,15–0,2 мг/кг), чередуя его со стероидной пульс-терапией (1 г метилпреднизолона) в течение трех дней.

В лечении МН используется циклоспорин-А (см. выше). Кратковременный прогноз хороший, однако длительное его применение сопряжено с повышенным риском развития интерстициального фиброза, почечной недостаточности и других побочных эффектов. Применение этого препарата остается альтернативным методом лечения МН.

6.1.2.2. ЛИПОИДНЫЙ НЕФРОЗ

Липоидный нефроз (ЛНз) – генетически обусловленное диффузное поражение подоцитов (эпителиальной выстилки клубочковых капилляров). Липоидный нефроз – самостоятельная нозологическая единица, принципиально отличающаяся от гломерулонефрита, характеризующаяся неиммунным преимуществен-

но диффузным поражением подоцитарного аппарата почечного клубочка, клинически проявляющимся обратимым НС.

Этиология. Наблюдается генетически детерминированный дефект подоцитов, который при неустановленных обстоятельствах может проявиться в виде самостоятельных патологических изменений. Это представление поддерживается частой ассоциацией липоидного нефроза с HLA-B12Ag [Thomson P. et al., 1976].

Эпидемиология. ЛНз является причиной 70–80% всех случаев НС у детей и 10–20% у взрослых. Средний возраст взрослых больных – 42,7 года. У взрослых частота заболеваемости у мужчин и женщин одинакова. Дети заболевают с частотой 12–30 случаев на 1 млн населения, взрослые и пожилые – 1,8–2,7 [Allen M. et al., 1987].

Патогенез. Возможен генетический дефект самих подоцитов. Однако суть повышения проницаемости не выяснена. Согласно одной из гипотез патогенеза основное значение имеет фактор, повышающий клубочковую сосудистую проницаемость, продуцируемый Т-лимфоцитами. В дальнейшем было описано несколько лимфокинов, усиливающих сосудистую проницаемость, содержание которых повышено у больных с минимальными изменениями клубочков. Установлено, что такими свойствами обладают ИЛ-2 и ИЛ-4. В эксперименте показано, что введение рекомбинантного ИЛ-2 крысам приводит к уменьшению анионного слоя ГБМ и исчезновению ножек подоцитов. Обсуждается возможная роль ФНО, плазменной протеазы 100 Kf [Cheung P. et al., 1996] и др. Нужно иметь в виду вторичные неспецифические дистрофические изменения подоцитов при самых различных заболеваниях (от гломерулонефрита до артериальной гипертензии).

Клиническая картина. Часто заболевание развивается после инфекции верхних дыхательных путей, аллергических реакций (пищевая аллергия, укусы насекомых, лекарства, вакцинация) и нередко сочетается с атоническими болезнями, аллергическими расстройствами (астма, экзема, непереносимость молока, поллинозы). Иногда предшествуют и другие инфекции. Роль стрептококка не доказана, титры антистрептококковых АТ иногда более низкие, чем у здоровых лиц. Описаны отдельные случаи связи с неопластическими заболеваниями (лимфомами, раком кишечника, легких и др.), но более редкие, чем при МН. Известны семейные случаи, чаще у sibлингов, что говорит о возможности генетической предрасположенности.

У большинства больных отмечается НС – с выраженными отеками, анасаркой, массивной протеинурией, резкой гипоальбуминемией, гиповолемией, очень выраженной липидемией; у детей часто развивается асцит, иногда сопровождающийся болью в животе. При резкой гиповолемии возможно развитие нефротического криза с болями в животе и кожной эритемой и сердечно-сосудистого шока с циркуляторной недостаточностью, холодными конечностями.

Однако такой изолированный НС (в его «чистом» виде) наблюдается не всегда: у 20–25% больных выявляют умеренную эритроцитурию, у 10% детей и 30–35% взрослых – диастолическую гипертонию. В редких случаях развивается задержка азотистых шлаков или даже ОПН, в основе которой могут быть тяжелая гиповолемия, внутринефронная закупорка белковыми преципитатами, выраженные спайки подоцитов с закрытием щелей в базальной мембране, тяжелый отек интерстиция, гиперкоагуляция.

Именно при этой форме наиболее эффективна ГКС терапия, приводящая нередко за 1 нед к исчезновению отеков. В дальнейшем болезнь может принимать рецидивирующее течение с развитием стероидной зависимости, однако ХПН развивается редко.

Среди осложнений наиболее тяжелые – гиповолемический шок, нефротические кризы, тромбозы, тяжелые инфекции. В прошлом – до применения антибиотиков и ГКС – эти осложнения приводили к смерти в первые 5 лет болезни более 60% детей. Прогноз достаточно благоприятный, несмотря на возможность рецидивов и осложнений: 5-летняя выживаемость составляет 95% и выше.

Диагностика. Лабораторные исследования. У всех больных обнаруживается высокая (более 3 г/сут.) протеинурия, обычно селективная. Характерна крайняя вариабельность протеинурии: резкое увеличение при перегрузках, простудах и быстрое, часто спонтанное снижение. Гематурия диагностируется чаще у взрослых (у 40–50%), реже у детей (у 10–15%). Наличие стойкой гематурии заставляет усомниться в правильности диагноза.

Лейкоцит- и цилиндрурия также выявляются редко. Характерна лабораторная симптоматика НС – гипоальбуминемия и гиперлипидемия.

СОЭ резко повышена. Во время обострений уровень IgG обычно снижен, может быть повышен уровень IgE или IgM, фибриногена. Уровень С3-комплемента всегда в норме, а иногда даже повышен.

Морфологические изменения. Клубочковые изменения сводятся к диффузным глобальным изменениям подоцитов, видимым лишь в электронный микроскоп. Данные изменения описываются как деструкция, набухание, распластывание малых отростков подоцитов на наружной стороне гломерулярной базальной мембраны. В цитоплазме подоцитов видны микроворсины, капли реабсорбированного белка. Отмечается некоторое истончение базальной мембраны.

Таким образом, при ЭМ выявляется деструкция малых отростков подоцитов и небольшое число депозитов в мезангии. При иммуногистологическом исследовании – негативные IgM/IgG и гранулярные депозиты IgG/C3 или IgA.

Лечение. Диета должна предусматривать адекватное пополнение теряемого с мочой белка и ограничение поваренной соли при наличии отеков.

Поскольку наиболее типичный вариант течения ЛНз – доброкачественный со спонтанным выздоровлением, то и вопросы лечения касаются, в основном, осложнений, или необычного течения.

В таком случае, т.е. при необычном течении, используют препараты, детально описанные в разделах, посвященных ГН. Это позволит в настоящем разделе только назвать эти средства.

Итак, если ЛН принимает затяжное течение, то следует начать терапию гепарином. Схема применения – обычная. В случае недостаточного эффекта или его отсутствия препаратами выбора являются ГКС. Схема применения преднизолона та же, что и при ГН.

Возможны стероидорезистентные формы ЛН. В таких случаях вынужденно используют цитостатические средства, в частности – мустарген.

6.2. ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Сборная группа острых и хронических воспалительных тубулоинтерстициальных заболеваний почек (ТИВЗП), характеризующихся вовлечением в патологический процесс всех структур нефрона.

Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек (МКБ 10): N10 Острый ТИН: инфекционный (пиелонефрит); N11 Хронический ТИН: инфекционный (пиелонефрит); N13 Обструктивная и рефлюкс-уропатия; N14 Тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами; N16 Тубулоинтерстициальные поражения почек при других болезнях.

Тубулоинтерстициальные болезни встречаются гораздо чаще, чем гломерулярные, – 4,6% против 0,46% (по данным вскрытий). Частота варьирует в различных регионах и социальных средах. Аутопсия: 1,9% (1,7% – острый ТИН, 0,2% – хронический ТИН). Регистр США: 7,5%.

Предлагаемая структура ТИВЗП.:

I. Острый ТИН. А. Диффузный (лекарственный, инфекционный (апостематозный нефрит, пиелонефрит); Б. Очаговый (рефлюкс-нефропатия, ишемический).

II. Хронический ТИН, А. диффузный (токсический, иммунный (в том числе вторичный); Б. Очаговый (пиелонефрит).

III. Тубулоинтерстициальный компонент первичных гломерулярных, сосудистых заболеваний почек.

6.2.1. ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Это мультифакторное (но не бактериальное) диффузное заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани, отличное от ГН и пиелонефрита. От ГН его отличает первичное поражение тубулоинтерстициальной ткани с вторичным вовлечением в процесс клубочков. От пиелонефрита – диффузный характер процесса и абактериальная природа. Рассматривается две формы – острая (ОТИН) и хроническая (ХТИН), это разные заболевания.

Проблема острых лекарственных поражений почек выходит за рамки ОТИН'а. К последним относят острый канальцевый некроз, функциональную (электролитно-гемодинамическую) почечную недостаточность, собственно острый интерстициальный нефрит, острый лекарственный ГН, некротизирующий ангиит сосудов почек, билатеральный кортикальный некроз, внутриканальцевую обструкцию (кристаллами уратов, сульфаниламидов), некроз почечных сосочков.

6.2.1.1. ОСТРЫЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

ОТИН – это, по сути, неолигурическая обратимая острая почечная недостаточность, чаще – аллергической природы.

Этиология. Наиболее частой причиной возникновения ОТИН является воздействие лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков, особенно пенициллина и его полусинтетических производных (ампициллин, метициллин), гентамицина; затем сульфаниламидов, НПВП (индометацин, бруфен, фенпрофен), барбитуратов, циметидина, каптоприла, рентгеноконтрастирующих веществ, а также сывороток и вакцин.

Патогенез. Основные патофизиологические механизмы лекарственной нефропатии можно свести к 5 вариантам.

1. Чрезмерный фармакологический эффект, приведший к нарушению функции почек, отравлению лекарством (например, при неумеренном использовании диуретика наступает гипотензия, ПН, возможен алкалоз, гипокалиемия).

2. Особенность нефрогормональных, вазоактивных и транспортных механизмов в почках (задержка воды и гипонатриемия могут возникнуть при использовании гипогликемических средств).

3. Иммунологические почечные повреждения (лекарственные васкулиты, типичные варианты ОТИН).

4. Прямое канальцевое повреждение и токсичность (при назначении аминогликозидов развиваются ОПН, потери K^+ и Mg^{2+}).

5. Понижение почечной перфузии.

Клинические проявления. Типично острое начало в первые дни (часы). Характерна триада: лихорадка, эозинофилия, нарушение функции почек. Имеет место мочевого синдром: гематурия, возможно появление эритроцитарных цилиндров, стерильная лейкоцитурия, умеренная протеинурия, эозинофилурия. Обычно при своевременной диагностике ОТИН и вовремя начатом лечении креатининемия – основной критерий тяжести болезни – нормализуется в срок до 1–2 нед. Полиурия, изостенурия, гипостенурия, скудный мочевого синдром могут держаться дольше. Возможны и системные проявления ОТИН. Так, при «аминогликозидной» этиологии ОТИН нередко сочетается с поражением внутреннего уха с потерей слуха. Почечная недостаточность нарастает относительно медленными темпами, как правило, обратима после отмены препарата. Возможны невыраженные люмбалгии. ОТИН – чаще благоприятно текущее заболевание.

Морфологические изменения. Характерны отек интерстиция, более выраженный в мозговом слое, очаговая инфильтрация моно- и полинуклеарами, плазмоклеточная инфильтрация. Возможно выявление иммуноглобулинов в стенке канальцев; в клубочках их, как правило, не находят. Существует вариант заболевания – острый канальцевый некроз.

Диагностика. Обязательна совокупность признаков.

Основные критерии:

– развитие ПН, чаще всего в связи с назначением лекарственных препаратов; внезапное развитие ПН после приема, во время приема, в первые 2–3 дня приема лекарственных препаратов;

– возникновение ОПН на фоне предшествующего заболевания (последние являются поводом для приема лекарств);

– рост уровня креатинина при полиурии, наличие отчетливого мочевого синдрома, т. е. протеинурии и гематурии;

– отсутствие обычных причин ОПН: не было отравлений, не было сепсиса, аборта и др.;

– практически всегда отсутствует гиперкалиемия;

– морфологические признаки (первый из них – отсутствие некронефроза). «Банальная» ОПН морфологически характеризуется развитием некротических изменений и в клубочках, и в канальцах. При ОТИН некротических изменений в клубочках не бывает, а канальцы такие изменения претерпевают, возможен и очаговый некроз. Характерны отек и гранулематозная инфильтрация интерстиция.

Лечение. 80% больных ОТИН не нуждаются в специальной терапии. Первое правило – отменить все предшествующее лечение. При полиурии, когда больной за сутки выделяет 2–4 л мочи, могут развиваться электролитные нарушения. И тяжесть состояния больного практически определяется не креатининемией (уремическая интоксикация, по сути дела, не успевает развиваться), а тяжелой дисэлектролитемией. Жесточайшая мышечная слабость, явления СН обусловлены электролитными расстройствами, в первую очередь – гипокалиемией. Наряду с нею развивается гипонатриемия. Эти нарушения нужно своевременно корригировать. Если заболевание протекает тяжело и приходится бороться с самой ПН, то целесообразно применение десенсибилизирующей терапии, начиная от «малой» (антигистаминные средства) и заканчивая ГКС.

При обструктивной уропатии, вызванной закупоркой канальцев мочевой кислотой, оптимальной терапевтической мерой является применение аллопуринола, ингибитора окиси ксантина. Дополнительные меры – обильное поступление жидкости и ощелачивание мочи натрия гидрокарбонатом. Если, несмотря на все эти меры, развивается прогрессирующая почечная недостаточность, то, как правило, эффективным для выведения мочевой кислоты оказывается гемодиализ. В большинстве случаев благодаря последнему диурез в течение нескольких дней восстановится.

6.2.1.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

ХТИН – мультифакторное абактериальное диффузное воспалительное и/или метаболическое заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстициальной ткани.

Этиология. Понятие этиологии в данном случае условно, известные формы (аналгетическую, свинцовую, подагрическую и некоторые другие нефропатии) описывают как самостоятельные заболевания. По-видимому, любой препарат (ксенобиотик) может быть потенциальным этиологическим фактором.

Патогенез. В основе развития лекарственной нефропатии лежит повышенная чувствительность к определенным лекарственным препаратам (предопределенность, «фактор риска»), развивающаяся на фоне врожденных (аномалии) или приобретенных (травмы, заболевания почек) нарушений, приводящих к расстройству гемодинамики в почке. Сенсибилизация характеризуется повышенной выработкой IgE, выбросом медиаторов

анафилаксии. В процесс вовлекается система ПГ, что еще в большей степени нарушает уже измененную микроциркуляцию с развитием отека и повреждением интерстиция. Лишь в единичных случаях прием распространенных лекарственных препаратов вызывает непосредственно токсический эффект с развитием поражения почек без аллергического компонента.

Фактором, предопределяющим уязвимость почек, может быть врожденный дефект почечной ткани, проявляющийся явной или скрытой наследственной нефропатией. В ее основе лежат различные генетические дефекты, что определяет большую вариабельность клинико-морфологических проявлений. К наследственным нефропатиям относятся некоторые почечные дисплазии, составляющие около 20% от их числа.

Морфологические изменения. Крайнее выражение лекарственной нефропатии – некроз папиллярной зоны или мозгового слоя. Исходом воспалительных и дистрофических поражений мозгового слоя чаще всего бывает выраженный склероз этих зон. Корковое вещество, связанное с сохранными сосочками, не изменено. Канальцы облитерируются, теряют связь с чашкой, в результате весь нефрон атрофируется, канальцы сморщиваются, возникает интерстициальный фиброз, клубочки ишемически сморщиваются. Если подвергшиеся некрозу сосочки отделены, то полость может эпителизироваться, а некоторые канальцы получают выход в чашку. В этих случаях клубочки и канальцы сохраняют функцию и часто гипертрофируются.

Клинические проявления. Наиболее поражаемый возраст – 3–4-е десятилетия жизни. Длительное время возможно латентное течение, могут быть нерезко выраженные астено-вегетативные нарушения, мочевого синдром. Нефротический и гипертензионный синдромы редки. Возможно раннее снижение концентрирующей функции почек. Выявляется измененная чувствительность к различным лекарственным препаратам. Небольшая частота ПН делает это заболевание редко диагностируемым.

Учитывая многообразие форм ХТИН, можно говорить о некоторых специфических чертах клиники этих форм.

Так при *аналгетической* нефропатии описываются, наряду с клиническими, определенные социальные характеристики. Это лица старшего возраста (средний возраст 60 ± 10 лет), преимущественно женщины, злоупотребляющие курением, чаще страдают болями самой различной локализации. Клинически достаточно часто выявляются различные сопутствующие заболевания: ИБС, нарушения ритма сердца, язвенная болезнь, анемия, гиперлиппротеинемия. По сравнению с другими формами ХТИН *аналгетическая* нефропатия протекает тяжелее. Часты жалобы на головную боль и обильный прием анальгетиков. Для таких больных характерно злоупотребление и другими, кроме анальгетиков, лекарствами. Часты психические расстройства. Папиллярный некроз имеет место более чем у 50% больных *аналгетической* нефропатией. Частота пиурии, обычно стерильной – более 60%, АГ – 50%, злокачественная АГ редка, протеинурия также редка. Чаще, чем в 50% случаев развивается анемия, быстрее прогрессирует атеросклероз.

При так называемом «*фуросемидном*» ХТИН имеют место более выраженные, чем при других формах ХТИН, электролитные расстройства и большая вероятность тубулярного ацидоза [73].

Кадмиевые нефропатии могут быть связаны с промышленными загрязнениями, впервые описаны в Японии, проявляются, главным образом, проксимальной ка-

нальцевой дистрофией, клинически напоминают картину гиперпродукции паратгормона: мочевые камни, остеопорозы, остеомалации, ложные переломы, в крови рост активности ЩФ. Хроническая кадмиевая нефропатия может иметь исход в ПН. В тяжелых случаях кадмиевой интоксикации развиваются гастрит, энтерит, анемия, эмфизема легких и легочная гипертензия.

Сандиммуновая нефропатия [25]. Циклоспорин А (ЦсА, сандиммун) обладает выраженной нефротоксичностью, развивающейся как в пересаженной почке, так и в собственных почках реципиента при пересадке сердца, печени и т.д. При применении высоких доз сандиммуна (10–15 мг/кг) после трансплантации сердца или печени сандиммуновая нефропатия приводит к терминальной уремии на 7–8-м году пересадки у каждого 10-го реципиента; значительно реже наблюдается развитие сандиммуновой нефропатии при применении низких доз препарата – 5 мг/кг. К механизмам хронической нефротоксичности сандиммуна относятся сужение афферентной артериолы, индукция NO-зависимого апоптоза клеток тубулярного эпителия и интерстициального фиброза, стимуляция синтеза трансформирующего фактора роста и прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов почек и рецепторы тромбоцитов.

Свинцовая нефропатия долгое время протекает скрыто. У 90% экскреция свинца с мочой почти вдвое превышает нормальную. У половины из них скорость клубочковой фильтрации снижена (меньше 90 мл/мин). Есть данные, подтверждающие иммунную природу свинцовой нефропатии. Из лиц, имевших свинцовую нефропатию и АГ, у половины почечная недостаточность развилась в сроки до 1 года, в контрольной группе (без АГ) такого быстрого прогрессирования не наблюдалось.

ХТИН правомочен *при подагре*, поскольку гиперурикемия обладает несомненной нефротоксичностью. Это доказывается обратимостью процесса при успешной терапии подагры аллопуринолом и при прекращении лечения – развитием почечной недостаточности. Аналогичная клиническая картина может иметь место также в связи с подагрой, но непосредственно вследствие пиелонефрита, уретеральной и внутриканальцевой обструкции.

Диагностика. ХТИН как самостоятельная лекарственная болезнь должна отвечать следующим клинико-лабораторным и морфологическим критериям: наличие врожденной дисплазии почечной ткани или (редко) приобретенные повреждения последней (травмы, возможно заболевания); повышенная (врожденная и приобретенная) чувствительность к лекарственным препаратам, определяющая аллергические реакции немедленного или замедленного типа; значительное повышение содержания IgE; клинико-лабораторные и морфологические признаки диффузного неструктивного тубулоинтерстициального воспаления.

Обозначим некоторые типичные проявления [25]: сочетание стойкой асептической лейкоцитурии с эпизодами почечной колики, сопровождаемой макрогематурией, при отсутствии нефролитиаза; полиурия, уменьшение размеров почек, анемия, не соответствующая тяжести ХПН. При УЗД почек даже в стадиях далеко зашедшей почечной недостаточности может быть выявлена типичная картина гирлянд кальцифицированных сосочков вокруг почечного синуса. Изменения сосочков варьируют от отека до дефектов различной степени выраженности. Некротизированные сосочки могут остаться на месте и кальцифициро-

ваться или оторваться в паренхиме почки, проявляясь рентгенологически как дефекты наполнения. При КТ выявляется уменьшение размеров обеих почек в сочетании с неровными контурами или кальцификацией сосочков. КТ – наиболее адекватный метод диагностического исследования, поскольку позволяет определить наиболее патогномичный признак заболевания – кальцификацию почечных сосочков.

Биопсия почки малоинформативна и показана лишь при наличии признаков поражения клубочков или сосудов.

Для лекарственных ХТИН характерны внепочечные изменения. Естественно, что для различных форм лекарственной болезни они различны. Наиболее типичны поражения ЖКТ (рецидивирующий стоматит, пептическая язва желудка); гематологический синдром (железодефицитная, гемолитическая и макроцитарная анемии, спленомегалия). Возможны нервно-психические расстройства, отмечающиеся у 80–90% больных и проявляющиеся головной болью, мигренью, личностными отклонениями, психозами. При этом часто отмечаются злоупотребление слабительными, психотропными препаратами, алкоголем, курением; пигментация кожных покровов больных (бледно-желтый цвет) вследствие наличия в коже вещества, близкого к липофусцину, которая может усиливаться при уремии и развитии сольтертяющего состояния; преждевременное старение.

Лечение. Прежде всего, надо устранить причину заболевания. Если речь идет о злоупотреблении лекарствами, то надо прекратить их прием. В остальных случаях лечение симптоматическое. К сожалению, методов патогенетического лечения пока нет. Во всех ситуациях с наличием факторов риска лекарственного поражения почек следует запретить прием анальгетических смесей. Больным, у которых ранее развивалась ОПН после приема анальгетиков или НПВП, эти препараты назначать не следует. В случае возникшей крайней необходимости назначения анальгетического средства препаратом выбора может считаться парацетамол, обладающий наименьшей нефротоксичностью.

Помня о том, что длительный прием мочегонных может вызвать изменения в почечной ткани, не стоит прибегать к их длительному назначению.

Для профилактики нефротоксичности сандиммуна рекомендуют малые и средние дозы препарата с обязательным мониторингом его концентрации в крови. Эффективны и антагонисты кальция. Они корректируют «сандиммуновую» гипертензию и почечную вазоконстрикцию, оказывают положительное влияние на функцию Т-лимфоцитов и фармакодинамику сандиммуна. Применение верапамила, дилтиазема, амлодипина позволяет снизить суточную дозу сандиммуна.

6.2.1.3. ИШЕМИЧЕСКИЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

В МКБ такого заболевания нет, но мы посчитали возможным включить его в настоящую монографию, потому что сосудистые катастрофы типа тромбо-

зов, тромбозомболий (при инфекционном эндокардите) почек сопровождаются очаговым неспецифическим воспалением.

Как и в большинстве случаев нефропатий, эта форма нефрита имеет прежде всего морфологическую характеристику. Последняя в большей мере зависит от времени (стадии) окклюзионного процесса. На ранних стадиях наблюдается колликвационный некроз, затем некротические изменения в клубочках и канальцах. Площадь поражения зависит от калибра поврежденного сосуда. Уже через 24 часа после катастрофы в зоне инфаркта накапливаются полиморфноядерные лейкоциты. Показательно, что на фоне развивающейся воспалительной реакции уже на 7-й день появляется коллагенизация вначале отдельных клеток, а затем и целых структур.

Клиническая картина. Необходимо дифференцировать клинику сосудистой катастрофы (см. раздел «Болезни ССС»). Применительно к почкам можно указать на боли в пояснице, олиго- и даже анурию. К этой же группе симптомов относят гематурию, острую АГ. При лабораторном исследовании можно увидеть лейкоцитоз, азотемию, рост лактатдегидрогеназы, сывороточных трансаминаз, ЩФ. В анализе мочи – эритроциты, белок, эпителиальные клетки и клеточный дебрис.

В развитии заболевания более отчетливо выявляются собственно почечные симптомы. Длительно сохраняется снижение концентрационной способности почек. Относительная плотность мочи может восстановиться (если восстановится) в течение 3–6 месяцев. Мочевой осадок также оскудевает. Возможное длительное сохранение протеинурии обусловлено усиленным синтезом и экскрецией тканевого белка (Тамм-Хорсфалл).

Диагностика тубулоинтерстициального воспаления изложена выше (см. «Диагностика ХТИН»). Применительно к ишемической форме ТИН необходимо верифицировать локальное нарушение кровообращения. Наиболее надежным диагностическим методом можно считать ультразвуковой. Можно обнаружить треугольную зону гипоперфузии, особенно хорошо видимую при использовании цифровой ангиографии.

Лечение. Проблема лечения неоднозначна. Речь может идти об ургентной помощи в острый период. Имеется в виду активная антикоагулянтная терапия, хирургическая тромбэктомия и/или транслюминальная (баллонная) ангиопластика, вплоть до эмболизации пораженной почки. Поскольку эта форма ТИН вторична по отношению к системному сосудистому патологическому процессу, вторичная профилактика последнего полностью вписывается в программу профилактики ишемической болезни сердца.

6.2.2. ПИЕЛОНЕФРИТЫ

Очень тяжелая тема. В последние годы мы кардинально изменили представление о пиелонефрите. В прежние, традиционные рамки это заболевание не укладывается. Детально с данным вопросом можно познакомиться в нашей монографии [61]. Здесь мы изложим авторское видение проблемы пиелонефрита.

6.2.2.1. ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Острый пиелонефрит – острое катаральное и/или гнойное (апостематозное) воспаление. Острый пиелонефрит чаще формируется у молодых женщин и проходит через 10–20 дней после короткого курса антибиотиков. У мужчин, детей и «иммуноскомпроментированных» лиц тяжесть и продолжительность пиелонефрита зависит в большей мере от общего преморбидного состояния пациента и адекватности лечения, чем от инфицирования.

Этиология. Ятрогения – инструментальное исследование мочевого тракта – важнейший фактор [Fukuoka H. et al., 1992]. Кандидоз верхних отделов мочевого тракта обычно возникает вследствие гематогенного распространения. В некоторых сообщениях, однако, описываются острые пиелонефриты грибковой этиологии и папиллярный некроз, при которых первичным очагом инфекции являлся, как полагают, мочевого пузырь. Предположительно данные осложнения развивались на фоне существовавшей определенное время бессимптомной кандидурии.

Клинические проявления. Общие симптомы: ознобы, лихорадка, обильное потоотделение, головная боль, различной выраженности миалгии, артралгии. При тяжелой интоксикации возможны тошнота, рвота.

Описанная картина отражает наличие острого инфекционного заболевания и может характеризоваться более определенными симптомами основного (подлежащего) воспалительного процесса. В анамнезе больных острым гематогенным пиелонефритом могут быть указания на перенесенные ангины, грипп, другие инфекции.

Как и при каждой острой инфекции, температурная кривая характеризуется быстрым подъемом, может быть постоянной или интермиттирующей. Ознобы повторяются, за ними следуют проливные поты, выраженная адинамия, возможна гипотензия.

При остром серозном пиелонефрите все названные симптомы могут быть не столь яркими, температура обычно на уровне субфебрильной, ознобов может не быть, хотя недомогание отчетливо.

«Почечные» симптомы: боли в поясничной области в той или иной форме присутствуют практически у каждого больного. Боли могут быть разными, от выраженных, типа колики, до ощущения постоянного давления, напряжения и стягивания в зоне, ограниченной треугольником – позвоночник, нижние ребра и условная линия на уровне самой нижней точки топографии ребра. Природа этих болей – «лоханочная». Восстановление уродинамики смягчает описанные неприятные ощущения. Обычны полиурия, поллакиурия, возможна никтурия. Не редкость такие признаки поражения мочевого пузыря, как частые (возможно ложные) позывы к мочеиспусканию.

Мочевой осадок. Обилие лейкоцитов, непостоянные эритроциты, цилиндрурия. Закономерно наличие бактерий в моче.

В случае катарального пиелонефрита общее состояние остается удовлетворительным, кожные покровы не изменены. Умеренная тахикардия, язык влажный, может быть слегка обложенным. Живот мягкий, безболезнен-

ный. Печень и селезенка не увеличены. Почки в такой ситуации обычно не увеличены, пальпация их безболезненна.

Пиелонефрит, вызванный протеем, протекает чаще тяжело, нередко осложняется полиорганной недостаточностью (печеночно-почечной) и бактериемическим (эндотоксическим) шоком.

Апостематозный нефрит неоднороден. J.Huang и соавт. (1992) рассматривают 3 типа такого нефрита: очаговый, диффузный и «мультиочаговый». Лучшим диагностическим методом является компьютерная томография. При гнойном пиелонефрите налицо признаки тяжелой интоксикации, тахикардия, возможно увеличение печени и селезенки. Пальпация почек всегда болезненна, размеры их увеличены. При пальпации брюшной полости в зоне расположения почек можно определить напряжение мышц. Сотрясение почек также болезненно.

Острый гнойный пиелонефрит имеет практическую значимость среди возможных причин декомпенсации СД. Тяжесть острого пиелонефрита зависит от типа, длительности течения и частоты декомпенсации диабета. Гнойный паранефрит и глубокие деструктивные формы пиелонефрита чаще возникают на основе ИЗСД [Довлатян А. А., 1993].

Урогенный острый пиелонефрит чаще сразу начинается гнойным воспалением. Такие больные жалуются на боли в проекции той или иной почки. Локализация болей может быть в проекции мочеточников, в этом случае больные будут жаловаться на боли в животе в правом или левом фланке. Отличительная черта таких болей – иррадиация вниз по ходу мочеточника, и почти всегда они сопровождаются дизурией.

Особая форма острого пиелонефрита – эмфизематозный пиелонефрит. Он характеризуется тяжелым гнойным поражением почечной паренхимы и периренальной ткани с образованием газа. Чаще всего эмфизематозный пиелонефрит возникает у больных СД – до 95% [Andersen J., 1992, Bonsoms N. et al., 1992], описан при ДВС-синдроме. Этиологический фактор – *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aerobacter* и *Proteus*, у отдельных больных находят *Candida* и *Cryptococcus neoformans*. Наиболее адекватна диагностика с помощью УЗИ и КТ. Лечение хирургическое. Неоперированные больные погибают в 100% случаев против 30% оперированных.

Возможно развитие острого пиелонефрита после различных операций на мочевых путях. Отличает их непредсказуемость микрофлоры, что может определять и тяжесть течения самого пиелонефрита.

Острый пиелонефрит у детей. Преобладают общие проявления интоксикации. Характерны высокая температура, тяжелое общее состояние, судороги, возможен коллапс. Часто острый пиелонефрит сопровождается недержанием мочи. Могут иметь место различные проявления поражения желудочно-кишечного тракта: упорные рвота, тошнота, боли в животе, поносы.

Диагностика. При постановке диагноза острого пиелонефрита большое значение придается лабораторным показателям. В частности, почти у

всех больных наблюдаются изменения состава периферической крови, что проявляется лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и умеренной нормохромной анемией. СОЭ повышена у всех больных. Выделяются положительные остро фазовые пробы.

Изменения мочи: наиболее типичны нарушения концентрационной способности почек. Относительная плотность мочи редко превышает 1,012–1,014. Реакция мочи, как правило, кислая, но некоторые виды бактерий могут нейтрализовать реакцию и даже вызвать ощелачивание мочи. Довольно закономерна протеинурия, однако суточная потеря белка редко превышает 1,0 г. При выраженной лейкоцитурии уровень белка в моче повышается более значительно.

Изменения осадка могут варьировать. В частности, лейкоцитурия, являющаяся наиболее серьезным подтверждением патологического процесса, может исчезать и возможно чередование пиурии с нормальными анализами мочи. Считается, что все может зависеть от закупорки мочеточника на больной стороне и поступления мочи из здоровой почки. Гематурия менее характерна, хотя некоторое увеличение количества эритроцитов наблюдается почти у всех больных. Макрогематурия типична для некроза почечных сосочков. В осадке мочи могут выявляться все варианты цилиндров.

Обязательным для больных острым пиелонефритом является бактериологическое исследование. Посевы мочи (с обязательным подсчетом числа микробных тел в 1 мл мочи) дают положительные высевы в 85% случаев, однако почти всегда это комменсалы, реже – грибы и вирусы. Серологические исследования выявляют наличие повышенного содержания АТ против тех или иных бактерий, иногда – против так называемого поливалентного антигена [Kunin С., 1974]. Однако параллелизм между микробиологическими и клиническими проявлениями не всегда удается выявить.

Ультразвуковое исследование является обязательным при подозрении на пиелонефрит. При этом выявляется изменение чашечно-лоханочной системы на стороне поражения, а при наличии абсцесса уточняют его локализацию и величину.

Рентгенологическое исследование крайне важно для установления диагноза. На обзорном снимке плохо контурируются мышцы на стороне поражения. При этом на месте расположения больной почки определяется диффузное затенение и наличие своеобразного «ореола» вокруг почки вследствие отека околопочечной клетчатки. Иногда удается уловить небольшой склероз клетчатки на стороне больной почки. При проведении экскреторной урографии выявляется снижение функции почки на этой же стороне. Важным симптом – снижение подвижности больной почки, что особенно хорошо устанавливается на снимке, сделанном во время вдоха больного.

Морфологические изменения. Паренхима почек в различной степени разрушена и инфильтрирована полинуклеарами. В корковом веществе могут быть мелкие и крупные абсцессы с разрушением клубочков и канальцев. Небольшим повреждениям подвергаются канальцы и в менее тяжело пораженных участках. В отечной интерстициальной ткани и просветах канальцев имеют-

ся полиморфноядерные лейкоциты. Клубочки резистентны к острым воспалительным изменениям и остаются нормальными даже в участках, где канальцы резко изменены. В редких случаях клубочки бывают инфильтрированы лейкоцитами. Такие изменения описываются как инвазивный гломерулит. Изменения захватывают почку неодинаково, широко распространенные воспалительные зоны могут соседствовать с участками нормального строения почки. В целом воспаление почечной ткани может быть серозным и гнойным, возможно развитие карбункула, абсцесса вплоть до формирования апостематозного нефрита.

Лечение острого пиелонефрита принципиально не отличается от схем лечения хронического пиелонефрита, поэтому все сложные вопросы, связанные с терапией острого пиелонефрита, будут рассмотрены ниже в разделе лечения хронического.

6.2.2.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Хронический пиелонефрит – инфекционное иммуноопосредованное восходящее неспецифическое очаговое воспаление преимущественно тубулоинтерстициальной ткани в сочетании с поражением мочевыводящих путей.

(В основе лежит генетически обусловленное нарушение местного иммунитета, приводящее к повышению чувствительности к определенным возбудителям, нарушение уродинамики и развитие воспаления, захватывающего все структуры почечной ткани и слизистой оболочки мочевыводящих путей.

Распространенность заболевания не уточнена из-за гипердиагностики. Чаще встречается у женщин. Вся группа хронических воспалительных тубулоинтерстициальных заболеваний составляет 0,2% (у Н.А.Мухина – 1,8% [25]).

Т.о. на долю хронического пиелонефрита остается совсем небольшое число случаев. Такое положение нам кажется близким к реальности).

Этиология. Бактериальная инфекция (*E. coli*, протей, стрепто- и стафилококки, клебсиелла и др). Необходимо учитывать способность адгезии возбудителя к слизистой оболочке мочевыводящего тракта.

Патогенез. Учитываются следующие условия развития пиелонефрита:

1) генетическая предрасположенность (выявление определенных антигенов системы HLA в зависимости от региона, в котором проводится исследование; у жителей С.-Петербурга выявлена связь с HLA A1, B7; A1, B17), изменение плотности рецепторного аппарата эпителия мочевыводящего тракта;

2) нарушение уродинамики почки (выявляется у всех больных хроническим пиелонефритом);

3) иммунологические сдвиги с преимущественным нарушением местного и гуморального иммунитета;

4) изменение гормонального фона (связь с приемом контрацептивов, ГКС и др.).

Морфологические изменения. Выявляются изменения канальцев типа атрофии и дистрофии, крупно- и мелкоочаговый склероз интерстиция мозгового и коркового слоев, лейко-лимфогистиоцитарная инфильтрация, отек интерстиция. На терминальной стадии – появление пиелонефритически и ишемически сморщенных клубочков. В макропрепарате – деформация чашечно-лоханочной системы почки.

Клиническая картина. Характерны мочево́й, дизурический и интоксикационный синдромы.

Возможны боли в поясничной области, повышение температуры тела, ознобы, ощущение постоянного холода в пояснице, слабость, повышенная утомляемость, жажда, полиурия, поллакиурия. Выявляется асимметрия поражения, выражающаяся в повышенной чувствительности при пальпации той или иной почки, у части больных определяется нефроптоз.

Диагностика.

1. Анализ мочи. Повторные анализы мочи имеют решающее значение в постановке диагноза. Снижение плотности мочи свидетельствует о вовлечении обеих почек в воспалительный процесс. Обнаруживаются лейкоцитурия, тубулярная протеинурия (до 1,5 г/сут), патологические значения показателей клеточного и гуморального иммунитета, рост концентрации β_2 -микроглобулинов.

2. Количественные пробы (Каковского-Аддиса, Амбурже). Значительное нарастание числа лейкоцитов.

3. Бактериологические исследования мочи (более 100000 бактерий в 1 мл мочи).

4. Определение в моче бактерий, покрытых АТ как показатель состояния местного гуморального иммунитета.

5. Идентификация антигенов системы HLA.

6. Рентгенологическая диагностика (замедление выведения контрастирующего вещества на стороне поражения, локальные спазмы чашечно-лоханочной системы, атония мочеточников. Наиболее характерна деформация чашек и лоханок, которая проявляется дефектами наполнения, связанными с отеком и инфльтрацией, а также феномен Ходсона).

7. Термография – повышение температуры в пояснично-крестцовой области (при активном процессе).

8. Радионуклидная ренография – асимметрия выведения.

9. Радионуклидное сканирование, динамическая сцинтиграфия почек – выявление крупноочаговых и мелкоочаговых дефектов наполнения.

10. Эхография почек. Оценивается соотношение паренхимы почки и ее синуса; у молодых, особенно у детей, – состояние пирамид почки, ее лоханки и чашечек. Описывают склерозирующие процессы, неоднородность чашечно-лоханочного комплекса, расширение чашечек.

11. Биопсия почек (в случае необходимости дифференциальной диагностики с ГН и амилоидозом почек) – см. «морфологические изменения».

Дифференциальная диагностика с хроническим ГН, амилоидозом, туберкулезом почек, некротическим папиллитом, интерстициальным нефритом, гипоплазией почки, мультикистозом почки, бессимптомной бактериурией.

Лечение. Начинать с устранения причин нарушения уродинамики.

Д и е т а : Соблюдение строгой диеты при неосложненном пиелонефрите не требуется. При развитии АГ количество поваренной соли надо ограничить до 3–4 г. Больным с хроническим пиелонефритом разрешаются все овощи, фрукты, мясные и молочные продукты, яйца и т.д. При отсутствии задержки мочи больным рекомендуется выпивать не менее 1,5–2 л жидкости в течение суток.

При обострении процесса – антибактериальная терапия: необходим максимально кратковременный курс антибактериальных средств, после чего перейти к фитотерапии. Можно начать с применения ампициллина (per os по 1 г 4–6 раз в день). Используются левомецетин (per os по 0,5 г 4 раза в день), линкомицин (в/м по 2 г 2 раза в день), гентамицин (в/м по 0,08 г 2–3 раза в день), клафоран (в/м по 1 г 4 раза в день). При пиелонефрите, вызванном грамотрицательными бактериями, клемасиеллой эффективны препараты из группы фторхинолонов (офлоксацин в дозе 200–400 мг/сут, ципрофлоксацин или пефлоксацин – 3–4-дневный курс; ломефлоксацин – однократный прием 400 мг per os) Предложен новый препарат из группы цефалоспоринов – лоракарбеф (по 400 мг 2 раза).

Антибиотик нового поколения – квинупристин-дальфопристин (группа стрептограмминов) – активен против большинства грамположительных бактерий и атипичных возбудителей, таких как микоплазма, хламидии, легионеллы. В 90% случаев этот препарат подавляет *Staph. aureus*, в том числе метициллин-резистентные штаммы, активен также против *E. faecium*, включая штаммы, резистентные к ампициллину, гентамицину и ванкомицину.

По-прежнему возможно использование бисептола (котримоксазол, per os по 0,12 г и 0,48 г до 4 раз в день), невидграмона, неграма (кислота налидиксовая) по 0,5–1 г 4 раза в день; нитроксолина (5-НОК) по 0,1 г 4 раза в течение 7–10 дней.

Растительные уросептики (толокнянка, зверобой, шалфей, ромашка, шиповник, брусника, спорыш, березовые почки, ягоды можжевельника, почечный чай) назначают по окончании антибактериальной терапии в период обострения, используются они и в качестве профилактического лечения.

Для улучшения микроциркуляции в почечной ткани назначают трентал, курантил. Используют общеукрепляющие и стимулирующие средства (витамины С, А, В₁, В₆, В₁₂, настойку женьшеня, элеутерококк, алоэ).

Санаторно-курортное лечение: Трускавец, Железноводск (в период ремиссии).

6.2.3. РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИЯ

Относится по МКБ-10 к группе хронического необструктивного пиелонефрита, связанного с рефлюксом (N11.0)

Рефлюкс-нефропатия – очаговое воспаление почечной ткани, обусловленное рефлюксом. Возможно сочетание везикоуретерального рефлюкса и рубцов почечной ткани. Рассматриваются 2 варианта пузырно-мочеточникового рефлюкса. Первичный: рефлюкс обусловлен врожденным расстройством пузырно-мочеточникового соединения. Вторичный – рефлюкс, обусловленный анатомической или функциональной обструкцией всех уровней мочевого тракта. Внутрпочечный рефлюкс – ретроградный ток мочи из лоханки в собирательные трубки (трубки Bellini). Термин «рефлюкс-нефропатия» отражает почечные рубцы (исход очагового воспаления), обусловленные пиелоренальным рефлюксом.

Эпидемиология. РН – основная причина ХПН у детей и подростков и 5–15% случаев ХПН у взрослых до 50 лет [82]. РН достаточно серьезное заболевание. По данным G.Becker и P.Kincaid-Smith (1993) 5–10% диализируемых больных (естественно, при широком подходе к использованию гемодиализа) являются больными РН. Рецидивирующее течение везикоуретерального рефлюкса связано развитием ПН как у детей, так и у взрослых.

Ведущими нефрологами признается существование РН у взрослых с частотой от 13 до 42% [64] и даже 94% у лиц пожилого возраста. Врожденные аномалии мочевого тракта – основной фактор риска первичного везикоуретерального рефлюкса. Одной из таких аномалий является врожденная атония и расширение мочеточника.

Этиология. Рассматриваются следующие варианты: появление рефлюкса на фоне врожденного недоразвития почек без очевидной инфекции мочевых путей; то же с инфекцией; появление рефлюкса вследствие генетически обусловленных дефектов строения мочевыводящих путей (напр. дефекты отверстия устья мочеточника и т.п.).

Патогенез. Развитие РН – результат комбинации рефлюкса и мочевой инфекции, поведшей к развитию очагового почечного рубцевания. Дети с рецидивирующей мочевой инфекцией имеют тенденцию к развитию воспалительных поражений мочевых путей. Везикоуретеральный и внутривисцеральный рефлюксы, сопровождающиеся инокуляцией большого количества бактериальных тел в интерстиции почечной паренхимы, могут вызывать ее очаговое бактериальное поражение.

Врожденный везикоуретеральный рефлюкс является основной, главной перинатальной патологией, связанной с развитием РН. Нормальная функция мочевой системы зависит от состояния как слизистого слоя мочеточника, так и функции мочевых сфинктеров. У детей с рефлюксами имеет место прогрессирующая недостаточность мускулатуры подмышечного слоя мочеточника, в результате чего нарушается функция отверстия мочеточника на входе в мочевой пузырь. Выявление везикоуретерального рефлюкса в 12,3% случаев у сиблингов [Santava A. et al., 1992] свидетельствует о несомненной роли генетического фактора в развитии этого дефекта.

РН имеет одну важную патогенетическую особенность. В условиях рефлюкса инфицирование почечной ткани может вызывать значительные повреждения, в том числе рубцовые. В то же время после хирургической коррекции рефлюкса процесс может остановиться, рецидивов бактериального воспаления может не быть. Иначе говоря, РН, в отличие от пиелонефрита, не имеет механизма самопрогрессирования, присущего большинству хронических воспалительных заболеваний. После 5-летнего возраста рефлюкс имеет тенденцию к самостоятельному выздоровлению. Инфекция мочевых путей в отсутствие рефлюкса, как правило, не приводит к поражению почек.

Морфологические изменения. Изменения интерстиция напоминают пиелонефрит в разных фазах заболевания (лимфоплазмозитарная инфильтрация, разрастание соединительной ткани, показывающее путь формирования РН). Характерна очаговая атрофия канальцев. Многие канальцы в рубцах, возможны разрывы их базальных мембран. Закономерно вовлечение сосудов – утолщение стенок, сужение просвета, возможны проявления облитерирующего эндартериита. Стенки вен также утолщаются, возможны тромбозы. Участие клубочков напоминает таковое при пиелонефрите: перигломеруляр-

ный склероз, сегментарный гиалиноз, спадение петель и др. Иммуногистологические симптомы отсутствуют, хотя у некоторых больных обнаруживаются отложения иммуноглобулинов, преимущественно в клубочках, но эти изменения носят неспецифический характер; иммунный процесс в таком случае, по-видимому, вторичен.

РН характеризуется, чаще всего, врожденным недоразвитием почки или деструкцией почечной сосочковой зоны, прогрессирующим истончением коркового слоя. Заболевание может быть односторонним или двухсторонним и поражать одну или большее число чашек в каждой почке. При деструкции пораженной почки наблюдается гипертрофия относительно нормальной части; в последующем это может привести к морфологически определяемой картине чередования пораженных участков почки и гипертрофированных узлов нормальной почечной паренхимы, отделенной от пораженных чашек широкими рубцами, напоминающей картину хронического атрофического пиелонефрита. В таких почках выявляются диспластические изменения и выраженная гипоплазия нефрона.

Клинические проявления РН зависят от присутствия инфекции в содержимом рефлюкса. Отсюда возможны варианты: рецидивирующая инфекция мочевых путей и/или умеренные протеинурия, гематурия. Гипертензия обычно возникает на поздних стадиях заболевания, в начале – у 11–20% больных [Heale W., 1977]. Возможно обнаружение деструктивных изменений чашечно-лоханочных структур.

Целесообразно разделение всего клинического состояния на рефлюксы и РН. Повышение давления в лоханочной системе и формирование рефлюкса, по-видимому, встречается гораздо чаще, чем обнаруживаются изменения в почках. Необходимо учитывать возможность более или менее продолжительного латентного течения нефропатии.

РН имеет тенденцию к самоизлечению, особенно у детей. Осложненное течение встречается у взрослых и преимущественно при двусторонней тяжелой РН. При тяжелом двустороннем поражении возможно снижение клубочковой фильтрации ниже 5–10 мл/мин, протеинурия в таких случаях переменна и может меняться по мере прогрессирования заболевания, особенно при исходе в прогрессирующую ПН.

Возможно развитие одностороннего сморщивания почки независимо от одно- или двустороннего процесса. Протеинурия у таких больных ассоциируется с формированием гломерулосклероза или гиалиноза. При морфологическом исследовании у таких больных выявляется картина преимущественного поражения дистального нефрона или вторичной прогрессирующей интимальной гиперплазии афферентных артериол.

Развитие АГ не характерно для этого заболевания, однако при тяжелой двусторонней РН на фоне снижения функции почек возможно развитие АГ, а у части больных даже ЗАГ, осложненной расстройствами зрения, а также СН. Показательно, что уровень ренина у подавляющего числа больных остается в пределах нормы.

У $\frac{1}{3}$ больных с прогрессирующей РН возможен исход в ХПН. Обычно последняя формируется на 2–3-м десятилетии жизни. В таких случаях РН ос-

ложняется наслоением инфекции. Возможно формирование почечной недостаточности и при длительной стерильной РН.

Диагностика [25]. Заподозрить наличие рефлюкса можно на основании ряда анамнестических и клинических данных: рефлюкс в семейном анамнезе, наличие симптомов нейрогенного мочевого пузыря, энуреза, лихорадки, рецидивирующей мочевой инфекции и пр. Имеющиеся предположения должны быть подтверждены данными инструментальных методов диагностики. У детей чаще, чем у взрослых, имеют место неспецифические симптомы, такие как лихорадка, ознобы, неопределенные боли в животе, хотя возможны и безболезненные варианты. Такие классические симптомы как дизурия и локальное периренальное воспаление встречаются не чаще чем у 15% этих больных.

Следует отметить, что наличие пузырно-мочеточникового (лоханочного) рефлюкса и признаков РН как таковой – это не одно и то же. Первое должно подтверждаться установлением факта обратного заброса мочи или контрастного вещества из мочевого пузыря в верхние мочевые пути и/или их транзиторной обструкции, второе – наличием специфических признаков рубцевания почечной ткани.

УЗД мочевой системы не является абсолютно точным методом диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса. В то же время неинвазивность, сравнительная простота и доступность позволяют рекомендовать его в качестве скрининг-метода, а также метода «первой линии», используя который можно предположить и даже подтвердить наличие рефлюкса.

Дилатация лоханки, регистрируемая в условиях физиологически наполненного мочевого пузыря (240–260 мл) и исчезающая или уменьшающаяся после акта мочеиспускания, является признаком так называемого пассивного пузырно-мочеточниково (-лоханочного) рефлюкса. Следует подчеркнуть, что перерастяжение мочевого пузыря приемом или удержанием заведомо избыточного количества жидкости (более 300–350 мл) может сопровождаться развитием рефлюкса даже у здорового индивида, однако такое диагностическое заключение не является достоверным. УЗД также позволяет выявить рубцовые изменения почек и чашечек.

Рентгенологические исследования. Диагностика РН главным образом зависит от идентификации типичного рубцевания при внутривенной урографии. Над дилатированными чашечками определяются грубые впадины коркового слоя. Это может иметь место во всех отделах почки, однако ее полюса повреждаются наиболее часто. Характерна гипертрофия неповрежденной ткани, часто отмечается значительное уменьшение размеров почки. В итоге могут возникать различного рода искривления конфигурации почки, определяющиеся выраженностью и распределением рубцов.

Дифференциальный диагноз должен проводиться с обструктивной уропатией, при которой дилатация чашечек и утоньшение коркового слоя приобретают генерализованный характер (если только обструкция не повредила лишь часть почки); с некрозом почечных сосочков, при котором обычно обе почки поражены одинаково и рубцовый процесс выражен не так грубо; с туберкулезом по-

чек, когда стриктуры наблюдаются так же часто; с сосудистым инфарктом почечных пирамид, при котором чашечки не должны быть булавовидно изменены.

Лечение [25]. Существуют консервативные и оперативные методы лечения рефлюкса. По мнению некоторых специалистов наиболее важным аспектом консервативной тактики ведения при РН является контроль мочевой инфекции и артериальной гипертонии. У детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом или РН рекомендуется профилактическая антибактериальная терапия для предотвращения мочевой инфекции, регулярное наблюдение по поводу асимптоматической бактериурии. Рекомендуют профилактическую терапию курсами антибиотиков до достижения пубертатного возраста или же до тех пор, пока не будет обнаружено исчезновение рефлюкса.

Вместе с тем, убедительные признаки мочевой инфекции присутствуют далеко не у всех больных, но применение антибактериальной терапии приводит к регрессии рефлюкса у 53,7%, его уменьшению – у 19,4%. Отсутствие эффекта наблюдается у 22,4%. Назначение таких препаратов как баклофен, флавоксат, дицикломин вместе с диазепамом (альтернативой являются седуксен, амитриптилин) сопровождалось полной регрессией рефлюкса в 91,8% и значительным его уменьшением – в 8,2% случаев. Не без успеха применяют также методы электростимуляции мочевого пузыря.

В последние годы в связи с данными о связи частоты рубцевания почек с DD-генотипом АПФ предлагается лечить больных с таким генотипом ингибиторами АПФ.

У детей старше 2-х лет самопроизвольное исчезновение рефлюкса имеет место в 50% случаев, у остальных достаточно надежна оперативная коррекция. На этапе ПН применима та же тактика, что и у больных ГН (см.), т.е. низкобелковая диета, контроль гиперфосфатемии и АГ.

Антирефлюксные хирургические операции обычно основываются на формировании для мочеточника нового, более длинного интрамурального тоннеля. В 1984 г. О’Доннелом и Пьюри был разработан новый, менее инвазивный метод, при котором в ходе цистоскопии осуществляют инъекции таких материалов, как, например, политетрафторэтилен или коллаген, вокруг устья мочеточника, что в итоге усиливает и укрепляет интрамуральный тоннель и в ряде случаев позволяет устранить рефлюкс. Эффективность этих методов в устранении рефлюкса может достигать 70–98% [Brown S., 1989].

6.3. ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Самое распространенное заболевание мочевой системы. Картина инфекции мочевых путей (ИМП) выявлена у 70% женщин с бактериурией. Понятие собирательное, включает в себя циститы, пиелиты, пиелоциститы, уретриты, простатиты. Клинически и инструментально (цистоскопия и др.) такое разграничение вполне целесообразно. Возможны многочисленные локальные забо-

левания мочевого пузыря: эрозивные циститы, полипозные циститы, – являющиеся прерогативой урологов.

Этиология. Чаще – комменсалы. За 10-летний период с 1 до 8% выросла распространенность кандидурии. *Candida albicans* как причина инфекции мочевых путей зарегистрирован в 11% случаев. Возникновение грибкового поражения связано, в частности, с применением антибиотиков широкого спектра действия, ГКС, противоопухолевых средств, иммунодепрессивных препаратов и с катетеризацией мочевого пузыря. Сопутствующие заболевания (например, СД) также могут предрасполагать к кандидозу. У больных с грибковой инфекцией мочевых путей *Candida albicans* выявляется в 48–59% случаев, *Torulopsis glabrata* – в 25–33%, другие представители *Candida* – в 8–28%.

Патогенез. Важнейшим патогенетическим механизмом можно считать инфицирование мочевых путей при нарушении уродинамики любого происхождения. Известно, что ширина пузырно-мочеточникового отверстия после рождения довольно быстро увеличивается и растет длина мочеточника, отсюда – пузырно-мочеточниковые рефлюксы. Этот фактор играет существенную роль в инфицировании мочевого тракта. Высока вероятность возникновения ИМП при катетеризации мочеточников, особенно у детей до 1 года. Велик риск развития ИМП у детей с ущемлением головки полового члена крайней плотью.

Клиническая картина. Все проявления хорошо известны. Учащенное, возможно болезненное мочеиспускание. Часты лихорадка, ознобы. Мочевой синдром стереотипен: лейкоцитурия, бактериурия. Их выраженность может быть весьма значительной и часто превосходить пиелонефрит. Возможны изменения крови – все признаки воспаления. Инструментальное исследование подтверждает интактность почек.

Клиническая картина инфекции мочевых путей выявлена у 27,9% женщин. Клинические проявления мочевой инфекции обнаружались при детальном исследовании у 70% лиц, имевших бактериурию, против 18% в контрольной группе.

ИМП постоянно чревата рефлюксом. Последний может быть на любом уровне: от мочевого пузыря до лоханки и даже почек (в последнем случае это будет уже не ИМП, а рефлюкс-нефропатия). Распространение инфекции вверх по мочевой системе возможно благодаря особому механизму интрамуральных туннелей, имеющих специальные клапаноподобные образования, расположенные в слизистой мочеточников [Rubin R., 1982]. Важными способствующими факторами являются беременность, любая форма обструкции, ингибирующее перистальтику действие бактериального эндотоксина.

Особенно часта ИМП у пожилых, ее отличает частое бессимптомное развитие. Бессимптомная ИМП является серьезным фактором риска (особенно при возникновении обструкции) бактериемии, септического шока, респираторного дистресс-синдрома и смерти [Gleckman R., 1992]. Все это разворачивается в условиях больших трудностей дифференциальной диагностики.

ИМП при СД отличается упорством течения, зависимостью от уровня гликемии, преобладанием *E.coli* в посевах мочи, но обычно в сочетании с другой флорой [Gomez J. et al., 1992].

Истинная ИМП никогда не приводит к рубцеванию почечной ткани. Последнее – прерогатива РН, обструктивной уропатии, нефролитиаза, пиелонефрита. В целом риск рубцевания почек не превышает 10% [Huland H., 1993].

Пионефроз – одно из серьезных осложнений бактериального поражения почек. Клиническая картина пионефроза довольно полиморфна. Считаемые обязательными симптомы, такие как боли в пояснице, лихорадка и лейкоцитоз, встречаются далеко не у каждого больного. Наиболее постоянный симптом – стойкая бактериурия, у 1/3 больных – сочетанная флора. Уросепсис, также считающийся характерным признаком, достаточно variabelен (вплоть до полного отсутствия). Заболеванию предшествуют стойкая ИМП, АГ, злокачественные опухоли [Lezin M. et al., 1992].

Диагностика. Важным представляется выявление в клинической картине разнообразных дизурических расстройств. Исключительное значение имеет обнаружение бактериурии. Значимой бактериурией называют обнаружение тех или иных микроорганизмов в числе более 100 тыс. колоний в 1 мл мочи. Вторым составляющим является лейкоцитурия.

Диагностика грибковой инфекции мочевого тракта не имеет таких четких критериев, как воспалительный процесс бактериального происхождения.

Лечение. Целесообразно использование только коротких курсов антибактериальной терапии, поскольку продолжительные мало что меняют в течении этого заболевания, давая осложнения. W. Vahlensieck и A. Hofstetter (1993) при неосложненной ИМП рекомендуют не более 3-х дней орального приема комбинации антибиотиков разных групп, и только при длительной и тяжелой лихорадке или других осложнениях заболевания показано парентеральное введение в течение 7–10 дней антибиотиков или сульфаниламидов. При ИМП, по мнению W. Probst (1992), достаточно трехдневного курса котримоксазола, то же – и для острого пиелонефрита.

Схемы лечения грибковой ИМП пока не разработаны. Наиболее распространено промывание мочевого пузыря амфотерицином В. Применяют и другие противогрибковые средства, в частности, производные имидазола сетокназол и миконазол. Длительное промывание мочевого пузыря с использованием 50 мг миконазола, растворенного в 1 л изотонического раствора хлорида натрия, проводимое ежедневно на протяжении 5 дней, приводит к подавлению грибковой ИМП. Возможно пероральное назначение флюцитозина по 200 мг/кг в день на протяжении 21–28 дней. Этот препарат эффективен при лечении системных грибковых инфекций, вызываемых *Candida* и *Torulopsis glabrata*. Флюцитозин хорошо абсорбируется при приеме внутрь, около 90% дозы препарата выводится в неизменном виде с мочой.

При бессимптомной кандидурии и наличии таких факторов риска, как СД или обструктивная уропатия, а также у больных, перенесших трансплантацию почки, профилактическая терапия безусловно показана.

ИМП вполне самоизлечима, необходимо лишь обеспечить хороший отток мочи.

6.4. АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз – группа заболеваний (форм), общим признаком которых является отложение в органах и тканях особого белка β -фибриллярной структуры.

Рассматривается в данном разделе в связи с тем, что именно почки поражаются чаще и ярче.

Эпидемиология. Частота в популяции составляет не менее 1:50 000. Некоторые клинические формы амилоидоза отмечают в определённых районах земного шара: например, средиземноморская семейная лихорадка или семейная амилоидная полинейропатия (последняя распространена в Японии, Португалии, Швеции, Италии). Амилоидоз чаще выявляют во второй половине жизни.

Классификация Номенклатурного комитета Международного союза иммунологических обществ (Бюллетень ВОЗ, 1993).

– AL - амилоидоз (A – amyloidosis, амилоидоз, L – light chains, лёгкие цепи) – первичный, связанный с миеломной болезнью (амилоидоз регистрируют в 10–20% случаев миеломной болезни).

– AA - амилоидоз (acquired amyloidosis, приобретённый амилоидоз) – вторичный амилоидоз на фоне хронических воспалительных заболеваний, а также при средиземноморской семейной лихорадке (периодической болезни).

– ATTR - амилоидоз (A – amyloidosis, амилоидоз, TTR – transthyretin, транстиретин) – наследственно-семейный амилоидоз (семейная амилоидная полинейропатия) и старческий системный амилоидоз.

– A₂M - амилоидоз (A – amyloidosis, амилоидоз, β₂M – β₂-микроглобулин) – амилоидоз у больных, находящихся на плановом гемодиализе.

Локализованный амилоидоз чаще развивается у людей старческого возраста (AIAPP-амилоидоз – при инсулиннезависимом сахарном диабете, AB-амилоидоз – при болезни Альцгеймера, AANF-амилоидоз – старческий амилоидоз предсердий).

Патогенез и патоморфология. Образование AA из SAA осуществляется путем неполного расщепления протеазами, связанными с поверхностной мембраной моноцитов-макрофагов. Полимеризация растворимого AA-белка в фибриллы происходит также на поверхности макрофагов механизмом перекрестного связывания полипептидов при участии мембранных ферментов. В эксперименте с казеиновым амилоидозом у мышей показана важная роль в индукции AA-отложений так называемого амилоидускоряющего фактора, образующегося в процессе воспаления в селезенке и печени.

К ATTR-амилоидозу относятся семейная амилоидная полинейропатия (реже кардиопатия и нефропатия) с аутосомно-доминантным типом наследования и системный старческий амилоидоз. Сывороточным белком-предшественником амилоидоза в этой группе является компонент молекулы преальбумина – транстиретин (transthyretin - TTR) – транспортный белок для тироксина и ретинола, первично синтезируемый в печени. Наследственный семейный амилоидоз является результатом мутации в гене, ответственном за синтез молекулы транстиретина. Мутантный транстиретин имеет точечную замену в молекуле. Допускают, что в основе семейного наследственного амилоидоза могут лежать мутантные формы и других белков.

Основу амилоидных депозитов составляют фибриллы. Очищенный амилоид, полученный из фибрилл, представляет собой белок. При амилоидозе почек первично страдают клубочки, хотя амилоид обнаруживают также в интерстициальной, перитубулярной и васкулярной зонах. На ранних стадиях происходит отложение амилоида в виде небольших очагов в мезангии и вдоль базальной мембраны. По мере прогрессиро-

вания заболевания клубочки интенсивно заполняются амилоидными массами и их капиллярное ложе редуцируется.

Клиническая картина. Очень часто в течение длительного времени амилоидоз протекает бессимптомно. Характер клинических проявлений зависит от биохимического типа амилоида, локализации амилоидных отложений, степени их распространённости в органах, длительности заболевания, наличия осложнений. Как правило, наблюдают комплекс симптомов, связанных с поражением нескольких органов.

Признаки вовлечения почек (собственно амилоидоз почек) типичны для АА- и АL-амилоидоза, их не отмечают при семейной амилоидной полинейропатии и болезни Альцгеймера. Клинические проявления амилоидоза почек варьируют от лёгкой протеинурии до развёрнутого НС: массивной протеинурии, гипопроteinемии, гиперлипидемии (гиперхолестеринемии, нарушений баланса ЛП, увеличения содержания β -ЛП и триглицеридов), отёчного синдрома. Отёков может не быть при инфильтрации амилоидом надпочечников и гипонатриемии. АГ развивается в 20–25% случаев, в основном при длительно существующем АА-амилоидозе. Среди сопутствующих тубулярных дисфункций наблюдают канальцевый ацидоз, почечный диабет. На фоне амилоидоза почек возможно развитие тромбоза почечных вен.

Амилоидоз сердца может развиваться при АL-амилоидозе, редко – при АА-амилоидозе; обычно он проявляется рестриктивной кардиомиопатией. Наиболее частые клинические проявления: кардиомегалия, сердечная недостаточность, различные аритмии. Выпотной перикардит возникает редко. Локализованный амилоидоз предсердий часто отмечают у людей старше 80 лет.

Поражение ЖКТ объясняют либо прямым вовлечением органов в амилоидный процесс, либо опосредованными изменениями вследствие амилоидной инфильтрации регионарных нервных волокон.

Поражения кожи имеют вид полупрозрачных восковидных папул или бляшек на лице, шее, в зонах естественных складок. Описаны периорбитальные экхимозы («глаза енота»). Зуд не характерен. Возможны кровоизлияния в бляшки. В ряде случаев наблюдают плотные отёки на пальцах рук, напоминающие склеродермию.

Психические нарушения в виде деменции отмечают при локализованных формах амилоидоза (болезнь Альцгеймера).

Геморрагический синдром может развиваться при АL-амилоидозе вследствие недостаточности фактора свёртывания X, имеющего средство к амилоидным фибриллам.

Диагностика. А н а л и з м о ч и . Протеинурия варьирует от микроальбуминемии до массивной протеинурии, сопутствующей НС. Гематурия возникает редко, лейкоцитурия не бывает массивной и не связана с сопутствующей инфекцией («скудные изменения мочевого осадка»). Цилиндры гиалиновые, восковидные, реже зернистые; они не обладают метахромазией при окраске, но дают резко положительную ШИК-реакцию.

Вследствие массивной протеинурии возникает гипопроteinемия (за счёт гипоальбуминемии). Возможен лейкоцитоз, характерно повышение СОЭ. Анемия сопутствует ХПН или связана с хроническим воспалительным процессом.

Биопсия почек на ранних стадиях амилоидоза позволяет выявить в мезангии аморфные гиалиновые массы, а также утолщение базальной мембраны. В дальнейшем находят диффузный внеклеточный эозинофильный материал, окрашивающийся конго красным со специфическим зелёным двойным лучепреломлением при исследовании в поляризованном микроскопе. При иммунофлюоресцентном исследовании имеет место слабое свечение Ig, поскольку амилоидные фибриллы (при AL-амилоидозе) содержат вариабельные участки лёгких цепей. При ЭМ обнаруживают характерные неветвящиеся амилоидные фибриллы диаметром 7,5–10 нм. Отложения амилоидных масс обнаруживают не только в клубочках, но и в интерстиции.

УЗИ. Размеры почек увеличены или соответствуют норме.

Функциональные пробы с конго красным или метиленовым синим (быстрое исчезновение красителей при внутривенном введении из сыворотки крови вследствие их фиксации амилоидом, а также значительное снижение выделения их почками) имеют историческое значение вследствие низкой информативности.

Необходимо предполагать развитие амилоидоза при выявлении протеинурии у больных, относящихся к группе риска (с РА, миеломной болезнью, БЭБ, туберкулёзом и лепрой).

При наследственно-семейных синдромах, проявляющихся периферической нейропатией, нефропатией, кардиомегалией, следует исключить амилоидоз.

Лечение. Задачи: ограничение синтеза предшественника амилоида (колхицин); ингибирование синтеза амилоида и предотвращение отложения его в тканях; лизис тканевых амилоидных структур.

Лечение фонового заболевания (хронического воспаления, РА) необходимо. При активном лечении РА цитостатиками (циклофосфамидом, хлорамбуцилом, азатиоприном, метотрексатом) амилоидоз возникает реже, а при уже развившемся амилоидозе наблюдают уменьшение выраженности его клинических проявлений – стабилизацию почечной функции и снижение протеинурии.

Для лечения первичного амилоидоза и миеломной болезни применяют химиотерапию (например, комбинированную терапию мелфаланом и преднизолоном). Однако её недостаточная эффективность и высокая токсичность обуславливают поиск новых методов лечения. Среди последних разработок в этом направлении – антрациклин и йододоксорубин, связывающиеся с AL-амилоидом и способствующие его резорбции,

Колхицин. При средиземноморской семейной лихорадке применение колхицина на ранних стадиях задерживает развитие нефропатии, но он хуже влияет на уже сформировавшийся амилоидоз почек. Изучают эффект колхицина при вторичном AA-амилоидозе почек.

На ранних стадиях AA-амилоидоза допустима попытка лечения аминоксилиновыми производными (хлорохин по 0,25–0,5 г/сут длительно), однако его эффективность в контролируемых исследованиях не доказана.

Для лечения амилоидоза предлагают использовать диметилсульфоксид перорально. Начальная доза – 1% раствор диметилсульфоксида по 10 мл 3 раза в сутки. При хорошей переносимости дозу постепенно повышают до 100–200 мл 3–5% раствора в сутки.

Развитие ХПН – показание к плановому диализу. Предпочтителен перитонеальный диализ, так как он создаёт условия для выведения β_2 -микроглобулина. Выживаемость больных с амилоидозом почек, находящихся на гемодиализе, ниже, чем у больных с другими причинами ХПН (годовая выживаемость 60%),

Трансплантация почек проводят при АА-амилоидозе (при условии успешного лечения фонового заболевания) и AL-амилоидозе. Однако показатели выживаемости ниже, чем при другой почечной патологии, что связано с серьёзными внепочечными органами поражениями, главным образом сердечно-сосудистыми. Рецидив амилоидоза в трансплантате происходит часто, но мало влияет на общий прогноз.

Путём трансплантации печени устраняют место синтеза предшественника амилоида – транстиретина. Спленэктомия выполняют в целях купирования геморрагического синдрома (устранение селезёнки, связывающей наибольшее количество фактора X).

Прогноз. Причина смерти – сердечная или почечная недостаточность. После развития ХПН пациенты обычно живут менее года, после развития СН – около 4 мес. При вторичном амилоидозе прогноз лучше, чем при AL-амилоидозе. При любом типе заболевание протекает тяжелее у лиц пожилого возраста.

6.5. ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В полном соответствии с современными тенденциями, синдромы ОПН и ХПН получили права гражданства в МКБ- 10: N17 Острая почечная недостаточность; N18 Хроническая почечная недостаточность; N19 Почечная недостаточность неуточненная, уремия.

6.5.1. ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая почечная недостаточность (ОПН) – это клинико-биохимический синдром, характеризующийся быстрым снижением преимущественно экскреторной функции почек (в течение часов или дней), что клинически проявляется снижением скорости клубочковой фильтрации, увеличением содержания в крови азотистых метаболитов, нарушением внеклеточного объема жидкости, расстройствами кислотно-основного и электролитного баланса.

Классификация. В зависимости от причин и механизмов развития рассматривают прerenальную, ренальную и постренальную ОПН (см. схему – рис. 7).

Этиология. Доминирует острый тубулярный некроз (ОТН) – 45%; прerenальные случаи составляют 21%; ОПН, развивающаяся на фоне существующей ХПН («ОПН на ХПН») – 13%; обструкция мочевыводящих путей – 10%; паренхиматозные заболевания почек – 4,5%; ОТИН – 1,6%. Доля сосудистой патологии составляет только 1%.

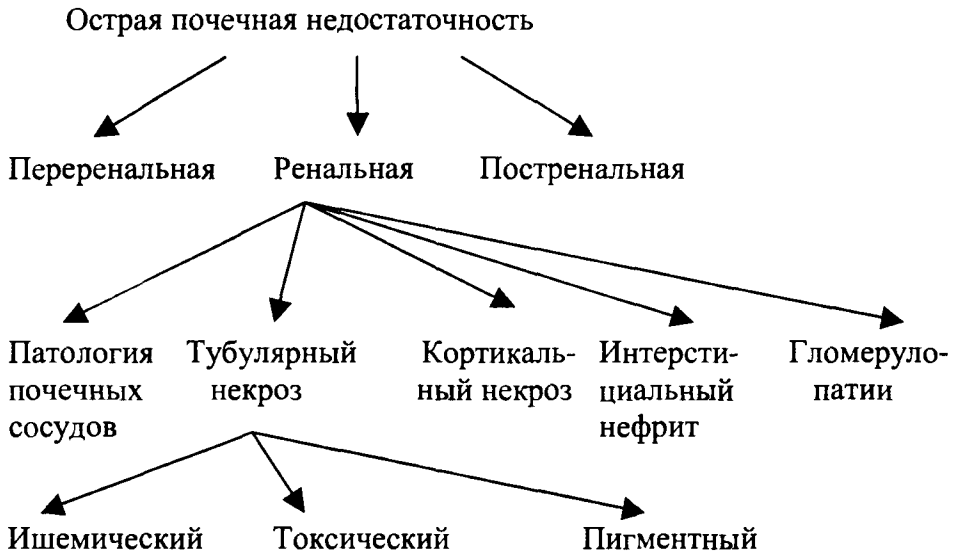


Рис. 7. Варианты острой почечной недостаточности

Причины преренальной ОПН

- Состояния, связанные с уменьшением внеклеточного объема жидкости (ВОЖ)
 - гиповолемия (почечные потери жидкости – диуретики, осмотический диурез при СД, надпочечниковая недостаточность; потери через ЖКТ и кожу; перераспределение жидкости в брюшную полость при гепатопатии, НС, гипоальбуминемии другой этиологии, кишечная непроходимость, панкреатит, перитонит).
 - Снижение сердечного выброса (выраженная СН, кардиогенный шок, поражения клапанов сердца, патология миокарда, аритмии, ТЭЛА, тампонада перикарда и пр.).
 - Нарушение соотношения между системным и почечным сосудистым сопротивлением при артериальной гипотензии, сепсисе, гипоксемии, анафилаксии, лечении ИЛ-2 и ИФН, синдроме гиперстимуляции яичников; почечной вазоконстрикции, блокаде синтеза простагландинов, гиперкальциемии.
 - Гипоперфузия почек вследствие нарушения почечной сосудистой ауторегуляции в связи с избыточной дилатацией выносящей артериолы при применении иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина 1 (А-1).
 - Синдром повышенной вязкости крови (миелома, макроглобулинемия, полицитемия).

Причины ренальной ОПН

- Острый тубулярный некроз (ОТН) при нарушении гемодинамики (сердечно-сосудистые операции, сепсис), токсическом воздействии антибиотиков, йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов, анестетиков, иммуносупрессантов и цитостатиков, ртутьсодержащих препаратов, змеиного яда.
- Миоглобиновый рабдомиолиз: мышечная травма, инфекции, полимиозит, метаболические нарушения, гиперосмолярная кома, диабетический кетоацидоз, выраженная гиперкалиемия, гипернатриемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, гипертиреоз, высокая гипертермия, воздействие этиленгликоля, СО, хлорида ртути, прием

лекарств (фибраты, статины, опиоиды, амфетамин), врожденные болезни (мышечные дистрофии, дефицит карнитина, болезнь Мак Ардля), гемоглобинурия, малярия, механическая деструкция эритроцитов при экстракорпоральных циркуляциях или металлических протезах, посттрансфузионные реакции, гемолиз другой этиологии, тепловой удар, ожоги, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и другие эритроцитарные ферментопатии, синдром Маркиафавы–Микели, влияние органических веществ (анилин, фенол, хинин, глицерол, бензол, фенол, гидралазин), ядов насекомых.

– Острый тубулоинтерстициальный нефрит: аллергический (при приеме β -лактамов, триметоприма, сульфаниламидов, ингибиторов циклооксигеназы, диуретиков, каптоприла, рифампицина); инфекционный (бактериальный – острый пиелонефрит, лептоспироз и др.; вирусный, грибковый); при лейкозах, лимфомах, саркоидозе; идиопатический.

– Нарушения проходимости сосудов (билатеральный стеноз почечной артерии вследствие тромбоза/эмболии, тромбоз почечных вен; атероземболия, тромботическая микроангиопатия, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, послеродовый тромбоз, АФС, ДВС, склеродермия, ЗАГ, пострадиационные поражения, васкулиты).

– Гломерулопатии: ОГН, БПГН (АНЦА–ассоциированные васкулиты, малоиммунный ГН), IgA-нефропатия, МзКГН, люпус-нефрит, болезнь Шенляйн–Геноха, смешанная криоглобулинемия, болезнь Гудпасчера.

– Кортикальный некроз, abruptio placentae, септический аборт, ДВС.

Причины постренальной ОПН

– Обструкция мочеточников: мочекаменная болезнь, тромбы, папиллярный некроз, опухоли, сдавление извне (опухолы, ретроперитонеальный фиброз), уретероцеле, ятрогенная перевязка мочеточника.

– Обструкция мочевого пузыря: нейрогенный мочевой пузырь, доброкачественная гиперплазия простаты, мочекаменная болезнь, тромбы, опухоли, дивертикулез мочевого пузыря.

– Обструкция уретры: фимоз, стриктура уретры, врожденные уретральные клапаны.

Клинические варианты ОПН. Клинически ОПН может проявляться в виде нескольких вариантов:

1. Латентный – характеризуется только лабораторными изменениями (азотемия).

Содержание креатинина (С_{кр}) и азот мочевины (Ur) в сыворотке крови традиционно являются наиболее доступными в клинической практике показателями, являющимися маркерами снижения СКФ и, таким образом, позволяющими оценивать функциональное состояние почек. Более надежно с уровнем СКФ коррелирует С_{кр}. Однако следует помнить, что повышение С_{кр} не всегда связано с развитием ПН. Это касается случаев массивного поступления креатинина из поврежденной поперечно-полосатой мускулатуры при различных вариантах рабдомиолиза и блокады его канальцевой секреции триметопримом и циметидином. В большинстве случаев концентрации креатинина и мочевины в крови нарастают по мере падения СКФ, пропорционально, приблизительно в соотношении 1:60 (в ммоль/л). Непропорциональное повышение мочевины в

сыворотке крови может наблюдаться при снижении тока мочи в дистальном канальце в случаях преренальной ОПН или постренальной обструкции мочевыводящих путей. Кроме того, повышению концентрации креатинина могут способствовать лихорадка, применение ГКС и тетрациклина, а также избыточное потребление белка;

2. Олиго- и анурия.

Олигурия – снижение объема суточной мочи менее 400 мл. Развитие олигурии свидетельствует либо о выключении из работы большинства клубочков, либо о крайне выраженном снижении СКФ в каждом из них. Около половины случаев ОПН являются «неолигурическими», то есть протекают без уменьшения суточного диуреза. Неолигурический вариант может встречаться в 20–30% случаев ОПН и чаще бывает при применении аминогликозидов и рентгеноконтрастирующих препаратов, хотя может развиваться при остром снижении почечной функции любой этиологии. Неолигурическая ОПН имеет более благоприятное течение и прогноз, поскольку связана с менее выраженными морфологическими и функциональными изменениями почечной ткани. У этих больных СКФ в 2–3 раза выше, меньше выраженность азотемии по сравнению с олигурическими больными. Естественно, что потребность в ЗПТ у неолигурических больных значительно ниже.

Анурию определяют при снижении диуреза менее 50 мл/сутки. Развитие этого симптома чаще всего бывает связано с полной обструкцией мочевыводящих путей, а также с быстро прогрессирующим гломерулонефритом, кортикальным некрозом и инфарктами почек. Чередование олигурии и полиурии позволяет предполагать частичную мочевую обструкцию;

3. Преобладание клинической симптоматики основного заболевания, вызвавшей ОПН.

Полиэтиологичность ОПН предполагает наличие симптомов вызвавшего данное состояние заболевания помимо клинических признаков снижения функции почек. Наиболее важные из них будут упомянуты в соответствующих разделах данной главы;

4. Развернутая ПН (уремия, анемия, дисэлектролитемия, метаболический ацидоз).

Тяжесть клинической симптоматики уремического синдрома и связанных с ним состояний, отражающих нарушение парциальных функций почек, зависит от времени выявления ОПН, быстроты ее развития, вызвавшей причины и резидуальной функции. Обычно выраженная азотемия и уремия отражают факт несвоевременной диагностики ОПН и связаны с неблагоприятным прогнозом. Уремические симптомы включают: появление кожного зуда, тошноты, рвоты, нарушений ЦНС, вплоть до коматозного состояния, развития плеврита и перикардита. Уремия, как правило, сопровождается развитием малокровия, метаболическим ацидозом, электролитными нарушениями (гиперкалиемией, гиперфосфатемией), гипергидратацией (особенно при снижении диуреза). Однако эти осложнения в том или ином сочетании могут быть и при других клинических вариантах ОПН. Каждое из этих состояний требует наблюдения и своевременной коррекции.

Прогноз ОПН. Летальность, связанная с ОПН, остается высокой на протяжении последних 30 лет и составляет около 45%. Наиболее высок риск летального исхода в первые 10–20 дней. Если больной не погибает в эти сроки, то он имеет хорошие шансы на регрессию ОПН, которая происходит у большинства выживших, в среднем через 3 недели с последующим восстановлением функции почек.

Основными причинами смерти у больных с ОПН являются инфекции, шок, респираторная недостаточность, сердечно-сосудистая патология.

Неблагоприятными прогностическими факторами, связанными с высоким риском смерти у больных с ОПН, являются необходимость проведения ИВЛ и применения вазопрессоров на фоне артериальной гипотензии, пожилой возраст, СН, желтуха, олигурия, расстройства сознания и кома, ДВС, сепсис, кровотечение из ЖКТ. Факторами, снижающими риск смерти, являлись принадлежность к мужскому полу, нефротоксическая этиология ОПН, отсутствие нарушений сознания.

Отдаленные исходы ОПН существенно зависят от ее варианта. Наиболее благоприятный прогноз определяется при ОТИН – у большинства пациентов наблюдается стойкое восстановление функции почек. Также почти у 2/3 больных ОТН в течение 5-летнего периода сохраняется стабильно нормальное функционирование почек. Значительно хуже отдаленный прогноз у больных с ОПН на фоне гломерулярных заболеваний – у четверти больных к концу 1 года наблюдения и почти у половины – к концу пятого года регистрируют терминальную ХПН. Наиболее тяжелый отдаленный прогноз – у больных с кортикальным некрозом или ГУС. Только около 25% после 1 года и 10% после 5 лет имеют остаточную функцию почек. Полного выздоровления при этих вариантах ОПН практически не бывает.

Диагностика ОПН. В диагностике ОПН важно соблюдать несколько *принципов* – своевременность, неотложность и последовательность, что имеет важное практическое значение. Ранняя диагностика любого варианта ОПН позволяет начать своевременное консервативное лечение, предотвратить развитие выраженной уремии и ее осложнений, необходимость проведения ЗПТ, предотвратить или уменьшить повреждение почечной ткани и улучшить ближайший и отдаленный прогноз. Поэтому при наблюдении за больным, относящимся к группам риска (см. табл. 24), следует регулярно проводить скриннинговые исследования в отношении показателей функционального состояния почек – контроль диуреза, анализов мочи, определение Cr_p и мочевины в сыворотке крови, параметров КОС крови, УЗИ почек.

В практической работе каждый случай ОПН требует максимально быстрого определения типа ОПН, его этиологии. Нужно иметь в виду, что несвоевременная диагностика преренальной РПН чревата формированием ренальной. Ранняя диагностика постренальной ОПН позволяет во время минимизировать обструкцию мочевыводящих путей оперативными методами. Ранняя диагностика постренальной ОПН позволяет вовремя минимизировать обструкцию мочевыводящих путей оперативными методами.

Таблица 24. Факторы риска развития ОПН

Хронические заболевания / состояния	Внешние воздействия
Миелома	Гиповолемия
Сахарный диабет	Применение диуретиков
Протеинурия/альбуминурия	Нефротоксичные,
Предшестеующая СН	антигипертензивные лекарства
ПН (почки больных с ХПН из-за выраженных тубулоинтерстициальных изменений не могут в достаточной степени адаптироваться к развивающейся гиповолемии, поэтому необходимо своевременно устранять возможные причины снижения эффективного внеклеточного объема)	Инфекция
Пожилой возраст	Токсины и факторы окружающей среды
Злокачественные опухоли	
ВИЧ- инфекция	

Основные этапы диагностики ОПН при выявлении снижения СКФ и/или азотемии:

1. Подтверждение азотемии, снижения СКФ, т. е. ПН.
2. Дифференциальная диагностика ОПН и ХПН (табл. 25).

Таблица 25. Дифференциальная диагностика ОПН и ХПН

Симптом	ОПН	ХПН
Размеры почек (УЗИ, рентгенограмма)	Нормальный или увеличен	Уменьшен (*)
Предыдущий Cr (>1 мес)	Норма	Повышен
Темпы прироста креатинина	>0,05 ммоль/сутки	<0,05 ммоль/сутки
EF Na	<1% или >1%	>2%
Осмоляльность мочи	Повышена или снижена	Снижена
Относительная плотность мочи	Повышена/снижена	Снижена
Динамика диуреза	Норма⇒олигурия⇒полиурия⇒ норма (или норма⇒полиурия)	Полиурия⇒олигурия
Никтурия	Нет	Есть
Анамнез АД	Норма, эпизоды снижения, гипертензия при развернутой картине ОПН	Повышено стойко
Указания на изменения в моче в анамнезе (протеинурия, гематурия)	Нет	Есть
Гипергидратация	Свойственна	Нет
Выраженная протеинурия	Не характерна	Часто
Эритропоэтин	Норма	Снижен

*Исключая случаи диабетической нефропатии, поликистоза, амилоидоза почек.

3. Проведение дифференциальной диагностики пре- и постренальной ОПН. При определении преренальной ОПН максимально быстро осуществить коррекцию гиповолемии, системной гемодинамики. В случае выявления постренальной ОПН устранить обструкцию мочевыводящих путей.

4. При исключении пре- и постренальной ОПН уточнить этиологию ренальной ОПН (патология почечных сосудов, тубулярный некроз, кортикальный некроз, ОТИН, гломерулопатия).

На каждом этапе диагностики необходимо решение вопроса о показаниях к заместительной почечной терапии (ЗПТ) (см. показания к ЗПТ).

Диагностика пострениальной ОПН.

Подозрение на обструкцию мочевыводящих путей должно возникать при наличии никтурии, конкрементов, признаков ИМП, опухолей мочевого пузыря, простаты, образований брюшной полости, симптомов почечной колики, болей в надлобковой области.

Для скринингового выявления возможной обструкции мочевыводящих путей с развитием ОПН в большинстве случаев бывает достаточно УЗИ почек и мочевого пузыря. При отсутствии типичных признаков расширения чашечно-лоханочной системы в случаях, подозрительных на пострениальную ОПН, необходимо выполнить повторное УЗИ почек через 24 часа. В каждом конкретном случае, особенно при подозрении на обструктивную ОПН на фоне онкологической патологии, полезную информацию о состоянии мочевыводящих путей могут дать компьютерная томография, ЯМР-томография. Применение радиологических методов для выявления обструкции (Tc^{99m} -ДТПА) оправдано при относительной сохранности почечного кровотока, в чем можно убедиться с помощью доплерографии почек. Как было отмечено выше, методы диагностики с внутривенным введением рентгеноконтрастных препаратов использоваться не должны, поскольку они могут оказать дополнительное нефротоксическое воздействие. Следует подчеркнуть, что при сохраняющейся неопределенности в отношении обструкции мочевыводящих путей и необходимости дополнительных исследований, диагностика и исключение других вариантов ОПН не должны быть приостановлены.

Диагностика пререниальной ОПН.

Пререниальную азотемию в первую очередь следует подозревать при наличии состояний, способных привести к гиповолемии и соответствующей клинической симптоматике (см. табл. 26).

Таблица. 26. Клинические данные, указывающие на вероятный диагноз пререниальной ОПН

Анамнестические данные	Объективные данные	Прочие данные
Наличие потерь жидкости через ЖКТ, кожу, почки	Стабильная или ортостатическая артериальная гипотензия	Нормальные анализы мочи
Перераспределение интравазальной жидкости	Сухие слизистые и кожа	Соотношение креатинина сыворотки и азота мочевины повышено
Ортостатические симптомы	Снижение тургора кожи	Относительная плотность мочи более 1018
Жажда	Симптомы СН (тахипное, тахикардия, отеки, дистензия шейных вен, гепатомегалия и т.д.)	Улучшение функции почек на фоне коррекции основного заболевания (СН, регидратации)
Олигурия		
Одышка		
Массивные отеки		
Асцит		

Большое значение на этом этапе имеет правильная интерпретация анализов мочи. Нормальные анализы или незначительные изменения в первую очередь позволяют предполагать наличие пререниальной ОПН, в то время как протеинурия, изменения клеточного состава мочи, цилиндрурия заставляют думать об истинной почечной патологии (см. табл. 27).

На данном этапе диагностики целесообразно определение почечных индексов, которые могут оказать существенную помощь в разграничении ва-

риантов ОПН и, в первую очередь, преренальной ОПН и ОТН (см. табл. 28). У большинства пациентов с преренальной ОПН увеличено соотношение Ur/Cr в сыворотке крови более 60:1. Показатели фракционной экскреции натрия ($EF Na$) и концентрация натрия в моче ($U Na$) снижены, соответственно, $<1\%$ и <20 ммоль/л. Показатель $EF Na$ обладает достаточными чувствительностью и специфичностью для диагностики преренальной ОПН. Однако следует помнить, что пониженная $EF Na$ может быть и в случаях ОТН при иммунных гломерулопатиях, в начальных стадиях (первые часы) обструкции мочевыводящих путей, при ОТН, осложняющем применение рентгеноконтрастирующих препаратов. У пятой части больных с ОТН и неолигурической формой ОПН экскретируемая фракция натрия также остается низкой ($<1\%$).

Таблица 27. Диагностическое значение изменений в анализах мочи при ОПН

Состояние	Протеинурия	Клеточный состав	Цилиндрурия	Кристаллурия
Преренальная ОПН	Нет	Не изменен	Иногда гиалиновые	Нет
Постренальная ОПН	Нет или незначительная ($<1,0$ грамма в сутки)	Не изменен (м.б. лейкоцитурия, гематурия (эритроциты не изменены))	Нет	Нет
Гломерулопатии/ васкулиты	Обычно значительная (>1 грамма в сутки)	Гематурия (эритроциты измененной формы)	Эритроцитарные, гиалиновые, зернистые	Нет
Пиелонефрит/ интерстициальный нефрит	Нет или незначительная	Лейкоцитурия (*)	Лейкоцитарные	Нет
Острый канальцевый некроз /миоглобинурия/ гемоглобинурия	Небольшая	Почечный канальцевый эпителий	Пигментные зернистые цилиндры	Нет
Подагра/лекарственные повреждения/токсины	Нет или незначительная	Не изменен	Нет	Есть
Плазматочные дискразии (миелома)	Незначительная	Не изменен	Нет	Нет

* Содержание эозинофилов ($>5\%$) повышено при аллергическом интерстициальном нефрите, васкулитах, атероземболии.

Показатель $EF Na$ будет повышен при развитии преренальной ОПН на фоне предсуществующей ХПН или при применении петлевых диуретиков. В этих случаях окончательный диагноз ОПН устанавливают *ex juvantibus* (значительное улучшение показателей азотовыделительной функции почек после коррекции гиповолемии).

У больных с ХПН адаптационные возможности почек к развившейся гиповолемии снижены вследствие выраженных тубулоинтерстициальных изменений.

Наконец, $EF Na$ у больных с преренальной ОПН может быть повышена в ситуациях осмотического диуреза, например, при диабетическом кетоацидозе или внутривенном введении глюкозы. В этих случаях более существенную диагностическую информацию может дать определение концентрации хлора в моче ($U Cl$).

Таблица 28. Значение почечных индексов для диагностики различных вариантов ОПН

Индекс	Преренальная ОПН	Постренальная ОПН	Ренальная ОПН		
			ОТН (олигурия)	Гломерулопатии	ОИН
Ur/Cr	>60:1	>60:1	<60:1	>60:1	<60:1
U/P Cr	>40	>40	<30– 20	<30– 20	<30– 20
U _{па} (ммоль/л)	<20	варьирует	>20	<20	>20
EFNa (%)	<1	>1	>1	<1	Варьирует
Осмолярность мочи (мосм/л)	>500	<400	250– 300	>500	Варьирует
Относительная плотность мочи (ед)	>1018	Варьирует	<1018	Варьирует	Варьирует
Индекс ПН U Na / U Cr/ P Cr	<1	>1	>1	<1	Варьирует

EFNa – экскретируемая фракция натрия, P Ur – концентрация мочевины сыворотки крови, P Cr – концентрация креатинина сыворотки крови, U Cr – концентрация креатинина в моче, U Na – концентрация натрия в моче.

Таким образом, у значительной доли пациентов на этом этапе можно установить симптомы абсолютной или относительной гиповолемии и, соответственно, установить предварительный диагноз преренальной ОПН. В этом случае необходимо немедленно начать консервативное лечение, направленное на коррекцию ОЦК, стабилизацию АД, увеличение сердечного выброса (СВ). Своевременное начало терапии, с одной стороны, имеет диагностическое значение, поскольку быстрое восстановление диуреза и снижение азотемии на фоне указанного лечения, несомненно, свидетельствует в пользу преренальной ОПН. С другой стороны, восстановление или улучшение почечной перфузии снижает риск ишемических изменений в почечной ткани и может предотвратить развитие ОТН.

Диагностика вариантов ренальной ОПН.

Основные варианты истинной ренальной ОПН.

Острый тубулярный некроз. Преренальная ОПН и ишемический ОТН имеют общие механизмы развития и считаются разными стадиями одного и того же процесса. Ишемический ОТН следует предполагать при наличии признаков нарушения системной гемодинамики и гиповолемии. В отличие от преренальной ОПН, в случае более глубокой ишемии ткани почек или при ее более длительной экспозиции, ведущей к развитию некроза канальцев, после коррекции системной гемодинамики улучшения показателей функционального состояния почек не происходит. Развитие ОТН может быть связано с повреждением канальцев экзогенными и эндогенными нефротоксическими воздействиями. Наиболее частыми причинами последних являются лекарственные средства. В диагностике данного варианта ОПН имеет значение определение связи между развитием ОПН, временем приема препарата, длительностью, суммарной дозой и достижением критической концентрации в крови.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит. Этот вариант ренальной ОПН в подавляющем большинстве случаев возникает на фоне применения целого ряда лекарств (см. табл. 29). Течение болезни зачастую сопровождается системными симптомами аллергии – гипертермией, артралгиями, эритемой. Лабораторные данные указывают на эозинофилию в крови.

Важным признаком ОТИН лекарственной этиологии является повышение содержания эозинофилов в моче.

Таблица 29. Наиболее частые причины острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН)

Антибиотики	Пенициллин, Ампициллин, Рифампицин, Сульфаниламиды
Анальгетики/противовоспалительные	НПВС, Амидопирин, Глафенин
Прочие лекарства	Циметидин, Аллопуринол.
Иммунологические заболевания	СКВ, отторжение трансплантата
Неопластические состояния	Миелома, лимфома, острый лейкоз
Инфекции	Мочевыводящих путей, системные

Следует отметить, что с лекарственными поражениями почек также связано развитие ОТН, тактика лечения которого отличается от терапии ОТИН лекарственной этиологии. Поэтому в случае отсутствия возможности провести дифференциальную диагностику между этими состояниями, целесообразно проведение морфологического исследования почечной ткани. Таким образом, биопсия почки показана в любых случаях ренальной ОПН с невыясненной окончательно этиологией.

Диагностика ОТИН также должна быть связана с поиском других этиологических факторов – инфекций, болезней крови, СКВ, отторжения почечного трансплантата у больных с пересаженной почкой.

Гломерулопатии как причина ОПН. Целый ряд заболеваний почечных клубочков может приводить к развитию ОПН (см. «причины ОПН»). Подозрение на эту форму ОПН должно возникать при обнаружении изменений, характерных для патологии клубочков. Обследование таких больных должно включать целый ряд параметров, позволяющих уточнить конкретное заболевание, которое является непосредственным виновником гломерулярного поражения.

При васкулитах с гломерулопатиями необходимо исследовать антинуклеарный фактор, АНЦА, АТ к ГБМ, LE-клетки, посев крови, комплемент, криоглобулины, ревматоидный фактор, форму-50, HbsAg, анти-НСV.

При плазмоклеточных дискразиях – легкие цепи иммуноглобулинов, белок Бенс–Джонса, протеинограмма.

При установлении диагноза ОПН на фоне гломерулярных болезней или васкулита для окончательной диагностики необходимо проведение срочной биопсии почек, показаниями к которой при ОПН являются: постепенное начало, отсутствие явной внешней причины, протеинурия более 1 г/сутки, гематурия, системность клинических проявлений, длительный период олигурии/анурии (10–14 дней).

В данном случае, морфологическое исследование почечной ткани необходимо, в первую очередь, для исключения вариантов БПГН. Своевременная ди-

агностика и иммуносупрессивная терапия этой почечной патологии позволяет существенно отдалить развитие ХПН.

При обоснованном подозрении на БПН и при отсутствии возможности выполнения морфологического исследования или противопоказаниях к проведению биопсии почки может быть назначена эмпирическая иммуносупрессивная терапия.

Окклюзия сосудов почек. Диагностика билатеральной окклюзии крупных сосудов почек (артерий и вен) требует включения в программу обследования больного с ОПН доплерографии сосудов почек как скринингового метода. Окончательный диагноз устанавливается после ангиографии. Болезни мелких сосудов, способных привести к ОПН (см. этиологию), требуют проведения соответствующей диагностики, которая описана в соотв. разделах данной книги и многочисленных руководствах.

Кортикальный некроз обусловлен тяжелым поражением клубочков и канальцев. Развивается редко и связан главным образом с акушерской патологией – отслойкой плаценты. Данное состояние также может осложнять течение сепсиса и ДВС синдрома. Заподозрить кортикальный некроз можно при развитии стойкой анурии. Подтверждение в остром периоде можно получить только при морфологическом исследовании. Клинически диагноз можно установить ретроспективно, в случае отсутствия разрешения предполагаемого ОТН в течение 1–1,5 месяцев.

Лечение. Терапия преренальной ОПН зависит от вызвавшей ОПН причины – гиповолемии, низкого СВ, снижения периферического сосудистого сопротивления.

Коррекция уменьшения ОЦК. Изотонический раствор NaCl является средством выбора для большинства пациентов со значимой гиповолемией, приведшей к развитию преренальной ОПН. Однако большие объемы вводимого в/в NaCl могут приводить к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза, особенно, у больных с сохранным диурезом и дефекацией (за счет потери бикарбоната). Поэтому при склонности к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу инфузионную терапию следует начинать с раствора Рингера-лактата, поскольку сам лактат метаболизируется в печени в бикарбонат и позволяет контролировать развитие/прогрессирование ацидоза. Другой альтернативой физиологическому раствору может быть гипотонический раствор NaCl с добавлением бикарбоната (например, 0,225–0,45% NaCl + 50–100 мэкв бикарбоната натрия).

В условиях незначительного дефицита ОЦК и при развитии гипернатриемии следует применять гипотонический раствор NaCl. Гипертонические растворы NaCl используют при ОПН на фоне травматического повреждения или ожогов, поскольку небольшие объемы этого препарата могут вызывать значительное увеличение ОЦК за счет активного перемещения воды из внеклеточного во внутрисосудистое пространство.

Следует подчеркнуть, что, в отличие от кристаллоидов, коллоидные растворы, включая гидроксипропилкрахмала (HES), декстраны и желатины, при прере-

нальной ОПН использовать не рекомендуется. Несмотря на их эффективность в лечении гиповолемии, сопутствующее значительное нарастание коллоидного онкотического давления крови может привести к дальнейшему падению СКФ.

В случае развития пре-ОПН на фоне острого геморрагического шока, лечение гиповолемии, естественно, следует начинать с введения препаратов крови. Если последние недоступны, терапия первого шага – введение кристаллоидов (изотонический раствор NaCl), а при отсутствии эффекта в отношении системной гемодинамики небелковые коллоидные растворы и альбумин.

При преренальной ОПН на фоне гипоальбуминемии и перераспределении объемов в трети пространства (полости, подкожную клетчатку) показаны мероприятия, ведущие к повышению эффективного артериального объема крови – погружение тела в воду и в/в введение альбумина. Выраженные периферические и полостные отеки при гипоальбуминемии часто резистентны к лечению диуретиками. Кроме того, изолированное применение диуретиков у этих больных может вызвать нарастание гиповолемии и азотемии. Временный эффект можно получить при комбинированном применении фуросемида и альбумина в дозе 50 г/сутки. Дозы фуросемида могут варьировать от 40 до 1000 мг/сутки. Применение альбумина существенно улучшает диуретический эффект мочегонных, приводит к увеличению диуреза, снижению массы тела и, что весьма важно, к снижению или разрешению преренальной азотемии. Около 90% вводимого фуросемида связывается с альбумином, поэтому при гипоальбуминемии изменяется распределение мочегонного в сосудистом и внесосудистом пространстве. Добавление к лечению альбумина помимо временного увеличения онкотического давления плазмы крови и привлечения жидкости из интерстициальных пространств приводит к увеличению доставки фуросемида к его рецепторам в толстом восходящем отделе петли Генле. Так, у пациентов с гипоальбуминемией при монотерапии содержание фуросемида в моче составляло 7–12% от введенной дозы. Комбинированная терапия фуросемидом и альбумином увеличивает мочевую экскрецию первого до 24–30%.

Коррекция низкого сердечного выброса. Лечение должно быть направлено на увеличение СВ и снижение постнагрузки.

Тактика увеличения СВ заключается в снижении увеличенного внеклеточного объема с помощью диуретиков или ультрафильтрации (УФ); улучшение работы сердца применением инотропных препаратов или (и) периферических вазодилататоров. Применение диуретиков (в частности, фуросемида) приводит к снижению конечного диастолического объема левого желудочка и улучшению субэндокардиальной перфузии. Кроме того, на фоне терапии фуросемидом сократительная функция сердца улучшается в процессе снижения давления заклинивания легочных капилляров. Теоретически лечение петлевыми диуретиками может привести к критическому снижению наполнения ЛЖ и падению СВ. Поэтому введение диуретиков должно происходить под тщательным контролем водного баланса, ЦВД.

Часть больных с выраженной СН и ОПН имеют весьма низкий СВ, высокий уровень эндогенных вазопрессоров и практически резистентны к терапии

мочегонными, инотропными агентами и вазодилататорами. В этом случае существенный эффект может дать аппаратная ультрафильтрация (УФ), применение которой приводит к увеличению диуреза и улучшению ответа на медикаментозную терапию и снижению уровня преренальных факторов в циркуляции.

Другие болезни с эу- или гиперволемией на фоне низкого СВ, способные привести к развитию пре-ОПН, – ИМ, перикардальная тампонада, массивная эмболия легочной артерии. В этих случаях разрешение преренальной азотемии зависит, в первую очередь, от лечения основного процесса.

Коррекция состояний с пониженным периферическим сосудистым сопротивлением.

Используется изотонический раствор NaCl. Эффективность применения небелковых коллоидных растворов и альбумина не доказана.

Преренальная азотемия зачастую случается у больных с циррозами и другими заболеваниями печени, осложняющимися печеночной недостаточностью и асцитом. Этим больным показано ограничение приема NaCl. Мочегонные эффективны в отношении разрешения асцита у 73% больных. Однако стимуляция диуреза (фуросемид + спиронолактон) может приводить к ухудшению функционального состояния почек. В этом случае лечением выбора является инфузия альбумина в дозе 40 г в/в вместе с парацентезом (4–6 литров за сеанс). Парацентез с введением альбумина позволяет существенно сократить сроки госпитализации. Поэтому сочетание парацентеза и альбумина следует использовать в качестве начальной терапии случаев печеночной недостаточности, выраженного асцита (и при наличии, и при отсутствии преренальной азотемии); поддерживающую терапию следует проводить мочегонными.

Для предотвращения ухудшения функции почек при проведении парацентеза у больных с выраженным асцитом показано введение декстрана (декстран-70).

Целесообразность применения допамина для вазодилатации почечного артериального ложа при преренальной ОПН в настоящее время не доказана.

Выбор терапии при различных патогенетических вариантах преренальной ОПН суммирован в табл. 30.

Таблица 30. Выбор терапии при различных вариантах преренальной ОПН

Гиповолемия (при потере жидкости)	Препараты крови (эритромаасса) (при геморрагическом шоке/коллапсе) Изотонический NaCl (как 1 шаг при геморрагиях и отсутствии возможности кровезамещения до стабилизации системной гемодинамики) Гипотонический NaCl (после стабилизации АД, СВ и гиперосмолярности плазмы)
Гиповолемия при перераспределении жидкости (гипоальбуминемия)	Погружение туловища в воду Альбумин в/в (50 г/сутки) + фуросемид
Снижение сердечного выброса (СН)	Диуретики (фуросемид) Инотропные агенты Периферические вазодилататоры (иАПФ и др.) Аппаратная ультрафильтрация (при резистентности к диуретической терапии)
Снижение периферического сосудистого сопротивления (цирроз с асцитом)	Начальная терапия: парацентез + альбумин (8 г/л асцитической жидкости) или декстран–70 Поддерживающая терапия: фуросемид (40–120 мг/сутки) + спиронолактон (200–400 мг/сутки)

Профилактика и лечение ОПН ишемической и нефротоксической этиологии.

Коррекцию ОЦК и водно-электролитных нарушений следует проводить солевыми растворами, поскольку есть экспериментальные данные об уменьшении тяжести ОТН на фоне предварительной нагрузки хлоридом натрия. Принципы применения кристаллоидов аналогичны таковым при лечении преренальной ОПН (см.).

Несомненную значимость в профилактике ОТН имеет осторожность в выборе диагностических процедур и лекарственных препаратов, обладающих потенциальной нефротоксичностью, мониторинг состояния больного, особенно, относящегося к группам риска (см. табл. 24) и своевременная коррекция нарушений системной и регионарной гемодинамики.

Традиционные методы медикаментозной профилактики касались применения осмотических и петлевых диуретиков, а также допамина. Ранее считали, что диуретики за счет увеличения диуреза могут предотвратить обструкцию канальцев, которая отчасти связана со снижением СКФ при ОТН. В дальнейшем, однако, было продемонстрировано, что и петлевые диуретики и маннитол не обладают профилактическими свойствами в отношении развития ОТН и никак не влияют на прогноз развернутого ОТН. Вместе с тем, применение мочегонных может трансформировать олигурические варианты ОТН в неолигурические и, таким образом, снижать потребность в ЗПТ. С этой целью используют маннитол в низких дозах (15–25 г), болюсное или капельное введение фуросемида, которые эффективны только на ранних стадиях ОТН. При отсутствии увеличения диуреза после терапии данными диуретиками, в дальнейшем продолжать их введение и наращивать дозы не следует. Это может привести к нежелательным последствиям – гиперосмолярной коме, панкреатиту, глухоте. Кроме того, при введении маннитола в больших дозах у лиц со сниженным диурезом высок риск развития отека легких.

Системные гемодинамические нарушения являются доминирующей причиной ОТН, поэтому в основные задачи лечения входит стабилизация циркуляторных нарушений, АД и поддержание регионального почечного кровообращения. Первая задача решается с помощью коррекции ОЦК и применения системных вазопрессоров. Областью применения вазопрессорных агентов, как правило, является шок чаще септической, реже – другой этиологии. Опубликованные к настоящему времени данные о применении вазопрессоров у больных с септическим шоком и преренальной ОПН пока не позволяют давать определенные рекомендации по использованию этой группы препаратов ни в отношении контроля системной гемодинамики, ни в отношении почечных эффектов.

Для «лечения и предупреждения» ОПН у тяжелых пациентов наиболее широко используется эмпирически допамин в дозах 0,5–2 мкг/кг/мин в течение 6 часов (в связи с возможностью увеличения почечного кровотока и снижения тубулярного транспорта Na через активацию DA1-рецепторов). Одна-

ко клинические испытания не обнаружили существенного значения инфузии допамина в профилактике и лечении ОН, вероятно, в связи с активацией не только рецепторов DA1-типа, но и других рецепторов (DA2 и адренергических), нивелирующих положительные эффекты первого для почечной гемодинамики и канальцевой реабсорбции натрия. Фенолдапам, селективный агонист DA1-рецепторов, может оказаться более полезным в терапии ОН. Клинических исследований эффективности этой субстанции пока не представлено.

С другой стороны, как было показано в ряде исследований (в том числе, двойных-слепых, рандомизированных и плацебоконтролируемых), инфузия норадреналина более эффективна в отношении стабилизации системной гемодинамики по сравнению с допамином. Теоретическая же вероятность нарушения регионарного кровообращения органов брюшной полости и почек за счет альфа-адренергической стимуляции при применении норадреналина не нашла клинического подтверждения. Применение адреналина показано в случаях, когда использование других прессорных агентов не дает желаемого увеличения АД. Добутамин может быть эффективен в снижении риска внутрибольничной смертности при раннем назначении у больных с септическим шоком, однако, не обнаружено его положительного влияния ни на диурез, ни на клиренс креатинина. На роль эффективного вазопрессора при преренальной ОПН может претендовать недавно вошедший в клиническую практику вазопрессин (АДГ), который в пилотных исследованиях при септическом шоке эффективно повышал системное АД, позволяя снижать дозировки или отменять другие прессорные препараты. В любом случае, необходимы проспективные исследования, которые смогли бы прояснить ситуацию с выбором вазопрессоров в данной и весьма тяжелой категории больных.

Поскольку специфическая терапия ОПН, связанной с воздействием нефротоксических агентов, практически не разработана, предотвращение нарушений функции почек является краеугольным камнем в ведении этих больных. Основной принцип – профилактика за счет щадящего режима использования препаратов с учетом факторов риска (см. табл. 31), своевременная коррекция обратимых факторов риска и немедленная отмена в случае развития острого нарушения функции почек.

В ряде случаев рано начатые лечебно-профилактические мероприятия могут предотвратить развитие и улучшить отдаленный прогноз ОПН.

ОПН на фоне склеродермии. Осложнение течения этого заболевания так называемым почечным кризом с развитием ОПН в начальных стадиях хорошо поддается лечению иАПФ, что приводит к резкому увеличению выживаемости этих больных к 1 году (76% и 15%), восстановлению функции почек и снижению потребности в диализе.

Интерлейкин-2 и циклоспорин А. Рекомбинантный интерлейкин-2 (ИЛ-2), применяемый у онкологических больных, часто приводит к развитию ОН. Было показано, что при снижении СКФ на фоне введения ИЛ-2 своевременно начатая (в пределах 3 дней) терапия допамином (2 мкг/кг/мин)

приводит к увеличению фильтрации, диуреза и салуреза. Аналогичные данные получены при развитии ОПН на фоне применения циклоспорина А.

Таблица 31. Подходы к профилактике основных вариантов нефротоксической ОПН

Нефротоксический агент	Факторы риска развития ОПН	Специфическая профилактика и терапия
Аминогликозиды	Факторы, связанные с больным: пожилой возраст; патология почек; женский пол; дефицит магния, калия, кальция; уменьшение внутрисосудистого объема; гепаторенальный синдром; сепсис/системные инфекции Сопутствующая терапия: Цефалоспорины, Амфотерицин В, Цисплатина, Клиндамицин, Циклоспорин, Фоскарнет, Пиперациллин, Фуросемид, рентгеноконтрастирующие препараты, гормоны щитовидной железы Режим терапии: предшествующая (недавно) терапия аминогликозидами; большие дозы, лечение более 3 дней, кратность введения (2 и более)	Медикаментозной профилактики и специфической терапии не разработано
Амфотерицин В	Пожилый возраст; одновременное применение диуретиков; исходное снижение функции почек; высокие дозы препарата; гипокалиемия; гипомagneмия; другие нефротоксические препараты.	Специфическая профилактика: NaCl 0,9% 1000 мл в/в
Циклоспорин и такролимус	Снижение функции почек дозозависимо, поэтому необходимо мониторинг концентрации препарата в крови.	Специфическая профилактика: применение блокаторов кальциевых каналов и омега-3 ненасыщенных жирных кислот обеспечивает нефропротекцию
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)	Уменьшение ОЦК; снижение потребления натрия; гипоальбуминемия	Кортикостероиды при развитии острого интерстициального нефрита
Препараты лития	Токсические эффекты дозозависимы	Ограничение потребления или потери хлорида натрия
Рентгеноконтрастные препараты	См. факторы риска ОПН	Профилактика: гипотонический раствор NaCl 0,45% – 1–2 мл/кг/час за 2 часа до исследования, допамин в/в 2 мг/кг/мин за 6 часов до ангиографии (у недиабетиков), АНП 50 мкг в/в у недиабетиков, нифедипин/нитрендипин 30–60 мг/сутки за 3 дня до исследования. Ацетилцистеин 600 мг 2 раза в сутки до исследования, теофиллин 800 мг в 2 приема в течение 2 дней до исследования (у пациентов с высоким риском)

Синдром лизиса опухолевых клеток. ОТН, возникающий на фоне данного состояния, также является одним из потенциально обратимых осложнений при своевременной профилактике. Типично развитие этого синдрома на фоне начала терапии лимфо- и миелопролиферативных заболеваний, в результате лизиса клеток и увеличения содержания в системной циркуляции внутриклеточных молекул и ионов. Критическое увеличение концентрации мочевой кислоты в крови (более 0,85 ммоль/л), увеличение экскреции уратов с

мочой (концентрация уратов в моче/концентрация креатинина в моче >1) и дегидратация резко увеличивают риск внутривнепочечной кристаллизации солей мочевой кислоты с развитием ОПН. Подобные условия могут вызвать и кристаллизацию фосфатов. Задачи профилактики в этих случаях: регидратация, поддержание оптимальной гидратации, форсирование диуреза (200–250 мл/мин), назначение аллопуринола, поддержание рН мочи на уровне 6,5–7,0 назначением бикарбоната натрия.

Миоглобинурия, гемоглобинурия. Форсирование диуреза (до 10 литров в сутки в/в) и поддержание нейтрального рН мочи может позволить предотвратить развитие ОТН.

Нейролептический злокачественный синдром. Возникает в качестве редкого осложнения лечения нейролептиками в виде миоглобинурического ОТН на фоне рабдомиолиза. Характеризуется мышечной ригидностью, экстрапирамидной симптоматикой, нарушениями речи сознания. Развитие ОТН при появлении подобной симптоматики можно предотвратить отменой нейролептического препарата, быстрым назначением бромкриптина и дантролена, регидратацией.

Билатеральная тромбоземболия ветвей почечных артерий. Развитие ОТН может предотвратить своевременным (не позднее 24 часов) локальным введением тканевого активатора плазминогена или урокиназы.

Подходы к консервативной терапии развернутого ОТН.

Тактика лечения ишемического и нефротоксического ОТН в большинстве случаев неспецифична и имеет ряд основных направлений:

1. Устранение этиологического фактора (лечение основного заболевания, прекращение введения нефротоксичных препаратов).

2. Патогенетическая терапия (восстановление почечного кровообращения, предотвращение тубулярной обструкции, уменьшение отека клеток канальцевого эпителия, блокада иммунных механизмов, защита клеток канальцев, стимулирование репарации почечной ткани).

3. Коррекция осложнений (контроль гидратации, коррекция уремической интоксикации, поддержание электролитного баланса, коррекция нарушений кислотно-основного состояния, профилактика и лечение инфекций).

4. Организация питания.

Лечение основной почечной патологии, приводящей к развитию ОПН, описана в соответствующих разделах данной книги и специально не обсуждается в данном разделе.

Подходы к патогенетической терапии ОПН.

Многие вопросы, связанные с патогенетическим лечением ОТН, далеки от окончательного разрешения в связи с тем, что доказанная в экспериментальных исследованиях эффективность ряда вмешательств не была подтверждена клинически.

Восстановление почечного кровообращения достигается за счет коррекции системных гемодинамических нарушений – нормализации ОЦК, улучшения

сердечного выброса, оптимизации АД. Локальная стимуляция почечного кровотока может быть достигнута применением допамина, БКК, АНП, АТФ.

К предотвращению тубулярной обструкции в некоторых случаях может привести существенное увеличение скорости мочеотделения. Поэтому форсирование диуреза при развитии олигурии или форсирование диуреза при ряде состояний является важным моментом в лечении ренальной ОПН. Увеличение скорости мочеотделения можно достичь с помощью маннитола, петлевых диуретиков или сочетанием петлевых диуретиков и допамина. Предполагается, что применение маннитола позволяет также в некоторой степени снижать отек канальцевых клеток.

Потенциальная эффективность применения допамина в «почечных» дозах при лечении ранних стадий ишемического ОТН была обсуждена выше. Его применение при ишемическом ОТН оправдано только у олигурических больных с целью попытки увеличения диуреза и перевода олигурической ОПН в неолигурическую при отсутствии эффекта от мочегонных. В этом случае, целесообразно, начинать лечение допамином при отсутствии эффекта (т.е. увеличения диуреза) у больных на фоне применения фуросемида. Рекомендуемые дозы составляют 0,5–2 мкг/кг/мин в течение 6 часов. При положительном ответе на применение допамина (увеличении диуреза) не следует проводить его инфузии более чем 24 часа. Учитывая то, что допамин улучшает доставку фуросемида в толстую восходящую часть петли Генле, в течение указанного периода времени целесообразно сочетать введение допамина с постоянной инфузией фуросемида в дозе 40 мг/час. Отсутствие эффекта от применения мочегонных и допамина в течение 5–6 часов требует прекращения применения этих препаратов. Другим показанием для применения допамина (или других вазопрессоров) является нестабильная гемодинамика, несмотря на проведение объемзамещающей терапии.

В нескольких исследованиях показана эффективность некоторых дигидропиридиновых БКК, в частности, нифедипина и нитрендипина, при нарушении функции почек после введения рентгеноконтрастирующих препаратов. Возможно, что они обладают и нефропротективными свойствами при ишемическом ОТН, благодаря способности усиливать почечный кровоток за счет дилатации афферентной артериолы. Назначать эти препараты следует за 3 дня до исследования.

В/в введение АНП приводит к увеличению СКФ и натриуреза. Причиной роста СКФ и диуреза является повышение гидростатического давления в клубочковых капиллярах на фоне дилатации приносящей артериолы и сужения выносящей. Другие механизмы действия АНП связаны с блокированием тубулярной реабсорбции натрия и хлорида, перераспределением медуллярного кровотока и влиянием на клубочково-канальцевую обратную связь.

В/в инфузии коммерческих препаратов АНП при ишемическом или смешанных формах ОТН приводит к увеличению диуреза, СКФ, снижению потребности в диализе. Особенно отчетливый эффект был получен у больных с олигурией. Средние дозы АНП при 24-часовой в/в инфузии составляют 0,2 мкг/кг/мин. Ос-

новным побочным эффектом при введении препарата была транзиторная гипотензия, отмечаемая приблизительно в половине случаев.

Последнее обстоятельство позволяет предполагать, что комбинированное применение АНП и допамина позволит взаимно компенсировать побочные эффекты этих препаратов и потенцировать их гемодинамические эффекты в почечной ткани.

Практически все процессы, ведущие к повреждению клеток почечной ткани, характеризуются истощением АТФ, что приводит к нарушению энергетических процессов, транспорта и цитоскелета. Экспериментально и в пилотных клинических исследованиях показано, что применение магниевой соли АТФ в дозе 40–50 ммоль/кг при ОН связано с улучшением почечного метаболизма и увеличением почечного кровотока.

Предотвращение тубулярной обструкции достигается за счет увеличения скорости мочеотделения. Поэтому восстановление диуреза при развитии олигурии или форсирование диуреза при ряде состояний являются важным моментом в лечении ренальной ОПН. Увеличение скорости мочеотделения можно достичь с помощью маннитола, петлевых диуретиков или сочетанием петлевых диуретиков и допамина. Предполагается, что применение маннитола позволяет также в некоторой степени снижать отек канальцевых клеток.

Помимо уже упомянутой магниевой соли АТФ потенциальными протективными свойствами в отношении клеток канальцев обладают БКК. Предполагаемые механизмы защиты клеток канальцев связаны не только с улучшением почечной перфузии, но и с уменьшением накопления внутриклеточного кальция.

Новые перспективные направления лечения ОН.

Антагонисты рецепторов к эндотелину. Эндотелин-1 (ЭТ1) является мощным вазоконстрикторным пептидом, действующим преимущественно на выносящую артериолу и существенно влияющим на почечное сосудистое сопротивление и СКФ в единичном нефроне. Повышение уровня ЭТ1 в циркуляции, увеличение экспрессии М-РНК для препроэндотелина, а также почечных рецепторов к ЭТ1 отмечено и при экспериментальном ОН, и у больных. Применение АТ к ЭТ1 и антагонистов рецепторов к ЭТ1 (бозентан) в эксперименте препятствуют снижению СКФ за счет редукции прегломерулярного сопротивления. Также есть экспериментальные данные о ренопротективном действии антагонистов рецепторов ЭТ1 при назначении циклоспорина и рентгеноконтрастных препаратов.

Ингибирование избыточного образования окиси азота (NO). Применение ингибиторов NO-синтазы (дериватов L-аргинина) уменьшает повреждения почечной паренхимы и улучшают функциональное состояние почек при ишемическом ОН. Клинические исследования пока не представлены.

Блокада адгезии лейкоцитов. Развитие ОН морфологически сопровождается инфильтрацией почечной ткани полиморфноядерными лейкоцитами, которые вовлечены в повреждение эпителиальных клеток. Межклеточные молекулы адгезии (ICAM-1), CD11/CD18 и селектины с лигандами к ним играют важную роль в адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов при ОПН ICAM-1 определяют адгезию лейкоцитов к сосудистому эндотелию и, следовательно,

связаны с дальнейшим проникновением этих клеток в почечную ткань. Есть предположение, что применение антител к ICAM-1 и лигандам селектинов может разрывать этот патогенетический механизм и, таким образом, уменьшать повреждение канальцев при ишемическом ОН. Клинические испытания проводятся в настоящее время.

Блокада межклеточных взаимодействий. В исследованиях *in vitro* была выявлена «миграция» интегринов от базальной к апикальной поверхности канальцевых клеток. Введение RGD-содержащих пептидов предотвращает тубулярную обструкцию (вероятно, опосредованную интегринами) и, возможно, уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию и их миграцию в почечную ткань.

Факторы роста. Известно, что почки синтезируют ряд ростовых факторов, участвующих в репаративных процессах канальцевого эпителия. Среди них – эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и инсулино-подобный фактор роста 1 (IGF-1). Введение данных факторов роста способствует более быстрому восстановлению структуры канальцев и снижает летальность. Клиническое рандомизированное исследование эффективности IGF-1 (100 мкг/кг 2 раза в сутки) с плацебо-контролем в предупреждении снижения функции почек на фоне хирургических сосудистых вмешательств показало протективный эффект препарата в отношении СКФ.

Антиоксиданты. В исследованиях с моделированием ОН на животных было показано, что скавенджеры свободных радикалов (супероксиддисмутаза, токоферол, глутатион) и блокаторы их продукции (дефероксамин) обладают ренопротективными свойствами. Есть клинические данные предварительных исследований ацетилцистеина, обладающего выраженными антиоксидантными свойствами, которые свидетельствуют о снижении частоты развития ОН, индуцированного рентгеноконтрастными препаратами.

Среди прочих подходов, связанных с улучшением почечного кровообращения, следует отметить применение уже упомянутого фенолдапама – селективного агониста DA1-рецепторов, ингибирование NO-синтазы, селективную активацию A2A аденозиновых рецепторов

Лечение постренальной ОПН требует тесного сотрудничества между урологами и нефрологами/интернистами. При выявлении обструкции мочевыводящих путей необходима быстрая коррекция, пока не будет определен конкретный диагноз и назначено лечение. Разрешение обструкции на уровне уретры и мочевого пузыря достигается путем трансуретральной или чрезкожной катетеризации последнего. Обструкция на уровне мочеточников подлежит коррекции перкутанной нефростомией или стентированием мочеточников. После восстановления оттока мочи у большинства пациентов происходит восстановление диуреза, разрешение азотемии. Характерна той или иной степени выраженности полиурическая фаза, которая редко (у 5% больных) требует массивной замещающей терапии.

Контроль гидратации. Для точной оценки степени гидратации необходимо проводить ежесуточный мониторинг потерь жидкости, введен-

ной жидкости, ЦВД, массы тела. Отсутствие снижения массы тела больного на протяжении нескольких суток может быть симптомом гипергидратации. Для предупреждения развития гипергидратации следует сократить суточное потребление жидкостей (до количества равного 400–500 мл + объем диуреза за прошедшие сутки). Также должно быть ограничено поступление в организм хлорида натрия. Развившаяся гипергидратация при сохранном диурезе требует назначения петлевых диуретиков. При выраженной гипергидратации на фоне олигоанурии, резистентной к мочегонным, показано проведение изолированной ультрафильтрации. Следует помнить, что дегидратацию организма необходимо проводить под контролем ЦВД. Развитие ятрогенной гиповолемии может привести к повторной ишемизации почек, замедлению выздоровления от ОПН или необратимым изменениям.

Поддержание электролитного баланса. Гипонатриемия обычно имеет ятрогенную природу и требует коррекции инфузионной терапией и пересмотра вводимых объемов.

Гиперкалиемия – ургентное состояние, которое требует постоянного мониторинга не только сывороточной концентрации калия, но и показателей ЭКГ. Увеличение зубца Т, укорочение QT, нарушения АВ и желудочковой проводимости являются важными показателями, косвенно отражающими внутриклеточное содержание калия. При уровне данного электролита в крови более 6 ммоль/л показана ургентная терапия (см. табл.). Рецидивирующая или резистентная к консервативной терапии гиперкалиемия (> 6,5 ммоль/л) требует проведения гемодиализа. Гипокальциемия при ОПН редко достигает существенной выраженности и появления клинических симптомов из-за достаточно высокого уровня ионизированного кальция на фоне ацидоза. Применение карбоната или ацетата кальция позволяет как поддерживать уровень кальция, так и уменьшать выраженность характерной для развернутой стадии ОПН гиперфосфатемии. Потенциальный риск гипермагниемии требует прекращения введения магний-содержащих препаратов (сульфат магния, гидроксид магния).

Метаболический ацидоз существенно зависит от потребления белковой пищи, которую следует ограничить. Снижение концентрации бикарбоната в крови менее 15 ммоль/л предполагает назначение соды.

Развитие выраженных клинических проявлений уремической интоксикации может потребовать начала ЗПТ (см. «показания к ЗПТ»).

Профилактика и лечение инфекций имеют крайне важное значение в курации больных с ОПН, поскольку именно инфекционные осложнения оказываются одной из основных причин смерти этих больных. Важными источниками инфицирования являются длительно стоящие катетеры в периферических и центральных сосудах, мочевом пузыре и пр. Поэтому катетеры должны удаляться, как только отпала необходимость их применения. Бактериологический мониторинг может помочь в своевременной диагностике инфекций и назначению антибактериальной терапии.

Подходы к коррекции основных осложнений ОПН суммированы в табл. 32.

Таблица 32. Основные осложнения ОПН и их коррекция

Осложнение ОПН	Коррекция
Гипергидратация за счет увеличения внутрисосудистого объема	Ограничение жидкости 500 мл/сутки + диурез Петлевые диуретики Ограничение потребления NaCl до 2 г/сутки Ультрафильтрация или ГД
Гипонатриемия	Контроль в/в инфузий, ограничение потребления жидкости (до 1 л/сутки)
Гиперкалиемия	Ограничения продуктов с высоким содержанием калия Ограничение препаратов калия Отмена калийсберегающих диуретиков Глюконат кальция 1 г в/в Фуросемид в/в (при сохранном диурезе) Глюкоза в/в (40%— 40 мл струйно, 10–20% – 400 мл + 10–12 ед. инсулина) Коррекция ацидоза (бикарбонат натрия в/в) Ионообменные смолы Диализ
Метаболический ацидоз	Ограничение потребления белка (0,6 г/кг/сутки) Бикарбонат натрия перорально или в/в (до сывороточной концентрации 15– 25 мэкв/л) диализ
Гипокальциемия	Глюконат кальция 1– 2 г/сутки в/в Карбонат кальция 3– 5 г/сутки
Гипермагниемия	Прекратить введение магнийсодержащих препаратов (антациды)
Гиперфосфатемия	Ограничение пищевого потребления фосфатов Карбонат кальция внутрь 3– 5 г/сутки
Гиперурикемия	Лечения не требует при уровне мочевой кислоты в крови менее 0,9 ммоль/л
Геморрагии (уремическая дисфункция тромбоцитов)	Десмопрессин (0,3 мг/кг/в/в) Криопреципитат

Питание. При консервативном ведении больных потребление белка должно быть ограничено до 0,5–0,6 г/кг массы тела в сутки. Это позволяет снизить выраженность метаболического ацидоза и уремии. Следует рекомендовать потребление белков с высокой биологической ценностью. У больного с ОПН на ЗПТ потребление белка должно быть увеличено до 1 г/кг/сут. Другой принцип диетического питания при ОПН заключается в адекватной калорийности, которая необходима для уменьшения тканевого катаболизма и подавления глюконеогенеза, а также ацидоза, обусловленного голоданием. Поддержание приемлемой калорийности пищи требует ежедневного поступления 100–130 г углеводов. Также необходимо избегать употребления продуктов с высоким содержанием калия и фосфатов. Целесообразна адекватная супплементация водорастворимых витаминов (С и В). Парентеральное питание, в частности, в/в введение растворов аминокислот показано, в основном, тяжелым больным, которые находятся в отделениях интенсивной терапии.

Принципы лечения при выходе из ОПН (полиурическая фаза ОПН)

Основная задача заключается в поддержании водно-электролитного гомеостаза, особенно в случаях с существенным и длительным увеличением су-

точного диуреза. Важно понимать, что недостаточная регидратация в этом периоде может привести к повторному развитию ОПН.

У значительной доли больных в этом периоде развиваются инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит, связанные обычно с длительной катетеризацией мочевого пузыря. Повторные анализы мочи необходимы для раннего выявления лейкоцит- и бактериурии и своевременной антибактериальной терапии.

Восстановление эндокринной функции почек запаздывает по сравнению с восстановлением экскреторных функций, поэтому следует контролировать параметры эритропоза, а также содержание и экскрецию двухвалентных ионов (кальций). Гиперкальциемия, которая может развиваться при выходе из ОПН при ОТН и рабдомиолизе, требует увеличения введения жидкости и применения петлевых диуретиков. Нормализация диуреза, разрешение анемии и восстановление электролитного баланса являются критериями реконвалесценции при ОПН.

Заместительная почечная терапия при ОПН. Выбор метода ЗПТ. Гемодиализ является методом выбора для лечения больных с ОПН, требующих ЗПТ. Этот метод наиболее подходит для лечения относительно стабильных больных. Применение перитонеального диализа (ПД) ограничено низким клиренсом мочевины, усугублением отрицательного азотистого баланса, меньшей предсказуемостью эффективности процедуры, риском перитонита, ограничением подвижности диафрагмы (провокация дыхательной недостаточности) и фактом предшествующей лапаротомии. Однако ПД более подходит для лечения больных с нестабильной гемодинамикой. Относительно новыми, применяемыми для лечения ОПН являются продолжительные методики очищения крови. Принципы выбора той или иной методики ЗПТ изложены в табл. 33.

Таблица 33. Выбор метода ЗПТ при ОПН

Цель проведения ЗПТ	Состояние больного	Метод ЗПТ по выбору
Удаление растворенных веществ	Стабильное (+катаболизм)	ГД*
	Нестабильное (+катаболизм)	ПАВГДФ, ПВВГФ, ПВВГДФ, ПУФ+ГД
	Нестабильное (катаболизм отсутствует или незначительный)	ПАВГФ, ПВВГФ, ПУФ+ГД
Удаление жидкости	Стабильное	УФ
	Нестабильное	УФ, ПУФ
Удаление растворенных веществ+ Удаление жидкости	Стабильное	ГД
	Нестабильное	ПАВГДФ, ПВВГФ, ПВВГДФ, ПАВГФ+ГД, ГД+УФ
Острая детоксикация	Нестабильное	ПВВГФ, ПВВГДФ, ПАВГФ, плазмаферез

Примечания: прерывистые методики; гемодиализ (ГД); перитонеальный диализ (ПД); гемофильтрация (ГФ); изолированная ультрафильтрация (УФ). Постоянные методики: амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД); медленная ультрафильтрация (ПУФ); артериовенозная гемофильтрация (ПАВГФ); вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ); артериовенозный гемодиализ (ПАВГД); вено-венозный гемодиализ (ПВВГД); артериовенозная гемодиофильтрация (ПАВГДФ); вено-венозная гемодиофильтрация (ПВВГДФ)

ЗПТ – вариант патогенетической или симптоматической терапии? ЗПТ приходится применять для лечения ОПН приблизительно в 20–30% случаев. Казалось бы, что применение диализа до развития выраженной уремии может улучшить прогноз ОПН. Однако, это предположение далеко не всегда бывает верным. Дело в том, что ЗПТ может привести к замедлению выздоровления от ОПН благодаря ряду механизмов, среди которых: рецидивирующая артериальная гипотензия, уменьшение объема мочи, активация комплемента и свертывающей системы.

У значительного количества больных с ОПН на фоне диализа отмечается снижение или полное прекращение диуреза. Хотя вопрос об отрицательном влиянии снижения диуреза на темпы выздоровления при ОПН остается открытым, практика ЗПТ показывает, что при ХПН начало диализной терапии может приводить к дополнительному повреждению остаточных нефронов. По-видимому, уменьшение диуреза на фоне нарастания атрофических изменений в почечной ткани связано с ультрафильтрацией, уменьшением ОЦК и выведением мочевины. Косвенно это подтверждается более медленным снижением остаточной функции почек (диуреза и СКФ) на фоне перитонеального диализа (ПД) по сравнению с ГД. Это может быть связано с отсутствием резких колебаний ОЦК, АД и отсутствием мембранозависимой активации комплемента при ПД. Косвенно последнее предположение также подтверждается наблюдениями о практически одинаковых темпах снижения остаточной функции почек при ПД и ГД с биосовместимыми мембранами.

Также важно затронуть вопрос об эффективности «превентивного» диализа, т.е. проводимого при относительно низком уровне мочевины и достаточно высокой СКФ, в отношении исходов ОПН. В настоящее время, нет убедительных данных, о том, что раннее назначение диализа при ОПН, при отсутствии приведенных выше показаний к процедуре, каким-нибудь образом, положительно влияет на прогноз ОПН.

Таким образом, проведение диализа у больных с ОПН является вариантом симптоматической терапии (за исключением ряда случаев отравлений) и практически не влияет на естественное течение ОПН.

Показания к началу ЗПТ.

1. Появление симптомов уремии на фоне лабораторных данных, указывающих на наличие снижения функции почек (клиренс креатинина <20 мл/мин/1,73 м²) со стороны органов и систем:

– ЖКТ (снижение аппетита, тошнота, рвота, «гастритические» симптомы, симптомы поражения тонкой и толстой кишки, признаки кровотечения на фоне эрозивных изменений слизистой ЖКТ);

– ЦНС (нарушения ментального статуса – расстройства сознания в виде сомноленции, ступора, комы, делирия; asterixis; тремор, миоклония, судорожные припадки);

– уремический перикардит;

– геморрагический диатез.

2. Неконтролируемые терапевтическими воздействиями состояния (осложнения ПН): выраженная или прогрессирующая гипергидратация с СН; неконт-

ролируемая гиперкалиемия ($> 6,5$ ммоль/л); выраженный метаболический ацидоз, резистентный к терапии (особенно при олигурии).

3. Лабораторные показатели: СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²; мочевины > 30 ммоль/л.

Развитие уремических симптомов со стороны ЦНС и ЖКТ, указывающих на достижения критической тканевой концентрации невыведенных низко- и среднемолекулярных продуктов, является наиболее частым показанием к началу диализной терапии. Признаки фибринозного перикардита, проявляющегося шумом трения перикарда, болями в прекардиальной области, существенным скоплением жидкости в полости перикарда, являются urgentными показаниями к началу диализа из-за высокого риска тампонады сердца.

Достаточно частыми симптомами, требующими начала диализа, являются плохо поддающиеся консервативной коррекции: гиперкалиемия (см. терапию), метаболический ацидоз (требующий введения больших количеств соды – опасность гипергидратации) и гипергидратация с развитием нарушения сердечной деятельности, артериальной гипертензии.

Проведение диализа также показано при отсутствии выраженной симптоматики уремии и ее осложнений, но при достижении «критического» уровня лабораторных показателей, в первую очередь СКФ (по клиренсу эндогенного креатинина). Концентрация мочевины крови менее надежный показатель, так как ее уровень зависит не только от функционального состояния почек, но и от метаболизма белка, его потерь (кровотечение), применения антианаболических препаратов и т.д. (см.). Определение только S_{cr} крови пригодно для надежного расчета СКФ (например, по формуле Кокрофта и Гольта) только в случае относительно стабильной его концентрации, что не касается быстрого прироста его при ОПН.

Редкими и дополнительными показаниями к диализу могут быть: лекарственная интоксикация (диализ и гемоперфузия); гипотермия; гиперкальциемия; гиперурикемия; метаболический алкалоз (требующий специального диализного раствора).

6.5.2. ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – это клинико-биохимический синдром, возникающий при поражении почек любой этиологии, обусловленный постепенно прогрессирующей утратой экскреторной и эндокринной функций органа вследствие необратимой потери функционирующих нефронов.

По сравнению с ОПН, ХПН отличается необратимостью патофизиологических процессов, которые приводят к нарушению не только экскреторной, но и к расстройствам эндокринной функции почек. ХПН лишь в определенной степени зависит от этиологии основного почечного заболевания, поскольку при ней ведущими патогенетическими механизмами повреждения функционирующих нефронов являются внутригломерулярная гипертензия, гиперфилтрация в клубочке и нефротоксическое действие протеинурии (рис. 8, 9).

В контексте данной главы уместно остановиться на терминологических аспектах, тем более что за последние годы в отечественной и англоязычной литературе сформировались разночтения на этот счёт. За рубежом наряду с термином ХПН, который употребля-

ется в клинике для оценки степени нарушения азотовыделительной функции почек, употребляется термин «хроническое (прогрессирующее) почечное заболевание» («Chronic renal disease CRD»). Хроническое почечное заболевание (ХПЗ) определяют как заболевание почек любой этиологии на стадии медленно прогрессирующей необратимой потери функции почек.

ХПЗ диагностируют при уровне креатинина сыворотки крови у женщин – 1,5 мг/дл (0,133 ммоль/л), у мужчин – 2мг/дл (0,177 ммоль/л), или при клиренсе креатинина менее 70 мл/мин. Неуклонное прогрессирование почечного процесса приводит к формированию терминальной стадии почечного заболевания – End stage renal disease (ESRD), требующей начала заместительной почечной терапии.

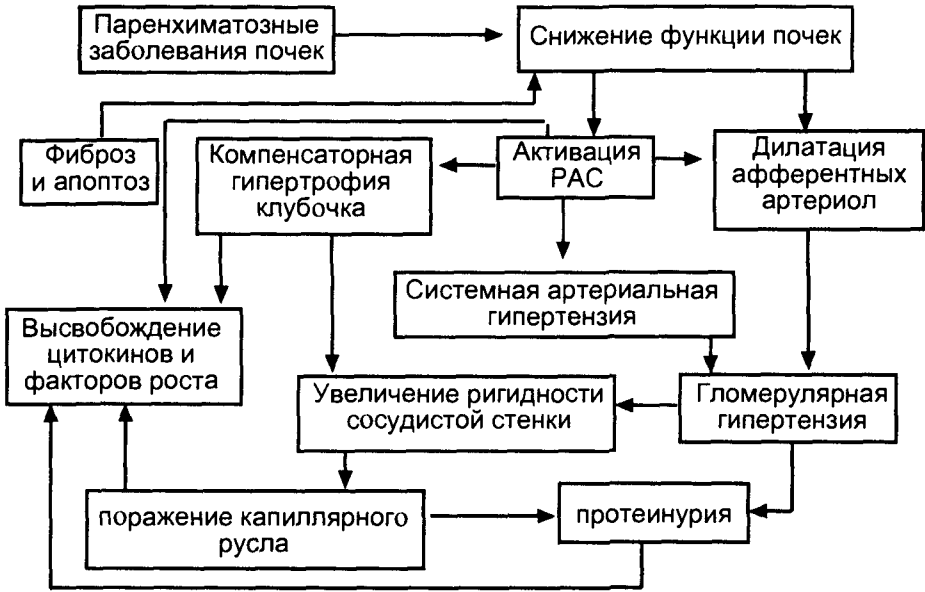


Рис. 8. Роль системной АГ в прогрессировании хронических паренхиматозных заболеваний почек.

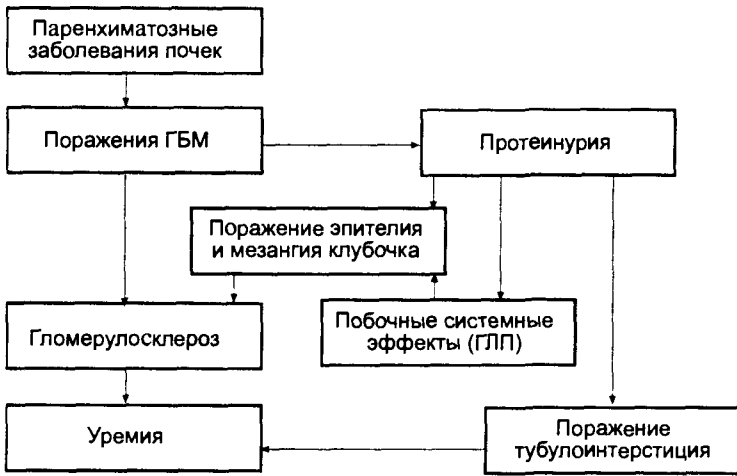


Рис.9. Протеинурия как фактор прогрессирования заболеваний почек.

Недавно американской нефрологической ассоциацией была предложена классификация ХПЗ, отражающая стадийность клинико-патофизиологических процессов (табл.34)

Патофизиология. В результате гибели части нефронов, обусловленной основным почечным процессом (гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, сосудистый гломерулосклероз и пр.), в оставшихся непоражёнными нефронах развиваются компенсаторные структурные и функциональные изменения. Эти изменения представлены гиперфилтрацией, внутригломерулярной гипертензией и гипертрофией нефрона, обусловленных активацией внутрипочечной (тканевой) ренин-ангиотензиновой системы с вовлечением в процесс факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF- β). На самых ранних этапах формирования ХПН отмечается снижение функционального резерва почки и, в частности, уменьшение её способности к росту СКФ в ответ на белковую нагрузку. На этом этапе течение ХПН бессимптомно. Дальнейшая потеря функционирующих нефронов (до 30% от нормы) приводит к нарушениям экзокринной и эндокринной функции почек: повышается концентрация азотистых метаболитов (мочевина, креатинин), отмечается тенденция к задержке Na^+ .

Таблица 34. Классификация ХПЗ (CRD) (The National Kidney Foundation, 2001)

СТАДИЯ	ОПИСАНИЕ	СКФ (мл/мин)
0	Факторы риска	>90
I	Поражение почек с нормальной или слегка сниженной СКФ	70–90
II	Легкая степень	60–69
III	Средней степени выраженности	30–59
IV	Тяжёлая степень	15–29
V	ПН	<15

Клинические проявления. Клинически регистрируются никтурия, снижение аппетита, тенденция к анемизации. Падение СКФ ниже 30% от нормального уровня приводит к появлению симптомов уремической интоксикации, к нарастанию гипорегенераторной анемии (вследствие уменьшения продукции эритропоэтина), к нарушениям фосфорно-кальциевого метаболизма и к формированию симптомов вторичного гиперпаратиреозидизма (вследствие уменьшения внутрипочечного синтеза активного метаболита витамина D-1,25(OH)₂D₃-1,25дигидроксиголекальциферола), к метаболическому ацидозу (вследствие уменьшения почечной экскреции ионов водорода и увеличения экскреции бикарбонат-иона).

Диагностика. При условии ранней диагностики основного почечного патологического процесса (ГН, вторичные нефропатии, диабетическая нефропатия и пр.) и диспансерного наблюдения за больным диагностика ХПН обычно не вызывает затруднений. В качестве мониторинга функции почек в практической работе контролируют в динамике уровень креатинина плазмы крови и СКФ, определяемой по клиренсу креатинина. Некоторые диагностические затруднения могут возникнуть при ведении больных, у которых азотемия выявлена впервые. В этих случаях может стать актуальным вопрос разграничения острой и ХПН.

Отдельного внимания заслуживают случаи острого ухудшения функции почек у больных с ХПН, так называемая «ОПН на ХПН» или, по терминологии зарубежных авторов, «acute on chronic renal failure». С практической точки зре-

ния важно подчеркнуть, что своевременная ликвидация или предупреждение факторов, приводящих к острому нарушению функции почек у больных с ХПН, может замедлить темпы прогрессирования ухудшения функции органа.

Причинами острого нарушения функции почек у больных с ХПН могут быть: дегидратация (ограничение приёма жидкости, неконтролируемое использование диуретиков); СН; неконтролируемая гипертензия; использование ингибиторов АПФ у больных с двухсторонним стенозом почечных артерий; обструкция и/или инфекция мочевыводящих путей; системные инфекции (сепсис, бактериальный эндокардит и пр.); нефротоксичные препараты: НПВП, антибиотики (аминогликозиды, рифампицин и пр.), тиазиды, рентгеноконтрастирующие вещества.

Следует также упомянуть, что больные с ХПН особенно чувствительны к любым потенциально нефротоксичным факторам, и поэтому проблемам ятрогении и самолечения (травы, сауна и пр.) в этих случаях следует уделить особое внимание.

Методы оценки функции почек и темпов прогрессирования ХПН в практической работе. До настоящего времени в практике золотым стандартом оценки функции почек является клиренс креатинина при условии сбора суточной мочи. Следует иметь в виду, что в амбулаторных условиях трудно контролировать действия больного в отношении тщательного учёта сбора суточной мочи, а поэтому в качестве промежуточного контроля клиренс креатинина можно рассчитывать по формуле Cockcroft-Gault:

$$\frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес в кг}}{72 \times \text{концентрация плазмы крови в мг\%}}$$

Для женщин полученный результат следует умножить на 0,85.

Другим важным показателем скорости прогрессирования ХПН является суточная протеинурия. В амбулаторных условиях для её оценки рекомендуется рассчитывать отношение белок/креатинин в утренней порции мочи. Нарастание суточной протеинурии всегда означает ускорение темпов прогрессирования ХПН (Рис. 9).

Лечение ХПН. Диетические рекомендации.

Основные принципы диеты при ХПН сводятся к следующим рекомендациям:

1. Умеренное ограничение потребления NaCl в зависимости от уровня АД, диуреза и задержки жидкости в организме.
2. Максимально возможное потребление жидкости в зависимости от диуреза, под контролем веса тела.
3. Ограничение белков (малобелковая диета).
4. Ограничение употребления продуктов, богатых фосфором и/или калием, а также цитрусовых.
5. Поддержание энергетической ценности рациона на уровне 35 ккал/кг массы тела в день

С учетом того факта, что по мере развития тубулоинтерстициального склероза способность почек к реабсорбции Na⁺ уменьшается, солевой режим может быть расширен до 8 и даже 10 г соли в день. Особенно это касается больных с

так называемой «сольтеряющей почкой»). В любых случаях необходимо учитывать сопутствующий приём мочегонных и их дозу. У ряда больных, принимающих петлевые диуретики в больших дозах (свыше 80–100 мг/сут фуросемида), ограничений в потреблении поваренной соли с пищей не требуется. Наиболее адекватным методом контроля за потреблением NaCl является суточная экскреция Na^+ с мочой.

У здорового человека за сутки выводится около 600 mosm осмотически активных веществ. При ХПН концентрационная способность почек снижена (изостенурия), и поэтому за сутки может выделиться только 300–400 mosm осмотически активных веществ. Теоретически это предполагает потребление жидкости около 1,5–2 л/сут.

В недавних экспериментальных исследованиях на животных было установлено, что потребление жидкости в ограниченном количестве ускоряет прогрессирование ПН вследствие увеличения гломерулярного фильтрационного давления. Однако следует учитывать, что при ХПН нарушена способность к экскреции осмотически свободной воды, особенно если больной принимает мочегонные, а поэтому перегрузка жидкостью чревата развитием симптоматической гипонатриемии. Руководствуясь вышеизложенными принципами, допустимо разрешить больным свободный водный режим с учётом осуществления самоконтроля за суточным диурезом с поправкой на внепочечные потери жидкости (≈ 300 – 500 мл/сут.) Необходим также регулярный контроль веса тела, АД, клинических признаков гипергидратации, определение суточной экскреции Na^+ с мочой и периодическое исследование уровня Na^+ в крови (гипонатриемия!).

На протяжении десятилетий в практической нефрологии существует рекомендация по ограничению приёма белков с пищей, которая имеет под собой целый ряд теоретических предпосылок. Действительно, в отличие от жиров и углеводов белки пищи в организме не откладываются в запас, а деградируют до мочевины и других азотистых веществ, которые экскретируются исключительно почкой. Кроме того, обогащённая белком пища является источником ионов водорода, фосфатов, сульфатов и других неорганических анионов, которые также экскретируются почкой. Поэтому употребление белковой пищи больным с ХПН приводит к накоплению в организме конечных продуктов азотистого обмена, неорганических анионов и, следовательно, к усилению симптомов уремической интоксикации. В наиболее ранних клинических исследованиях было установлено, что малобелковая диета оказывает отчётливый симптоматический эффект в виде уменьшения выраженности симптомов уремической интоксикации. Именно этими простыми теоретическими и практическими предпосылками пользовались практические нефрологи в течение многих лет, прописывая малобелковую диету больным с ПН. Однако только в последнее время, главным образом в экспериментальных исследованиях, было доказано, что малобелковая диета сдерживает скорость прогрессирования ПН. Закончившиеся недавно длительные проспективные клинические исследования также подтвердили эффективность малобелковой диеты у больных с диабетической и недиабетическими нефропатиями.

Адаптивные механизмы малобелковой диеты у больных с ХПН включают: улучшение внутригломерулярной гемодинамики; ограничение гипертрофии почек и гломерул; положительное влияние на дислиппротеидемию, влияние на почечный метаболизм, ограничение потребления O_2 почечной тканью; снижение продукции оксидантов; воздействие на функцию Т-клеток; подавление выработки ангиотензина II, трансформирующего фактора роста β .

Малобелковую диету прописывают больным с уровнем креатинина плазмы крови 0,2 ммоль/л или при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин. При отсутствии азотемии и при сохранной скорости клубочковой фильтрации допустим свободный рацион с физиологической нормой содержания белка в пище 0,8 г/кг/сут.

Малобелковая диета подразумевает ограничение приёма белка до 0,6 г/кг/сут. С целью обогащения диеты незаменимыми аминокислотами малобелковая диета может назначаться с добавками.

Варианты малобелковой диеты (МБД):

- стандартная МБД – белок 0,6 г/кг/сут.;
- МБД с добавками эссенциальных аминокислот (препарат «Recip», Швеция): белок 0,4 г/кг/сут + 0,2 г/кг/сут «Recip»;
- смеси эссенциальных аминокислот и кетокислот (препарат «Кетостерил», Фрезениус, Германия): белок 0,4 г/кг/сут. + 0,2 г/кг/сут.
- соевый изолят «Супро-760» (США): белок 0,4 г/кг/сут. + 0,2 г/кг/сут. «Супро-760».

При лечении диетой очень важно сохранить нормальной энергетическую ценность рациона за счёт углеводов и жиров на уровне 35 ккал/кг/сут., так как в противном случае собственные белки будут использоваться организмом как энергетический материал. Для поддержания энергетической ценности рациона удобно применять пищевую добавку Реналайт (США), одна порция которой (113,4 г) обеспечивает организм 230 ккал. В практической работе существенным является вопрос контроля за соблюдением больным малобелковой диеты. Количество потреблённого белка за сутки можно определить исходя из концентрации мочевины в моче и зная величину суточного диуреза по модифицированной формуле Марони. При суточной потере белка менее 5 г/сут формула имеет вид:

Количество белка за сутки в граммах = $P_{ур} \times D_{сут} \times 0,03$.

Если суточная протеинурия превышает 5 г/сут, то формула приобретает следующий вид:

Количество белка за сутки в граммах = $P_{ур} \times D_{сут} \times 0,03 + СПБ \times 1,25$, где

$P_{ур}$ – концентрация мочевины в суточной моче;

$D_{сут}$ – величина суточного диуреза.

В современной нефрологии чётко сформировался принцип ренопротекции, заключающийся в проведении комплекса лечебных мероприятий у больных с заболеванием почек, направленный на замедление темпов прогрессирования ХПН. Комплекс лечебных мероприятий осуществляется в 3 этапа в зависимости от степени нарушения функции почек:

I этап – азотовыделительная функция почек сохранна (клиренс креатинина 70–90 мл/мин), может отмечаться снижение функционального резерва (отсутствии прироста СКФ в 20–30% в ответ на белковую нагрузку).

II этап – функция почек снижена умеренно (клиренс креатинина 50–25 мл/мин).

III этап – функция почек снижена значительно (клиренс креатинина 25–10 мл/мин).

I этап (больной с любой почечной патологией при клиренсе креатинина 70–90мл/мин.):

1. Адекватная терапия основного почечного заболевания в соответствии с принципами доказательной медицины (оценочный показатель – снижение суточной протеинурии ниже 2 г/сут).

2. При СД интенсивный контроль гликемии и уровня гликозилированного гемоглобина (оценочный показатель – контроль микроальбуминурии).

3. Адекватный контроль АД и протеинурии с использованием ингибиторов АПФ и/или антагонистов А-1 рецепторов.

4. Своевременное и адекватное лечение осложнений: СН, инфекций, обструкции мочевыводящих путей.

5. Исключение ятрогенных причин: медикаменты, Rg-контрастные исследования, нефротоксины.

6. Нормализация веса тела при индексе массы $>27\text{кг}/\text{м}^2$.

Успешная патогенетическая терапия основного почечного заболевания имеет первостепенное значение в предупреждении формирования гломеруло- и тубулоинтерстициального склероза, а следовательно, в замедлении темпов прогрессирования ХПН. В данном случае речь идёт не только о лечении впервые выявленной патологии, но также и в ликвидации обострений. Активность основного воспалительного процесса (или его рецидивов) предполагает активацию гуморальных и тканевых иммунных реакций, закономерно ведущих к развитию склероза. Иначе говоря, чем выраженнее активность воспалительного процесса и чем чаще отмечаются его обострения, тем быстрее формируется склероз. Данное утверждение находится в полном согласии с традиционной логикой клинициста и неоднократно подтверждено клиническими исследованиями.

При гломерулярных заболеваниях АГ формируется, как правило, задолго до снижения функции почек и способствует прогрессированию ПН. При паренхиматозных заболеваниях снижен тонус прегломерулярных артериол и нарушена система их автономной ауторегуляции. Вследствие этого системная АГ приводит к повышению внутригломерулярного давления и способствует поражению капиллярного русла. При выборе гипотензивных средств необходимо исходить из основных трех патогенетических механизмов паренхиматозной почечной гипертензии: задержка Na^+ в организме с тенденцией к гипervолемии; повышение активности РАС; повышение активности симпатической нервной системы вследствие усиления афферентной импульсации от поражённой почки.

При любой почечной патологии, включая диабетическую нефропатию, при нормальном уровне креатинина и при СКФ > 90 мл/мин необходимо достигать уровня АД 130/85 мм рт.ст. Если суточная протеинурия превышает 1 г/сут, то

рекомендуется поддерживать АД на уровне 125/75 мм рт.ст. Учитывая современные данные о том, что наиболее неблагоприятной, с точки зрения повреждения почек, является ночная гипертензия, гипотензивные средства желательно назначать с учётом данных суточного мониторирования АД и при необходимости переносить их приём на вечерние часы. Основные группы гипотензивных препаратов, используемых при нефрогенной гипертензии:

1. Диуретики (при СКФ ≥ 70 мл/мин – преимущественно петлевые диуретики).
2. Ингибиторы АПФ и антагонисты А-1 рецепторов.
3. Недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил).
4. Дигидропиридиновые БКК исключительно пролонгированного действия.
5. β -адреноблокаторы.

Медикаменты перечислены в порядке убывания рекомендуемой частоты их использования.

Любую гипотензивную терапию при паренхиматозном почечном заболевании следует начинать с нормализации обмена Na^+ в организме. При заболеваниях почек отмечается тенденция к задержке Na^+ в организме, которая тем выше, чем выше протеинурия. По крайней мере в экспериментальных исследованиях было доказано прямое повреждающее действие натрия, содержащегося в диете, на гломерулы вне зависимости от уровня АД. Кроме того, ионы натрия повышают чувствительность гладкой мускулатуры к действию А-II. Среднее потребление соли с пищей у здорового человека составляет примерно 15 г/сут, поэтому первой рекомендацией больным с заболеваниями почек является ограничение потребления соли до 3–5 г/сут. В амбулаторных условиях мерой контроля за соблюдением больным предписанных рекомендаций является мониторинг экскреции натрия с мочой за сутки. В тех случаях, когда отмечается гиперволемия, или больной не способен соблюдать гипонатриевую диету, препаратами первой линии (очередности) являются мочегонные. При сохранной функции почек (СКФ > 90 мл/мин) могут использоваться тиазиды, при снижении СКФ < 70 мл/мин назначаются петлевые диуретики (допустима комбинация петлевых диуретиков с тиазидами). Абсолютно противопоказаны калий-сберегающие мочегонные. В ходе лечения диуретиками необходим тщательный контроль дозы с целью предупреждения развития гиповолемии. В противном случае функция почек может остро ухудшиться – «ОПН на ХПН».

В настоящее время во многих проспективных, плацебо контролируемых исследованиях доказано ренопротективное действие ингибиторов АПФ и антагонистов А-1 рецепторов, что связывают как с гемодинамическими, так и с негемодинамическими механизмами действия А-II.

Стратегия применения ингибиторов АПФ и/или антагонистов А-1 с целью нефропротекции:

– ингибиторы АПФ следует назначать всем больным на ранних стадиях развития любых нефропатий при СРБ $> 0,5$ –1 г/сут. вне зависимости от уровня АД. Ингибиторы АПФ обладают ренопротективными свойствами даже при низких значениях ренина плазмы крови;

– клиническим предиктором эффективности ренопротективного действия препаратов является частичная (СПБ $< 2,5$ г/сут.) или полная (СПБ $< 0,5$ г/сут.) ремиссия протеинурии через несколько недель или месяцев после начала приёма медикаментов. При лечении ингибиторами АПФ отмечается феномен дозозависимости: чем выше доза, тем выраженнее антипротеинурический эффект;

– ингибиторы АПФ и антагонисты А-1 рецепторов оказывают ренопротективное действие вне зависимости от системного гипотензивного эффекта. Тем не менее, если уровень АД на фоне их применения не достигает оптимального, необходимо присоединение гипотензивных средств других фармакологических групп. При наличии избыточного веса (индекс массы тела > 27 кг/м²) необходимо добиться снижения массы тела, что усиливает антипротеинурический эффект препаратов;

– при СКФ ниже 50–55 мл/мин/1,73м² назначение ингибиторов АПФ следует проводить на фоне малобелковой диеты, что увеличивает антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ;

– при недостаточном антипротеинурическом эффекте применения любого препарата одной из групп (иАПФ или а-А-1) может быть использована их комбинация: иАПФ + а-А-1.

Препаратами третьей очереди являются недигидропиридиновые БКК (дилтиазем, верапамил). Доказано их антипротеинурическое и ренопротективное действие при диабетической и недиабетических нефропатиях.

Менее эффективным, с точки зрения нефропротекции, является применение дигидропиридиновых БКК. Это связывают со способностью данных препаратов дилатировать приводящие артериолы клубочков, поэтому даже при удовлетворительном системном гипотензивном эффекте создаются условия, способствующие внутригломерулярной гипертензии, а следовательно прогрессированию ХПН. В последние годы появились данные, указывающие на эффективность ренопротективных свойств комбинации ингибиторов АПФ и пролонгированных дигидропиридиновых БКК.

Дигидропиридиновые БКК короткого действия активируют симпатическую нервную систему, что уже само по себе оказывает повреждающее действие на почку. На сегодняшний день β -адреноблокаторы в качестве ренопротективных препаратов занимают последнее место. Однако в связи с недавними экспериментальными исследованиями, доказавшими роль активации симпатической нервной системы в прогрессировании хронических нефропатий, взгляд на обоснованность их применения при нефрогенной гипертензии может быть пересмотрен в скором времени.

II этап (больной с любой почечной патологией при клиренсе креатинина 50–25 мл/мин) означает проведение комплекса лечебных мероприятий у больных с уже сформировавшейся ХПН с уровнем клиренса креатинина 50–25 мл/мин. План лечения больных на этом этапе включает:

1. Диетические мероприятия
2. Использование петлевых диуретиков для контроля за гипертензией и гиперволемией.

3. Гипотензивная терапия с учётом возможных побочных эффектов ингибиторов АПФ. При уровне креатинина плазмы крови 0,45–0,5 ммоль/л и АПФ не использовать в высоких дозах.

4. Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена.
5. Ранняя коррекция анемии с использованием эритропоэтина.
6. Коррекция дислиппротеидемии
7. Коррекция метаболического ацидоза.

При снижении клиренса креатинина ниже 50 мл/мин вся медикаментозная терапия проводится на фоне малобелковой диеты.

С целью избежать возникновения гипо- или гиперволемии необходим более строгий режим в отношении натрия и потребления жидкости. В качестве мочегонных используются исключительно петлевые диуретики. Иногда допустима их комбинация с тиазидами, но использовать только тиазидные мочегонные не рекомендуется.

Необходимо учитывать возможность возникновения побочных эффектов от применения ингибиторов АПФ при СКФ 50–30 мл/мин, а именно: ухудшение выделительной функции почек, что объясняется уменьшением внутригломерулярного давления; гиперкалиемию, анемию. При уровне креатинина плазмы крови 0,45–0,5 ммоль/л ингибиторы АПФ не являются препаратами первой очереди и используются с осторожностью. Более предпочтительной оказывается комбинация пролонгированных дигидропиридиновых БКК и петлевых диуретиков.

При клиренсе креатинина ниже 50 мл/мин. проводится терапия нарушений фосфорно-кальциевого обмена, анемии, дислиппротеидемии, ацидоза.

Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХПН. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у больных с ХПН обусловлено двумя главными причинами: задержкой фосфатов, вследствие нарушения экскреторной функции почек и дефицитом активной формы витамина D-1,25(OH)₂D₃-1,25-дигидроксихолекальциферола вследствие ухудшения эндокринной функции почек. Обе причины приводят к активации паращитовидных желёз и к возникновению вторичного гиперпаратиреозидизма. Малобелковая диета с ограничением молочных продуктов способствует уменьшению общего количества неорганического кальция, поступающего в организм. Кроме того, при ХПН адаптивные возможности кишечника к увеличению всасывания кальция нарушены (вследствие дефицита 1,25(OH)₂D₃). Все эти факторы предрасполагают больных к развитию гипокальциемии. Если у больного с ХПН регистрируется гипокальциемия при нормальном уровне общего белка плазмы крови, для коррекции уровня кальция крови рекомендуется использовать 1 г чистого кальция в день исключительно в виде карбоната кальция. Данный вид терапии требует мониторинга уровня кальция в крови и моче.

Гиперфосфатемия у больных с ХПН способствует возникновению кальцификаций мягких тканей, сосудов (аорта, аортальный клапан) и внутренних органов. Обычно она регистрируется при снижении СКФ ниже 30 мл/мин. Малобелковая диета обычно предполагает ограничение в приёме молочных продуктов, и поэтому поступление неорганического фосфора в организм больного

ограничено. Вместе с тем следует учитывать, что длительное и значительное ограничение потребления белков может привести к отрицательному протеиновому катаболизму и к истощению больного. В этих случаях рекомендуется добавлять в рацион полноценные белки с одновременным назначением препаратов, нарушающих всасывание фосфатов в кишечнике. Наиболее известными и широко используемыми в практике в настоящее время являются карбонат и ацетат кальция, которые в кишечнике образуют нерастворимые соли фосфатов. Преимуществом данных препаратов является дополнительное обогащение организма кальцием, что особенно важно при сопутствующей гипокальциемии. Ацетат кальция отличает большая фосфатсвязывающая способность и меньшее выделение ионов кальция. Препараты кальция (ацетат и карбонат) должны приниматься во время еды с пищей, дозы подбираются индивидуально и в среднем колеблются от 2 до 6 г/сут. В настоящее время в качестве фосфатсвязывающих агентов не используют гидроксиды алюминия из-за потенциальной токсичности последнего у больных с ХПН. Несколько лет назад за рубежом появились фосфатсвязывающие агенты, не содержащие ионов алюминия или кальция – препарат Renagel (гидрохлорид севеламера 400–500 mg). Препарат обладает высокой фосфатсвязывающей активностью, при его применении не наблюдается побочных эффектов, однако в РФ он не зарегистрирован.

Как указывалось выше, у больных с ХПН вследствие нарушения эндокринной функции почек отмечается дефицит активной формы витамина D-1,25(OH)₂D₃. Субстратом для активной формы витамина D₃ служит 25(OH)₂D₃-25 оксихолекальциферол. ХПН per se не оказывает влияния на уровень 25(OH)₂D₃, но в случаях с высокой протеинурией уровень холекальциферола может быть снижен вследствие его потери с витамин-D-переносящими белками. Не следует игнорировать и такие причины, как недостаточная инсоляция и белково-энергетическая недостаточность. Если уровень 25(OH)₂D₃ в плазме крови больных с ХПН ниже 50 нмоль/л, то больные требуют заместительной терапии холекальциферолом. В тех случаях, когда отмечаются высокие концентрации паратгормона (более 200 пг/мл) при нормальной концентрации холекальциферола, необходимо применение препаратов 1,25(OH)₂D₃ или 1-α(OH)D₃. Последняя группа препаратов метаболизируется в печени до 1,25(OH)₂D₃. Обычно используются низкие дозы – 0,125–0,25 мкг в расчёте на 1,25-дигидроксихолекальциферол. Указанная схема лечения предупреждает подъём уровня паратгормона в крови, однако насколько она способна предотвратить развитие гиперплазии паразитовидных желёз, пока не выяснено.

Коррекция анемии. Анемия – один из наиболее характерных признаков ХПН. Обычно она формируется при снижении скорости клубочковой фильтрации до 30 мл/мин. Ведущий патогенетический фактор анемии при ХПН – абсолютный или чаще относительный дефицит эритропоэтина. Однако если анемия формируется на ранних стадиях ХПН, в её генезе следует учитывать и такие факторы, как дефицит железа (низкий уровень ферритина плазмы), кровопотери в ЖКТ вследствие развития эрозивной уремической гастроэнтеропатии (наиболее частая причина), белково-энергетическая недостаточность (как

следствие неадекватной малобелковой диеты или из-за диетических самоограничений больного при наличии выраженных диспепсических расстройств), недостаток фолиевой кислоты (редкая причина), проявления основной патологии (СКВ, миелома и пр.). Вторичные причины анемии при ХПН приходится исключать всякий раз, когда низкие цифры гемоглобина (7–8 г/дл) регистрируются у больных со СКФ выше 40 мл/мин. В любых случаях рекомендуется базовая терапия препаратами железа (перорально или в/в). В настоящее время среди нефрологов сформировалась единая точка зрения в отношении раннего начала терапии анемии эритропоэтином. Во-первых, в экспериментальных и в некоторых клинических исследованиях получены данные о том, что коррекция анемии при ХПН с помощью эритропоэтина замедляет темпы прогрессирования ПН. Во-вторых, раннее применение эритропоэтина сдерживает прогрессирование ГЛЖ, которая является независимым фактором риска внезапной смерти у больных с ХПН (особенно в последующем у больных на гемодиализе).

Лечение анемии начинают с дозы эритропоэтина 1000 единиц п/к 1 раз в неделю; предварительно рекомендуется восстановить запасы железа в организме (см. лечение ЖДА). Эффект следует ожидать через 6–8 недель от начала лечения. Уровень гемоглобина следует поддерживать в пределах 10–11 г/дл. Отсутствие ответа на лечение обычно указывает на дефицит железа или наличие интеркуррентной инфекции. Даже при небольшом улучшении показателей красной крови у больных, как правило, значительно улучшается общее самочувствие: повышаются аппетит, физическая и умственная трудоспособность. В этот период следует соблюдать определённую осторожность в ведении больных, т.к. пациенты самостоятельно расширяют диету, менее серьёзно относятся к соблюдению водного и электролитного режима (гипергидратация, гиперкалиемия). Из побочных эффектов лечения эритропоэтином следует указать на возможное повышение АД, что требует усиления гипотензивной терапии. В настоящее время при использовании малых доз эритропоэтина п/к АГ редко приобретает злокачественное течение.

Коррекция дислипотеидемии. Уремическая дислипотеидемия (ДЛП) начинает формироваться при снижении СКФ ниже 50 мл/мин. Главной её причиной является нарушение процессов катаболизма ЛПОНП. Вследствие этого в крови нарастает концентрация ЛПОНП и липопротеидов промежуточной плотности, снижается концентрация антиатерогенной фракции липопротеидов – липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В практической работе для диагностики уремической ДЛП достаточно определить в крови уровни холестерина, триглицеридов, α -холестерина.

Характерными чертами нарушений липидного обмена при ХПН будут: нормо- или умеренная гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и гипо- α -холестеринемия. В настоящее время всё более отчётливой становится тенденция к проведению гиполипидемической терапии у больных с ХПН. Объясняется это двумя причинами. Во-первых, нарушения липидного обмена при ХПН носят потенциально атерогенный характер. А если учесть, что при ХПН присут-

ствуют и другие факторы риска ускоренного развития атеросклероза (АГ, нарушение толерантности к углеводам, ГЛЖ, дисфункция эндотелия), становится понятной высокая смертность больных с ХПН от сердечно-сосудистых заболеваний (включая больных на гемодиализе). Во-вторых, ДПП ускоряет темпы прогрессирования ПН при любой нефрологической патологии.

Учитывая характер липидных нарушений (гипертриглицеридемия, гипо- α -холестеринемия), теоретически препаратами выбора должны являться фибраты (гемфиброзил). Однако их применение при ПН чревато развитием серьезных побочных эффектов в виде рабдомиолиза, так как препараты экскретируются почками. Поэтому рекомендуется прием малых доз (не более 20 мг/сут) ингибиторов редуктазы-3-гидрокси-3-метилглутарила – кофермента А – статинов, которые метаболизируются исключительно в печени. Тем более что статины обладают и умеренным гипотриглицеридемическим действием. Вопрос, насколько гиполипидемическая терапия способна предотвратить ускоренное формирование (развитие) атеросклероза при ХПН, до настоящего момента остается открытым.

Коррекция метаболического ацидоза. При ХПН нарушена почечная экскреция ионов водорода, образующихся в организме в результате метаболизма белков и, отчасти, фосфолипидов, а экскреция бикарбонат-иона увеличена. Малобелковая диета способствует поддержанию КОС, поэтому с выраженными явлениями метаболического ацидоза приходится встречаться на поздних стадиях ХПН или в случаях несоблюдения диеты. Обычно больные хорошо переносят метаболический ацидоз до тех пор, пока уровень бикарбоната не падает ниже 15–17 ммоль/л. В этих случаях рекомендуется восстанавливать бикарбонатную емкость крови путем назначения бикарбоната натрия внутрь (1–3 г/сут), а при выраженном ацидозе вводить 4% раствор бикарбоната натрия в/в.

Легкие степени ацидоза больные субъективно переносят легко, поэтому оптимальным является ведение больных на уровне дефицита оснований (ВЕ 6–8). При длительном приеме бикарбоната натрия внутрь необходим строгий контроль за обменом натрия в организме: гипертензия, гиперволемия, суточная экскреция натрия с мочой. При ацидозе нарушается минеральный состав костной ткани (костный буфер), подавляется почечный синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Эти факторы могут иметь значение в происхождении почечной остеодистрофии.

III этап проведения комплекса лечебных мероприятий у больных с ХПН знаменует собой непосредственную подготовку пациента к началу заместительной почечной терапии. Американские стандарты предписывают начинать терапию диализом у больных с СД при клиренсе креатинина 15 мл/мин, а у пациентов без диабета при клиренсе креатинина 10 мл/мин.

Подготовка больных к началу терапии гемодиализом включает:

1. Психологический тренинг, обучение, информацию родственников больных, решение вопросов трудоустройства.

2. Формирование сосудистого доступа – артерио-венозной фистулы при клиренсе креатинина 20 мл/мин, а у больных с СД и/или с плохо развитой венозной сетью – раньше (при клиренсе креатинина 25 мл/мин).

3. Вакцинация против гепатита В.

Естественно, что начало терапии гемодиализом всегда является драмой для больных и членов их семей. В связи с этим, психологическая подготовка имеет большое значение для последующих результатов лечения. Необходимы разъяснения в отношении принципов предстоящего лечения, его эффективности по сравнению с методами лечения в других областях медицины (например, в онкологии), возможности проведения трансплантации почки в последующем и так далее. С позиции психологической подготовки рациональна групповая терапия и школы пациентов. Существенным является вопрос трудоустройства больных, так как многие пациенты могут и желают продолжить работу.

Раннее создание сосудистого доступа предпочтительно, так как на формирование артерио-венозной фистулы с удовлетворительным кровотоком требуется от 3-х до 6 месяцев. По современным требованиям вакцинация против гепатита В должна быть проведена до начала лечения гемодиализом. Вакцины против вируса гепатита В обычно вводят трехкратно, в/м, с интервалом после первого введения один месяц, затем через 6 месяцев от начала вакцинации (схема 0–1–6 месяцев). Более быстрый иммунный ответ достигается введением вакцины по схеме 0–1–2 месяца. Доза HBsAg для взрослого составляет 10–20 мкг на одну инъекцию. Поствакцинальные АТ сохраняются в течение 5–7 лет, однако концентрация их постепенно уменьшается. При снижении титра АТ к поверхностному антигену вируса гепатита В до уровня менее 10 IU/l необходима ревакцинация.

Пересадка почки. Настоящая монография ориентирована на врачей терапевтов в большей степени, чем на узких специалистов. Тем не менее, обойти молчанием самый перспективный метод лечения было бы непростительно.

Трансплантация почек – драматичное лечение. В перспективе пациент – это здоровый человек, если все проходит гладко, если пересаживают почку по всем правилам. В 1952 г. в Бостоне, в центре по трансплантации, J. Murray и E. Thomas была успешно пересажена почка от близнеца, а еще через 2 года – от трупа. Данный успех сделал хирургов лауреатами Нобелевской премии. Этой же премией был награжден A. Carrel за работы по трансплантации. Внедрение в практику трансплантации современных иммуносупрессантов обеспечило космический рост числа пересаженных почек. Сегодня трансплантация почек – самый распространенный и наиболее успешно развивающийся вид пересадки внутренних органов. Если в 50-е годы речь шла о спасении больных ГН, то в настоящее время успешно пересаживаются почки больным диабетической нефропатией, амилоидозом и др. К настоящему времени более 500000 трансплантаций почек выполнено во всем мире. Выживаемость трансплантата достигла беспрецедентного уровня. По данным почечного регистра Объединенной Сети Распределения Органов (UNOS) годовая и 5-летняя выживаемость трупных трансплантационной почки составляет 89,4% и 64,7% соответственно. Аналогичные цифры для трансплантатов от живых доноров составляют 94,5% и 78,4%. Выживаемость больных в те же сроки с трупными трансплантатами была 95% и 82% в 2000 г. Несколько выше она у больных с почками, пересаженными от живых доноров, – 98 и 91%. Неуклонное развитие методик иммуносупрес-

сии привело к существенному росту периода «полужизни» трансплантатов (почти в 2 раза). Данный период составляет 14 и 22 года для трупных почек и почек от живых доноров соответственно. По данным Фрейбургской университетской клиники, обобщившей результаты 1086 трансплантаций почки, через 20 лет после операции выживаемость реципиентов составила 84%, трансплантат функционировал у 55% оперированных. Выживаемость трансплантатов заметно снижается преимущественно в первые 4–6 лет после операции и особенно значительно – в течение первого года. Через 6 лет число потерь трансплантатов ничтожно, так что в последующие 15 лет количество трансплантированных почек, сохраняющих функцию, почти не изменяется.

Распространение этого перспективного метода лечения больных с терминальной стадией ХБП сдерживается, в первую очередь, дефицитом донорских почек. Большой проблемой трансплантации является вопрос обеспечения донорскими органами. Очень сложен поиск донора, так как имеются заболевания, которые могут препятствовать взятию почки (опухоли, инфекции, изменение функционального состояния почек). Обязателен подбор реципиента по группе крови и антигенам гистосовместимости. Этим достигается улучшение результатов длительного функционирования пересаженной почки. Это обстоятельство привело к существенному увеличению сроков ожидания операции. Несмотря на высокую стоимость иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде, трансплантация почки экономически более выгодна, чем другие методы ЗПТ. В условиях развитых стран успешно проведенная операция и может привести к экономии около 100000 долларов в течение 5 лет по сравнению с пациентом, получающим лечение диализом.

Несмотря на огромные успехи этого метода лечения, многие вопросы еще требуют дальнейшего решения. Сложной проблемой являются показания и противопоказания к трансплантации почки. При установлении показаний к операции исходят из того, что течение ХПН имеет множество индивидуальных особенностей: уровень креатининемии, темпы ее нарастания, эффективность других методов лечения, а также осложнения ХПН. Общепризнанным показанием к трансплантации почки считается состояние больных, когда развивающиеся осложнения ХПН еще обратимы. Противопоказаниями к трансплантации почки являются: возраст более 75 лет, тяжелая патология сердца, сосудов, легких, печени, злокачественные новообразования, активная инфекция, активно текущий васкулит или гломерулонефрит, выраженные степени ожирения, первичный оксалоз, некорректируемая патология нижней мочевыделительной сферы с обструкцией оттока мочи, наркотическая или алкогольная зависимость, тяжелые психосоциальные проблемы.

Не останавливаясь на чисто технических подробностях операции, скажем сразу, что особое место в проблеме пересадки почки занимает послеоперационный период, так как в это время определяется дальнейшая судьба больного. Важнейшим является следующее: иммунодепрессивная терапия, а также профилактика и лечение осложнений. В плане иммунодепрессивной терапии ведущее место принадлежит «тройной терапии» – ГКС, циклоспорина-А (такро-

лимус), микофенолат мофетил (сиролимус). Для контроля адекватности иммунодепрессии при применении циклоспорина-А и контроля осложнений лечения следует мониторировать концентрацию этого препарата в крови. Начиная со 2-го месяца после трансплантации, необходимо поддерживать уровень ЦСА в крови в пределах 100–200 мкг/л. В последние годы в клиническую практику вошел антибиотик рапамицин, препятствующий отторжению пересаженных органов, в том числе и почек. Представляет интерес тот факт, что рапамицин уменьшает вероятность вторичного сужения кровеносных сосудов после баллонной ангиопластики. Более того, это лекарство препятствует метастазированию некоторых раковых опухолей и подавляет их рост. Результаты новых экспериментов на животных в американской клинике Мэйо позволяют считать, что рапамицин увеличивает действенность радиационного лечения злокачественных новообразований мозга. Эти материалы были представлены доктором Саркарио и его коллегами в ноябре 2002 г. участникам симпозиума онкологов во Франкфурте.

В раннем послеоперационном периоде, помимо кризов отторжения, больным угрожает инфекция, а также некроз и свищ стенки мочевого пузыря, кровотечения, развитие стероидной язвы желудка. В позднем послеоперационном периоде сохраняется опасность инфекционных осложнений, стеноз артерии трансплантата, рецидив основного заболевания в трансплантате (ГН). Одной из актуальных проблем современной трансплантологии является сохранение жизнеспособности пересаживаемого органа. Шансы на восстановление функции трансплантата резко снижаются, если период ишемии почки превышает 1 ч. Сохранение трупной почки достигается бесперфузионной ее консервацией в гипотермическом растворе, напоминающем внутриклеточную жидкость.

Звучит оптимистически, в жизни, к сожалению, все много мрачнее. Но зато это — наше светлое будущее.

Часть 7

РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Уникальный раздел, достойный не только медицинского, но и художественного издания. Заболевания, известные с незапамятных времен, чаще других претерпевают коренные изменения в представлениях и трактовке. При написании этого раздела мы воспользовались материалами прекрасной монографии St. G. West (1997) и многочисленными работами Е.Л.Насонова – ведущего, на наш взгляд, отечественного ревматолога сегодня. Включить в настоящий раздел все ревматические болезни – это значит писать целую монографию. Приходится выбирать. Мы остановимся на основных формах патологических процессов, разобранных нами же ранее в учебнике «Внутренняя медицина» [59].

Воспалительные ревматические заболевания, основными формами которых являются ревматоидный артрит (РА), диффузные болезни соединительной ткани (ДЗСТ), системные васкулиты, серонегативные спондилоартропатии и микрокристаллические артриты, относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека. Фармакотерапия этих заболеваний продолжает оставаться одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины. Этиология многих болезней неизвестна, что делает невозможным проведение эффективной этиотропной терапии. Однако в расшифровке их патогенеза в последние годы наметился очевидный прогресс, что в первую очередь обусловлено расширением знаний о механизмах развития иммунного ответа и воспаления.

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют условно классифицировать ревматические заболевания с учетом преобладающего профиля синтеза цитокинов. Наиболее яркими примерами болезней с Th1 профилем синтеза цитокинов является РА, с Th2 профилем – системная красная волчанка (СКВ). В то же время следует иметь в виду, что профиль синтеза цитокинов может существенно меняться при различных клинико-иммунологических вариантах течения болезни и в его различных фазах даже у одного и того же больного.

Приведенные материалы взяты из статьи Е.Л.Насонова [21]. Нас они привлекли принципиально новым подходом к пониманию этой большой группы родственных и в то же время непохожих заболеваний.

В этом разделе будут разобраны:

Ревматическая лихорадка (I00); Диффузные заболевания соединительной ткани: Системная красная волчанка (M32), Системная склеродермия (M34), Антифосфолипидный синдром, Диффузный эозинофильный фасцит (M35.4). Системные васкулиты: Гигантоклеточный темпоральный артериит, или болезнь Хортона (M31.5), Узелковый полиартериит (M30.0), Гранулематоз Вегенера (M31.3); Ревматоидный артрит (M05), Синдром Фелти (M05.0); Болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит); Болезнь и синдром Рейтера (M02.3); Смешанное заболевание соединительной ткани; Подагра (M10); Остеоартроз (M15); Остеопороз (M81.9)

7.1. РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Ревматическая лихорадка (РЛ) – системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в ССС, развивающееся у предрасположенных к нему лиц, преимущественно молодого возраста в связи с фарингеальной инфекцией, обусловленной стрептококком группы А.

По МКБ-10 I00 Ревматическая лихорадка; I01 Ревматическая с вовлечением сердца I02 Ревматическая хорея (хорея Сиденгема).

Согласно техническому докладу ВОЗ (1988), РЛ рассматривается как острый воспалительный процесс, ассоциированный с гемолитическим стрептококком группы А. Возможен вариант прогрессирующего воспаления, при котором продолжительность активного периода более 6 мес. Хронический, а также и рецидивирующий вариант РЛ не рассматриваются.

Эпидемиология. Частота заболевания в России составляет 0,18 на 1000 детей, в США – в 4 раза меньше (0,04–0,05). Частота пороков – 0,6–0,7 на 1000 населения.

Этиология. Этиологическим фактором РЛ является β-гемолитический стрептококк группы А. Стрептококк выполняет роль пускового механизма, источника антигенемии. β-Гемолитический стрептококк группы А имеет особый ревматогенный фактор, определяющий развитие РЛ. На первый план выходит понятие о сочетании иммунологического статуса хозяина и наличие возбудителя (стрептококка).

Обнаружены аллоантиген В-лимфоцитов – генетический маркер восприимчивости к ревматизму, семейная отягощенность по данному заболеванию, общность фенотипа HLA, в частности, группы В-5 (по Москве – HLA A11, В-27, В-35, СW-2, СW-3, DR-5, DR-7).

Патогенез. В период острой стрептококковой инфекции определенное значение имеет токсическое влияние компонентов стрептококка (М-протеина, стрептолизина О и S, стрептогиалуонидазы и др.), в дальнейшем – развитие типичного иммунного воспаления с гипериммунным антительным ответом.

Особенности патогенеза РЛ обусловлены схожестью антигенной структуры (Fc-фрагментов) стрептококка группы А и кардиомиоцитов, формированием аутоиммунных реакций, в частности, реагирующих антигенов возбудителя. С этих позиций объясняют наличие перекрестных реакций между антигенами клеточных мембран стрептококка А и компонентами мышечных клеток миокарда, а также сосудистой стенки.

Клинические проявления. Характерно развитие острого ревматического кардита. Вовлекаются эндокард, мышечный слой, перикард. Основные проявления – обычные симптомы миокардита (повышение температуры тела, тахикардия, возможна дилатация сердца). Эндокардит клинически характеризуется неспецифическими симптомами: повышением температуры тела, учащением сердечных сокращений. Наиболее убедительно для поражения эндокарда – формирование порока и, следовательно, появление шума порока. Перикардит, как правило, фибринозный, поэтому нет симптомов выпота, а появляется шум трения перикарда, ограниченный во времени.

Острый ревматический полиартрит характеризуется преимущественно экссудативным воспалением. Вовлекаются крупные суставы. Поражения симметричны, типична летучесть болей и все характерные черты острого

воспаления, т.е. припухлость, гиперемия (покраснение), нарушение функций и боли в суставах.

Подкожные узелки – безболезненные возвышения, локализующиеся обычно на руках на внутренней поверхности предплечья, на ногах вокруг лодыжек.

Возможно развитие хореи – судорожного синдрома, характеризующегося нерегулярными подергиваниями, нарушениями эмотивной сферы. Подобные расстройства могут быть при различных заболеваниях ЦНС.

Краевая, или кольцевая, эритема встречается у взрослых в 2% случаев, у детей чаще, характеризуется бледнорозовыми высыпаниями с четко очерченным наружным кольцом и бледным центром.

Неспецифические проявления, связанные со стрептококковой инфекцией: лихорадка, астенизация, интоксикация (соответствующие изменения при лабораторных исследованиях).

Диагностика. [ВОЗ, 1992]. Рассматривают две группы симптомов: большие и малые. К большим относят кардит, полиартрит, хорею, кольцевую эритему и подкожные ревматические узелки. Малые признаки – лихорадка, артралгии, предшествующая РЛ или наличие порока, изменения на ЭКГ, присущие миокардиту.

Наличие двух больших и одного малого или двух малых симптомов делает диагноз РЛ достоверным, наличие одного большого и двух малых – вероятным.

Остановимся на главном симптоме РЛ – кардите. По рекомендации Американской кардиологической ассоциации (АКА) основным критерием ревмокардита считается вальвулит, проявляющийся органическим сердечным шумом в сочетании с миокардитом и/или перикардитом. Ведущий симптом ревматического вальвулита – длительный дующий, связанный с I тоном систолический шум, являющийся отражением митральной регургитации. Он занимает большую часть систолы, лучше всего прослушивается в области верхушки сердца и обычно проводится в левую подмышечную область. Интенсивность шума вариабельна, особенно на ранних стадиях заболевания, и существенно не изменяется при перемене положения тела и при дыхании. Данный шум следует отличать от мезосистолического «щелчка» и/или позднего систолического шума при пролапсе митрального клапана. Функциональные шумы, встречающиеся у здоровых лиц (особенно у детей и подростков), отличаются от органических отсутствием связи с I тоном, меньшей длительностью и более мягким тембром. Эти шумы непостоянны и меняются по характеру в зависимости от положения тела и фазы дыхания. Обычно они бывают двух типов: дующий шум выброса, выслушиваемый лучше всего над легочной артерией, и низкочастотный музыкальный шум, слышимый по левому краю грудины. Первый из этих шумов часто проводится в область шеи и может напоминать шумы при стенозе устья аорты. Второй часто проводится к верхушке и нередко может быть ошибочно принят за таковой при недостаточности митрального клапана. Митральная регургитация и дилатация сердца приводят к появлению III сердечного тона в результате быстрого сброса крови из предсердия в желу-

дочек во время диастолы. При ревмокардите с митральной регургитацией часто за III тоном следует (или заглушает его) низкочастотный мезодиастолический шум, выслушиваемый лучше всего в положении больного лежа на левом боку при задержке дыхания на выдохе. Подобный шум встречается при других формах острого кардита, сформировавшейся выраженной митральной регургитации, пороках сердца, сопровождающихся сбросом крови «слева направо», гипертиреозе и тяжелых анемиях. Этот шум необходимо дифференцировать от низкочастотного нарастающего громкого верхушечного пресистолического шума с последующим усиленным I тоном, что уже свидетельствует не об остром кардите, а о сформировавшемся митральном стенозе.

Одним из симптомов острого ревмокардита может быть базальный протодиастолический шум, характерный для аортальной регургитации. Он начинается сразу после II тона, имеет высокочастотный дующий убывающий характер и лучше всего выслушивается вдоль левого края грудины после глубокого выдоха при наклоне больного вперед. Следует помнить, что изолированное поражение аортального клапана без шума митральной регургитации нехарактерно для острого ревматического кардита, но не исключает наличие последнего.

Этап лабораторной диагностики необходим для уточнения активности процесса, тяжести острого воспаления. Определяются неспецифические показатели воспаления (ускорение СОЭ, наличие С-реактивного белка, повышение концентрации комплемента). Выявляются признаки «участия» стрептококка: рост титра антистрептолизина O и S (положителен у 80% больных), антистрептогиалуронидазы, антистрептокиназы, антистрептодезоксирибонуклеазы, антистрептозим-тест (в норме до 200 усл. ед., при РЛ повышается у 95% больных). При РЛ повышение титров только антистрептолизина – O наблюдается в 80% случаев, а при использовании как минимум трех типов (антистрептолизин O, антидезоксирибонуклеаза B, антистрептогиалуронидаза) – до 95–97%.

Убедительно определение так называемого сердечнореактивного антигена иммунофлюоресцентным методом.

Дифференциальный диагноз РЛ проводят на основании клинической картины в целом и выраженности отдельных синдромов. Следует исключать РА, реактивные энтеро- и урогенные артриты, анкилозирующий спондилоартрит, СКВ, инфекционный эндокардит, болезнь Лайма, сывороточную болезнь, вирусный миоперикардит и др. Большинство перечисленных заболеваний можно достаточно точно диагностировать при тщательно собранном эпидемиологическом анамнезе, детальном анализе клинической симптоматики и применении соответствующих методов обследования.

Течение. РЛ – острое заболевание, продолжительность которого составляет в среднем 6–12 нед, максимальный срок – 6 мес.

Еще раз подчеркнем: в соответствии с рекомендациями АКА повторная атака у больных с ревматическим анамнезом рассматривается как новый эпизод РЛ, а не является рецидивом первого. В этих условиях (особенно на фоне сформированного ревматического порока сердца, когда диагностика ревмокардита в значительной степени затруднена) предположительный диагноз повторной атаки

РЛ может быть поставлен на основании одного «большого» или только «малых» критериев в сочетании с повышенными или повышающимися титрами противострептококковых антител. Окончательный диагноз возможен лишь после исключения интеркуррентного заболевания и осложнений, связанных с РПС (в первую очередь, инфекционного эндокардита).

Прогноз РЛ определяется исключительно характером формирующегося порока, его локализацией, тяжестью и характером нарушения гемодинамики.

Лечение. Вопросы назначения конкретного антибиотика и пути его введения должны решаться лечащим врачом в зависимости от клинической ситуации. Предпочтительно назначение бензилпенициллина в суточной дозе 1 500 000–4 000 000 ЕД в течение 10 дней с последующим переходом на применение дюрантной формы препарата (бензатин бензилпенициллин – 2 400 000 ЕД в/м 1 раз в 3 нед). Возможен 10-дневный курс лечения оральными пенициллинами. На сегодняшний день оптимальным препаратом из этой группы представляется амоксициллин в дозе 1–1,5 г в сутки в течение 10 дней. При непереносимости β -лактамовых антибиотиков целесообразно назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин).

Показаниями к применению преднизолона являются значительная тяжесть кардита и полисерозиты (преимущественно в детском возрасте). После подавления активности воспалительного процесса лечение следует продолжать до тех пор, пока не нормализуется СОЭ, и далее в течение еще нескольких недель. Во избежание развития синдрома отмены по окончании приема преднизолона за 2 нед до полного прекращения лечения следует начать принимать препараты салициловой кислоты.

В более легких случаях можно воспользоваться только НПВП – вольтареном, индометацином, диклофенаком (наиболее предпочтителен) с начальной дозой 150 мг/сут. По-видимому, настало время обсудить замену традиционных НПВП селективными ингибиторами циклооксигеназы II – нимесулидом (Найс). Однако убедительных работ, в которых показана эффективность этих препаратов при РЛ, мы не нашли.

При вялом течении возможно назначение делагила (в суточной дозе 0,25 г) или плаквенила (в суточной дозе 0,2 г), эти препараты рекомендуются и для пролонгированного лечения.

Стихание явлений уже через 6 нед наблюдается у 70% больных. В случаях развития сердечной декомпенсации как следствия первичного ревмокардита применение кардиотонических препаратов нецелесообразно, поскольку в этих случаях явный терапевтический эффект может быть достигнут при использовании преднизолона (40–60 мг/сут).

Длительность терапии преднизолоном – 2–3 нед, НПВП – 6 нед. Учитывая влияние ГКС на минеральный обмен, а также достаточно высокий уровень дистрофических процессов в миокарде, показано назначение препаратов калия (панангин, аспаркам), анаболических гормонов, рибоксина и поливитаминов.

При наличии хореи важны полный психический и физический покой. Целесообразно использовать седативные препараты и транквилизаторы (диазепам

и аминазин). Возврат к привычной физической активности возможен при улучшении общего состояния пациента, не ожидая полного исчезновения хореиформных движений. Тяжелые осложнения или выраженные неврологические последствия редки.

При наличии симптомов недостаточности кровообращения в план лечения включают СГ и диуретики. Назначение этих препаратов (в сочетании с противовоспалительными средствами) оправдано при активном течении ревматического процесса только на фоне РПС. В случаях развития сердечной декомпенсации как следствия первичного ревмокардита (что, как правило, встречается только в детском возрасте) применение кардиотонических препаратов нецелесообразно, поскольку в этих случаях явный терапевтический эффект может быть достигнут при использовании высоких доз преднизолона (40–60 мг в сутки). Одновременно хотелось бы предостеречь от назначения ГКС больным с РПС и ХСН без явных признаков ревмокардита. Учитывая, что СН у этих пациентов в большинстве случаев обусловлена прогрессирующей миокардиодистрофией, необоснованное применение ГКС может привести к негативному результату вследствие нарастания дистрофических процессов в сердечной мышце.

Учитывая возможное воздействие ГКС на минеральный обмен, а также достаточно высокий уровень дистрофических процессов в миокарде, особенно у больных с повторной РЛ на фоне РПС, показано назначение препаратов калия (панангин, аспаркам), анаболических гормонов, рибоксина и поливитаминов.

Профилактика. Первичная профилактика РЛ – своевременная диагностика и адекватная терапия активной стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит). Лицам с отягощенной наследственностью показано 5-дневное лечение бензилпенициллином в указанных дозах с последующей однократной инъекцией бензатин бензилпенициллина. Рекомендовано применение амоксициллина – 1–1,5 г/сут в течение 10 дней.

По окончании курса лечения РЛ сразу же начинается ее вторичная профилактика. У больного 3–4 раза в году определяют АТ к сердечно-реактивному антигену. В периоды нарастания титра АТ проводят бициллинопрофилактику.

Иммунпрофилактика. Проводится иммунизация против стрептококка группы А. Синтезирована вакцина, которая будет содержать эпитопы М-протеинов «ревматогенных» штаммов стрептококков, не вступающих в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами сердца человека. Применение такой вакцины в рамках первичной профилактики РЛ целесообразно, в первую очередь, у лиц с генетическими маркерами, указывающими на предрасположенность к заболеванию.

Заключение. Отступим от принятого алгоритма написания данной книги. При изложении материала мы жестко придерживались принципа деления всех заболеваний на острые и хронические. В основу деления были положены генетическая природа и необратимость последних. Подробно о подобных подходах написано в наших последних монографиях [59, 60, 61].

Ревматическая лихорадка, которая по утверждению ВОЗ 1988 года относится к острым обратимым болезням, не вполне отвечает указанному принци-

пу разделения. Обратимость РЛ остается предметом дискуссии до сих пор. Отечественная ревматология с большим трудом приняла ее и прекратила писать о рецидивирующем течении ревматизма. Но, даже если ведущие ревматологи встали на международную платформу, практические врачи упорно пишут в истории болезни «Ревматизм, активная фаза ...». Комитет ВОЗ, создававший названный технический доклад, не мог знать тех новейших данных по генетике заболеваний, которыми мы свободно оперируем сегодня, однако уже тогда настаивал на генетической природе РЛ. Таким образом, уже по этому параметру РЛ нетипична для острых патологических процессов. Нужно принять во внимание тот факт, что РЛ является ярким представителем системных патологических процессов, которые все до единого сохраняют все характеристики хронических заболеваний.

Все сказанное свидетельствует о том, что проблема ревматической лихорадки остается в своих основных проявлениях открытой.

7.2. ДИФFUЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В группу диффузных болезней соединительной ткани включены патологические состояния, характеризующиеся генетически обусловленным системным типом воспаления различных органов и тканей, которые развиваются на фоне аутоиммунных и иммунокомплексных процессов. До настоящего времени круг заболеваний, включаемых в это понятие, определен недостаточно четко. В этой группе мы рассмотрим СКВ, системную склеродермию (ССД), антифосфолипидный синдром и диффузный фасцит.

7.2.1. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы.

СКВ – хроническое полисиндромное заболевание преимущественно молодых женщин и девушек. По МКБ-10 – М32 Системная красная волчанка.

Эпидемиология. Точных сведений о распространенности СКВ в нашей стране нет. В США она составляет 48 на 100000 жителей.

Этиология. Конкретный этиологический фактор при СКВ не установлен. Наиболее признана роль вирусной инфекции. Основания: в крови больных обнаружено повышение титров АТ к ряду РНК-содержащих вирусов (кори, краснухи, парагриппа и др.), а также к ДНК-содержащим герпетическим вирусам, таким, как ВЭБ, вирус простого герпеса; в эндотелии тканей пораженных органов находят вирусоподобные включения.

Обнаружена семейная предрасположенность к СКВ, конкордантность в заболеваемости СКВ у 50% гомозиготных близнецов, а наличие антиядерных АТ выявляют у 2/3 близнецов. При СКВ чаще, чем в контроле, встречаются антигены HLA A11, В7, имеется повышение содержания антигенов HLA групп DR2 и DR3, а они связаны с функцией иммунного ответа.

Патогенез. СКВ – иммунокомплексное заболевание, для которого характерна неконтролируемая продукция АТ. Центральное звено – утрата толерантности к аутоантигенам. АутоАТ принимают участие в образовании ИК, которые, в свою очередь, обуславливают появление и развитие различных признаков болезни, особенно поражение почек и ЦНС. Циркуляция множества АТ связана с гиперреактивностью В-клеток, продуцирующих эти АТ. В крови и костном мозге возрастает число клеток, секретирующих различные Ig. Неконтролируемая продукция АТ происходит как из-за спонтанной гиперреактивности В-клеток, так и вследствие гиперфункции Т-хелперов (CD4-лимфоциты) на фоне дисфункции CD8-лимфоцитов.

При СКВ обнаруживают значительное количество противотканевых АТ, а также ИК, обладающих противоорганными детерминантами к различным органам. В частности, обнаружены противосердечные, противокардиолипидные, противопочечные и другие АТ, а также АТ, направленные против отдельных элементов крови, т.е. антилейкоцитарные, антитромбоцитарные и антиэритроцитарные.

Патоморфология. Характерны 4 основных вида гистологических изменений, которые в различных сочетаниях наблюдаются в большинстве пораженных органов:

- 1) фибриноидные изменения, свойственные дезорганизации соединительной ткани;
- 2) склероз, особенно характерно формирование фиброзных тканей вокруг селезеночных артерий (феномен луковой шелухи);
- 3) гематоксилиновые тельца – очаги внеклеточно расположенного базофильного вещества, являющегося продуктом деградации ядерного вещества;
- 4) сосудистые изменения – в интиме развиваются фибриноидные изменения, утолщение эндотелиальной выстилки.

Вследствие вышеуказанных процессов определяются различные морфологические изменения в органах.

Клиническая картина. Болеют преимущественно женщины в молодом возрасте. Заболевание может развиваться остро (у 1/3 больных), но чаще начинается постепенно. Клиническая картина характеризуется полиморфизмом симптомов и прогрессированием.

На первом месте по частоте стоит поражение суставов. Страдают преимущественно мелкие суставы кистей, голеностопные суставы. Суставной синдром может проявляться как артралгиями, так и полиартритом. Полиартрит обычно течет без деформаций.

Кожные поражения. Наиболее типичный симптом – высыпания в форме бабочки, которые занимают переносицу, крылья носа и область носогубной складки. Эритематозные высыпания могут появляться по всему телу.

Следующим по частоте симптомом является разнообразная лихорадка.

Важнейшим клиническим признаком СКВ служит полисерозит, наиболее часто – плеврит, однако может быть и перикардит.

Довольно часто наблюдается увеличение лимфатических узлов. Они мягкие, без воспалительных изменений.

Поражается ССС. Это очаговый или диффузный миокардит, особый вид эндокардита без выраженной клеточной реакции (эндокардит Либмана – Сакса). В легких может развиваться своеобразный люпус-пневмонит, очень редко – фиброзирующий альвеолит (синдром Хаммена – Рича). Одним из наиболее тяжелых поражений при СКВ является волчаночная нефропатия (люпус-нефрит), которая может протекать в различных формах – от изменений, выявляющихся только при электронной микроскопии, до картины мембранозного ГН (см. раздел «Заболевания почек»).

Редко встречаются волчаночные гепатиты, примерно в 1/4 случаев выявляется спленоmegалия.

Лабораторные исследования: примерно у половины больных наблюдаются гипо- или нормохромная анемия и лейкопения, специальными исследованиями можно обнаружить LE-клетки (нейтрофилы, в цитоплазме которых находятся круглые или овальные включения, состоящие из деполимеризованной ДНК). Весьма существенны изменения СОЭ и белковых фракций. Особенно значимо повышение β -глобулинов.

Диагностика. Диагностические критерии Американской ревматологической ассоциации (1982): 1) высыпания в скуловой области («бабочка»); 2) дискоидное высыпание (эритематозные бляшки с кератозом); 3) фотосенсибилизация; кожные высыпания в результате необычной реакции на солнечное облучение; 4) язвы в полости рта; 5) артрит двух и более периферических суставов; 6) серозит (плеврит, перикардит); 7) поражение почек при персистирующей протеинурии 0,5 г/сут и более; 8) неврологические нарушения – судороги; 9) гематологические нарушения – гемолитическая анемия, лейкопения (меньше $4 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения (меньше $1,5 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопения (меньше $100 \times 10^9/\text{л}$), зарегистрированная не менее 2-х раз; 10) иммунные нарушения – положительный LE-тест, АТ к ДНК и к нативной ДНК, ложноположительная реакция на сифилис (РИП и РИФ) в течение 6 мес; 11) повышение содержания антинуклеарных АТ, не связанное с лекарствами, способными вызвать СКВ.

Считается, что при наличии 4 и более признаков диагноз СКВ достоверен.

В последние годы большое значение в диагностике СКВ стали придавать иммунологическим исследованиям, в частности, определению титра антинуклеарного фактора (АНФ – антитела к внутриядерным структурам). Выявление АНФ осуществляется методом непрямой иммунофлуоресценции. Имеет значение как тип антител, так и характер свечения при иммунофлуоресценции.

Варианты АНФ:

– АТ к двуспиральной ДНК (коррелируют с активностью СКВ и развитием волчаночного нефрита, дают гомогенное и периферическое свечение);

– АТ к гистонам (гомогенное свечение);

– АТ к малым ядерным рибонуклеопротеинам (крупчатое свечение).

Из инструментальных методов диагностики следует отметить биопсию почки, которая позволяет определить наличие и тип волчаночного нефрита, рент-

генографию – при вовлечении в патологический процесс легких и эхокардиографию – для выявления характера поражения сердца.

КТ и ЯМР помогают диагностировать степень вовлечения в процесс ЦНС

Классификация. СКВ классифицируется по клиническому течению.

Острое течение: острое начало в ближайшие 3–6 мес, выраженная полисиндромность – люпус-нефрит или поражение ЦНС.

Подострое течение: болезнь начинается постепенно с общих симптомов, артралгий, разнообразных, обычно неспецифических поражений кожи. В течение 2–3 лет развивается характерная полисиндромность.

Хроническое течение: заболевание длительное время проявляется рецидивами тех или иных синдромов – полиартрита, реже полисерозита, синдрома дискоидной волчанки, синдрома Рейно. На 5–10-м году присоединяются другие органические поражения (нефрит, пневмонит); на 10–15-м году могут развиться явления деформирующего полиартрита.

По клинико-лабораторным данным различают три степени активности:

1 степень активности: нормальная температура тела, незначительное похудание, дискоидные очаги поражения кожи, адгезивный плеврит и перикардит, кардиосклероз, поражение почек ограничивается мочевым синдромом, Нв 120 и более г/л, γ -глобулины в пределах 20–23%, ЛЕ-клетки – единичные (на 1000 лейкоцитов) или отсутствуют, титр АНФ – 32 и гомогенный тип свечения АТ при иммунофлуоресценции;

2 степень: температура тела повышена, но $<38^\circ$, умеренное похудание, поражения кожи в виде эритемы, сухой плеврит и перикардит, умеренный миокардит, поражение почек проявляется нефритическим синдромом, Нв 100–110 г/л, γ -глобулины 24–30%, ЛЕ-клетки – 1–4 на 1000 лейкоцитов, титр АНФ – 64, тип свечения АТ при иммунофлуоресценции гомогенный или периферический;

3 степень: температура тела повышена – 38° , выраженное похудание, поражения кожи в виде бабочки, капилляриты, выпотной плеврит и перикардит, выраженный миокардит, нефротический синдром, Нв <100 г/л, γ -глобулины 30–35%, ЛЕ-клетки – 5 и $>$ на 1000 лейкоцитов, титр АНФ – 128, периферический тип свечения АТ при иммунофлуоресценции.

Из лабораторных критериев с активностью процесса в большей степени коррелирует выраженность лейкопении, в меньшей – увеличение СОЭ, гипохромная анемия, тромбоцитопения.

Лечение. Для контроля над болезнью в настоящее время используется практически весь арсенал существующих в медицине противовоспалительных и цитотоксических препаратов, применение которых позволило существенно улучшить прогноз жизни больных. Если до 1970 г. продолжительность жизни только 40% больных СКВ превышала 5 лет, то в настоящее время 5-летняя выживаемость составляет 90% и более [12].

В этом плане трудно переоценить значение глюкокортикостероидов (ГКС), эффект которых наступает практически сразу после назначения. ГКС были и остаются препаратами выбора при остром течении заболевания с висцераль-

ными проявлениями. Новым этапом в использовании ГКС при СКВ стало внедрение метода в/в введения сверхвысоких доз – «пульс-терапии», который оказался весьма эффективным у некурабельных ранее больных. Имеющиеся данные свидетельствуют о значительном иммуносупрессивном действии вводимых в/в высоких доз ГКС уже в первые сутки. Ударные дозы ГКС (в первую очередь метилпреднизолона) приостанавливают образование иммунных комплексов, в большей степени депонируются в воспаленных тканях, блокируют повреждающее действие лимфотоксинов. Выделена определенная категория больных (молодой возраст, быстропрогрессирующий люпус-нефрит, высокая иммунологическая активность, тяжелый цереброваскулит, системный васкулит), у которых данный способ должен использоваться в дебюте заболевания или незамедлительно – при любом обострении.

Схема лечения: ежедневно в/в в течение 3 последовательных дней вводится метилпреднизолон из расчета 15–20 мг на кг веса больного в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида одномоментно или по 500 мг в два приема. В инфузируемую жидкость добавляют гепарин (5000 ЕД) и супрастин. С целью повышения эффективности ударные дозы метилпреднизолона назначаются с интервалами в несколько недель в течение нескольких месяцев. Для усиления воздействия на иммунопатологические процессы программное назначение пульс-терапии метилпреднизолоном может быть усилено добавлением циклофосфамида (в/в в течение 5–10 дней).

В случаях резистентности к названным препаратам, а также при наличии нескольких прогностически неблагоприятных факторов перспективно проведение синхронной интенсивной терапии, в основе которой лежит комбинация пульс-терапии и экстракорпоральных методов лечения (плазмафереза).

Если не удастся достигнуть стойкой ремиссии, то необходимо назначение других средств – цитостатических иммунодепрессантов, которые используют в комбинации со средними дозами преднизолона.

Показания к назначению цитостатиков: высокая активность и быстро прогрессирующее течение; активные нефротический и нефритический синдромы; (недостаточная эффективность лечения ГКС;) необходимость быстро уменьшить подавляющую дозу преднизолона; необходимость уменьшить поддерживающую дозу преднизолона, если она превышает 15–20 мг; кортикостероидная зависимость.

Наиболее часто применяют азатиоприн (имуран) и циклофосфамид в дозе 100–200 мг/сут (1–3 мг/кг массы тела), лучше в сочетании с 30 мг преднизолона. Курс лечения 2–2½ мес. Затем переходят на поддерживающую дозу, которая составляет обычно 50–100 мг/сут и назначается на многие месяцы. Возможные осложнения: лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, диспептические явления, инфекционные осложнения, геморрагический цистит.

Возможно назначение аминоксинолиновых препаратов в сочетании с ГКС – делагила, плаквенила (по 0,25 г 1–2 раза в день), особенно при наличии поражений кожи. В случае системного увеличения лимфоузлов предложено их облече-

ние. НПВП назначают в терапевтических дозах при лечении лихорадки, суставного синдрома и серозита.

Большой интерес в последние годы вызывает циклоспорин А, который рассматривается как одно из наиболее эффективных лекарственных средств с селективной иммуносупрессивной активностью. Он все шире используется в клинической практике для лечения многих иммуновоспалительных заболеваний внутренних органов, в том числе и СКВ. Конкретные механизмы, определяющие эффективность циклоспорина А (ЦсА) при СКВ, до конца не ясны. Очевидно, что по характеру воздействия на синтез цитокинов ЦсА весьма близок к ГКС. Нельзя исключить, что один из важных механизмов действия ЦсА при СКВ связан с ингибированием синтеза интерферона- γ . Представляет интерес способность ЦсА подавлять экспрессию лиганда CD40 на мембране Т-лимфоцитов. Высокие дозы ЦсА: 10 мг/кг/сутки в течение 7 недель.

Лечение ЦсА положительно влияет на активность заболевания, воздействуя на тяжелую органную патологию, а использование невысоких доз и тщательный мониторинг терапии позволяет избежать развития тяжелых побочных явлений. ЦсА можно считать альтернативным препаратом второго ряда при непереносимости и неэффективности ГКС и цитостатиков. Кроме того, несомненными положительными сторонами включения ЦсА в схему лечения СКВ следует считать меньшую частоту развития сопутствующей инфекции и возможность назначения при беременности.

Обнадёживающие результаты получены и при использовании у больных СКВ еще одного селективного иммуносупрессанта – мофетила микофенолата. Мофетила микофенолат (селлсепт) представляет собой синтетический морфолин-ноэтиловый эфир микофенольной кислоты и является ее предшественником. После приема мофетила микофенолата внутрь печеночные эстеразы полностью превращают его в активное соединение – микофенольную кислоту, которая является неконкурентным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, фермента, лимитирующего скорость синтеза гуанозинового нуклеотида. Терапия мофетила микофенолатом в дозах 1,5–2 г/сут приводит к снижению протенирии, стабилизации уровня сывороточного креатинина, нормализации уровня С3-компонента комплемента и антител к ДНК, снижению показателей активности СКВ.

Другим направлением терапии СКВ в последние годы становится использование некоторых иммуномодуляторов, таких как талидомид, биндарит, нуклеозидные аналоги (флударабин 25–30 мг/м²/сут в/в в течение 30 мин, мизорибин, лефлюномид). Использование этих препаратов у экспериментальных моделей волчаночноподобного заболевания приводило к уменьшению протенирии и увеличению выживаемости мышей. В настоящее время накоплен некоторый опыт и по применению этих препаратов у больных СКВ. Клинические испытания талидомида в основном проводились у больных с тяжелым поражением кожи, резистентным к антималярийным препаратам и ГКС. У подавляющего большинства больных удавалось добиться хорошего эф-

фекта и снижения дозы ГКС, при этом отмена препарата не приводила к обострению симптоматики. Главным ограничением при использовании талидомида является его тератогенность. Кроме того, описано развитие необратимой периферической нейропатии, зависящей от дозы и длительности лечения.

Перспективы лечения больных СКВ, несомненно – за биологическими методами воздействия, с использованием так называемых «биологических» агентов. Эти препараты разрабатываются с целью воздействия на специфические иммунологические процессы, к которым относятся активация Т-клеток, Т-В-клеточное взаимодействие, выработка АТ к двуспиральной ДНК, активация цитокинов и другие. В этом отношении большие возможности представляет применение антиидиотипических моноклональных АТ, в/в иммуноглобулина. Имеются немногочисленные данные об эффективности у экспериментальных моделей люпуса рекомбинантной ДНК-азы, ДНК-расщепляющего фермента.

Самым агрессивным методом лечения СКВ в настоящее время следует признать аутологичную трансплантацию стволовых клеток (АТСК). К 2000 году накоплен опыт использования АТСК у немногим более 30 больных СКВ. Предварительные позитивные результаты, несомненно, нуждаются в дальнейшем подтверждении. Необходимо длительное наблюдение за больными, имея в виду возможность индукции на фоне лечения развития злокачественных опухолей. Несмотря на создавшееся впечатление об эффективности данного вида терапии в случаях рефрактерного и тяжелого течения СКВ, вследствие сопровождающей его высокой летальности АТСК можно рекомендовать только в наиболее тяжелых, безнадежных случаях [12].

Важным направлением фармакотерапии СКВ является предотвращение развития или лечение сопутствующей (часто лекарственно индуцированной) патологии, в первую очередь «раннего» атеросклероза, остеопороза, инфекционных осложнений, которые оказывают не менее негативное влияние на жизненный прогноз, чем само заболевание. Это определяет необходимость более широкого внедрения современных гипотензивных, гиполипидемических, антиостеопоретических и антимикробных препаратов. Поскольку некоторые из них, например, статины, антибиотики и, возможно, бифосфонаты обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, их применение потенциально может повысить эффективность лечения воспалительных ревматических болезней.

Профилактика заключается, прежде всего, в предупреждении обострений. Главное – это длительный прием поддерживающих доз ГКС, исключение вредных влияний внешней среды (инсоляция), своевременное лечение интеркуррентных заболеваний.

Прогноз остается серьезным, особенно при поражении почек. При своевременном распознавании и правильном лечении у большинства больных удается добиться длительной ремиссии.

7.2.2. СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия (ССД) – системное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся фиброзом кожи, мелких сосудов и внутренних органов. Различают два варианта течения заболевания. Системная склеродермия с диффузным поражением кожи (туловище, лицо, дистальные и проксимальные отделы конечностей) течет тяжело, высок риск почечного склеродермического криза. Системная склеродермия с очаговым поражением кожи (лицо, дистальные отделы конечностей) течет относительно благоприятно, однако через много лет иногда развивается первичная легочная гипертензия или первичный билиарный цирроз. К этому же варианту относят синдром CREST (по первым буквам слов: calcinosis – обызвествление, Raynaud’s phenomenon – синдром Рейно, esophageal dysmotility – нарушение перистальтики пищевода, sclerodactyly – склеродактилия, telangiectasia – телеангиэктазия). По МКБ-10 – M34 Системный склероз

Эпидемиология ССД изучена слабо. Первичная заболеваемость в США составляет в год 12 случаев на 1 млн населения. Женщины болеют значительно чаще, чем мужчины (в 3–7 раз). Заболевают обычно лица старше 30–40 лет.

Этиология ССД неизвестна. Четко можно выделить во многих случаях провоцирующие факторы развития болезни. Это вибрация, контакты с химическими веществами, длительное охлаждение, психическое напряжение. Имеется семейно-генетическое предрасположение: в семьях больных ССД у родственников отмечается синдром Рейно, реже – ССД и другие ревматические болезни. При хроническом течении имеется связь с HLA антигеном DR3, при подострой форме – с DR5.

Патогенез. В патогенезе ССД важное значение имеет нарушение метаболизма коллагена и других компонентов СТ. Нарушена функция фибробластов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, которые ответственны за синтез коллагена. При ССД повышена функция образования коллагена I и III типа, увеличено образование фибронектина, протеогликанов и гликопротеинов. Недавно был идентифицирован мутантный ген, детерминирующий синтез фибронектина фибробластами пораженной кожи больных ССД, однако роль фибронектина в патологическом процессе неясна.

Важный фактор – нарушение микроциркуляции, которое обусловлено поражением сосудистой стенки и изменением свойств самой крови. Повреждение эндотелия ведет к адгезии и агрегации клеточных элементов крови, стазу, внутрисосудистой коагуляции и микротромбозу. В развитии ССД имеет значение изменение иммуногенеза. Это подтверждается общностью клинических проявлений с СКВ, сочетанием с гемолитической анемией иммунного происхождения или таким иммунокомплексным заболеванием, как зоб Хашимото. Об этом говорит плазмоклеточная инфильтрация в тканях, костном мозге и лимфоузлах, наличие различных аутоантител, LE-клеток (в меньшем количестве, чем при СКВ), РФ и т.п.

Клиническая картина. Нередко начальным проявлением болезни является синдром Рейно. Кожные поражения проходят несколько стадий. Заболевание начинается с плотного отека тканей, пальцы белеют и превращаются в сосископодобные образования. Далее развивается индурация (уплотнение). Иногда про-

цесс затрагивает туловище, больной ощущает чувство сдавления как бы корсетом, панцирем. В дальнейшем кожа атрофируется, становится блестящей, натянутой. Особенно это заметно на лице («кисетообразный рот»). По мере уплотнения кожи на кистях рук и пальцах образуются сгибательные контрактуры, рука приобретает вид «птичьей лапы» (склеродактилия, или акросклероз).

Может быть поражение опорно-двигательного аппарата: полиартралгии, полиартрит, периартриты. Встречается остеолиз ногтевых фаланг и их ампутация, вызванные, в основном, сосудистыми изменениями. В тканях выявляется отложение кальция, особенно в области пальцев (синдром Тибьержа-Вейссенбаха).

Весьма важным в диагностическом плане и в отношении ощущений больного является поражение пищевода: развивается дисфагия, РЭ, сужение пищевода. Возможно поражение желудка и тонкой кишки.

Вовлечение в процесс сердца различно по глубине и происхождению. Крупные очаги склероза сходны на ЭКГ с изменениями при ИМ. Диффузные и мелкоочаговые поражения дают клиническую картину, типичную для любого кардиосклероза. Кроме того, может быть гипертрофия правого желудочка из-за развивающегося диффузного пневмосклероза и гипертрофия левого вследствие АГ, обусловленной склеродермической почкой. Описывается и картина митральной недостаточности, вызванной склерозированием клапана без воспалительных изменений.

Существенным висцеральным синдромом ССД является поражение легких, в которых развиваются пневмосклероз, кистозное легкое, что ведет к легочной гипертензии и дыхательной недостаточности.

Изменения почек могут быть разного вида. Главное – изменение сосудов (фибриноидный некроз интимы, склероз, гиалиноз, нередко мезангиальная пролиферация). Клинически это может проявляться мочевым синдромом, реже имеет место картина ГН. Но особенно тяжело течет так называемая истинная склеродермическая почка. В этом случае на фоне любого предшествующего поражения почек в течение 2–3 нед развиваются ЗАГ, олигурия, ОПН и смерть через 2–3 мес.

Возникают и общие проявления, выраженные в разной степени: исхудание, трофические изменения, выпадение волос; лихорадка неинтенсивная.

Диагностика трудна при малой выраженности поражений кожи. При начальных проявлениях болезни основой диагностики является триада: синдром Рейно, поражения суставов (полиартралгия), плотный отек кожи. На более поздних стадиях ССД диагноз устанавливается при наличии синдрома Рейно, склеродермических поражений кожи, суставно-мышечного синдрома, синдрома Тибьержа-Вейссенбаха (кальциноз), остеолиза, пневмосклероза, первичного кардиосклероза, поражения пищеварительного тракта, истинной склеродермической почки.

Лабораторные тесты мало специфичны и имеют дополнительное значение. Отмечается ускорение СОЭ, в крови определяется С-реактивный белок, нарастает содержание γ -глобулинов, что говорит об активности процесса. Наиболее доказательным является увеличение выделения с мочой оксипролина (продукта неправильного формирования коллагена).

В сомнительных случаях существенную помощь оказывает морфологическое исследование биоптата кожи. Для больных ССД специфичны АТ к топоизомеразе 1 (SCL-70), но их находят менее чем в трети случаев.

Течение болезни отражено в классификации ССД Н.Г.Гусевой: хроническое (наиболее частое течение), подострое (относительно быстро наступает поражение внутренних органов), острое течение (наиболее неблагоприятный вариант, появление висцеральных поражений уже в первый год болезни, в том числе нередко развитие склеродермической почки).

Стадии болезни: 1) начальные проявления, преимущественно суставные при подостром течении и вазоспастические – при хроническом; 2) генерализация, когда в полной мере развивается полисиндромность и полисистемность; 3) стадия далеко зашедших изменений (терминальная), когда имеются тяжелые склеродермические, дистрофические и сосудисто-некротические поражения с нарушением функций отдельных органов.

Степени активности: I степень (минимальная), обычно бывает при хроническом течении заболевания или как результат лечения подострой формы ССД; II степень (умеренная) – при подостром течении или обострении хронического течения ССД; III степень (максимальная) свойственна подострому и острому течению.

Прогноз заболевания серьезный, зависит от характера течения болезни.

Лечение. Существует 3 группы препаратов, которые воздействуют на основные патогенетические механизмы ССД: 1) антифиброзные; 2) сосудистые; 3) противовоспалительные.

Антифиброзные препараты: D-пеницилламин (купренил, металкаптаза). Основной механизм – торможение синтеза и созревания коллагена. Кроме того, он обладает иммунодепрессивным и противовоспалительным действием. Используется препарат перорально, в капсулах, в дозе 150–300 мг/сут в течение 2 нед; дозу увеличивают каждые 2 нед на 300 мг. Максимальная доза (900 мг/сут) дается в течение 2 мес, а потом уменьшается до поддерживающей (около 300 мг). При хорошей переносимости данный препарат принимают годами. Эффект от применения D-пеницилламина или купренила наступает примерно через 2 мес.

Противопоказания к назначению D-пеницилламина: поражение почек и печени с нарушением функции этих органов; лейкопения и тромбоцитопения, большая склонность к аллергическим реакциям. Предлагается D-пеницилламин сочетать с преднизолоном, чтобы уменьшить возможность развития аллергии. Наиболее серьезное осложнение, которое может дать D-пеницилламин, – нефропатия, она развивается примерно через полгода после начала приема препарата. Поэтому при его назначении необходим тщательный контроль за анализами мочи (при протеинурии более 1–2 г/сут лекарство отменяется).

Следующий препарат, уменьшающий коллагенообразование – колхицин. Он предотвращает острую боль, связанную с подкожным кальцинозом. Назначается по 0,5 мг/сут, длительно (в течение нескольких месяцев).

В качестве местной терапии используется диметилсульфоксид (ДМСО) в виде аппликаций 50% раствора на кожу. Он оказывает влияние на проницаемость мембран, деградацию коллагена, тормозит пролиферацию фибробластов. Кроме того, ДМСО служит проводником через кожу многих других сосудорасширяющих средств, поэтому часто сочетают аппликации ДМСО с никотиновой кислотой, продектином.

Для воздействия на систему микроциркуляции применяют БКК, дезагреганты (курантил), гепарин.

При наличии ЗАГ у больных ССД назначают ингибиторы АПФ. Их эффективность связана с тем, что данная АГ протекает с высоким содержанием ренина, а ингибиторы АПФ прерывают цепочку синтеза прессорных соединений.

Противовоспалительные иммунодепрессивные средства. ГКС используются при высокой и умеренной активности, когда имеются поражения суставов, высокая лихорадка, явления миозита, легочного фиброза, ГН, выявляются признаки активности по лабораторным тестам. Наиболее доступен преднизолон. Он используется при отчетливых нарушениях иммунокомплексного порядка, а именно: обнаружение РФ, антинуклеарного фактора, ЦИК и т.д.

В комплекс лечения входят и аминохинолиновые производные (как и при СКВ). В частности, речь идет о делагиле, применяемом также длительно. При высокой степени активности могут использоваться и НПВП – вольтарен, индометацин, бруфен и др.

В лечении ССД применяются ферментные препараты, такие как лидаза и гиалуронидаза. Они вводятся в количестве 64–120 ЕД или п/к в районе поражения, или путем электрофореза.

В комплексном лечении большое значение имеют санаторно-курортные методы (не в периоды обострения). При поражении опорно-двигательного аппарата – Евпатория, а при наличии поражения сосудов или внутренних органов – Пятигорск с родоновыми, сероводородными, углекислыми ваннами, грязелечением. И последнее – больной должен отказаться от курения, так как никотин является мощным сосудосуживающим агентом и может вызывать обострение ССД.

Профилактика разработана недостаточно. Важным является полноценная поддерживающая терапия.

7.3. АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

АФС – синдром, в основе которого лежит развитие аутоиммунной реакции к фосфолипидным детерминантам, присутствующим на мембранах тромбоцитов, эндотелиальных клеток, клеток нервной системы.

Эпидемиология. Распространенность АФС в популяции неизвестна. Антикardiолипиды (АКЛ) обнаруживаются в сыворотке крови у 2–4% (в высоком титре – менее чем у 0,2%) пациентов, чаще пожилого, чем молодого возраста. Антифосфолипидные антитела (АФЛА) выявляются у больных с воспалительными, аутоиммунными и инфек-

ционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, гепатит С и др.), у пациентов со злокачественными новообразованиями, на фоне приема лекарственных препаратов (пероральные контрацептивы, психотропные средства и др.).

Этиология и патогенез. Причины АФС неизвестны. Повышение уровня (как правило, транзиторное) АФЛА наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций, но тромботические осложнения у больных с инфекциями развиваются редко. Это определяется различиями в иммунологических свойствах АФЛА у больных АФС и инфекционными заболеваниями. Описаны случаи АФС (чаще первичного) у членов одной семьи. Имеется определенная связь между гиперпродукцией АФЛА и носительством некоторых антигенов HLA, а также генетическими дефектами компонента.

АФЛА обладают способностью перекрестно реагировать с компонентами эндотелия сосудов, включая фосфатидилсерин (анионный ФЛ) и другие отрицательно заряженные молекулы (сосудистый гепарансульфат протеогликана, хондроэтинсульфатный компонент тромбомодулина). АФЛА подавляют синтез простаглицлина клетками сосудистого эндотелия, стимулируют синтез фактора Виллебранда, индуцируют активность тканевого фактора эндотелиальными клетками, стимулируют прокоагулянтную активность, ингибируют гепаринзависимую активацию антитромбина III и гепаринопосредованное образование антитромбин III-тромбинового комплекса, усиливают синтез фактора активации тромбоцитов эндотелиальными клетками.

Клинические проявления. Поскольку в основе поражения сосудов при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации, от капилляров до крупных сосудов, включая аорту, спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен. В рамках АФС описаны поражение ЦНС, ССС, нарушение функции почек, печени, эндокринных органов, ЖКТ. С тромбозом сосудов плаценты склонны связывать развитие некоторых акушерских патологических состояний.

Характерной особенностью АФС является частое рецидивирование тромбозов. Примечательно, что если первым проявлением АФС бывает артериальный тромбоз, то в последующем у большинства больных наблюдаются также артериальные тромбозы, а у больных с первым венозным тромбозом рецидивируют венозные.

Венозный тромбоз – самое частое проявление АФС. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но нередко в печеночных, воротной, поверхностных и других венах. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие, иногда приводящие к легочной гипертензии. АФС (чаще первичный, чем вторичный) – вторая по частоте причина синдрома Бадда-Киари. Тромбоз центральной вены надпочечников может приводить к надпочечниковой недостаточности.

Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам, – наиболее частая локализация артериального тромбоза при АФС. Рецидивирующие ишемические микроинсульты иногда протекают без ярких неврологических нарушений и могут манифестировать судорожным синдромом, мультиинфарктной деменцией (напоминающей болезнь Альцгеймера), пси-

хическими нарушениями. Вариантом АФС является синдром Снеддона: рецидивирующие тромбозы мозговых сосудов, сетчатое ливедо, а также АГ. Описаны другие неврологические нарушения, в том числе мигренеподобные головные боли, эпилептиформные приступы, хорей, поперечный миелит, которые, однако, не всегда можно связать с сосудистым тромбозом. Иногда неврологические нарушения при АФС напоминают таковые при рассеянном склерозе.

Один из частых кардиологических признаков АФС – поражение клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при ЭхоКГ-исследовании (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), до тяжелых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального клапана, режее клапана аорты или трехстворчатого клапана). У некоторых больных быстро развивается очень тяжелое поражение клапанов с вегетациями, обусловленными тромботическими наслоениями, неотличимыми от ИЭ. Вегетации на клапанах, особенно если они сочетаются с геморрагиями в подногтевое ложе и пальцами в виде «барабанных палочек», затрудняют дифференциальную диагностику с ИЭ.

Осложнения АФС: АГ, обусловленная возможными тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты («псевдокоарктация») и интрагломерулярным тромбозом почек; почечная тромботическая микроангиопатия, приводящая к развитию гломерулосклероза; тромботическая легочная гипертензия, связанная как с рецидивирующими венозными эмболиями, так и с местным (*in situ*) тромбозом легочных сосудов; невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборты, внутриутробная гибель плода, преэклампсия.

Диагностика. Основные признаки: рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы, привычное невынашивание беременности и тромбоцитопения. Дополнительные: сетчатое ливедо, неврологические проявления (мигрень, хорей, эпилепсия), асептические некрозы костей, хронические язвы голеней, неинфекционный эндокардит.

Выделяют следующие основные формы АФС: 1) АФС у больных с достоверным диагнозом СКВ (вторичный АФС); 2) АФС у больных с волчаночноподобными проявлениями; 3) первичный АФС; 4) «катастрофический» АФС (острая диссеминированная коагулопатия, васкулопатия) с острым мультиорганным тромбозом; 5) другие микроангиопатические синдромы (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитикоуремический синдром); HELLP-синдром (гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, снижение содержания тромбоцитов, беременность); ДВС-синдром; гипопротромбинемический синдром; 6) «серонегативный» АФС; 7) определение АТ к β_2 -ГП1-зависимым (аутоиммунным) кардиолипинам.

Дифференциальная диагностика. Рассматриваются следующие заболевания: системные васкулиты, ИЭ, опухоли сердца, рассеянный склероз, гепатит, нефрит и др. АФС должен быть заподозрен в случаях развития тромботических нарушений (особенно множественных, рецидивирующих, с необычной локализацией), тромбоцитопении и акушерских патологических состояний у

пациентов молодого и среднего возраста, а также при необъяснимом тромбозе у новорожденных, в случае некроза кожи на фоне лечения непрямими антикоагулянтами и у больных с удлиненным АЧТВ при скрининговом исследовании.

Прогноз. В случае обнаружения АФЛА при СКВ риск развития тромбозов увеличивается до 60–70%, а при их отсутствии – снижается до 10–15%.

Лечение. Больным с АФС назначают антикоагулянты непрямого действия и антиагреганты (низкие дозы аспирина). У больных с высоким содержанием АФЛА в сыворотке крови, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерских патологических состояний в анамнезе) показаны небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут).

Умеренная тромбоцитопения не требует лечения или корректируется небольшими дозами ГКС. При тромбоцитопении в пределах $(50...100) \times 10^9/\text{л}$ можно использовать небольшие дозы варфарина, а более существенное снижение уровня тромбоцитов диктует необходимость назначения ГКС или в/в Ig. Использование варфарина во время беременности противопоказано, так как это приводит к развитию варфариновой эмбриопатии, характеризующейся нарушением роста эпифизов и гипоплазией носовой перегородки, а также неврологическими нарушениями.

Лечение средними, а тем более высокими дозами ГКС не показано из-за развития побочных реакций как у матери (синдром Кушинга, АГ, СД), так и у плода. Лечение гепарином по 5000 ЕД 2–3 раза в день в сочетании с низкими дозами аспирина у женщин с привычным невынашиванием беременности существенно превосходит по эффективности гормональную терапию. Антималарийные препараты наряду с противовоспалительным оказывают антитромботическое (подавляют агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшают размер тромба) и гипополипидемическое действие.

Большие надежды возлагают на использование низкомолекулярных гепаринов, а также на внедрение новых методов антикоагулянтной терапии, основанных на использовании аргиналов, гируидинов, антикоагулянтных пептидов, антитромбоцитарных агентов (моноклональные АТ к тромбоцитам).

При катастрофическом АФС могут использоваться ГКС, антиагреганты, циклофосфамид или азатиоприн, переливание плазмы, поливалентные иммуноглобулины. Все эти мероприятия, осуществляются в ургентном режиме. Наиболее значимы из названных – переливание плазмы и антикоагулянтная терапия.

Профилактика повторных тромбозов при АФС представляет сложную проблему. Это связано с неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе АФС, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений.

7.4. ДИФФУЗНЫЙ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ФАСЦИТ

Диффузный эозинофильный фасцит (синдром Шульмана) – системное заболевание соединительной ткани с преимущественным инфильтративно-фиброз-

ным поражением глубокой фасции (воспаление с исходом в фиброз), подкожной клетчатки и подлежащих мышц и дермы, сопровождающееся эозинофилией и гипер- γ -глобулинемией.

Эпидемиология не изучена. Заболевание выделено из группы склеродермических заболеваний в 1975 г. К настоящему времени описано более 100 случаев; в нашей стране – свыше 20. Развивается несколько чаще у мужчин, преимущественно в возрасте 26–60 лет.

Патоморфология. Эпидермис, внешние слои дермы обычно нормальные, иногда утолщены, отечны. В глубоких слоях кожи и подкожной клетчатке – периваскулярные гистиоцитарные инфильтраты с включением отдельных эозинофилов и развитием фиброза. Особенно значительные изменения при этом заболевании происходят в фасции. Она утолщена во много раз, инфильтрирована большим количеством лейкоцитов и гистиоцитов, с примесью плазматических клеток и эозинофилов, имеются и фиброидные изменения коллагеновых волокон вплоть до фибриноидного некроза. В дальнейшем развивается склероз.

Этиология и патогенез изучены крайне недостаточно. Известны провоцирующие факторы, они похожи на те, которые обнаружены при ССД. Нередко это заболевание развивается после переохлаждения, а также после физического перенапряжения, подъема и ношения тяжестей, больших спортивных тренировок, травмы. Имеется определенная генетическая предрасположенность: семейные случаи очаговой или системной склеродермии, РА и других заболеваний. Особенность болезни – избыточная эозинофильная активность и нарушение Т-клеточного иммунного ответа (преимущественно CD8-лимфоцитов).

Отмечены, как при всех диффузных заболеваниях соединительной ткани, иммунные нарушения (гипер- γ -глобулинемия, повышение IgG в крови, ЦИК-иммунное воспаление фасции). Считается, что происходит антигенное повреждение в результате чрезмерного физического напряжения пораженных тканей, включая мышцы. В очаг поступают эозинофилы; вовлеченные в процесс фагоциты стимулируют развитие воспаления и фиброз. Таким образом, предполагается, что это иммунокомплексное заболевание, связанное с физическим перенапряжением, на фоне семейного генетического предрасположения.

По другой теории, происходит преимущественное нарушение клеточного иммунитета, вовлечение субпопуляции Т-лимфоцитов, обладающих H_2 -рецепторами. Об этом говорит и удовлетворительный эффект лечения блокаторами H_2 -рецепторов (фамотидин, ранитидин). Особенностью болезни является избыточная эозинофильная активность и нарушение функции Т-супрессоров.

Клиническая картина. Начало обычно постепенное. Появляется чувство стягивания кожи в области верхних и нижних конечностей, набухание и увеличение плотности кожи, ограничение движения в руках, слабость в ногах при ходьбе. Развивается уплотнение мягких тканей предплечья и голени, очень напоминающее ССД, которое сопровождается наличием сгибательных контрактур. Пальцы не поражаются, суставы не изменены, синдрома Рейно нет. При наличии сгибательных контрактур распрямление суставов вызывает на месте этих поражений изменение кожи в виде апельсиновой корки. СОЭ увеличивается, определяется СРБ; очень характерна высокая эозинофилия (до 50%) в крови. Имеется гипер- γ -глобулинемия, возможны иммунологические нарушения в виде апластической анемии и тромбоцитопении.

Диагностика. Характерные уплотнения на конечностях, симптом «апельсиновой корки», ограничение движения в суставах пораженных конечностей вплоть до сгибательных контрактур. Отсутствуют синдром Рейно, дисфункция пищевода и другие поражения внутренних органов. Характерны гиперэозинофилия, гипер- γ -глобулинемия. Решающее значение имеет биопсия (см. раздел «Патоморфология»).

Течение при рано начатом лечении благоприятное: в течение нескольких месяцев происходит полное излечение или длительная ремиссия.

Лечение. Имеет значение стадия заболевания, в которой начато лечение. Преимущество следует отдать преднизолону. Кроме ГКС, иногда приходится использовать в терапии таких больных цитостатики, применяется и ДМСО. Имеет место эффект от фамотидина (блокатор H_2 -рецепторов). НПВП мало эффективны.

7.5. СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты – группа заболеваний, интегрирующим признаком которых является генерализованное, преимущественно иммуноопосредованное повреждение сосудов разного калибра с последующим вовлечением в патологический процесс паренхиматозных органов и тканей.

В 1994 г. на конференции, названной Chapel Hill Consensus, была принята классификация системных васкулитов. Назовем главные из них, которые будут ниже обсуждены. Из группы «Васкулитов крупных сосудов» – гигантоклеточный темпоральный артериит, или болезнь Хортона, «... средних сосудов» – узелковый полиартериит, «... мелких...» – гранулематоз Вегенера.

7.5.1. ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ ТЕМПОРАЛЬНЫЙ АРТЕРИИТ

(болезнь Хортона)

Гигантоклеточный темпоральный артериит, или болезнь Хортона (ТА) – системное заболевание почти исключительно лиц пожилого или старческого возраста, характеризующееся гранулематозным гигантоклеточным воспалением преимущественно экстра- и интракраниальных сосудов.

Эпидемиология. По американским данным, заболевают 24 на 100000 населения, а в возрасте старше 80 лет – 843 на 100000. Возраст больных обычно старше 50 лет, чаще болеют женщины.

Этиология неизвестна. Предполагается влияние инфекционных факторов, в частности, вирусов гриппа и гепатита. У трети больных обнаруживаются НВsAg и АТ к нему, выявлен НВsAg в стенке пораженных артерий. Имеется генетическая предрасположенность: установлено носительство HLA B14, B8, A10.

Патогенез. Ведущий механизм – иммунологические нарушения: выявлены АТ к иммуноглобулинам Q, A, M и C3-фракции комплемента, отложение ИК во внутрен-

ней стенке сосуда, в эластическом слое; показана роль РФ в повреждении сосудистой стенки.

Патоморфология. Наиболее часто поражаются височные и краниальные артерии, но возможно вовлечение в процесс любых артерий. Характерна сегментарность поражения. Развивается утолщение средней оболочки с пролиферацией в ней лимфоцитных клеток, образование гранулем и гигантских клеток. Происходит утолщение внутренней оболочки, сужение просвета сосудов и пристеночный тромбоз.

Клиническая картина. ТА начинается остро или подостро, нередко ему предшествует респираторная инфекция. Первые признаки: боли в мышцах плечевого и тазового пояса («ревматическая полимиалгия»), головная боль, лихорадка. Клинические симптомы разделяются на общие, сосудистые и поражение органа зрения.

Общие симптомы: фебрильная лихорадка, головная боль, иногда очень сильная, ревматическая полимиалгия, боль при жевании, анорексия, слабость.

Сосудистые симптомы: болезненность при пальпации и уплотнение височных и теменных артерий, узелки на волосистой части головы, редко синдром дуги аорты и поражение других крупных артерий, что дает свою симптоматику.

Поражение органа зрения: снижение остроты зрения, слепота, диплопия, которые обусловлены поражением задней цилиарной артерии и ветвей глазных сосудов.

Диагностика. Возраст старше 50 лет, клиническая симптоматика ТА, снижение зрения вплоть до слепоты через 2–4 нед после появления первых признаков болезни. Лабораторные данные: СОЭ до 50–70 мм/ч, гипохромная анемия, лейкоцитоз, диспротеинемия (гипоальбуминемия, увеличение α_2 и β -глобулинов).

Подтверждением служит биопсия височной артерии, однако отрицательный результат при полной клинической симптоматике не снимает диагноз ТА, так как поражение имеет сегментарный характер. К диагностическим критериям также относят положительный результат лечения ГКС.

Диагностические критерии АРА [80]: 1. Начало заболевания после 50 лет; 2. Появление головных болей нового типа; 3. Изменение височной артерии: чувствительность при пальпации или снижение пульсации, не связанное с атеросклерозом шейных артерий; 4. Увеличение СОЭ более 50 мм/час; 5. Изменения при биопсии артерии; васкулит, характеризующийся преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками.

Для постановки диагноза необходимо 3 критерия. Чувствительность 93,5%, специфичность 91,2%.

Дифференциальная диагностика. Рассмотрим некоторые схожие заболевания.

Ревматическая полимиалгия. Часто сочетается с гигантоклеточным артериитом. Для нее характерны боль и напряжение в проксимальных отделах (шея, плечевой и тазовый пояс), утренняя скованность. Возможны сопутствующие синовиты. Мышечная слабость и атрофия мышц не характерны. Дифференциальную диагностику проводят с полимиозитом, неспецифичным

мышечным синдромом при опухолях различной локализации, инфекционными заболеваниями, трихинеллезом.

Болезнь Такаясу. Наблюдает у молодых женщин, характерно поражение аорты и ее ветвей с соответствующей симптоматикой. Поражение височной артерии развивается крайне редко и не сочетается с ревматической полимиалгией.

Фибромиалгии. Проявляются генерализованной болью, скованностью и повышенной утомляемостью скелетной мускулатуры, плохим сном. Для фибромиалгий не характерны лихорадка, анемия, резкое увеличение СОЭ.

Мигрень. У пожилых – частый повод для дифференциальной диагностики с гигантоклеточным артериитом. Для гигантоклеточного артериита характерно изменение стереотипа существовавшей прежде головной боли (локализации, характера, интенсивности, провоцирующих условий). При мигрени внешних изменений височной артерии не бывает.

Течение при правильном лечении обычно благоприятное, более тяжелое в смысле исхода наблюдается при уже развившемся поражении органа зрения (слепота) или крупных сосудов (ИМ, расслаивающая аневризма аорты и т. д.).

Прогноз. В целом при ТА прогноз для жизни больных благоприятен. Смертность при этом заболевании практически такая же, как и в общей популяции. Однако существует серьезная опасность развития различных осложнений заболевания, в первую очередь поражения артерий глаз, приводящего к частичной или полной потере зрения. У больных, имеющих АФС, возрастает риск венозных или артериальных тромбозов.

Лечение. Основной метод лечения васкулита – терапия ГКС. Полагают, что быстрый положительный ответ на преднизолон может рассматриваться как диагностический признак ТА. Начальная суточная доза преднизолона не менее 40 мг, при нарушении зрения – 60 мг и более. По достижении клинико-лабораторной ремиссии дозу преднизолона медленно снижают по 1,25 мг каждые 3 дня.

При очень тяжелом течении ТА дозировка преднизолона возрастает до 60–80 мг/сут или проводится пульс-терапия метилпреднизолоном [Насонов и др. 1999]. В дальнейшем переходят на поддерживающую дозу в пределах 20–30 мг/сут. Начальная дозировка препарата сохраняется в течение 1 месяца, а затем снижается. Темп снижения определяется динамикой клинических проявлений болезни. Обычно уменьшают по 5 мг/неделю, а при достижении суточной дозы 15–20 мг по 1,25–2,5 мг/неделю. Длительность поддерживающей терапии оценивается индивидуально. Если в течение 6 месяцев на фоне приема преднизолона в дозе 2,5 мг/сутки клинические проявления заболевания отсутствуют, лечение может быть прекращено.

В дополнение к терапии ГКС при ТА изучается возможность использования и других препаратов (метотрексат внутрь 5–15 мг/м²/нед однократно или в 3 приема с интервалом 12 ч, ЦсА внутрь 5–10 мг/кг/сут, циклофосфамид внутрь 1–5 мг/кг/сут, антималярийные препараты). Особенно большое значение это имеет для больных, плохо отвечающих на стандартные дозы преднизолона или у которых лечение ГКС привело к возникновению нежелательных эффектов.

Такой подход к ведению больных особенно важен для ТА, т.к. известно, что длительное лечение высокими дозами ГКС часто сопровождается тяжелыми побочными реакциями, особенно у больных старше 70 лет.

Поддерживающая терапия должна быть длительной, не менее 2 лет, для чего рекомендуется применение депо-медрола в/м по 120 мг раз в 2 нед, что дает меньше побочных явлений, чем прием преднизолона. НПВП, вазодилаторы и антикоагулянты имеют вспомогательное значение.

Возможная схема ведения больных гигантоклеточным артериитом.

1. Начальная терапия:

а) без нарушения зрения и признаков поражения крупных сосудов: преднизолон 20 мг/сутки;

б) с нарушением зрения и признаками поражения крупных артерий: преднизолон 60–80 мг/сутки;

в) острое развитие зрительных нарушений: пульс-терапия метилпреднизолоном.

2. Начальная доза остается без изменений, по крайней мере, в течение 1 месяца, затем постепенно снижается на 10% от суточной дозы в неделю.

3. Поддерживающая терапия: 5–7,5 мг/сут.

4. Продолжительность лечения: не менее двух лет.

5. При неэффективности стандартной терапии преднизолоном дополнительное назначение других препаратов: метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид.

7.5.2. УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ

Узелковый полиартериит (УП) – это системный некротизирующий васкулит, заболевание артерий среднего и мелкого калибра без вовлечения в патологический процесс артериол, капилляров и венул, с образованием аневризм сосудов и вторичным поражением органов и систем. Другим распространенным названием этого заболевания является термин «узелковый периартериит». По МКБ-10 - М30 Узелковый полиартериит и родственные состояния.

Эпидемиология. Заболевание редкое, поэтому эпидемиология не изучена. Ежегодно регистрируется 0,2–1 новый случай болезни на 100 тыс. населения. Мужчины болеют в 3–5 раз чаще, чем женщины.

Этиология и патогенез. В развитии УП можно выявить два существенных фактора: непереносимость лекарств и персистенция вируса гепатита В. Известно около 100 препаратов, с которыми можно связать развитие УП. Лекарственный васкулит чаще всего развивается у лиц с отягощенным аллергическим анамнезом. Большое внимание уделяется вирусной инфекции. У 30–40% больных обнаруживается в крови поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), а также другие антигены гепатита В (HBeAg) и АТ к антигену HBsAg, который образуется при репликации вируса. Имеются факты, говорящие о генетической предрасположенности, хотя с определенным HLA-антигеном связь не установлена.

В патогенезе УП имеют значение иммунокомплексный процесс и гиперчувствительность замедленного типа, при которой ведущую роль играют лимфоидные клетки и

макрофаги, отмечается нарушение функции Т-лимфоцитов. Найдены ЦИК, в состав которых входит австралийский антиген. Эти ИК обнаружены в сосудах, почках и других тканях.

Патоморфология. УП представляет собой поражение артерий мышечного типа мелкого и среднего калибра, причем в процесс вовлечена вся стенка сосуда; в ней происходят все фазы развития повреждения соединительной ткани. В дальнейшем в этих же зонах появляется воспалительная клеточная инфильтрация всех слоев стенки сосуда, осуществляемая полиморфноядерными лейкоцитами с примесью эозинофилов, которая заменяется инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками. Исход этого – фиброз стенки сосуда, что ведет к образованию микроаневризм. Так как процесс сегментарный, то между микроаневризмами имеются неповрежденные участки сосуда, что дает образования типа узелков. Эти изменения сосуда вызывают поражение соответствующего органа, а поражение интимы, ее пролиферация способствуют тромбозам. Нарушение проходимости сосуда ведет к инфарктам в соответствующих областях, начиная от почек, кончая ИМ. На протяжении одного сосуда можно встретить все стадии процесса.

Клинические проявления. Системность заболевания прослеживается с самого начала его клинической манифестации. Процесс начинается постепенно, реже остро (после приема некоторых лекарственных препаратов), с лихорадки, миалгий, болей в суставах, кожных высыпаний и похудения. Иногда его дебют напоминает ревматическую полимиалгию.

Лихорадка имеет место у подавляющего большинства больных. Однако длительное изолированное повышение температуры наблюдается редко. В начале заболевания характерно выраженное похудение вплоть до кахексии. Значительная потеря массы тела, как правило, свидетельствует о высокой активности болезни.

Миалгии встречаются у 30–70% больных и часто связаны с воспалением сосудов, снабжающих кровью поперечно-полосатую мускулатуру. Типичны интенсивные боли в икроножных мышцах, иногда вплоть до обездвиживания. Артралгии встречается более чем у половины больных, особенно в дебюте болезни. Примерно в четверти случаев имеет место транзиторный, недеформирующий артрит с вовлечением одного или нескольких суставов.

Поражение кожи наблюдается у 25–60% больных, может быть одним из первых проявлений болезни. Преобладают сосудистая папулопетехиальная пурпура, реже – буллезные и везикулезные высыпания. Подкожные узелки обнаруживаются редко. Полинейропатия встречается у 50–70% больных. Этот синдром относится к числу самых частых и ранних признаков завоевания. Клинически нейропатия проявляется интенсивными болями и парестезиями. Иногда двигательные расстройства предшествуют нарушению чувствительности. Нередко отмечаются головные боли. Описаны гиперкинетический синдром, инфаркты мозга, геморрагический инсульт, психозы.

Поражение почек наблюдается у 60–80% больных УП. По современным представлениям при классическом УП преобладает сосудистый тип почечной патологии. Воспалительные изменения, как правило, затрагивают междолевые артерии и редко артериолы. Полагают, что развитие ГН нехарактерно для это-

го заболевания и наблюдается главным образом при микроскопическом ангиите. Быстрое нарастание почечной недостаточности обычно связано с множественными инфарктами почек. Наиболее частыми признаками поражения почек при классическом УП являются умеренная протеинурия (потеря белка <1 г/сутки) и микрогематурия. Последняя расценивается как признак активности болезни. Наблюдается также не связанная с мочевой инфекцией лейкоцитурия. АГ регистрируется у трети больных.

Признаки поражения ССС наблюдаются у 40% больных УП. Они проявляются ГЛЖ, тахикардией, нарушениями сердечного ритма. Коронариит при УП может приводить к развитию стенокардии и инфаркта миокарда. Описано развитие ХСН, которая может быть обусловлена воспалением венечных артерий, АГ и ПН.

Поражение ЖКТ – весьма характерная и наиболее тяжелая форма органной патологии при УП. Клинически оно наиболее часто проявляется тошнотой и рвотой. Боли в животе наблюдаются примерно у трети больных УП, их развитие обычно обусловлено ишемией тонкого, реже других отделов кишечника. Иногда заболевание манифестирует с клинической картины острого живота с явлениями перитонита, острого холецистита или аппендицита. Диффузные боли в животе в сочетании с меленой встречаются при тромбозе мезентериальных сосудов.

Можно указать также и на поражение печени, глаз и т. д. Возможно локальное проявление УП без системного поражения, хотя наличие последнего более типично.

Диагностика. Лабораторные изменения при УП неспецифичны. Обычно выделяются ускорение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение концентрации СРБ, умеренная нормохромная анемия и редко эозинофилия. Последняя более характерна для синдрома Чарга-Стросса. Выраженная анемия, как правило, наблюдается при уремии или кровотечении. У больных с поражением почек при исследовании мочевого осадка имеют место умеренная протеинурия и гематурия. Характерно повышение концентрации ЩФ и печеночных ферментов при нормальном уровне билирубина. Снижение С3 и С4 компонентов комплемента коррелирует с поражением почек, кожи и общей активностью болезни. НВсАГ выявляется в сыворотках у 7–63% больных.

Часто встречающимся, но не патогномичным признаком классического УП являются аневризмы и стеноз артерий среднего калибра. Размер сосудистых аневризм варьирует от 1 до 5 мм. Они локализуются преимущественно в артериях почек, брыжейки, печени и могут исчезать на фоне эффективной терапии.

УП должен исключаться у всех больных с лихорадкой, похудением и признаками полиорганного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевой синдром). Для постановки диагноза УП, как правило, наряду с клиническими данными, необходимо и морфологическое подтверждение. Исследование кожного биоптата позволяет выявить поражение мелких сосудов, но этот признак недостаточно специфичен и не всегда коррелирует с системным поражением сосудов.

Классификационные критерии УП Американской коллегии ревматологов [80]:

1. Похудание > 4 кг (потеря массы тела с момента начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания и т.д.).

2. Сетчатое ливедо (пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище).

3. Боль или болезненность яичек (ощущение боли или болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой и т.д.).

4. Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей (диффузные миалгии, исключая плечевой пояс или поясничную область, слабость мышц или болезненность в мышцах нижних конечностей).

5. Мононеврит или полинейропатия (развитие мононейропатии, множественной мононейропатии или полинейропатии).

6. Диастолическое давление > 90 мм рт.ст.

7. Повышение мочевины или креатинина крови (повышение мочевины > 40 мг% или креатинина > 15 мг%, не связанное с дегидратацией или нарушением выделения мочи).

8. Инфекция вирусом гепатита В (наличие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови).

9. Артериографические изменения (аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, выявляемые при ангиографии, не связанные с атеросклерозом, фибромаскулярной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями).

10. Биопсия: нейтрофилы в стенке мелких и средних артерий (гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов или гранулоцитов и мононуклеарных клеток в стенке артерий).

Наличие у больного трех и более любых критериев позволяет поставить диагноз УП с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%.

Течение УП обычно тяжелое, так как поражаются многие жизненно важные органы. По темпам развития болезни, прогрессирования УП может быть различным. В оценке активности болезни, кроме клинических данных, имеют значение лабораторные показатели, хотя они и неспецифичны. Отмечаются ускоренная СОЭ, лейкоцитоз, эозинофилия, нарастание γ -глобулинов, повышается количество ЦИК, снижается содержание комплемента.

Прогноз неблагоприятный и зависит от формы болезни и темпов прогрессирования.

Лечение. Необходимо сочетание ГКС с циклофосфамидом или азатиоприном. При активном процессе цитостатики применяют из расчета 3–2 мг/кг массы тела на фоне 20–30 мг преднизолона. Получив определенный клинический эффект, необходимо продолжить поддерживающую терапию. Важнейшим является коррекция АД всеми известными средствами (периферические вазодилататоры, β -блокаторы, салуретики, клофелин и т. д.). Используют средства, улучшающие периферическое кровообращение и обладающие антиагрегантными свойствами: курантил, трентал.

Ниже представлена общая схема лечения больных тяжелыми формами системных некротизирующих васкулитов [24].

Эскалационная терапия при активном тяжелом заболевании с повышением креатинина > 500 ммоль/л или с легочными геморрагиями: 7–10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (удаление плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее равным объемом 4,5–5% человеческого альбумина) или пульс-терапия метилпреднизолоном (15 мг/кг/сутки) в течение 3 дней. Если возраст больных < 60 лет, возможно назначение циклофосфида в дозе 2,5 мг/кг/сутки.

Индукционная терапия 4–6 месяцев: циклофосфамид 2 мг/кг/сутки в течение месяца (максимально 150 мг/сутки); снизить дозу на 25 мг, если больному > 60 лет. Количество лейкоцитов должно быть $> 4,0 \times 10^9$ /л. Преднизолон 1 мг/кг/сут (максимально 80 мг/сутки); снижать каждую неделю до 10 мг/сут в течение 6 мес.

Поддерживающая терапия. Азатиоприн 2 мг/кг/сутки. Преднизолон 5–10 мг/сутки.

При носительстве HBsAg ведение больных УП в целом не отличается от такового у других пациентов. Однако при обнаружении маркеров активной репликации вируса гепатита В показано назначение противовирусных препаратов (ИФ- α и видарабин) в сочетании со средними дозами ГКС и повторными процедурами плазмафереза, в то время как применение высоких доз цитостатиков менее целесообразно.

7.5.3. СИНДРОМ ЧАРГА-СТРОССА

Синдром Чарга-Стросса – это гранулематозно-некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего калибра с вовлечением в процесс респираторного тракта, клинической картиной астмы и эозинофилией крови. На основании клинических, патологических особенностей и иммунных нарушений его выделяют в отдельную нозологическую форму [24].

Эпидемиология. Составляет около 20% всех васкулитов группы УП. Синдром Чарга-Стросса встречается как у детей, так и в пожилом возрасте, но наиболее часто в период от 35 до 45 лет. Несколько чаще им болеют мужчины (соотношение мужчин к женщинам колеблется от 1,1:1 до 3,0:1).

Клинические проявления. В течении заболевания условно выделяют 3 основные фазы. В продромальный период, который может длиться до 30 лет, у больных имеют место различные аллергические реакции, включающие ринит, полиноз и астму.

Второй этап характеризуется эозинофилией крови и тканей. В этот период у больных нередко диагностируются синдром Леффлера, эозинофильная пневмония или эозинофильный гастроэнтерит.

В третьей фазе в клинической картине болезни преобладают признаки системного васкулита.

Основное проявление заболевания – синдром гиперреактивности бронхов. В большинстве случаев он предшествует клиническим проявлениям системного васкулита. Нередко отмечается присоединение легочной инфекции с развитием инфекционно-зависимой формы БА и БЭБ. Инфильтраты в легких выявляются у двух третей больных. У трети больных обнаруживается плеврит с эозинофилией в плевральной жидкости.

Вовлечение в процесс ЖКТ проявляется болями в животе и диареей, иногда кровотечением. Эти синдромы обусловлены как эозинофильным гастроэнтеритом, так и васкулитом стенки кишки. Последний может привести к перфорации кишечника, перитониту и кишечной непроходимости.

Поражение сердца встречается достаточно часто. Различные изменения на ЭКГ выявляются почти у половины больных. В трети случаев отмечается развитие острого или констриктивного перикардита, сердечной недостаточности. Реже встречаются ИМ, АГ. Описан эндокардит Леффлера.

Изменения кожи относятся к одному из наиболее характерных проявлений заболевания. При синдроме Чарга-Стросса они встречаются даже чаще, чем при классическом УП. К ним относятся узелки, пурпура, эритема, крапивница, кожные некрозы и сетчатое ливедо.

Поражение почек встречается реже, чем другие проявления заболевания. Оно протекает менее злокачественно, чем при гранулематозе Вегенера или УП. У половины больных выявляется очаговый нефрит, часто приводящий к повышению АД. У больных, имеющих АНЦА, отмечается развитие некротизирующего ГН.

У половины больных наблюдается поражение суставов в виде полиартрита или полиартралгий. Характерен непрогрессирующий мигрирующий артрит крупных и мелких суставов. Изредка встречаются миалгии и миозит.

Диагностика. Основными диагностическими маркерами синдрома Чарга-Стросса являются: 1) преобладание женщин; 2) лихорадка и похудание; 3) БА (на момент осмотра или в анамнезе); 4) может быть ГН (протеинурия, микрогематурия без нарушения функции почек). БПГН не характерен; 5) миалгии; 6) абдоминалгии; 7) полиневрит; 8) коронариит; 9) эозинофилия (15–85% эозинофилов в периферической крови); 10) АТ к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови.

Наличие у женщин бронхиальной астмы, эозинофилии, клинической картины системного васкулита, АТ к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови позволяет проводить дифференциальную диагностику между УП и синдромом Чарга-Стросса в пользу последнего.

Лабораторным маркером заболевания является эозинофилия (более 1 г/л), которая встречается у 97% больных на любой стадии заболевания. Однако ее отсутствие не исключает диагноза синдрома Чарга-Стросса. Отмечается взаимосвязь между уровнем эозинофилии и выраженностью клинических проявлений астмы и васкулита. Имеют место нормохромная нормоцитарная анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ и увеличение СРБ. У единичных больных – гипокомplementемия и увеличение уровня ЦИК.

Дифференциальный диагноз заболевания следует проводить с УП, гранулематозом Вегенера, хронической эозинофильной пневмонией и идиопатическим гиперэозинофильным синдромом. В отличие от синдрома Чарга-Стросса, при классическом УП обычно реже наблюдаются поражения легких, астма и некротизирующий гломерулонефрит. Образование микроаневризм, напротив, характерно для УП и крайне редко встречается при синдроме Чарга-Стросса.

Синдром Чарга-Стросса имеет много сходных черт с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом. Однако более высокий уровень эозинофилов, отсутствие астмы и аллергии в анамнезе, признаков васкулита, резистентность к терапии, характерные для последнего, позволяют разграничить эти заболевания.

Лечение синдрома Чарга-Стросса основывается на тех же принципах, что и УП. В зависимости от тяжести заболевания преднизолон назначается в дозе 40–60 мг/сутки в течение нескольких недель с постепенным снижением. Несмотря на относительную доброкачественность воспалительного процесса, достижения клинического эффекта часто необходим длительный прием высоких доз препарата. Отмена ГКС возможна не ранее чем через год от начала лечения. При недостаточной эффективности преднизолона используют циклофосфамид, азатиоприн, хлорбутин в общепринятых дозировках.

7.5.4. ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера – гигантоклеточный гранулематозно-некротический системный васкулит с избирательным по началу болезни поражением верхних дыхательных путей и легких, а в последующем – почек.

Эпидемиология. Заболевание редкое, точных данных о распространенности нет. Средний возраст больных 30–40 лет, несколько чаще болеют мужчины.

Этиология и патогенез изучены мало. Возможно, играют роль какая-то хроническая очаговая инфекция (носоглоточная), длительный прием антибиотиков, предполагается и вирусная инфекция. Определяется генетическая предрасположенность – заболевание связано с наличием антигенов гистосовместимости HLA B7, B8 и DR2. В патогенезе имеет значение гиперреактивность гуморального звена иммунитета: повышение сывороточного и секреторного IgA, IgG и IgE, обнаруживается РФ, ЦИК, IgG аутоантитела.

Патоморфология. Эта разновидность системного васкулита отличается от УП. В сосудах процесс проходит те же стадии отека, некроза, но специфичным является образование гранулем с большим количеством гигантских многоядерных клеток. Гранулемы или связаны с близлежащим сосудом, или отделены от него.

В почках – ГН, главной особенностью которого является наличие гигантоклеточных гранулем.

Клиническая картина. Заболевание развивается постепенно: возникает острый или хронический ринит с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки придаточных пазух, гортани, трахеи; может быть гнойный отит. При прогрессировании болезни нередко развивается перфорация носовой пере-

городки. Генерализация процесса ведет к поражению легких: кашель, кровохарканье, множественные инфильтраты в легких с тенденцией к распаду и присоединение вторичной инфекции. Через несколько месяцев выявляется поражение почек – быстро прогрессирующий ГН с развитием ХПН.

Лабораторные исследования показывают остроту процесса: повышение СОЭ, лейкоцитоз, анемия, мочевого синдром, свойственный ГН.

Диагностические критерии: 1) язвенно-некротический ринит, синусит (гнойно-кровянистые выделения из носа, сухие корки, носовые кровотечения); 2) разрушение хряща и костной ткани, носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи, орбиты, седловидная деформация носа; 3) инфильтраты в легких с распадом (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, легочное кровотечение); 4) БПГН (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек); 5) АТ к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови (у 90% больных).

Классификационные критерии гранулематоза Вегенера [24]: 1. Воспаление носа и полости рта: язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа. 2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании: узелки, инфильтраты или полости в легких. 3. Изменения мочи: микрогематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи. 4. Биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Наличие у больного двух и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%.

Нередко вызывает затруднение диагностика локальных форм гранулематоза Вегенера, так как клиническая картина, данные рутинного лабораторного обследования неспецифичны, а результаты биопсии не всегда достаточно информативны. Вместе с тем хорошо известно, что раннее начало цитотоксической терапии замедляет прогрессирование поражения почек и, следовательно, улучшает прогноз. Не менее сложными являются оценка активности воспалительного процесса и выявление инфекционных осложнений у больных, длительное время получающих иммуносупрессивную терапию.

Дифференциальный диагноз при гранулематозе Вегенера в первую очередь проводят с заболеваниями, при которых наблюдается легочно-почечный синдром. К ним относятся микроскопический ангиит, синдром Чарга–Стросса и Гудпасчера, геморрагический васкулит, СКВ и стрептококковая пневмония с ГН. Исключаются также ангиоцентрические иммунопролиферативные заболевания (лимфоматоидный гранулематоз, ангиоцентрическая злокачественная лимфома), опухоли, другие гранулематозы (саркоидоз, туберкулез, проказа), системные микозы, сифилис и СПИД. Гранулематоз Вегенера следует разграничивать от подострого экстракапиллярного ГН.

Достаточно сложно проведение дифференциального диагноза у больных с локальным и ограниченным гранулематозом Вегенера. Деструктивные процессы в дыхательных путях могут наблюдаться при инфекциях (микобактерии, грибки, сифилис), опухолях или при ингаляционном воздействии лекарств. В этих случаях биопсия легкого для подтверждения диагноза гранулематоза

Вегенера должна проводиться только после получения отрицательных результатов культурального исследования.

Прогноз нелеченного заболевания плохой. При интенсивной терапии удастся добиться ремиссии. 5-летняя выживаемость до 60%.

Лечение. Стандартная терапия гранулематоза Вегенера [24] основана на пероральном приеме циклофосфамида (2–3 мг/кг/сутки) в сочетании с преднизолоном (1 мг/кг/сутки). Лечение ГКС в этой дозе продолжают до развития иммуносупрессивного эффекта цитостатика (около 4 недель), затем дозу преднизолона постепенно снижают (по 5 мг каждые 2 недели) или переводят больного на альтернирующий прием препарата (60 мг через день). Длительность такой терапии ГКС зависит от индивидуального ответа пациента на нее. После достижения полной ремиссии лечение циклофосфамидом продолжают не менее 1 года. Затем дозу препарату уменьшают на 25 мг каждые 2–3 месяца.

У больных с быстро прогрессирующим заболеванием начальная доза цитостатика составляет не менее 3–5 мг/кг/сут. Одновременно назначаются ГКС (2–15 мг/кг/сутки). Такое лечение проводится в течение нескольких дней с последующим переводом больного на стандартный режим терапии. Эффективна ежемесячная пульс-терапия циклофосфамидом, особенно в течение первых месяцев от начала заболевания. В последнее время для лечения больных гранулематозом Вегенера без угрожающих для их жизни осложнений используют метатрексат (0,15–0,3 мг/кг/неделю) в сочетании с высокими дозами преднизолона (1 мг/кг/сутки). Низкие дозы метатрексата (0,3 мг/кг в/в 1 раз в неделю) во многих случаях позволяют эффективно поддерживать индуцированную циклофосфамидом ремиссию у больных гранулематозом Вегенера, но не могут использоваться в качестве основного метода лечения у пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания.

Установлено, что агрессивная терапия, проводимая в течение года после достижения ремиссии, не позволяет полностью исключить возможность обострений. Применение агрессивных схем лечения гранулематоза Вегенера часто сопровождается высоким уровнем побочных эффектов от лекарственных препаратов. В первую очередь это относится к развитию легочных инфекционных осложнений, определяющих высокую инвалидизацию и смертность больных.

Другая проблема ведения больных с гранулематозом Вегенера связана с высоким риском развития у них злокачественных новообразований, в первую очередь рака мочевого пузыря. При длительном приеме циклофосфамида (более 15 лет) она возрастает почти в три раза. Необходимо подчеркнуть, что по характеру гематурии невозможно разграничить рак мочевого пузыря от геморрагического цистита – нередкого побочного эффекта терапии циклофосфамидом.

В последние годы для лечения гранулематоза Вегенера используют циклоsporин-А. Начальная доза 5 мг/кг/сутки, длительность до 12 месяцев.

7.6. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным эрозивным артритом (синовитом) и широким спектром внесуставных (системных) проявлений. РА приводит к тяжелым костно-мышечным деформациям вследствие деструкции суставных тканей и эрозии костей, результатом чего являются тяжелые механические дефекты суставов. По МКБ-10 M05 Серопозитивный ревматоидный артрит.

Эпидемиология. Распространенность РА среди лиц старше 15 лет составляет в среднем 0,38%, а среди женщин в возрасте 56 лет и старше – 1,4%. С возрастом частота заболевания возрастает. Женщины болеют в 3–4 раза чаще мужчин.

Этиология неясна. Инфекционные возбудители достоверно не найдены. Имеются предположения о значении в развитии заболевания вирусов, в частности вируса Эпштейна-Барра. Несомненная роль генетических факторов: отмечена высокая частота РА у родственников, особенно женщин первой степени родства – 5,1%. При РА повышена частота наличия HLA-антигена DR4 и DRW4, а также снижена частота антигена DRW2. Т.о., РА – это полиэтиологичное заболевание, в основе которого лежит изменение реактивности больных, их сверхчувствительность к различным факторам внешней среды, но с единым иммунологическим механизмом. Результаты научных исследований свидетельствуют, что в патогенезе РА участвуют как гуморальные, так и клеточные иммунные процессы и, возможно, генетические факторы и факторы окружающей среды.

Патогенез. Развитие и прогрессирование РА определяются сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов («дисбалансом») нормальных (иммуно-) регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы. Это приводит к быстрой трансформации физиологической (защитной) острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление, которое является неотъемлемой чертой РА. При РА преобладает Th1 тип иммунного ответа, характеризующийся гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α . Следует особо подчеркнуть, что прогрессирование РА является динамически развивающимся процессом, который (как с точки зрения патогенетических механизмов, так и клинико-инструментальных и лабораторных проявлений) условно подразделяется на несколько стадий: 1) ранняя (бессимптомная) стадия, характеризующаяся сосудистой и клеточной активацией; 2) развернутая (быстрая хронизация воспаления) стадия, проявляющаяся нарушением ангиогенеза, активацией эндотелия, клеточной миграцией, инфильтрацией активированными CD4+ Т-лимфоцитами синовиальной ткани, образованием РФ и ИК, синтезом «провоспалительных» цитокинов, простагландинов, коллагеназы, металлопротеиназ; 3) поздняя стадия, для которой характерна соматическая мутация и дефекты апоптоза синовиальных клеток.

Патологическая анатомия. Процесс начинается с синовита. Образуются лимфатические гранулемы, которые представляют зоны фибриноидного некроза, окруженные гистиоцитами и лимфоцитами. Прогрессирование заболевания обеспечивается пролиферацией синовиальной оболочки с формированием паннуса, грануляционной ткани, которая проникает из синовиальной оболочки в хрящ и разрушает его. Замена

хряща грануляционной тканью в дальнейшем ведет к развитию фиброза, фиброзного анкилоза, а позже – костного анкилоза. Происходит пролиферация суставной капсулы. Деформация костной части сустава, хроническое воспаление околосуставных тканей капсулы суставов и связок вызывает типичную для РА деформацию суставов.

Клиническая картина. Наиболее частая локализация поражения – периферические суставы. В продромальном периоде РА можно выявить у трети больных утреннюю скованность в суставах. Начало заболевания чаще подострое. У трети больных появляются артралгии, у остальных – артрит или полиартрит. Наиболее интенсивные боли в суставах появляются во второй половине ночи и утром. В раннем периоде, проявления болезни нестойкие, они возникают в виде полиартрита, реже – моно- или олигоартрита. По частоте поражения на первом месте стоит воспаление пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, затем следует поражение коленных и лучезапястных суставов. В ранней стадии преобладают экссудативные явления – припухание периартикулярных тканей, болезненность, ограничение движений. В дальнейшем развивается пролиферативно-экссудативная фаза, при которой имеется уже развернутая картина болезни, появляются общие прогрессирующие симптомы (слабость, исхудание, астения, субфебрильная температура).

Определяется типичное стойкое поражение суставов: дефигурация, сморщивание капсулы сустава, контрактуры, подвывихи, трофические изменения кожи; нередко ульнарная девиация кисти, рано развивается атрофия мышц; около суставов (чаще локтевых) возникают ревматоидные узелки.

В ряде случаев имеется лимфоаденопатия, особенно при генерализации процесса, может быть вовлечение в процесс внутренних органов: легких (ревматоидное легкое), сердца (ревматоидное сердце); плохой прогноз имеет поражение почек (амилоидоз, ГН, пиелонефрит). Описаны особые формы болезни, в частности синдром Фелти, при котором наблюдается спленомегалия с явлениями гиперспленизма, первым проявлением которого является лейкопения. Ввиду особенностей клинической картины РА у детей (до 15 лет) он выделен в отдельную нозологическую форму – «ювенильный РА».

В определенной стадии заболевания имеют значение рентгенографические данные, которые характеризуют стадии заболевания: от остеопороза до значительного разрушения хряща и анкилозов.

Классификация РА (ВНОР, 1980) включает в себя клинико-морфологическую форму болезни (распространенность артрита, наличие висцеральных поражений, сочетание с другими ревматическими заболеваниями), наличие или отсутствие РФ, характер течения, степень активности, рентгенологические данные и функциональную способность больного.

Диагностика. Д и а г н о с т и ч е с к и е к р и т е р и и : (Американская ревматологическая ассоциация, Нью-Йорк, 1987): 1. Утренняя скованность в суставах и вокруг них длительностью не менее 1 ч до максимального улучшения состояния. 2. Отечность (артрит) по меньшей мере в трех суставных зонах. 3. Отечность (артрит) по меньшей мере в одной из суставных зон (проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые или лучезапястные суста-

вы). 4. Симметричность артрита. 5. Подкожные узелки. 6. Ревматоидный фактор в сыворотке крови. 7. Изменения на рентгенограммах кистей и лучезапястных суставов (эрозии или значительный суставной остеопороз в пораженных суставах).

Критерии с первого по четвертый должны присутствовать не менее 6 нед. Диагноз РА ставится при наличии не менее чем четырех критериев. Чувствительность этих критериев составляет 92%, специфичность – 89%.

Лабораторные данные. Специфическим является наличие РФ, но он появляется в крови довольно поздно (до года болезни обнаруживается только у 20–25% больных), в крови лейкоцитоз, лейкопения (при синдроме Фелти), увеличение СОЭ, изменения белковой формулы, характерные для любого воспаления, говорящие об активности процесса. Характерны изменения синовиальной жидкости: снижение ее вязкости, увеличение количества лейкоцитов, наличие лейкоцитов, фагоцитирующих ИК (рагоциты).

Рентгенологическое исследование суставов кистей и стоп имеет определяющее значение для диагностики и оценки прогрессирования РА. Характерных изменений в других суставах (по крайней мере, на ранних стадиях болезни) не наблюдается. Ранний рентгенологический признак РА – околосуставной остеопороз, выявляемый уже в первые месяцы заболевания, коррелирующий с активностью болезни; выявляется нечеткость контуров суставов (при наличии выпота). Более характерно образование эрозий (или узур) на суставных поверхностях. Эрозии наиболее рано образуются в области головок пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов (головка V плюсневой кости) даже в отсутствие клинических признаков артрита. Иногда развиваются обширные разрушения (остеолиз) суставных поверхностей, вплоть до полного исчезновения головок костей мелких суставов кистей и стоп. Параллельно отмечают сужение суставных щелей, вплоть до исчезновения (анкилоз) и подвывихи в пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах с отклонением в латеральную сторону.

Артроскопия в сочетании с синовиальной биопсией на ранней стадии не позволяет четко дифференцировать РА от других воспалительных заболеваний суставов, однако характер морфологических изменений может иметь определенное прогностическое значение.

Течение. Выделяют быстро прогрессирующее, медленно прогрессирующее и доброкачественное (без заметного прогрессирования) течение. Интенсивность прогрессирования зависит от степени активности процесса. Наиболее часто встречается медленно прогрессирующее течение, которое характеризуется постепенно нарастающим поражением суставов без явного вовлечения внутренних органов. Быстро прогрессирующее течение наблюдается реже и отличается всей клинической симптоматикой: быстро развивается деформация суставов, костные деструкции, анкилозирование, как правило, – поражение внутренних органов.

В редких случаях в течение многих лет не отмечается заметного прогрессирования артрита.

Прогноз. В зависимости от темпов прогрессирования 50% больных теряют трудоспособность в течение 3 лет и более. В большинстве случаев прогноз для жизни благоприятный, хотя при наличии висцеритов прогноз заметно ухудшается. Смерть больных РА наступает от интеркуррентной инфекции, васкулитов, амилоидоза, поражения ССС.

Лечение. Задачи терапии РА: уменьшение выраженности симптомов, включая недомогание, боли, отек и скованность; предотвращение деструкции, нарушения функции и деформации суставов; сохранение качества жизни; достижение клинической ремиссии; увеличение продолжительности жизни.

Основные направления: фармакотерапия, ЛФК, физиотерапия и санаторно-курортное лечение.

Принципы терапии: комплексность; длительность и этапность лечения; дифференцированное лечение в зависимости от формы болезни, ее течения и активности.

Цель: подавление активности и прогрессирования процесса, восстановление (по возможности) функции суставов и профилактика обострения.

Практические рекомендации по лечению РА (рис. 10) даны по Е. Л.Насонову (2002).

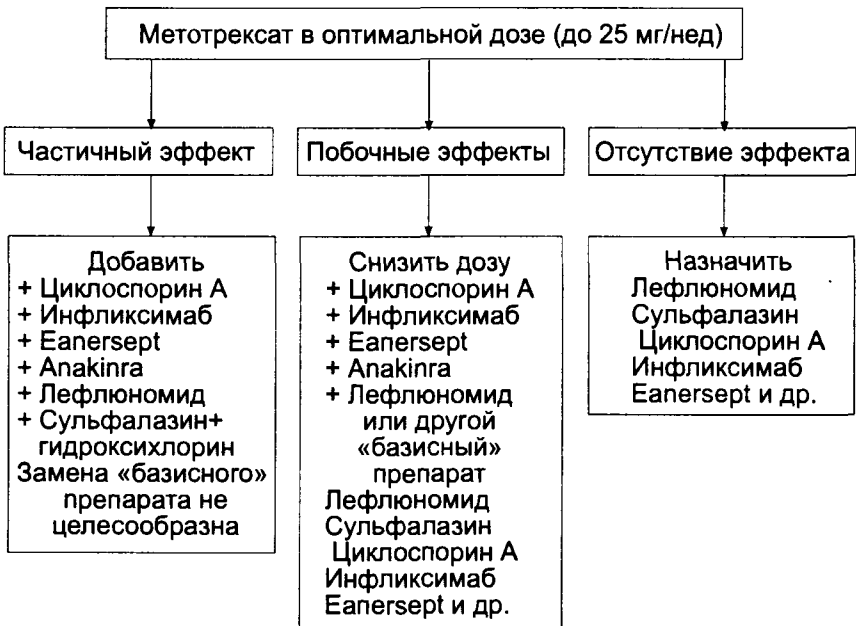


Рис. 10. Тактика ведения больных РА

Основной метод симптоматического лечения РА – назначение НПВП с целью уменьшения боли и воспаления в суставах.

Условно НПВП подразделяются на короткоживущие (диклофенак 100 мг 2 раза в сутки, кетопрофен 50–100 мг 1–3 раза в сутки и др.) – выводятся менее чем через 6 часов, и длительноживущие (пироксикам, напроксен и др.) – выво-

дятся более чем через 6 часов. Однако четкая связь между периодом полужизни НПВП в плазме и его клинической эффективностью не прослеживается. Короткоживущие препараты могут длительно и в высокой концентрации накапливаться в зоне воспаления, например, в полости сустава. Поэтому одно-двукратный прием короткоживущих препаратов нередко столь же эффективен, как и многократный.

При выборе НПВП необходимо учитывать ряд факторов: эффективность, переносимость, безопасность и стоимость препаратов. У пациентов, имеющих факторы риска осложнений со стороны ЖКТ, препаратами выбора являются так называемые селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2. Ограничением монотерапии НПВП является то, что эти препараты редко полностью подавляют клинические проявления артрита, не влияют на прогрессирование повреждения суставов и вызывают побочные эффекты, особенно у лиц пожилого возраста. К факторам риска желудочно-кишечных побочных эффектов относятся пожилой возраст (старше 75 лет), «язвенный» анамнез, сочетанное применение ГКС, тяжелые сопутствующие заболевания, прием высоких доз НПВП или одномоментное применение нескольких препаратов. Для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ можно использовать блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (только высокие дозы), ингибиторы протонной помпы и мизопростол. Следует подчеркнуть: хотя симптомы диспепсии, очень часто возникающие на фоне приема НПВП, нередко купируются низкими дозами блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, их прием не только не уменьшает, но может даже увеличивать риск тяжелых осложнений со стороны ЖКТ (прободений, перфоративных язв и желудочных кровотечений). Хотя селективные ингибиторы ЦОГ-2 существенно реже вызывают поражение ЖКТ, чем «стандартные» НПВП, на фоне их приема также могут возникать нежелательные эффекты, включая симптомы диспепсии, замедление заживления язв желудка и ДПК, задержку жидкости, повышение АД.

Применение как «стандартных» НПВП, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2 должно проводиться с особой осторожностью у пациентов со сниженным внутрисосудистым объемом или отеками, связанными с ХСН, НС, циррозом печени и при повышении креатинина более 2,5 мг%.

Глюкокортикоиды. Лечение низкими (< 10 мг/сут) дозами ГКС нередко позволяет адекватно контролировать ревматоидное воспаление, не уступая в этом отношении базисным противоревматическим препаратам приемлемым профилем токсичности, снижением скорости рентгенологического прогрессирования у больных с «ранним» активным РА (особенно при сочетанном применении с метотрексатом). Показано назначение ГКС у пациентов, не отвечающих на НПВП или имеющих противопоказания для их назначения в адекватной дозе. К сожалению, у многих пациентов попытка отмены ГКС приводит к обострению синовита, даже несмотря на использование базисных препаратов, то есть развивается функциональная ГКС зависимость.

Пульс-терапия ГКС (метилпреднизолон, дексаметазон) позволяет достигнуть быстрого (в течение 24 часов), но кратковременного (3–12 нед) подавле-

ния активности воспалительного процесса, даже у больных, резистентных к предшествующей терапии. Однако влияние пульс-терапии на рентгенологическое прогрессирование поражения суставов не доказано.

Локальная терапия ГКС имеет вспомогательное значение. Ее целью является подавление активного синовита в начале болезни и его обострений в одном или нескольких суставах, улучшение функции суставов. Однако ГКС в таком варианте назначения оказывают влияние только на локальный процесс (а РА – системное заболевание) и вызывают только временное улучшение. Наиболее эффективны пролонгированные ГКС (триамцинолон, метилпреднизолон и особенно бетаметазон). Следует иметь в виду, что не каждое обострение моноартрита при РА связано с активностью самого заболевания. Это может быть проявление инфекционного или микрокристаллического артрита. Не рекомендуется проведение повторных инъекций ГКС в один и тот же сустав чаще, чем один раз в три месяца. Потребность в более частых инъекциях может отражать неадекватность базисной терапии.

У больных РА, получающих перорально ГКС, наблюдается склонность к развитию остеопороза и увеличение риска остеопоротических переломов. Это диктует необходимость периодического определения минеральной плотности костной ткани с помощью методов костной денситометрии (примерно раз в 12 мес) и обязательного назначения препаратов кальция (1500 мг) и колекальциферола (400–800 МЕ в сутки) с момента назначения ГКС. При недостаточной эффективности целесообразно применение других антиостеопоротических препаратов, таких как бифосфонаты и кальцитонин в/м, п/к: 100 МЕ/сут.

Базисная терапия. Эффективность базисных препаратов в виде моно- (табл. 35) или комбинированной (табл. 36) терапии, их влияние на клинические проявления поражения суставов, рентгенологическое прогрессирование, функциональный статус и качество жизни, строго доказана в процессе плацебо–контролируемых исследований.

Полагают, что их применение позволяет снизить общую стоимость медицинского обслуживания пациентов, а рано начатая адекватная базисная терапия может способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов РА. Показанием для незамедлительного (в течение месяцев) назначения базисных препаратов является достоверный РА, при котором, несмотря на применение НПВП в адекватных дозах, сохраняются боли в суставах, утренняя скованность (или общее недомогание), активный синовит, стойкое увеличение СОЭ или СРБ и/или признаки эрозивного поражения суставов.

Характеристика базисных препаратов, применяемых для лечения РА, представлена в табл. 37 и 38. Базисная терапия снижает потребность в НПВП и ГКС (а, следовательно, вероятность развития побочных эффектов, возникающих на фоне лечения этими препаратами), позволяет улучшить качество жизни и отдаленный прогноз. К «недостаткам» базисной терапии следует отнести необходимость тщательного мониторинга за развитием побочных эффектов (табл. 39).

Таблица 35. Эффективность «базисных» противовоспалительных препаратов при РА (монотерапия по сравнению с плацебо)

	Симптомы	Функция	Рентгенологическое прогрессирование
Сульфасалазин	+	+	+
Гидрохлорохин	+	+	-
Метотрексат	+	+	+
Лефлюномид	+	+	+
Азатиоприн	+	+	-
Циклоспорин А	+	+	-
Eanersept *	+	+	+
Anakinra *	+	+	?
Миноциклин*	+	+	+

* Препараты, не зарегистрированные в России

Таблица 36. Эффективность «базисных» противовоспалительных препаратов при РА (комбинированная терапия)

	Симптомы	Функция	Рентгенологическое прогрессирование
Одномоментная:			
Метотрексат + Сульфасалазин	+	+	-
Метотрексат + Гидрохлорохин	+	+	-
Метотрексат + Сульфасалазин + Гидрохлорохин	+	+	-
Метотрексат + Лефлюномид	+	+	+
Метотрексат + Инфликсимаб	+	+	+
Метотрексат + Anakinra	+	+	?
Последовательная:			
Метотрексат + Eanersept	+	+	-
Циклоспорин А + Гидрохлорохин	+	+	-
Циклоспорин А + метотрексат	+	+	-
Метотрексат + Сульфасалазин	+	+	-
Метотрексат + Гидрохлорохин	+	+	-
Метотрексат + Сульфасалазин + Гидрохлорохин	+	+	+

Таблица 37. «Базисные» противовоспалительные препараты

Препарат	Время развития эффекта	Общепринятая доза
Гидрохлорохин	2-6 мес.	200 мг в день
Сульфасалазин	1-2 мес.	1000 мг 2-3 раза в день
Метотрексат	1-2 мес.	7,5-20 мг в нед. п/к или в/м
Лефлюномид	4-12 нед.	10-20 мг в день
Азатиоприн	2-3 мес.	50-150 мг в день
D-пеницилламин	3-6 мес.	250-750 мг в день
Соли золота	3-6 мес.	25-50 мг каждые 2-4 нед, в/м
	4-6 мес.	3 мг 2 раза в день, п/к
Циклоспорин А	2-4 мес.	2,5-4 мг/кг в день

Таблица 38. «Базисные» противовоспалительные препараты – новое поколение

Препарат	Время развития эффекта	Общепринятая доза
Инфликсимаб + Метотрексат	От нескольких дней до 4 мес.	3-10 мг/кг каждые 8 нед.
Eanersept	От нескольких дней до 12 нед.	25 мг п/к 2 раза в нед.
Anakinra	От нескольких дней до 10 нед.	100 мг п/к 1 раз в день
Иммуноадсорбция с помощью белка А стафилококка	3 мес.	Еженедельно 12 нед.
Миноциклин*	1-3 мес.	100 мг 2 раза в день

* Препараты, не зарегистрированные в России

Таблица 39. Мониторинг токсичности противовоспалительных препаратов при РА

Препарат	Токсические реакции, требующие мониторинга	Базовое обследование	Клинический/инструментальный контроль	Лабораторный контроль
НПВП	ЖКТ (кровотечение, язвы)	Общий анализ крови, креатинин, трансаминазы	«Темный» стул, диспепсия, тошнота, рвота, отеки, одышка	Общий анализ крови, трансаминазы
Гидрокси-хлорохин	Поражение сетчатки глаз	Офтальмологическое обследование	Изменение зрения, исследование полей зрения каждые 12 мес.	Нет
Сульфасалазин	Миелосупрессия	Общий анализ крови, трансаминазы	Миелосупрессия, Фотосенсибилизация, сыпь.	Общий анализ крови каждые 2–4 нед первые 2 мес, затем каждые 3 мес.
Метотрексат	Миелосупрессия, поражение печени (фиброз) и легких (инфильтраты, фиброз)	Общий анализ крови, креатинин, трансаминазы, рентгенокопия грудной клетки	Миелосупрессия, одышка, тошнота, рвота, лимфаденопатия	Общий анализ крови, креатинин, трансаминазы каждый месяц первые 6 мес.
Соли золота D-пеницилламин	Миелосупрессия, протеинурия	Общий анализ крови, креатинин, трансаминазы.	Миелосупрессия, Отеки, сыпь	Общий анализ крови, мочи каждые 2 нед.
Азатиоприн	Миелосупрессия, гепатотоксичность, лимфопролиферативные заболевания	Общий анализ крови, креатинин, трансаминазы	Миелосупрессия.	Общий анализ крови каждые 2 нед., затем каждые 1–3 мес.

Учитывая высокую безопасность, многие ревматологи предпочитают начинать базисную терапию с назначения гидроксихлорохина или сульфасалазина (особенно у пациентов с «ранним» РА с умеренной активностью). Хотя монотерапия гидроксихлорохином не замедляет рентгенологическое прогрессирование поражения суставов, в целом она достаточно эффективна в отношении улучшения отдаленного прогноза болезни. Сульфасалазин подавляет воспаление быстрее, чем гидроксихлорохин в течение первого месяца от начала терапии. Кроме того, на фоне лечения отмечается замедление рентгенологического прогрессирования болезни. Побочные эффекты в виде тошноты и болей в животе выражены умеренно и обычно развиваются в течение первых нескольких месяцев терапии. Частота побочных эффектов уменьшается при медленном увеличении дозы препарата. Однако лейкопения и другие более тяжелые побочные эффекты могут развиваться в любой период лечения, что диктует необходимость периодического лабораторного обследования. При отсутствии клинического эффекта в течение 4 месяцев необходимо назначение другого базисного препарата.

У пациентов с активным РА или имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза препаратом выбора является метотрексат, который обладает наиболее благоприятным соотношением эффективность/токсичность. Это позволяет рассматривать его в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА. Имеются данные о том, что более 50% пациентов РА могут принимать метотрексат более 3 лет, что существенно больше, чем прием других базисных препаратов. Частоту многих побочных эффектов (стоматит, тошнота, диарея, алопеция) можно снизить при назначении фолиевой кислоты, без потери эффективности. Относительными проти-

вопреки противопоказаниям для назначения метотрексата являются заболевания печени, существенное нарушение функции почек, болезни легких и злоупотребление алкоголем. Несмотря на то, что наиболее частым побочным эффектом является рост концентрации печеночных ферментов, риск тяжелого поражения печени низок. Проведение биопсии печени показано только пациентам со стойким увеличением уровня печеночных ферментов после прекращения приема препарата.

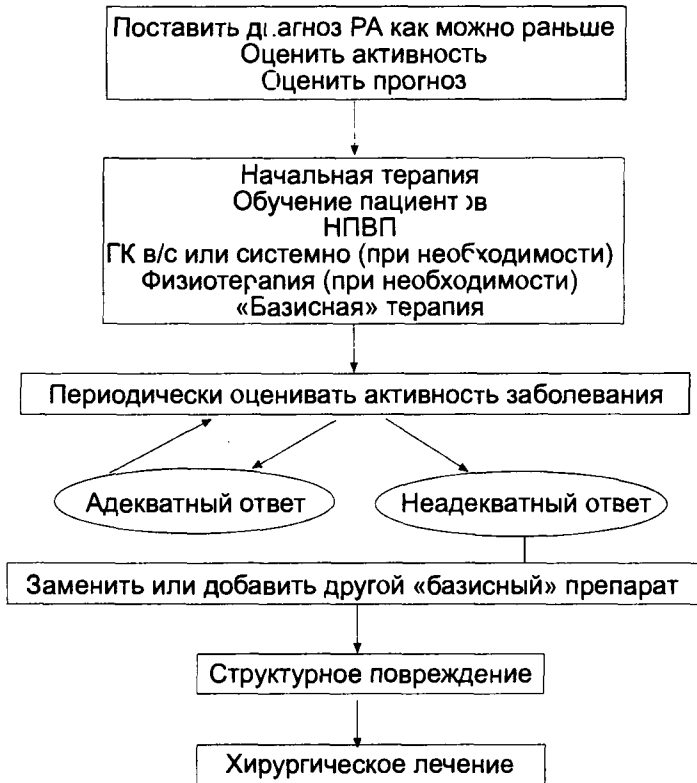


Рис 11. Тактика ведения пациентов РА при неэффективности метотрексата

Пациентам, которым противопоказано лечение метотрексатом, у которых на фоне лечения метотрексатом (до 25 мг/нед) не удастся достигнуть стойкого клинического улучшения или развиваются побочные эффекты, показано назначение нового базисного препарата лефлюномида, «биологических» агентов или других базисных препаратов в виде моно- или комбинированной терапии (рис 11). Лефлюномид может быть с успехом использован в комбинации с метотрексатом у пациентов, у которых монотерапия метотрексатом недостаточно эффективна. Однако у пациентов, получающих комбинированную терапию метотрексатом и лефлюномидом, увеличение концентрации печеночных ферментов наблюдается значительно чаще, чем на фоне монотерапии лефлюномидом. Необходимо иметь в виду, что поскольку метаболизм лефлюномида зависит от печеночной энтероциркуляции, этот

препарат имеет очень длительный период полувыведения и может задерживаться в организме более 2 лет. Для его элиминации рекомендуется использовать холестирамин. Противопоказаниями для использования лефлюномида являются заболевания печени, иммунодефициты, применение рифампицина, вызывающего увеличение концентрации лефлюномида.

К числу эффективных препаратов для лечения РА относятся соли золота. D-пеницилламин и циклоспорин А в настоящее время применяются реже, в первую очередь из-за побочных эффектов. Длительное применение циклоспорина А лимитируется развитием АГ и дозозависимого нарушения функции почек, которое иногда сохраняется после отмены препарата. Кроме того, многие препараты могут вызывать увеличение уровня циклоспорина А в сыворотке крови и таким образом способствовать нефротоксичности последнего. Поэтому циклоспорин А рекомендуется применять преимущественно у пациентов РА, которые «рефрактерны» к другим базисным препаратам.

Антицитокиновая терапия. Одно из наиболее ярких достижений фармакотерапии РА связано с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «биологические» агенты («biologic agents»). Механизм действия их связан с подавлением синтеза провоспалительных цитокинов – ФНО- α и ИЛ-1, играющих, как уже отмечалось, фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА. В настоящее время при лечении РА используют 3 группы препаратов, 2 из которых – моноклональные антитела (мАТ) к ФНО- α – инфликсимаб по 3–10 мг/кг в/в 1, 2, 6 и 10 недель (ремикейд) и рекомбинантный растворимый ФНО- α рецептор, соединенный с Fc фрагментом IgG (Etanercept) – ингибируют синтез и биологические эффекты ФНО- α . Третья группа представлена рекомбинантным растворимым антагонистом ИЛ-1 (Anakinra), подавляющим функциональную активность ИЛ-1. Получены данные, что применение биологических ингибиторов ФНО- α и ИЛ-1 позволяет снизить активность иммунопатологического процесса и добиться клинического эффекта, улучшить качество жизни и замедлить рентгенологическое прогрессирование поражения суставов даже у пациентов, устойчивых к предшествующей терапии стандартными базисными препаратами. Все препараты эффективны в сочетании с метотрексатом у пациентов с активным РА, не отвечающих на монотерапию метотрексатом. Инфликсимаб разрешен к применению в сочетании с метотрексатом, а Etanercept и Anakinra – в качестве монотерапии или в комбинации с другим базисными препаратами, за исключением «биологических» ингибиторов ФНО- α .

Экстракорпоральные процедуры. В комплексном лечении тяжелого, резистентного к стандартной базисной терапии РА целесообразно назначение различных экстракорпоральных процедур, включая плазмаферез и иммуноадсорбцию с использованием белка А стафилококка.

Комбинированная терапия. Поскольку монотерапия базисными препаратами во многих случаях не позволяет контролировать прогрессирование РА, широко изучается вопрос о возможности использования комбинированной терапии несколькими базисными препаратами (табл. 36). Наиболее хорошо изу-

ченными комбинациями являются циклоспорин и метотрексат и «тройная» терапия метотрексатом, сульфасалазином и гидроксихлорхином. Следует, однако, подчеркнуть, что хотя комбинация циклоспорина и метотрексата более эффективна, чем монотерапия метотрексатом, при длительном ее применении у части пациентов отмечено развитие АГ и увеличение уровня креатинина.

Более перспективным направлением лечения РА представляется комбинированная терапия базисными (метотрексат, лефлуномид по 100 мг 3 дня и затем поддерживающая доза 20 мг ежедневно) и «биологическими» (инфликсимаб и др.) препаратами.

Нефармакологические методы лечения. Для профилактики прогрессирования деформации суставов следует изменить стереотип двигательной активности. Например, для недопущения развития ульнарной девиации кисть должна выполнять не локтевое, а лучевое сгибание: открывать кран и поворачивать ключ в замке не правой, а левой рукой и др. Важный компонент лечения РА – лечебная физкультура. При небольшой или умеренной активности показаны различные методы физиотерапии, особенно лазерное облучение пораженных суставов.

Санаторно-курортное лечение показано только больным с минимальной активностью РА или в стадии ремиссии. В качестве ортопедического пособия применяют ортезы – особые приспособления из термопластика, надеваемые на время сна и удерживающие сустав в правильном положении. Широко используют протезирование тазобедренных и коленных суставов и хирургическое лечение деформаций кистей и стоп.

7.6.1. СИНДРОМ ФЕЛТИ

Синдром Фелти – редкая форма РА с системными проявлениями, характеризующаяся сочетанием полиартрита, спленомегалии и лейкопении (нейтропении).

Эпидемиология. Синдром Фелти встречается в 1–5% случаев РА.

Этиология (см. РА).

Патогенез. Синдром имеет выраженный аутоиммунный характер: типичны циркуляция ИК, фагоцитирование ЦИК нейтрофилами, разрушение их в селезенке, следствием чего являются лейкопения и спленомегалия.

Нейтропению также связывают с гиперреактивностью фагоцитов селезенки, возникающей вследствие изменения мембраны нейтрофилов под влиянием антилейкоцитарных АТ. У большинства больных в крови имеется РФ, встречаются LE-клетки, антинуклеарные АТ, отличающиеся особым сродством к ядрам полиморфноядерных лейкоцитов, АТ к ДНК. Функция нейтрофилов нарушена.

Клиническая картина. Клиническая картина полиморфна. Наиболее часто в полном виде синдром развивается на фоне длительного течения РА, но может начинаться остро, с быстрым появлением висцеральных поражений. Начало обычное для РА: боли в суставах, припухлость их, лихорадка, увеличение лимфоузлов. Увеличения селезенки в начале заболевания может не быть, но рано появляется лейкопения (нейтропения). В дальнейшем развивается ти-

пичный суставной синдром, свойственный РА, прогрессирует увеличение селезенки, которая может достигать больших размеров. Иногда развивается пигментация кожи, напоминающая пеллагру, трофические язвы. Нарастают общие симптомы: слабость, похудание, атрофия мышц. Присоединяются системные проявления, обусловленные ревматоидным васкулитом (увеличение печени, легочный фиброз и т. п.).

В крови иммунные сдвиги, присущие РА, в 90% случаев выявляется РФ, лейкопения вплоть до агранулоцитоза, в последующем – анемия (иногда с элементами гемолиза) и тромбоцитопения (влияние гиперспленизма). Очень часто присоединение вторичной инфекции, которая нередко определяет исход болезни.

Диагностика. Триада Фелти включает РА, спленомегалию и лейкопению. Синдром Фелти развивается у РФ-позитивных больных с ревматоидными узелками и другими внесуставными проявлениями. Почти все пациенты имеют HLA-DR4. Снижается количество лейкоцитов, особенно нейтрофилов ($< 2000/\text{мм}^3$). Основные осложнения синдрома Фелти – присоединение инфекции и хронические, плохо поддающиеся терапии язвы голеней. Тяжелые инфекционные осложнения при нейтропении $< 100/\text{мм}^3$. Также не исключено появление тромбоцитопении.

Течение переменное, но обычно тяжелое, особенно при присоединении вторичной инфекции.

Прогноз серьезный.

Лечение. Большинство пациентов с синдромом Фелти не нуждаются в расширении уже проводимой терапии суставного синдрома. Однако если больной предрасположен к тяжелым рецидивирующим инфекционным заболеваниям или у него хронические язвы голеней, не поддающиеся терапии, то в таких случаях показана спленэктомия. К сожалению, и после спленэктомии может сохраняться склонность к рецидивирующим инфекциям. В отдельных случаях отмечен положительный эффект лечения нейтропении карбонатом лития (по 0,3 г и выше 3 раза в день).

7.7. БОЛЕЗНЬ БЕХТЕРЕВА

(анкилозирующий спондилоартрит)

Болезнь Бехтерева – хроническое системное воспаление суставов, преимущественно позвоночника, с ограничением его подвижности за счет анкилозирования синовиальных межпозвоночных суставов, формированием синдесмофитов (мостиков между позвонками) и кальцификацией спинальных связок.

В начале 70-х гг. возникла концепция о серонегативных артритах, при которых в той или иной мере поражаются суставы и связки позвоночника. К этой группе в то время отнесли в числе ряда заболеваний первичный идиопатический спондилоартрит (болезнь Бехтерева).

Эпидемиология. Распространенность составляет от 0,5 до 2% населения.

Болезнь Бехтерева поражает в первую очередь молодых мужчин, в возрасте от 15 до 30 лет, хотя встречается и в более раннем возрасте. Соотношение между заболевшими

мужчинами и женщинами – с явным преобладанием мужского пола – от 5:1 до 9:1. Кроме того, течение болезни у женщин мягче, нередко с преимущественным поражением периферических суставов.

Этиология. Имеется определенная связь с наследственностью. Ни при одной из ревматических болезней нет такого четкого сцепления с антигеном гистосовместимости, как при болезни Бехтерева – у 90–95% больных, а то и чаще, встречается HLA-антиген B27. Наличие на клеточной поверхности данного антигена считают важным этиологическим моментом возникновения заболевания. Имеется определенная связь начала развития болезни с инфекцией, в частности, с мочеполовой (как и при синдроме Рейтера) или кишечной инфекцией, вызванной клебсиеллой. Тем не менее, прямых доказательств инфекционного происхождения анкилозирующего спондилоартрита нет, антибиотики на течение болезни не влияют.

Патогенез. Рецепторная теория рассматривает антиген HLA-B27 как рецептор повреждающего фактора (например, бактериальный антиген, вирус), вызывающего развитие болезни. Вариацией данной теории является теория артритагенного пептида, согласно которой усиленный иммунный ответ на бактериальный пептид развивается вследствие представления пептида иммунокомпетентным клеткам в сочетании с антигеном HLA-B27. Еще одна теория – теория молекулярной мимикрии. Бактериальный или любой иной повреждающий агент в комплексе с другой молекулой HLA может иметь сходные с антигеном HLA-B27 свойства. Его распознавание цитотоксическими Т-лимфоцитами как HLA-B27 индуцирует аутоиммунный ответ на HLA-B27 и снижение иммунной реакции на вызывающий болезнь пептид (феномен иммунной толерантности). Любая из подобных ситуаций может привести к развитию заболевания.

Патоморфология. В процесс прежде всего вовлекаются крестцово-подвздошное сочленение, суставы позвоночника и периферические суставы, межпозвоночные диски, тела позвонков, связки позвоночника в местах их прикрепления к телу позвонка. Поражение синовиальной оболочки и вышперечисленных суставов схоже с РА, так как имеется прогрессирующая деструкция суставного хряща с развитием паннуса, анкилозированием илеосакрального сочленения и мелких суставов позвоночника и эрозиванием субхондральной кости.

Благодаря генетическим исследованиям это заболевание выделено в отдельную группу. Важным обстоятельством, характеризующим картину болезни Бехтерева, является поражение позвоночника, причем оно касается как самих позвонков, так и межпозвоночных дисков и связок. В суставах происходит процесс синовита, напоминающий ревматоид, а в межпозвоночных дисках развивается дегенеративный процесс, который носит название хондроидальной метаплазии, и окостенение фиброзного кольца, начинающееся от края тела позвонка.

Образуются мостики между позвонками, происходит изменение самого позвонка: выравняется передняя стенка (позвонок в норме имеет вогнутую переднюю стенку), позвонок напоминает квадрат, происходит срастание позвонков, и позвоночник приобретает вид бамбуковой палки. Очень существенным является склерозирование связок позвоночника, причем оно идет без их воспаления. Поскольку имеются склерозирование, изменение диска, то при окостенении основной передней связки происходит деформация позвоночника, наклон вперед. Важно, что, кроме поражения позвоночника, могут быть и изменения периферических суставов, которые напоминают РА.

Клиническая картина. Начало болезни чаще наблюдают на 2-м или 3-м десятилетии жизни. Иногда течение заболевания может быть маловыраженным, в других случаях патологический процесс носит тяжелый характер и приводит к деформациям скелета. У 75% больных боли локализуются в различных отделах позвоночного столба и крестца, у 20% – в периферических суставах. Нередко болевые ощущения сопровождаются утренней скованностью. Поначалу поражения суставов нестойкие и после физических упражнений и боль и скованность могут уменьшаться вплоть до полного исчезновения. У 5% болезнь начинается с ирита или иридоциклита. Очень редко в дебюте заболевания имеют место лихорадка и минимальные изменения крови.

Самым частым проявлением заболевания считают симметричное воспаление крестцово-подвздошных суставов (сакроилеит). Воспаление с последующей кальцификацией связок позвоночника и межпозвонковых суставов вызывает нарушение подвижности позвоночника, а поражение межреберных связок – затруднение экскурсии грудной клетки. Окостенение передней связки и изменение позвоночника меняет строение тела: когда больной стоит, он согнут кпереди и у него наклонена голова – определяется так называемая «поза просителя». Когда эти изменения выражены нерезко, есть ряд клинических симптомов, которые помогают выявить окостенение передней связки и срастание позвонков.

Поражение периферических суставов обычно свидетельствует о более серьезном течении болезни. Эрозии тазобедренных и плечевых суставов протекают очень тяжело. Реже встречаются синовиты дистальных суставов, однако у 35% больных имеются те или иные признаки их поражения.

Спектр вовлечения в патологический процесс внутренних органов при болезни Бехтерева менее широк, чем при других системных заболеваниях. Конституциональные жалобы, слабость и похудание отмечают реже, чем при РА. У 25% больных находят увеит. Аортит чаще встречаются при длительном течении заболевания, он может привести к развитию аортальной недостаточности, а при вовлечении в процесс проводящей системы сердца – к полной АВ блокаде. Возможны фибрирование верхних долей легких и хронический простатит.

Диагностика основана на анализе данных анамнеза, физикального и рентгенологического исследований, а также на исключении различных механических причин болей в нижней части спины, прочих спондилоартропатий и артритов. Характерен двусторонний сакроилеит (при болезни Рейтера и других реактивных артритах он односторонний). Сакроилеит лучше всего виден на обзорных рентгенограммах органов таза. Нечеткие границы сустава, периартикулярное фибрирование, эрозии и сужение суставной щели – типичные рентгенологические характеристики сакроилеита. Облитерация суставной щели происходит при длительном течении болезни Бехтерева. Тогда же развивается восходящее поражение позвоночника с формированием рентгенологической картины синдрома «бамбуковой палки».

Типичные симптомы.

Симптом Шобера: определяют V поясничный позвонок, отмечают расстояние на 10 см выше и заставляют человека максимально согнуться вперед,

после чего измеряют расстояние между этими точками. У здорового человека данное расстояние увеличивается на 4 см.

Симптом Отта определяет подвижность грудного отдела: находят I грудной позвонок, затем отмечают точку на 30 см ниже. При максимальном сгибании у здорового человека это расстояние увеличивается на 5 см.

Третий симптом – симптом Форестье – очень прост: человека ставят спиной к стене, чтобы он плотно прижался к ней затылком. Больной со спондилоартритом прижать голову к стене не сможет. Измеряется расстояние от стенки до затылка в сантиметрах, чем и определяется выраженность симптома.

Уже говорилось о том, что лабораторные изменения, которые могут быть выявлены при болезни Бехтерева, совершенно неспецифичны и мало выражены, у 50% больных можно выявить только соответствующие воспалительные реакции.

Единственным характерным признаком болезни Бехтерева считают обнаружение HLA-B27 с той или иной частотой у различных групп населения, но с диагностической целью определение данного антигена обычно не проводят.

Для диагностики болезни Бехтерева разработаны следующие критерии: 1) боли и скованность в крестцово-подвздошной области, продолжающиеся не менее 3 мес; 2) боли и скованность в грудном отделе позвоночника; 3) ограничение подвижности в поясничном отделе (симптом Шобера и др.); 4) ограничение дыхательных экскурсий грудной клетки; 5) банальный ирит или иридоциклит; 6) рентгенологические признаки двустороннего сакроилеита.

Если имеются четыре или пять первых критериев, то диагноз подтверждается; если имеется шестой критерий, то достаточно одного из пяти предыдущих.

Лечение должно быть систематическим и длительным. На первом этапе необходимо снять боль и воспаление. К долговременным целям терапии относят предотвращение выраженных деформаций скелета, трудовую и социальную реабилитацию. Необходимо учитывать, что в основе заболевания лежат воспалительные изменения. С этой точки зрения важнейшим является использование НПВП, особенно пиразолонового ряда (при обострении), которые в последующем заменяются производными индола (индометацин и др.). Актуально рассмотрение использования селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 нимесулида (нимесила, найза) по 0,1–0,2 2 раза в день. При отсутствии эффекта, когда к тому же имеются явления полиартрита, применяются ГКС (преднизолон 15–20 мг/сут). В случаях тяжелого течения с лихорадкой и висцеритами могут быть использованы иммунодепрессивные средства (имуран, циклофосфамид, хлорбутин).

При отсутствии эффекта рекомендуют внутрисуставное введение гидрокортизона (по 125 и 50 мг в крупные и средние суставы), а также других препаратов длительного действия (кеналог по 40 и 20 мг соответственно). При наличии выраженного полиартрита с сильными болями и припухлостью к НПВП иногда добавляют преднизолон (15–20 мг) на короткое время. В. М. Чепой (1990) в этом случае рекомендует меньшую дозу преднизолона (5–7,5 мг в сутки).

При очень высокой активности болезни и неэффективности лечения можно проводить пульс-терапию преднизолоном (вводится в/в капельно 1 г преднизолона 1 раз в день в течение 3 дней).

Для расслабления мышечного спазма назначают изопретан по 0,25 г 2–3 раза в день, скутамил-С по 1 таб. 3 раза в день, а также массаж мышц спины.

Хороший эффект в сочетании с противовоспалительными средствами дают методы физической терапии (ультразвук, индуктотерапия и пр.). Обязательной на этом фоне является ежедневная ЛФК. Целью физических упражнений является сохранение правильной осанки и объема движений, а также функции легких. Реабилитацию лучше всего проводить с участием физиотерапевта. Для каждого больного следует подбирать индивидуальную программу упражнений. Прекрасный эффект нередко дает плавание. Из-за высокой вероятности рестриктивного поражения легких нужно приложить все усилия, чтобы помочь больному бросить курение.

Существенное значение имеет санаторно-курортное лечение – радоновые и сероводородные ванны, грязевые аппликации (курорты Пятигорск, Цхалтубо, Евпатория, Одесса и др.).

Прогноз при болезни Бехтерева серьезный, так как, несмотря на лечение, изменения позвоночника и суставов медленно нарастают. При тяжелом течении заболевания встречаются переломы позвоночника, заболевания сердца, легких и других органов, что может укорачивать жизнь больных. Но даже систематическое лечение позволяет, к сожалению, только задержать прогрессирование болезни.

7.8. ПОДАГРА

Подагра – хроническое заболевание, связанное с нарушением обмена мочевой кислоты, повышением содержания ее в крови и отложением в тканях кристаллов ее натриевой соли (уратов), что клинически проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов – тофусов. По МКБ-10-M10 – подагра.

Эпидемиология. В США и Европе страдают 2% жителей, причем среди мужчин в возрасте 55–64 лет подагрой болеют 4–6%. В нашей стране подагра выявлена у 0,1% населения; вероятно, истинный процент выше, так как диагностируется подагра поздно. Болеют чаще мужчины (5,5:1) в возрасте старше 40 лет, но встречается она и в молодом возрасте. Заболеваемость подагрой во всем мире растет.

Этиология. Причиной заболевания является первичная гиперурикемия. У больных имеется так называемый конституциональный диспуринизм, семейно-генетическая аномалия пуринового обмена, детерминированная несколькими генами (какими именно генами, пока не установлено). Имеются семьи, в которых подагра встречается чаще. У 20% членов семей больных обнаруживается гиперурикемия.

Конституциональный диспуринизм связан с определенными дефектами ферментов, которые участвуют в пуриновом обмене.

Патогенез. Длительная гиперурикемия возникает вследствие первичных нарушений обмена пуринов. Повышается выделение мочевой кислоты почками, что может привести к отложению уратов в тканях почек и возникновению различных патологических процессов. Гиперурикемия ведет к отложению мочевой кислоты в других тканях и суставах. Ураты натрия проникают в синовиальную жидкость, откладываются в сумках,

сухожильных влагалищах. Урат натрия через хрящ проникает в эпифиз, в субхондральное пространство и там накапливается в виде конгломератов. Происходит атрофия костного вещества. В основе артрита лежит повреждение синовиальной оболочки кристаллами игольчатого вида, которые, проникая в нее, вызывают воспаление. Кроме того, в синовиальной жидкости кристаллы уратов поглощаются нейтрофилами, которые фагоцитируют их. Вследствие этого фагоцитоза возникает, в конечном счете, гибель нейтрофилов, выделяются лизосомальные ферменты, что запускает всю дальнейшую цепочку воспаления и повреждение синовиальной оболочки.

Клиническая картина. Наиболее типичное начало – острый подагрический приступ. В классическом виде это поражение I плюснефалангового сустава. Вспышка острого артрита может быть спровоцирована приемом алкоголя (увеличивается гиперурикемия), травмой, инфекцией, стрессовым состоянием. Может иметь значение нагрузка пищевыми продуктами, содержащими большое количество пуринов (печень, почки, телятина, молодая баранина). Приступ начинается внезапно, часто ночью, возникают резчайшие боли, иногда настолько сильные, что прикоснуться к суставу нельзя; сустав очень быстро отекает, становится синюшно-багровым, функция его резко нарушается. Приступ обычно длится недолго, но он для больного может быть очень тяжел по силе болевого ощущения. Через 2–3 дня боли резко уменьшаются.

Приступы начинают повторяться, в процесс вовлекаются другие суставы, появляются отложения уратов (тофусы) на кистях рук, развивается полиартрит, включающий в себя не только плюснефаланговые суставы, но и крупные суставы (коленные, локтевые, плечевые). Поражение крупного сустава вызывает реакцию окружающих тканей. Обычно при этом возникает отек, гиперемия кожи; так как в этих ситуациях у больного имеется высокая лихорадка и лейкоцитоз, все это вместе взятое напоминает картину флегмоны.

При подагре могут поражаться внутренние органы. Особенно опасна подагрическая нефропатия, которая включает различные процессы (тофусы в паренхиме почек, уратные камни, интерстициальный нефрит, гломерулосклероз, артериосклероз с развитием нефросклероза), которые могут приводить к ХПН.

Диагностика. Рентгенологически типичными считаются «штампованные» дефекты эпифизов костей или крупные эрозии, разрушающие кортикальный слой кости, но во многих случаях они отсутствуют.

Лабораторные данные. Важнейшее – гиперурикемия (выше 0,42 ммоль/л у мужчин и 0,36 ммоль/л у женщин). Во время острого приступа выявляются лейкоцитоз и острофазовые реакции.

Критерии диагностики: 1) повышение содержания мочевой кислоты (выше 0,42 ммоль/л у мужчин и 0,36 ммоль/л у женщин); 2) тофусы; 3) кристаллы урата натрия в синовиальной жидкости; 4) острые приступы артрита, возникающие внезапно, с полной ремиссией в течение 1–2 нед.

Диагноз подагры устанавливается при наличии двух критериев.

Течение. Выделяют следующие варианты: 1) легкое, когда приступы артрита повторяются только 1–2 раза в год и захватывают не более двух суставов; 2) среднетяжелое, с частотой приступов 3–5 раз в год, с поражением двух –

четырёх суставов, умеренно выраженной костно-суставной деструкцией, множественными крупными тофусами и наличием выраженной нефропатии.

Прогноз. В большинстве случаев подагра многие годы протекает легко. В более тяжелых случаях (при массивных тофусах и разрушении суставов, при развитии подагрической нефропатии) в течение нескольких лет наступает инвалидизация больных. Продолжительность жизни зависит от поражения почек и ССС.

Лечение. Начало – с принятия общих мер, направленных на смягчение проявлений суставного синдрома: полный покой, возвышенное положение конечности, местно – холод. Обильное питье (2–2,5 л жидкости в день) – щелочные растворы, разведенный лимонный сок, молоко, кефир, кисели, компоты. Рекомендуются овощные супы, жидкие каши.

Ограничить все субпродукты (печень, почки, мозги, язык), все сорта мяса, особенно молодых животных, рыбы и птицы, копчености, консервы, мясные и рыбные бульоны; растительные белки (бобовые, грибы), редис, цветная капуста, шоколад. Стоит также ограничить употребление чая, кофе, какао, всех алкогольных напитков, особенно шампанского.

При лечении острого приступа подагры наибольшим эффектом обладает колхицин – препарат, угнетающий миграцию лейкоцитов, затрудняющий фагоцитоз кристаллов уратов, задерживающий дегрануляцию лизосом. Препарат противопоказан при беременности, тяжелой почечной и печеночной недостаточности. Побочные действия – расстройства пищеварения (понос, рвота). Назначается по 2 таблетки (в 1 таблетке 0,0005 г) каждые 2 ч. 2-й и 3-й дни – 2 таблетки; 4-й день – 1 таблетка вечером; следующие дни – 1 таблетка вечером с ужином. Хроническая подагра: 1 таблетка вечером с ужином.

Для снятия острых болей – кеторол (мощный ненаркотический анальгетический препарат) в/м по 1 мл (30 мг) каждые 4–6 час.

Используются НПВП: бутадиион (суточная доза до 800 мг, стандартно 300–450 мг); индометацин (метиндол; суточная доза 450 мг); напроксен (суточная доза 750 мг), НПВП нового поколения (ингибиторы циклооксигеназы-2) – нимесулид (найз) в таблетках по 100 мг 2 раза в сутки до еды.

В тяжелых случаях можно воспользоваться ГКС, лучше введением преднизолона внутрь сустава (100 мг в крупный, 50 мг в средний и 25 мг в мелкий сустав).

После снятия острого приступа лечение продолжается длительно. Необходимо продолжать соблюдение диеты.

Препараты, непосредственно влияющие на обмен мочевой кислоты, оказывают урикодепрессивное либо урикозурическое действие.

Ингибиторы синтеза мочевой кислоты используют при метаболическом типе подагры с выраженной гиперурикемией (более 0,6 ммоль/л), с наличием тофусов, при уратной нефропатии (МКБ), вторичной подагре. Основной препарат – аллопуринол (милурит). Суточная доза 300–600 мг. Снижение уровня мочевой кислоты до нормы обычно происходит за 2–3 нед. Далее принимается поддерживающая доза (100–200 мг/сут). Назначение аллопуринола чревато развитием нефротоксической реакции.

Урикозурические средства назначают при суточной экскреции мочевой кислоты менее 2,7 ммоль (менее 450 мг), при непереносимости аллопуринола. Эти средства противопоказаны при метаболическом типе подагры, при малом объеме выделяемой мочи, при почечных камнях любого типа. К препаратам данной группы относятся:

– пробенецид (бенемид) – таблетки по 0,5 г; суточная доза 1,5–2 г; препарат несовместим с салицилатами;

– сульфинпиразон (антуран) – суточная доза 400–600 мг; обладает дезагрегантным действием (полезно при сочетании подагры с атеросклерозом);

– кетазон – таблетки по 0,25 г; эффективная доза – 1 г, поддерживающая – 0,25 г, обычно 1 таблетка в сутки.

Существует препарат с комбинированным действием (ингибитор синтеза мочевой кислоты и урикозурическое средство) – алломарон: в 1 таблетке содержится 0,1 г аллопуринола и 0,02 г бензбромарона. Суточная доза – 1 таблетка в день после еды, запивать небольшим количеством жидкости, в тяжелых случаях можно принимать до 3 таблеток в день. При нефролитиазе необходимо поддерживать достаточный диурез (до 1,5 л).

Применяются плазмаферез, гемосорбция, хирургические методы удаления отложений мочевой кислоты в мягких тканях и артропластика. Значительно облегчает самочувствие физиотерапия.

Профилактика. Актуальны выявление бессимптомной гиперурикемии у родственников больных подагрой и ее коррекция диетическими мероприятиями или при большой ее величине применение аллопуринола для предупреждения развития острого подагрического приступа.

7.9. ОСТЕОАРТРОЗ

Остеоартроз (ОА), иногда его называют деформирующий остеоартроз, – дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся первичной дегенерацией суставного хряща с последующими изменениями суставных поверхностей и развитием краевых остеофитов, что приводит к деформации суставов.

Эпидемиология. ОА – наиболее распространенное заболевание суставов. На долю ОА приходится до 60–70% всех ревматических болезней. ОА болеет около 10% населения всех возрастов. Частота ОА с возрастом увеличивается: среди лиц старше 50 лет частота ОА достигает 27%, а в группе старше 60 лет доходит до 97–100%.

Заболевание чаще встречается у женщин в возрасте 40–60 лет, хотя в последнее время отмечается некоторое «омоложение» болезни.

Этиология. ОА не является только следствием старения человека. На развитие и прогрессирование ОА влияет ряд внешних и внутренних факторов. Установлено большое этиологическое значение механических факторов, т.е. несоответствие между механической нагрузкой, падающей на суставную поверхность хряща, с его возможностью

сопротивляться при нагрузке. В частности, отмечено значение физической перегрузки при тяжелой работе на определенные суставы у рабочих различных профессий, при травматизации суставов у спортсменов. В других случаях нагрузка может оставаться нормальной, но могут меняться физико-химические свойства хряща. Это возможно при травме, контузии, нарушении субхондрального кровообращения, при различных воспалительных изменениях в суставах – артритах, при метаболических и эндокринных нарушениях или наследственных особенностях.

Другим видом физической перегрузки, падающей на хрящ, является неравномерное распределение нагрузки по всей поверхности хряща. Она происходит из-за нарушения конгруэнтности суставной поверхности. Это может произойти при врожденных аномалиях развития скелета, когда происходят сдвиги осей суставов.

Патогенез. Под влиянием повышенного давления в хряще нарушаются функции хондроцитов, которые вырабатывают неполноценные протеогликаны. При гибели хондроцитов выделяются протеолитические ферменты, которые, в свою очередь, воздействуют на протеогликаны хряща. Нарушается структура коллагеновых волокон, что вместе с изменением протеогликанов ведет к разволокнению хряща и отделению фрагментов, которые попадают в суставную полость. Уменьшение амортизационных свойств хряща приводит к увеличению давления на эпифизы и уплотнению их субхондральной части (субхондральный остеосклероз). В области субхондрального остеосклероза возникает артериальная и венозная гиперемия. Нарушения кровообращения в конечном счете ведут к образованию дефектов костной ткани в этих областях, т. е. образуются кисты. В периферических участках суставной поверхности, которые лучше васкуляризированы, происходит компенсаторное разрастание хряща, за которым следует его окостенение и образование остеофитов.

Синовиальная оболочка вследствие раздражения ее попавшими в синовиальную жидкость фрагментами хряща воспаляется. Возникает ограниченный реактивный синовит. Повторяющийся небольшой реактивный синовит приводит к фиброзу синовиальной оболочки.

Клиническая картина. При ОА прежде всего вовлекаются в процесс наиболее нагруженные суставы нижних конечностей – тазобедренный и коленный, а также I плюснефаланговый. Вначале обычно поражается один сустав, т. е. заболевание моноартикулярное, а затем и другие, часто симметричные суставы.

Процесс начинается незаметно, болевых ощущений в этот период нет. Может появиться хруст при движении в суставах, затем – небольшие боли при физической нагрузке. С развитием болезни интенсивность боли возрастает, боли появляются уже при любой нагрузке в данном суставе и, что очень существенно, после нее. Болевой синдром может иметь четко выраженный «механический характер», т. е. в покое боли отсутствуют. Происхождение боли связано с непостоянным органическим реактивным синовитом. Другим фактором развития боли может быть периаартрит, третьим – спазм мышц, который возникает при деформации суставов с изменением нагрузки на него.

С развитием болезни нарастает ограничение подвижности. Оно связано с болью при движении: больной старается щадить поврежденную конечность,

сустав. Вслед за мышечным спазмом возникают мышечные контрактуры. Постепенно развивается деформация суставов, обусловленная утолщением синовиальной оболочки и капсулы, развитием краевых остеофитов, разрушением хряща и кости. Так как хрящевая поверхность с течением времени исчезает, начинается трение кости о кость, за субхондральным склерозом следует атрофия кости.

Венозная гиперемия и стаз в субхондральной части кости может вызывать тупые, иногда сильные ночные боли; они утром исчезают, когда человек начинает двигаться.

Наиболее частая и тяжелая форма болезни – ОА тазобедренных суставов (коксартроз), при котором, кроме болевого синдрома, имеет место нарушение функции сустава вплоть до ее потери и утраты трудоспособности.

Легче протекает гонартроз, который редко ведет к инвалидизации. Довольно часто (особенно у пожилых женщин) наблюдается ОА дистальных межфаланговых суставов кисти (узелки Гебердена).

Диагностика. Рентгенографическое исследование пораженного сустава выявляет сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, деформацию суставных поверхностей, остеофиты, кистовидные образования в эпифизах.

Лабораторные данные: в крови обычно изменений нет; при наличии реактивного синовита может быть незначительное увеличение СОЭ.

Критерии диагностики: 1) жалобы на боли в суставах «механического типа»; 2) наличие в анамнезе механической перегрузки суставов (профессиональных, спортивных, бытовых); 3) медленное начало болезни; 4) преимущественное поражение суставов ног и дистальных межфаланговых суставов кистей; 5) стойкая деформация суставов, обусловленная изменениями скелета (но не мягких периартикулярных тканей); 6) сравнительно небольшое ограничение подвижности сустава (за исключением коксартроза); 7) комплекс рентгенологических данных (см. выше); 8) нормальные показатели крови или незначительные изменения СОЭ при реактивном синовите.

Течение ОА длительное, хроническое, без резко выраженных обострений, с медленным нарастанием симптомов. Деформация суставов прогрессирует постепенно с относительно малым ограничением функции (кроме коксартроза). При выраженном ОА может возникать «блокада» сустава (невозможность движения из-за ущемления отделившегося фрагмента хряща между суставными поверхностями), которая через несколько минут исчезает.

Прогноз в целом удовлетворительный, больные много лет сохраняют трудоспособность. Наиболее неблагоприятен прогноз при коксартрозе (особенно двухстороннем), когда инвалидизация может развиваться в течение нескольких лет.

Лечение. Основные задачи терапии: предотвращение прогрессирования дегенеративного процесса в самом хряще, уменьшение болей и признаков синовита и улучшение функции суставов.

Проводится лечение противоартрозными препаратами:

1. Симптоматические препараты быстрого действия (НПВП и ненаркотические анальгетики).

2. Симптоматические препараты медленного действия или препараты, модифицирующие признаки заболевания (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, препараты глюкоуроновой кислоты).

3. Препараты, модифицирующие структуру хряща.

У больных с умеренными непостоянными болями без признаков воспаления можно использовать ненаркотические анальгетики (парацетамол до 4 г/сут). Если боли сочетаются с признаками воспаления, показано применение НПВП (диклофенак в дозе 75–100 мг/сут, мелоксикам – 7,5 мг/сут, нимесулид – 200 мг/сут, целебрекс – 100–200 мг/сут). Показана местная терапия НПВП в виде кремов, гелей и т.д.

Весьма эффективны хондропротекторы (хондроитин сульфат в дозе 1000–1500 мг/сут в 2–3 приема, глюкозамин – 1500 мг/сут однократно). Для лечения гонартроза можно использовать внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты.

Из новых средств нужно упомянуть препарат Дона (глюкозамин). Основное действие – восполнение дефицита глюкозамина. Участвует в биосинтезе протеогликанов и гиалуроновой кислоты, стимулирует образование хондроитинсерной кислоты, нормализует отложение кальция в костной ткани, тормозит прогрессирование дегенеративных процессов в суставах. Применяют внутрь – содержимое пакета (1,5 г) растворяют в воде, принимают 1 раз в день в течение 6 недель. Повторные курсы через 2 месяца.

Еще одним базисным препаратом является артепарон. Это синтетический препарат – комплекс мукополисахаридов с насыщением сульфатом. Вводится в/м по 1 ампуле 2 раза в неделю в течение 8 нед, затем частота введения уменьшается до 2 раз в месяц, и так в течение года.

Для воздействия на дистрофические процессы используют такие препараты, как анаболические гормоны, АТФ и пр.

При неэффективности НПВП иногда используют внутрисуставные введения некоторых ГКС, в частности, гидрокортизона или кеналога. Используется также внутрисуставное введение ингибиторов протеолитических ферментов – тразилола (контрикала) – по 25 000 ПЕ 2–5 инъекций. Инъекции показаны только для снятия острых явлений.

При ОА показано санаторно-курортное лечение, в частности, бальнео- и грязелечение, физиотерапия. Большой популярностью пользуются родоновые ванны, сульфатные ванны, такие курорты, как Цхалтубо, Пятигорск и др. Они обладают совершенно четким лечебным эффектом.

Хирургическое лечение применяют при тяжелых поражениях суставов, вызывающих сильные боли. При тяжелых коксартрозе и гонартрозе наилучшим методом является эндопротезирование.

Профилактика. С детства – систематические занятия гимнастикой для укрепления связочно-мышечного аппарата. Ортопедическая коррекция нару-

шений статики (сколиоз, кифоз, плоскостопие и пр.). Борьба с избыточной массой тела. Производственная гимнастика для уменьшения влияния фиксированной позы во время работы.

7.10. ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз – болезнь скелета, при которой, несмотря на нормальную минерализацию костной ткани, наблюдается снижение костной массы и нарушение целостности (структуры) костной ткани. Основное последствие остеопороза – увеличение хрупкости костей, что приводит к их переломам после минимальной травмы.

Выделяют две основные формы первичного остеопороза: тип I и тип II. *Остеопороз типа I* (с высоким костным метаболизмом) встречается у 5–20% женщин, наиболее часто в возрасте 50–75 лет. Его развитие связывают со снижением синтеза эстрогенов в период менопаузы. *Остеопороз типа II* (с низким костным обменом), или сенильный остеопороз, связан с нарушением координации процессов резорбции и формирования костной ткани, развивается с одинаковой частотой у женщин и у мужчин. Вторичный остеопороз обычно является осложнением различных заболеваний (эндокринных, воспалительных, гематологических, гастроэнтерологических и др.) или лекарственной терапии (например, глюкокортикоидный остеопороз).

Эпидемиология. В мире каждый год остеопоретические переломы развиваются у более чем 1 млн. человек. В целом частота остеопоретических переломов позвоночника у женщин в возрасте около 60 лет колеблется от 25% до 60%, а в возрасте 90 лет треть женщин и 17% мужчин переносят остеопоретические переломы бедра. Пациенты с переломами бедра в возрасте старше 45 лет составляют значительную часть стационарных больных, превосходя в этом отношении другие распространенные заболевания у женщин, такие как рак молочной железы и сахарный диабет. Переломы бедра – причина смерти у 2,8% людей среднего возраста, а 14–36% лиц пожилого возраста после этих переломов умирают в течение первого года.

Патогенез. Важнейшая роль – за генетическими факторами, которые определяют плотность костной ткани, синтез витамина D, контролируют синтез некоторых типов коллагена, играющих важную роль в формировании кости. К генетическим дефектам относится дефицит эстрогеновых рецепторов и лептинов. Лептин – гормон, который вырабатывается в мозгу, повышение его уровня ассоциируется с низкой массой тела, а дефицит – с ожирением.

Развитие остеопороза и остеопоретических переломов определяется сложным взаимодействием многих факторов, которые реализуются на нескольких уровнях: всего организма, клеточном и молекулярном. Клеточные и молекулярные механизмы имеют генетическую основу и связаны с нарушением синтеза медиаторов, принимающих участие в метаболизме (ремоделировании) костной ткани: гормонов (половые гормоны, паратиреоидный гормон, витамин D, лептин и др.), цитокинов, факторов роста и др.

Основной механизм развития остеопороза у женщин – дефицит эстрогенов, причинами которого являются менопауза, овариэктомия, отсутствие беременности и др.

Примечательно, что беременность и кормление грудью существенно не увеличивают риск развития остеопороза. В течение первых 5 лет после менопаузы отмечается существенное увеличение риска остеопоротических переломов костей предплечья и позвоночника, но не бедра. Однако, как уже отмечалось, эти «не опасные» переломы являются сильными предикторами риска переломов бедра в более пожилом возрасте.

Витамин D играет важнейшую роль в абсорбции кальция и регуляции нормального роста костей. Снижение его уровня приводит к уменьшению абсорбции кальция и увеличению синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ), который стимулирует костную резорбцию, вызывая тем самым потерю костной массы. Женщины в постменопаузе особенно чувствительны к «резорбтивному» действию ПТГ. У женщин в постменопаузе, перенесших переломы шейки бедра, снижение витамина D и увеличение паратиреоидного гормона наблюдается чаще и выражено в большей степени, чем у женщин с остеопорозом или без остеопороза, не имевших этих переломов.

Клиническая картина. Не только пациенты, но и многие врачи путают остеопороз с артритом. К сожалению, как правило, наличие остеопороза становится очевидным только после развития переломов костей. Наиболее характерные формы остеопоротических переломов – компрессионные переломы позвоночника, переломы дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости (перелом бедра), которые обычно возникают после минимальной травмы.

Компрессионные переломы позвоночника обычно проявляются острыми, а затем хроническими болями в спине. Однако у некоторых пациентов болей не отмечается. Следует подчеркнуть, что выраженность компрессии позвонков не коррелирует с интенсивностью болей в позвоночнике. Фактически около 60% женщин с компрессионными переломами позвоночника не подозревают об их развитии. Это связывают с постепенным развитием компрессии позвонков. Боли при остеопоротических переломах позвоночника обычно длятся в течение 1–2 мес, локализуются в нижней части спины, сопровождаются мышечным спазмом, а затем постепенно их интенсивность уменьшается. При наличии стойких выраженных болей следует провести соответствующее обследование для исключения других причин переломов, в первую очередь миеломы и костных метастазов. Кроме того, стойкие боли могут быть связаны с повторными переломами, мышечным спазмом, болезнями позвоночника. Характерный признак повторных переломов позвоночника – снижение роста и грудной кифоз («вдовий горб»).

Диагностика. Развитие остеопороза характерно для широкого круга заболеваний, многие из них легко диагностируются в процессе сбора анамнеза или при осмотре пациентов. При осмотре следует обратить внимание на увеличение ЩЖ, гепатомегалию, «кушингоид», кожную сыпь, желтуху, признаки гипогонадизма. На поиск этих заболеваний врача также должны настроить необычные проявления остеопороза, например, развитие остеопороза в возрасте до 50 лет и остеопороз у мужчин. Снижение МПКТ, не соответствующее возрасту пациента, служит основанием для поиска вторичных факторов как у мужчин, так и у женщин. Следует иметь в виду, что некоторые относи-

тельно распространенные заболевания, такие как диффузный токсический зоб или дефицит витамина D, в пожилом возрасте могут быть клинически не очевидны. Поэтому у ряда пациентов может потребоваться проведение соответствующих дополнительных исследований. Потеря костной массы и переломы часто связаны с развитием остеопении и злокачественных новообразований. Остеопения характеризуется дефектами минерализации костного матрикса, чаще всего вызванными нарушением потребления, выработки или обмена витамина D.

К другим причинам относятся нарушение транспорта фосфатов или длительный прием некоторых препаратов, таких как соли алюминия (и других фосфат-связывающих антацидов), больших доз препаратов фтора, бифосфонатов первого поколения (этидронат) и противосудорожных препаратов. Остеопения может быть заподозрена на основании анамнеза и изменения биохимических показателей, а именно снижения уровня кальция в сыворотке и моче, фосфатов и 25-гидроксивитамина D в сыворотке, а также увеличения концентрации ЩФ и ПТГ. Для подтверждения дефекта минерализации иногда необходимо проведение биопсии подвздошной кости после проведения метки тетрациклином.

В процессе дифференциальной диагностики необходимо иметь в виду следующие заболевания: травма, патологические переломы, связанные со злокачественными новообразованиями, остеопения, болезнь Педжета, фиброзная дисплазия, периферическая нейропатия и др. Диффузный остеопороз (с или без патологических переломов) часто встречается у пациентов с множественной миеломой. О развитии этой патологии могут свидетельствовать сильные боли в костях, увеличение СОЭ, протеинурия Бенс-Джонса, а для подтверждения диагноза используют стерильную пункцию и электроиммунофорез сыворотки и мочи. Патологические переломы, вызванные костными метастазами, могут напоминать остеопоретические переломы. Наконец, переломы позвоночника при остеопорозе следует дифференцировать от деформации позвоночника, вызванной другими заболеваниями, такими как сколиоз, остеоартроз и болезнь Шейермана-Мау, что делает актуальным проблему адекватного лечения этих заболеваний.

Лечение [22] остеопороза в первую очередь направлено на снижение риска остеопоретических переломов (рис. 12 и 13).

Всем лицам в возрасте старше 60 лет рекомендуется потребление 800 МЕ витамина D и 1200 мг элементарного кальция в сутки. Это требует дополнительного приема препаратов кальция и витамина D в дозе не менее 400–800 МЕ витамина D и 1000–1200 мг элементарного кальция в зависимости от особенностей питания. Для оптимального лечения всех форм остеопороза с использованием любых антиостеопоретических препаратов требуется назначение оптимальных доз кальция и витамина D в качестве базовой терапии.

Прием кальция и витамина D рассматривается, как минимально необходимая терапия у всех пациентов, которым планируется проведение длительной

глюкокортикоидной терапии. Весьма эффективными препаратами, лечение которыми приводит к увеличению костной массы и снижению риска переломов позвоночника, являются активные метаболиты витамина D (кальцитриол и особенно альфакальцидол).

Наиболее эффективными антиостеопоротическими препаратами являются бифосфонаты, кальцитонин, эстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен и др.). Установлено, что эти препараты уменьшают риск первых и повторных позвоночных переломов и переломов бедра (бисфосфонаты, и, вероятно, кальцитонин) у женщин с остеопорозом (Т-индекс шейки бедра меньше $< 2,5$). Однако эффективны ли эти препараты у лиц, имеющих менее выраженное снижение костной массы, пока не известно.

Выбор того или иного препарата зависит от ряда сопутствующих факторов. Полагают, что гормонозаместительная терапия особенно показана женщинам, имеющим одновременно факторы риска остеопороза и ИБС, включая женщин в перименопаузе, подвергнутых гистерэктомии. Монотерапия эстрогенами увеличивает риск рака шейки матки, молочной железы и венозных тромбозов, а сочетанная терапия эстрогенами и прогестероном – рака молочной железы и венозных тромбозов.



Рис. 12. Остеопороз: алгоритм лечения женщин 50–75 лет

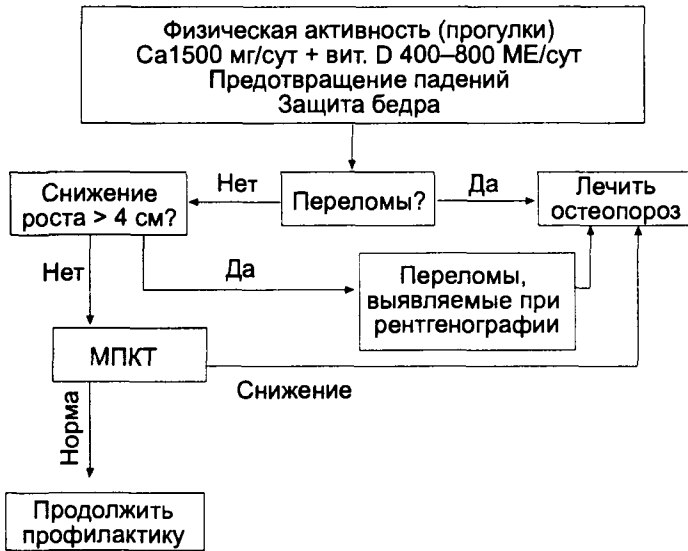


Рис. 13. Остеопороз: алгоритм лечения женщин > 75 лет

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен) позволяют снизить риск переломов позвоночника, в то время их эффект в отношении переломов других локализаций (включая шейку бедра) не известен. Ралоксифен не влияет на овуляцию и поэтому может применяться у женщин с остеопорозом, но сохраненным менструальным циклом. Однако его применение у беременных и кормящих женщин противопоказано. Как и при проведении ГЗТ, на фоне ралоксифена наблюдается увеличение риска венозных тромбозов.

Наиболее эффективными антиостеопоретическими препаратами, несомненно, являются бифосфонаты (аледронат и ризедронат). Существенный побочный эффект бифосфонатов (наблюдается у половины пациентов) – поражение ЖКТ, проявляющееся «желудочными коликами» и изжогой. Применение бифосфонатов не рекомендуется у женщин детородного возраста.

Весьма эффективный антиостеопоретический препарат – синтетический кальцитонин лосося, преимуществом которого перед гормонозаместительной терапией и терапией бифосфонатами является очень высокая безопасность, хорошая переносимость, анальгетический эффект. Это делает его особенно предпочтительным у женщин с болями в спине, связанными с остеопоретическими переломами позвоночника.

Профилактика. Поскольку переломы позвоночника являются серьезными факторами риска повторных переломов и во многих случаях протекают бессимптомно, проведение рентгенологического исследования позвоночника показано всем лицам, имеющим факторы риска остеопороза. Существует относительно немного клинических факторов риска, которые могут быть успешно применены для активного выявления больных с остеопорозом.

К наиболее существенным относятся преждевременная менопауза, длительное лечение ГКС, наличие некоторых заболеваний и переломов до 45 лет, низкий индекс массы тела ($< 19 \text{ кг/м}^2$) и семейный анамнез по переломам костей скелета. Если таких факторов риска больше двух, вероятность переломов возрастает на 30% и более в любом возрасте. Все эти факторы, а также выявление рентгенологических признаков остеопении и/или остеопороза – показания для более детального обследования пациентов и определения МПКТ с помощью методов костной денситометрии.

Выбор участка скелета для измерения МПКТ зависит от ряда факторов. У лиц старше 65 лет для диагностики остеопороза следует ориентироваться на МПКТ проксимального отдела бедра, а не позвоночника.

Часть 8
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЕЗ
ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Заболевания эндокринной системы занимают все более и более важное место среди внутренних болезней. Это обусловлено, в первую очередь, неуклонным ростом заболеваемости. Так, количество новых случаев СД ежегодно увеличивается на 3%, а в некоторых регионах на 6%. В Санкт-Петербурге число детей, страдающих диабетом, за последние 20 лет увеличилось в 2,5 раза. Аналогичная, если не более угрожающая, картина наблюдается в отношении заболеваний ЩЖ. Это, прежде всего, относится к регионам, пострадавшим от последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Эндокринология – древняя ветвь медицины. Первые описания клинической картины ряда заболеваний желез внутренней секреции можно найти еще в древнеегипетских папирусах. Но одновременно эндокринология и одна из наиболее молодых отраслей внутренних болезней, поскольку только в XX в. были открыты первые гормоны, и стало возможным изучать не только клиническую картину и патоморфологию, но и патологию эндокринных болезней. В последние же десятилетия каждые 4–5 лет приносят бурный прогресс в изучение и лечение заболеваний желез внутренней секреции. В наши дни это происходит, в первую очередь, благодаря успехам молекулярной генетики, геной инженерии и небывалому совершенствованию интраскопических методов. Это вынуждает писать новые и новые руководства и монографии, хотя, казалось бы, еще не выветрился запах типографской краски из предыдущих.

И последнее. Каждый врач должен понимать разницу между клинической эндокринологией и гормональной регуляцией.

Довольно частая ситуация в медицине: так называемый трудный больной «проходит» цепочку специалистов и в конечном счете направляется к эндокринологу, поскольку у него, вероятно, имеются «нарушения в гормональной сфере». Эндокринная система – одна из двух интегративных систем организма, тех, которые заставляют различные органы и ткани функционировать как единое целое. Поэтому при любом заболевании можно выявить «нарушения в гормональной сфере».

В остром периоде ИМ активируются симпатико-адреналовая и гипоталамо-гипофизарная системы, а «ось» гипофиз – половые железы, напротив, угнетается. Волосатые ноги у молодой красавицы с нормальной репродуктивной функцией в подавляющем большинстве случаев обусловлены повышенной локальной чувствительностью кожи к эндогенным андрогенам. Однако ИМ лечат кардиологи, гипертрихоз – дерматологи и косметологи, но никак не эндокринологи.

Клиническая же эндокринология определяется как наука о заболеваниях, при которых первоначальная поломка локализуется в одной из эндокринных желез. Усвоив эту невеликую мудрость, мы можем идти дальше.

В основу этого раздела положены материалы С. Б. Шустова и соавт. [59].

8.1. БОЛЕЗНИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

8.1.1. АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалия – заболевание, обусловленное избыточной секрецией гормона роста, сопровождающейся диспропорциональным ростом костей, мягких тканей, внутренних органов. В детском и юношеском возрасте (при незавершенном окостенении гипофизарных хрящей и сохранении зон роста) отмечается относительно пропорциональный рост скелета с развитием гигантизма. Принято расценивать рост выше 200 см как гигантизм, 180–200 см как субгигантизм.

Эпидемиология. Распространенность заболевания составляет по разным регионам от 40 до 80 больных на 1 млн. населения, а частота – 3 случая на 1 млн населения в год.

Этиология и патогенез. Чаще всего источником гиперпродукции соматотропного гормона (СТГ) является эозинофильная аденома гипофиза. Описаны случаи развития акромегалии при хромофобной аденоме, а также опухолях различной локализации, секретирующих вещества с соматотропной активностью. У части больных имеет место гиперплазия эозинофильных клеток аденогипофиза под влиянием гиперсекреции соматотропин-рилизинг-гормона (СРГ) гипоталамусом.

Большие количества СТГ и соматомединов вызывают усиление синтеза белков, хондроитинсульфата и коллагена в тканях, что обуславливает рост хряща и увеличение массы паренхиматозных органов. Кроме того, СТГ стимулирует липолиз и снижает чувствительность тканей к инсулину (контринсулярный эффект), а также способствует задержке в организме натрия, хлора и фосфатов.

Значительная часть симптомов обусловлена ростом опухоли, развитием симптомов внутричерепной гипертензии, сдавлением клеток аденогипофиза, секретирующих тропные гормоны со снижением их функциональной активности. Экстрацеллюлярный рост опухоли может сопровождаться нарушением функции внутричерепных нервов. Контринсулярным действием СТГ объясняется частое развитие СД.

Клинические проявления. Характерно изменение внешности. Увеличиваются черты лица за счет увеличения носа, скуловых, надбровных дуг, ушных раковин, нижней челюсти. Изменяется прикус (прогнатизм), расширяются промежутки между зубами (диастема). Утолщаются ребра, реберные дуги выступают вперед, грудная клетка становится бочкообразной. Увеличиваются кисти и стопы (в основном в поперечном размере). Язык отечен, с отпечатками зубов, артикуляция затруднена, голос низкий, грубый, речь невнятная. Скелетная мускулатура в начале заболевания нередко гипертрофирована, физическая сила сохранена, но по мере прогрессирования процесса в скелетных мышцах происходят дегенеративные и дистрофические изменения с последующим снижением мышечной силы.

Описываемые изменения, как правило, не выражены при гигантизме. Некоторая диспропорция скелета проявляется лишь относительно большей длиной конечностей.

Внутренние органы увеличены (спленомегалия), но клинические признаки нарушения их функции могут долго отсутствовать, так как рост внутренних органов происходит параллельно с ростом скелета и мягких тканей. В дальнейшем развиваются дистрофические изменения с соответствующими клиническими проявлениями.

Деформация грудной клетки, ограничение подвижности ребер предрасполагают к развитию хронического бронхита. Описаны случаи остановки дыхания во время сна из-за нарушения проходимости дыхательных путей. Дистрофические изменения в миокарде приводят к развитию СН.

В 20% случаев у больных акромегалией развивается СД с характерными клиническими проявлениями – жаждой, полиурией, похуданием и др.

Клиническую картину могут дополнять симптомы недостаточности эндокринных желез, связанной со снижением тропных функций аденогипофиза (ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ). Больные жалуются на вялость, сонливость, снижение памяти, сухость кожи, запоры, нарушения половой функции.

При больших размерах опухоли значительное место в клинической картине могут занимать симптомы внутричерепной гипертензии – упорные головные боли, приступы тошноты, судорожные припадки. Прогрессирующая компрессия опухоли перекреста зрительных нервов может явиться причиной слепоты. Нередко наблюдается развитие периферической нейропатии.

Почти половина больных с акромегалией имеют узловую (чаще нетоксический) зоб, довольно часто наблюдаются мастопатия, фиброаденоматоз молочных желез, галакторея.

Акромегалия – медленно прогрессирующее заболевание. Нередко больные привыкают к изменениям своего облика и обращаются к врачу лишь после настойчивых советов окружающих.

Диагностика. Большое значение имеет рентгенологическое исследование черепа, позволяющее выявить утолщение свода, увеличение затылочных бугров, гиперостоз лобной кости, повышенную пневматизацию придаточных полостей носа. Но наибольшую диагностическую значимость имеет увеличение турецкого седла, выявляемое у подавляющего числа обследованных. Отсутствие рентгенологических признаков опухоли гипофиза не исключает ее наличия. В этих случаях показано использование КТ и МРТ. КТ дает возможность не только визуализировать структуры гипоталамо-гипофизарной системы, но и дифференцировать нормальную ткань в гипофизе от патологической по плотности. Важным преимуществом МРТ является высокая разрешающая способность при полной безопасности метода, отсутствии лучевой нагрузки на пациента, что позволяет проводить исследование многократно в динамике для оценки эффективности лечебных мероприятий.

При рентгенологическом исследовании других отделов скелета можно выявить деформацию суставов, наличие кифосколиоза, раннее окостенение реберных хрящей.

Основополагающее значение в оценке гормональной активности аденомы гипофиза имеет изучение концентрации СТГ в базальных условиях (характер-

но значительное повышение) и в условиях функциональных нагрузочных тестов с инсулином, глюкозой, аргинином (характерно парадоксальное снижение уровня СТГ у больных с акромегалией). Большое значение имеет неврологическое и офтальмологическое обследование больного. Необходимо также целенаправленное изучение функционального состояния других эндокринных желез (исключить гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм, СД).

Течение и прогноз. Течение заболевания хроническое с относительно медленным прогрессированием. Ограничение трудоспособности наступает из-за нарушения опорной функции скелета, деформации суставов. В отдельных случаях прогноз резко ухудшается из-за прогрессирования сахарного диабета, а также из-за развития недостаточности других эндокринных желез – щитовидной, надпочечников и др. Причиной глубокой инвалидизации может явиться атрофия зрительных нервов с развитием слепоты.

Лечение. Применяются лучевые, хирургические методы и медикаментозная терапия. Каждый метод имеет свои показания. При небольших размерах опухоли, отсутствии зрительных и неврологических нарушений предпочитают лучевую терапию. Наиболее эффективны – облучение гипофиза протонным пучком и телегамматерапия. Реже используется имплантация в гипофиз радиоактивных элементов – золота (^{198}Au), иттрия (^{90}Yt).

Показания к оперативному лечению: экстрацеллюлярный рост опухоли, наличие симптомов внутричерепной гипертензии, прогрессирующее сужение полей зрения. При этом выполняется аденомэктомия трансфронтальным доступом. При небольших размерах опухоли, не выходящей за пределы турецкого седла, производится аденомэктомия трансфронтальным доступом. По мере совершенствования техники оперативного вмешательства расширяются показания к этому виду лечения.

Для подавления секреции СТГ используют агонисты дофаминовых рецепторов парлодел (L-ДОФА), бромокриптин (2,5–3,75 мг – по $\frac{1}{2}$ табл. 2–3 р/д) в суточной дозе 10–30 мг, соматостатин. Как правило, лекарственная терапия дополняет другие методы лечения, в качестве монотерапии используется реже. Эффективным препаратом для снижения гиперсоматотропинемии является сандостатин (октреотид). Первоначально препарат вводят п/к по 0,05–0,1 мг каждые 8 или 12 ч. Обычно доза составляет 0,2–0,3 мг/сут. Симптоматическая терапия включает коррекцию эндокринных нарушений (гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм, СД) и проводится по общим принципам.

8.1.2. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АДЕНОГИПОФИЗА

Недостаточность аденогипофиза – патологический симптомокомплекс, характеризующийся недостаточной секрецией тропных гормонов вследствие различных патологических процессов в гипоталамо-гипофизарной системе – опухоли, сосудистых нарушений, травматических повреждений, нейроинфекции, лучевых поражений и др. К недостаточности аденогипофиза может привести дли-

тельная терапия ГКС. Клиническая симптоматика обусловлена недостаточностью эндокринных желез, регулируемых аденогипофизом, и в значительной степени зависит от обширности поражения, выраженности деструктивных процессов. Она может быть представлена частичным снижением или полным выпадением всех тропных гормонов (пангипопитуитаризм) или некоторых из них. По МКБ-10-E23 (гипофункция и другие нарушения гипофиза).

Редко встречается недостаточная продукция одного из тропных гормонов. Особенности клинических проявлений также во многом зависят от преморбидного фона (возраст, беременность и др.).

8.1.2.1. ГИПОФИЗАРНЫЙ НАНИЗМ (ГИПОФИЗАРНАЯ КАРЛИКОВСТЬ, ГИПОФИЗАРНАЯ МИКРОСОМИЯ)

Гипофизарный нанизм – заболевание, связанное с дефицитом СТГ, результатом чего является задержка роста и физического развития. При отсутствии лечения рост мужчин не превышает 130 см, женщин – 120 см.

Этиология и патогенез. В большинстве случаев причину гипофизарного нанизма идентифицировать не удастся. Существенное значение придается генетическому фактору, а также органическим поражениям ЦНС, возникшим внутриутробно или в первые годы жизни ребенка. Нарушение секреции СТГ может быть также результатом опухоли, воспалительного или токсического повреждения гипоталамуса с нарушением секреции релизинг-гормонов (либеринов). Принято выделять абсолютную недостаточность СТГ, вызванную нарушением его секреции, и относительную, связанную со снижением тканевой чувствительности к этому гормону, а также с дефицитом в тканях инсулиноподобных факторов роста.

Недостаточность секреции СТГ очень редко бывает изолированной. Как правило, у больных гипофизарным нанизмом имеет место снижение других тропных гормонов с соответствующими клиническими проявлениями (гипотиреоз, гипогонадизм и др.). Ввиду того, что гипофизарный нанизм развивается в эмбриональном периоде или раннем детстве, заболевание проявляется резкой задержкой роста и физического развития.

Клинические проявления. С 2–3-летнего возраста заметны задержка роста и физического развития. Пропорции тела при этом нормальные. Мышечная сила мала, но систематические тренировки могут способствовать ее повышению. Кожа бледная с желтушным оттенком, сухая, морщинистая, лицо одутловато. Волосы тонкие, сухие, ломкие. Больные выглядят старше своих лет. Интеллект обычно сохранен, но нередко отмечается инфантильность психики. Как правило, имеются проявления недостаточности нескольких эндокринных желез. Характерно глубокое недоразвитие наружных и внутренних половых органов. Отсутствует оволосение в подмышечных впадинах и на лобке. Молочные железы у женщин не развиты, соски светлые, аменорея. У мужчин растительность на лице скудная, сохраняется высокий тембр голоса. При наличии органических заболеваний головного мозга может быть соответствующая симптоматика. Характерно наличие анемии, снижение содержания сахара в крови натошак.

Диагностика. Значительное отставание в росте дает основание заподозрить гипофизарный нанизм. Важна дифференциальная диагностика с другими формами нанизма – хондродистрофией, несовершенным остеогенезом, тяжелыми формами рахита. Отличительный признак перечисленных состояний – нарушение пропорций скелета, наличие деформаций. Иногда гипофизарный нанизм приходится дифференцировать от конституциональных вариантов задержки роста. В этих случаях очень важен семейный анамнез. Необходимо также исключить заболевания внутренних органов, сопровождающиеся задержкой роста и физического развития – пороки сердца, некоторые формы энтеропатии, ХПН. Следует изучить гигиенические условия жизни ребенка, характер питания и т. д.

Лабораторная диагностика. Наиболее важно изучение секреции СТГ в базальных условиях и в условиях стимуляции (инсулином и др.) циркадного ритма. Целесообразно также определение концентрации других тропных гормонов аденогипофиза и изучение функционального состояния периферических эндокринных желез (схема обследования изложена при описании соответствующих поражений ЩЖ, надпочечников и др.). Для выявления патологического процесса в диэнцефало-гипофизарной области используются КТ и МРТ. Рентгенологическое исследование скелета может выявить отставание костного возраста от паспортного.

Течение и прогноз зависят от характера основного патологического процесса, вызвавшего заболевание. При наличии опухоли в диэнцефало-гипофизарной области прогноз может быть неблагоприятным из-за проявлений внутричерепной гипертензии и пангипопитуитаризма. Смерть может наступить от острой недостаточности коры надпочечников на фоне интеркуррентных заболеваний. При генетических формах гипофизарного нанизма прогноз более благоприятный. В случаях изолированного нарушения секреции СТГ сохраняется репродуктивная способность.

Лечение следует начинать с основного заболевания в тех случаях, когда его удалось выявить (лучевая терапия, оперативное лечение при наличии опухоли и др.). Основной метод – использование гормона роста. Лечение длительное. В последние годы успешно используют генотропин – препарат рекомбинантного соматотропина, синтезированный фирмой «Каби Фармация» (Швеция) с помощью технологии рекомбинатных ДНК. Схема лечения генотропином – 0,5–0,7 ЕД на 1 кг массы тела в неделю (12 ЕД на 1 м² поверхности тела). Инъекции производят ежедневно п/к в 20 ч. При этом ростовой эффект сохраняется в течение 6 мес. Курсы лечения повторяют.

Терапия может быть дополнена анаболическими стероидами, которые стимулируют рост, усиливают синтез белка, повышают секрецию эндогенного СТГ. Необходимо компенсировать недостаточность других эндокринных желез, в первую очередь – гипотиреоз. При задержке полового развития в 15–16-летнем возрасте назначают стимулирующую терапию гонадотропными гормонами по общим принципам.

При наличии показаний используют заместительную терапию, витамины, биостимуляторы, физические упражнения.

8.1.2.2. ПОСЛЕРОДОВЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ (Синдром Шихана)

Послеродовой гипопитуитаризм – патологическое состояние, развивающееся у женщин с осложненными родами (массивная кровопотеря, септическое состояние и др.). Это наиболее частая форма недостаточности аденогипофиза. По данным Sheehan (1961), на 10000 жителей имеется 9 больных с послеродовым гипопитуитаризмом.

Этиология и патогенез. Послеродовой гипопитуитаризм является следствием расстройства кровообращения в диэнцефало-гипофизарной системе. Патологические роды с массивным кровотечением и шоком могут сопровождаться длительным сосудистым спазмом, тромбозом, глубокой ишемией и некрозом гипофиза и центров гипоталамуса. При деструкции 75% железистой ткани аденогипофиза появляются признаки недостаточности функции. Предрасполагающие факторы к развитию синдрома Шихана: частые повторные роды и многоплодные беременности.

Клиническая картина заболевания обусловлена недостаточностью эндокринных желез. Еще в родильном доме наблюдается отсутствие лактации с инволюцией молочных желез. Довольно рано нарушается менструальный цикл и развивается аменорея. Несколько позднее появляются жалобы, связанные с развитием гипотиреоза – вялость, сонливость, адинамия, снижение настроения, сухость кожи, зябкость, запоры и др. Значительное ухудшение состояния наступает при развитии недостаточности коры надпочечников – нарастают слабость, адинамия, анорексия, диспепсические явления. Снижается АД, повторяются гипогликемические состояния. Больные могут погибнуть в стрессовой ситуации (инфекция и др.) от острой недостаточности коры надпочечников.

По мере прогрессирования заболевания больные приобретают характерный вид. Отмечаются «алебастровая» бледность, сухость кожи, отсутствие растительности в подмышечных впадинах и на лобке. Молочные железы атрофичны, ареолы сосков депигментированы. Лицо анемично. Волосы на голове сухие, редкие. Скелетная мускулатура гипотрофична, мышечная сила резко снижена. Иногда в клинической картине присутствует гипоталамический компонент – нарушение терморегуляции, расстройство сна, несахарный диабет.

Диагностика. Наличие признаков гипогонадизма, гипотиреоза, гипокортицизма у женщин с указанием на осложненные роды в анамнезе дает основание заподозрить синдром Шихана. Основу диагностики составляют гормональные исследования. Желательно изучить концентрацию и циркадный ритм гормонов гипофиза. Необходимо также уточнить функциональное состояние периферических эндокринных желез. При выявлении гипотиреоза проводится проба с ТТГ. Повышение концентрации тиреоидных гормонов при этом свидетельствует о центральном его генезе. При выявлении гипокортицизма выполняют пробу с АКТГ, повышение функциональной активности свидетельствует о вторичной недостаточности коры надпочечников. Необходимо исключение объемного процесса в диэнцефало-гипофизарной области с помощью методов лучевой диагностики (КТ, МРТ). Диагностически значимы результаты общеклиничес-

ких исследований: анемия, лейкопения с относительным лимфоцитозом, гиперхолестеринемия, сниженный тест толерантности к глюкозе.

Течение и прогноз. Характерно медленное прогрессирование симптомов. Даже имеющаяся недостаточность коры надпочечников часто протекает относительно благоприятно, что объясняется, с одной стороны – уменьшением потребности в кортизоле в условиях снижения функции других эндокринных желез, а с другой – сохранностью минералокортикоидной функции, которая существенно не страдает при дефиците АКТГ. Несмотря на снижение трудоспособности, заболевание часто диагностируется спустя годы и даже десятки лет с момента появления первых симптомов. Однако в условиях стресса (оперативное вмешательство, инфекция и др.) может наступить смерть от острой недостаточности коры надпочечников.

Лечение. Проводится заместительная гормональная терапия. Для устранения гипокортицизма используют кортизон (25–50 мг/сут). При сохраняющейся артериальной гипотензии лечение дополняют препаратами минералокортикоидного действия (ДОКСА – по 0,5–1 мл в/м ежедневно или через день под контролем за уровнем АД). Гипотиреоз компенсируется тиреоидными гормонами (тиреидин, L-тироксин, тиреокOMB, тиреотом). Дозу препарата определяют в зависимости от возраста пациентов, выраженности симптомов гипотиреоза, состояния ССС. Осторожность при использовании тиреоидных гормонов объясняется гипокортицизмом и повышенной чувствительностью миокарда к калоригенному эффекту тиреоидных гормонов. Лечение обычно начинают с дозы 0,025 г тиреидина или L-тироксина, в дальнейшем дозу постепенно повышают под контролем за самочувствием, ЧСС, ЭКГ. Недостаточность половых желез компенсируют с помощью эстрогенов и прогестинов. У молодых женщин имитируют менструальный цикл. Удобны в применении синтетические комбинированные эстроген-прогестиновые препараты (ноновлон, ригевидон и др.).

У женщин старшего возраста предпочтение отдается анаболическим стероидам. Заместительная терапия, как правило, бывает эффективной. Улучшается общее самочувствие, повышается трудоспособность. Репродуктивная функция не восстанавливается.

При лечении больных с гипопитуитаризмом (в том числе с синдромом Шихана) необходимо помнить о снижении резервов адаптации. В условиях стресса (психическое и физическое перенапряжение, инфекция, оперативное вмешательство и др.) доза ГКС должна быть увеличена. Ведение больных в условиях криза острой недостаточности коры надпочечников изложено в разделе «Патология надпочечников».

8.1.3. СИНДРОМ И БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА

Термин «синдром Иценко-Кушинга» объединяет различные по своей природе патологические состояния, характеризующиеся повышенной выработкой глюкокортикоидов. При этом патологический процесс в коре надпочечников

может быть представлен гиперплазией, аденомой, аденокарциномой. В тех случаях, когда достоверно установлено, что основу патологического процесса составляет повышение секреции АКТГ гипофизом с последующей гиперплазией коры надпочечников, принято использовать термин «болезнь Иценко-Кушинга». Заболевание чаще развивается у женщин в возрасте от 20 до 40 лет. По МКБ-10 – E24 (синдром Иценко-Кушинга).

Этиология и патогенез. Этиология болезни Иценко-Кушинга не установлена. Придают значение травме черепа, нейроинфекции, хронической интоксикации, осложненной беременности. В гипофизе при этом нередко обнаруживается аденома, но лишь в 10–12% случаев ее можно диагностировать с помощью обычной рентгенограммы турецкого седла. Гораздо чаще наблюдаются микроаденома или гиперплазия базофильных клеток гипофиза. Определенную роль играют патологические изменения в гипоталамусе, сопровождающиеся повышенной секрецией кортикотропин-рилизинг-гормона.

Этиология синдрома Иценко-Кушинга, вызванного опухолью коры надпочечника или АКТГ-продуцирующей опухолью различной локализации (чаще злокачественной), также неизвестна. Общее звено в патогенезе синдрома и болезни Иценко-Кушинга – избыточная выработка кортизола, приводящая к нарушению метаболизма, развитию патологических изменений в различных органах и системах. Определенную роль играет также повышенная выработка половых стероидов и минералокортикоидов. У больных со злокачественными эктопическими опухолями, продуцирующими АКТГ, часть симптомов обусловлена основным патологическим процессом.

Под влиянием гиперкортизонизма отмечается нарушение всех видов обмена. Катаболический эффект кортизола проявляется атрофическими процессами в коже, мышцах, костной системе. Расстройство метаболизма кальция и костной ткани сопровождается развитием остеопороза, патологических переломов, нарушением опорной функции скелета. Вследствие повышенного катаболизма белка в циркулирующую кровь поступает большое количество аминокислот, стимулируются процессы глюконеогенеза, снижается чувствительность периферических тканей к инсулину, что в конечном итоге определяет диабетогенный эффект кортизола. Усиленный липолиз сопровождается повышением в крови концентрации свободных жирных кислот, триглицеридов, холестерина. Нарушается ионный баланс в организме – снижается концентрация калия в сыворотке крови и тканях, повышается содержание натрия. Снижение абсорбции кальция в кишечнике и повышение его экскреции с мочой способствуют нарушению минерализации костной ткани, а с другой стороны – развитию нефролитиаза. Угнетается витаминный баланс. Нарушается образование активной формы витамина D, что усугубляет симптоматику со стороны костно-мышечной системы.

Формируется АГ, генез которой изучен недостаточно. Имеет значение нарушение центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса, задержка натрия, повышение чувствительности вазопрессоров к катехоламинам, изменение в системе ренин-ангиотензин. Часть симптомов связана с патологическими изменениями в диэнцефало-гипофизарной системе, в частности, с нарушением продукции гипофизом ряда тропных гормонов. Характерна гипофункция половых желез, нередко имеет место гипотиреоз. Повышенная выработка половых стероидов может вызвать симптомы вирилизации у женщин – огрубление голоса, гирсутизм и др.

Клинические проявления. Больные жалуются на общую и мышечную слабость, головные боли, плохое настроение, нарастание массы тела, боли в костях, сердцебиение, изменение облика. Отмечается характерное перераспределение подкожного жирового слоя – значительное отложение жира на лице («лунообразное» лицо, «матронизм»), шее («бычья шея»), груди, животе при относительно тонких конечностях. Кожа багрово-цианотична, атрофична, выражен «мраморный» рисунок, нередко отмечаются множественные угри, фолликулиты, петехии, очаги гиперпигментации. В различных местах на коже (внутренняя поверхность бедер, молочные железы и др.) появляются полосы растяжений – стрии (напоминающие таковые при беременности). Мышцы атрофичны. Тонус их снижен.

Характерны боли в костях (остеопороз), патологические переломы. Выявляется АГ, нередко определяющая прогноз заболевания. У 20–30% больных наблюдается нефролитиаз. Постоянны нарушения со стороны половой сферы (нарушение менструального цикла у женщин, половая слабость у мужчин).

При развитии СД – жажда, полиурия, похудание. Кетоз развивается редко. Характерна ренальная глюкозурия. У части больных наблюдаются изменения психической сферы – депрессивные состояния, снижение памяти или, наоборот, эйфория, повышенная возбудимость. Известны случаи самоубийства.

Диагностика. Совокупность клинических признаков – ожирения с характерным перераспределением жирового депо, полос растяжения, повышения артериального давления, остеопороза и др. – дает основание заподозрить гиперкортицизм.

Необходимо разграничить двухстороннюю гиперплазию коры надпочечников на фоне повышенной продукции АКТГ гипофизом (т.е. болезни Иценко–Кушинга), и опухоль надпочечника – аденому или аденокарциному (синдром Иценко-Кушинга), а также эктопическую опухоль с АКТГ-продуцирующей активностью. Определяющее значение имеет гормональное обследование. Для болезни Иценко – Кушинга характерно повышение продукции и нарушение ритма секреции АКТГ и кортизола. Для синдрома Иценко – Кушинга – снижение концентрации АКТГ при высоком уровне кортизола.

Диагностическое значение имеет повышение экскреции 17-ОКС и 17-КС с мочой. Однако этот признак может иметь место при ожирении, длительной стрессовой ситуации и др. Диагностическая ценность метода повышается при использовании супрессивного теста с дексаметазоном, позволяющего выявить автономность надпочечников. Используются 2 варианта этого теста – с 2 и 8 мг/сут. Первый вариант позволяет отграничить норму от патологического состояния, с помощью второго можно провести дифференциальную диагностику между синдромом и болезнью Иценко-Кушинга. Дексаметазон назначают в дозе 0,5 мг 4 раза в день на протяжении 3 сут. За третьи сутки определяется экскреция с мочой 17-ОКС. Снижение ее на 50% и более от исходной величины свидетельствует о сохранности регуляторных механизмов обратной связи, т.е. об отсутствии патологии. Разграничить болезнь и синдром Иценко-Кушинга позволяет тест с 8 мг дексаметазона. Отсутствие достаточного (выше 50%) подавления экскреции

17-ОКС после приема 8 мг препарата в сутки (по 2 мг 4 раза) в течение 3 дней свидетельствует о полной автономности надпочечников – характерный признак синдрома Иценко-Кушинга (опухоли коры надпочечника).

Лучевая диагностика: при обычном рентгенографическом исследовании турецкого седла может быть выявлена аденома достаточно больших размеров, микроаденома – при использовании КТ или МРТ. Применяют ультразвуковую томографию, сцинтиграфию надпочечников с использованием 19-йодхолестерина, меченного ¹³¹I. С помощью методов лучевой диагностики уточняют также наличие остеопороза, нефролитиаза.

Общеклиническое обследование позволяет выявить разнообразные нарушения обмена (см. выше). Целесообразно также изучить функциональное состояние других эндокринных желез (ЩЖ, половых желез и др.).

Течение и прогноз. Течение заболевания чаще медленное. Больные длительно (иногда многие годы) лечатся по поводу ГБ, ожирения, болей в костях, ошибочно расцениваемых как проявление остеохондроза. Исключением является аденокарцинома надпочечников, при которой течение заболевания приобретает «галопирующий» характер. Тяжелым и бурным течением характеризуются и злокачественные опухоли различных органов, продуцирующие вещества с АКТГ-подобной активностью.

Прогноз (при отсутствии злокачественной опухоли) определяется темпами нарастания АД, остеопороза, прогрессированием СД. При своевременной диагностике и использовании оптимальных методов лечения прогноз для жизни благоприятный.

Лечение. Патогенетическая терапия *болезни Иценко-Кушинга* направлена на подавление секреции АКТГ и нормализацию механизмов регуляции в системе гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников. Применяется лучевая терапия на область гипофиза, хирургическое лечение, лекарственная терапия. При легких формах заболевания и отсутствии макроаденомы предпочтительна лучевая терапия (γ-терапия, протонный пучок). При наличии макроаденомы гипофиза целесообразно хирургическое лечение – аденомэктомия. При тяжелом, прогрессирующем течении патологического процесса применяют двухстороннюю адреналэктомию с последующей заместительной терапией ГКС. В более легких случаях можно использовать облучение аденогипофиза в сочетании с односторонней адреналэктомией. В этих случаях, как правило, не требуется в дальнейшем заместительной терапии. Медикаментозная терапия может быть направлена на подавление синтеза АКТГ (парлодел, бромкриптин) или кортизола (хлодитан, аминоглутетимид, ориметен, мамомит). Хлодитан назначают в возрастающей суточной дозе до терапевтической, которая составляет 1–8, иногда 12 г/сут. Курсовая доза составляет 200–300 г. Аминоглутетимид – рег ос с начальной дозы 125 мг в неделю, затем по 250 мг 2 раза в день.

При *синдроме Иценко-Кушинга* основным методом лечения является односторонняя адреналэктомия. При этом вопрос о необходимости заместительной терапии решают индивидуально с учетом функциональной активнос-

ти второго надпочечника. Прогноз зависит от гистологического строения опухоли.

В качестве симптоматического лечения по показаниям назначают гипотензивные препараты, анаболические стероиды, сахароснижающие средства. Для лечения остеопороза используется кальцитрин, активные формы витамина D (оксидевит), препараты кальция, фтора, половые гормоны, ЛФК.

8.1.4. НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет – заболевание, характеризующееся абсолютной или относительной недостаточностью антидиуретического гормона (АДГ), сопровождающейся нарушением реабсорбции воды в дистальных отделах извитых канальцев почек, развитием полиурии с низкой относительной плотностью мочи и полидипсии. Заболевание чаще развивается в молодом возрасте.

Эпидемиология. Доля несахарного диабета в общей заболеваемости населения составляет около 0,01%. В большинстве случаев заболевание начинается остро в возрасте до 25 лет. Мужчины и женщины страдают одинаково часто.

Этиология и патогенез. Заболевание вызывается патологическими процессами в диэнцефало–гипофизарной системе (повреждение нейросекреторных ядер переднего гипоталамуса – супраоптических и паравентрикулярных, в которых вырабатывается АДГ, нейрогипофиза и соединяющих их нервных путей). Наиболее частыми причинами несахарного диабета являются инфекция (грипп, скарлатина, брюшной тиф, сифилис, послеродовой сепсис и др.), травма, объемный процесс. У части больных заболевание может быть вызвано инфильтрацией гипоталамо-гипофизарной системы патологическими элементами крови при гемобластозах. Довольно часто причину заболевания установить не удается – так называемый «идиопатический» несахарный диабет имеет обычно наследственную природу. В отдельных случаях может иметь место относительная недостаточность АДГ вследствие повышенной его инактивации на периферии или снижении чувствительности рецепторного аппарата дистальных отделов почечных канальцев. В любом случае дефицит АДГ (или его эффекта) сопровождается торможением обратного всасывания воды в дистальных отделах канальцев, развитием полиурии и жажды. Описаны семейные формы несахарного диабета, при которых нейроны гипоталамуса теряют способность синтезировать вазопрессин вследствие определенного генетического дефекта. Этиология почечной формы несахарного диабета изучена недостаточно.

Клинические проявления. Основные жалобы больных – полиурия и жажда. Начало заболевания чаще острое, интенсивность проявлений различная – количество выпиваемой жидкости составляет от 3–8 до 20 л и более. Количество выделяемой жидкости обычно соответствующее. Учащенное мочеиспускание лишает больных отдыха и сна. Нарастают общая слабость, утомляемость, невротизация. У детей может наблюдаться задержка физического и полового развития. Самочувствие особенно ухудшается при ограничении жидкости. Прогрессируют явления дегидратации – сухость кожи и слизистых оболочек, головные боли, похудание, лихорадка, психические расстройства, нарушения гемодинамики.

Диагностика. Выделение большого количества мочи с низкой плотностью, сочетающееся с неукротимой жаждой – серьезное основание предполагать наличие несахарного диабета. Относительная плотность мочи не превышает обычно 1,000–1,003, характерна гиперосмолярность плазмы. Снижение концентрации АДГ – важный лабораторный признак. Подтверждением диагноза несахарного диабета является резкое уменьшение жажды и полиурии с повышением плотности мочи на фоне введения адиурекрина по 0,05 г 3–4 раза в сутки интраназально или питуитрина по 5–10 ЕД п/к 3 раза в сутки. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с психогенной полидипсией, СД, гиперпаратиреозом, гиперальдостеронизмом, компенсаторной полиурией при поражении почек.

Исключить психогенную полидипсию можно с помощью пробы с сухоядением. Повышение относительной плотности мочи до 1,012 и выше, снижение диуреза при удовлетворительном общем состоянии больного в условиях ограничения жидкости в течение 6–8 ч свидетельствует о психогенной полидипсии. У больных с несахарным диабетом при этом резко ухудшается общее самочувствие, жажда становится мучительной, нарастают симптомы дегидратации, а количество мочи и ее плотность существенно не изменяются.

Для исключения СД исследуют мочу и кровь на сахар. Отсутствие глюкозурии исключает СД как причину полиурии.

Изучение ионного состава крови (калий, кальций), концентрации паратормона и альдостерона позволяет исключить гиперпаратиреоз и гиперальдостеронизм.

При компенсаторной полиурии у больных с поражением почек диурез, как правило, не превышает 3–4 л, относительная плотность мочи в пределах 1,006–1,012. Целенаправленное обследование при этом позволяет выявить заболевание почек.

В настоящее время имеется возможность определять уровень вазопрессина в плазме крови радиоиммунологическим методом с использованием коммерческих наборов реактивов, однако важно помнить, что только 30–50% случаев несахарного диабета обусловлено абсолютной недостаточностью секреции АДГ.

Течение и прогноз в значительной степени определяются характером патологического процесса, вызвавшего заболевание.

При наличии опухоли, травматических повреждений, гемобластозов прогноз всегда серьезен. Трудно поддаются компенсации те формы заболевания, при которых имеется снижение чувствительности к АДГ. У значительной части больных с отсутствием органических изменений в диэнцефало-гипофизарной системе с помощью лекарственных средств может быть достигнута удовлетворительная компенсация нарушений водного обмена. При этом трудоспособность восстанавливается. В редких случаях может наступить излечение.

Лечение. По возможности необходимо проводить патогенетическую терапию (хирургическое лечение опухоли, противовоспалительная, антибактериальная терапия, цитостатики, и др.). Заместительная терапия может проводиться адиурекрином (экстракт задней доли гипофиза крупного рогатого скота) по 0,03–0,05 г 3–4 раза в сутки интраназально (вдыхать). Показателем

эффективности терапии является снижение диуреза и повышение относительной плотности мочи до 1,012–1,015. При наличии ринита эффект препарата снижается.

Более удобен в применении синтетический аналог вазопрессина – адиуретин, который вводится интраназально по 1–4 капли в каждую ноздрю 2–3 раза в день.

За рубежом выпускается много химически чистых и синтетических препаратов АДГ, которые применяются как интраназально, так и в/м (адиуретин, манирин, питрессин, постакон, вазопрессин). Имеется препарат АДГ пролонгированного действия – питрессинтаннат, применяемый в/м по 5 ЕД каждые 36–72 ч. У некоторых больных терапевтический эффект достигается при назначении карбамазепина (тегретол, фиплепсин) в суточной дозе 400–600 мг, а также клофибрата (атромид, мисклерон). Отмечен положительный эффект гипотиазида (50–100 мг/сут) и хлорпропамида (250–500 мг/сут) (необходим контроль уровня калия и глюкозы в сыворотке крови). Лечение длительное. В качестве временной меры может быть использован питуитрин по 5–10 ЕД 2–3 раза в сутки.

8.2. ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

8.2.1. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

(синдром Конна)

Первичный гиперальдостеронизм – клинический синдром, обусловленный гиперпродукцией альдостерона вследствие опухоли коры надпочечника. По МКБ-10 – E26 (гиперальдостеронизм).

Эпидемиология. Распространенность первичного гиперальдостеронизма в общей популяции составляет 0,03–1%. Среди страдающих АГ больные, у которых причиной высокого АД является первичный гиперальдостеронизм, составляют 0,5–1,5%. Альдостеромы обнаруживаются у людей самого разного возраста, однако более чем в 70% наблюдаются в возрасте 30–50 лет. При этом частота развития заболевания у женщин примерно в 3–5 раз превосходит таковую у мужчин.

Патогенез. В основе синдрома Конна лежит опухоль коры надпочечника – альдостерома. Заболевание морфологически характеризуется опухолью как таковой либо гиперплазией коры надпочечников. В обоих случаях резко увеличивается синтез альдостерона. Поскольку альдостерон находится в конкурентных отношениях с ренином, то при этом заболевании, как правило, уровень ренина и ангиотензина низкий. Поэтому иногда данное заболевание называют низкорениновой гипертензией.

Повышенная продукция альдостерона ведет к гиперкалиурии, гипокалиемии и развитию дефицита калия в организме. Дефицит калия является одним из ведущих факторов в патогенезе синдрома Конна. Другая причина возникающих расстройств – натрийзадерживающее действие альдостерона. Повышение общего содержания натрия в организме сопровождается задержкой воды, гиперволемией, набуханием стенок и уменьшением просвета сосудов, значительным увеличением ОПС. Высокое содержание натрия в стенках

кровеносных сосудов и снижение внутриклеточного калия повышают чувствительность сосудов к прессорным влияниям. Отмечается повышенная потеря организмом магния. Гипомагниемия наряду с дефицитом калия ведет к резкому снижению функций тканей и органов, связанных с потреблением энергии. Нарушается синтез макроэргических соединений, требующих высокой концентрации ионов калия и магния в клетках. Нарушения минерального обмена ведут к морфологическим изменениям практически во всех органах и системах.

Развивающаяся гипокалиемия является мощным фактором формирования склероза почечной ткани. Поэтому у больных гиперальдостеронизмом очень быстро развивается нефросклероз, при котором подавляется синтез ПГ, что сопровождается довольно ранним нарушением функции почек, особенно канальцев, и быстрым развитием почечной недостаточности. Надо учитывать возможность развития вторичного гиперальдостеронизма при заболевании почек, печени, большинстве форм АГ.

Клинические проявления. Возраст больных – 30–60 лет. Выраженная гипокалиемия проявляется слабостью, головокружением, сердцебиением, полидипсией, полиурией, никтурией. Слабость настолько резко выражена, что больные не могут передвигаться, встать с постели, постоянно ощущают вес своего тела. АГ – от умеренной до выраженной, типична резистентность к гипотензивной терапии. «Гипертензивные» изменения глазного дна, как правило, минимальны. Связанный с гипокалиемией алкалоз (содержание гидрокарбонатов в сыворотке крови превышает 31 ммоль/л) может проявиться положительным симптомом Хвостека. Периферические отеки крайне редки. Закономерна гипернатриемия – содержание натрия в сыворотке крови выше 142 ммоль/л, что связывают с высвобождением вазопрессина. Влияние гипокалиемии на секрецию инсулина приводит к росту концентрации глюкозы у 25% пациентов. Возможно кризовое течение АГ.

При ЭКГ-исследовании: ГЛЖ, обусловленная гемодинамическими факторами, признаки гипокалиемии – снижение интервала S–T, инверсия зубцов T и U.

При односторонней аденоме надпочечника АГ более тяжелая, гипокалиемия выражена резче, в моче больше альдостерона.

Диагностика. Основными критериями синдрома Конна являются выраженная АГ, полиурия, полидипсия, резчайшая мышечная слабость. Характерны тяжелая гипокалиемия, низкий уровень ренина, гипернатриемия, алкалоз, увеличенная экскреция альдостерона с мочой.

Уточняют диагноз при селективной катетеризации надпочечниковой вены. Современные методы: адреналовая сцинтиграфия, КТ (с учетом величины опухоли).

Своеобразным диагностическим тестом может быть проба с верошпироном. Последний в случае гиперальдостеронизма в дозе по 75 мг 4 раза в день в течение 5 дней должен нормализовать содержание калия в сыворотке крови. Одновременно должен снизиться сывороточный уровень альдостерона и повыситься – ренина.

Лечение оперативное (в случае опухоли). При гиперплазии коры надпочечников необходимо постоянно принимать верошпирон (100–150 мг/сут). Три-

амтерен не подавляет синтез альдостерона, а блокирует его действие на уровне канальцев, поэтому гиперальдостеронизм при этом не исчезает, хотя выраженность гипокалиемии смягчается. Бринальдикс также недостаточно эффективен. При наличии АГ – обычное антигипертензивное лечение (см.) с учетом имеющейся гипокалиемии.

В случае идиопатического гиперальдостеронизма хирургическая тактика лечения общего признания не имеет. Это обусловлено тем фактом, что при данной форме заболевания у 60% оперированных больных устранение гипокалиемии не сопровождается нормализацией показателей АД.

8.2.2. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Недостаточность коры надпочечников – синдром патологического снижения концентрации кортикостероидных гормонов, независимо от причин, вызывающих этот патологический симптомокомплекс. Различают первичную недостаточность коры надпочечников, при которой патологический процесс локализован непосредственно в надпочечниках (туберкулез, кандидамикоз, аутоиммунные процессы и др.) и вторичную, обусловленную снижением секреции АКТГ.

8.2.2.1. ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Первичная недостаточность коры надпочечников – тяжелое, длительно протекающее заболевание, в основе которого лежит частичное или полное выпадение функции коры надпочечников.

Эпидемиология. Гипокортицизм составляет 3–5% от всех заболеваний эндокринной системы и встречается с частотой от 0,03 до 0,1 на 10 000 населения. В последнее время отмечается увеличение заболеваемости первичной недостаточностью коры надпочечников, что обусловлено общей тенденцией к росту аутоиммунных и эндокринных заболеваний. Смертность от хронического гипокортицизма, по данным разных авторов, колеблется от 0,004 до 0,04%. Наиболее часто заболевание развивается в возрасте 20–50 лет, при этом мужчины болеют несколько чаще женщин.

Этиология и патогенез. В основе заболевания – деструктивный процесс в коре надпочечников. Причины различны: аутоиммунные процессы, туберкулезное поражение, гемохроматоз, кандидамикоз, канцероматоз, амилоидоз, сепсис и др. Снижение выработки кортикостероидов (глюкокортикоидов, минералокортикоидов, 17-КС) корой надпочечников сопровождается нарушением всех видов обмена. Недостаток ГКС способствует снижению запасов гликогена в печени и мышечной ткани, замедлению глюконеогенеза, следствием чего является гипогликемия, приводящая к адинамии и мышечной слабости. Глюкокортикоидная недостаточность вызывает снижение синтеза белков в печени. Недостаточность андрогенов ведет к нарушению половых функций, к сниже-

нию анаболических процессов, что сопровождается гипоплазией и атрофией мышц. В результате у больных с первичной недостаточностью коры надпочечников существенно снижается масса тела. Дефицит минералокортикоидов вызывает нарушение водно-электролитного обмена (снижение содержания натрия, хлоридов, повышение содержания калия), что способствует дегидратации и артериальной гипотензии, появлению коллаптоидных состояний.

Дефицит секреции кортикостероидов (в первую очередь кортизола) сопровождается компенсаторной реакцией аденогипофиза – увеличивается выделение АКТГ и мелатонинстимулирующего гормона, результатом чего является гиперпигментация кожи. Определенную роль в патогенезе симптомов может играть патологический процесс, вызывающий деструкцию коры надпочечников (туберкулез, амилоидоз и др.).

Клинические проявления. Больные жалуются на общую и мышечную слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, похудание. Характерны диспепсические проявления – боли в животе, расстройство стула (чаще поносы, иногда запоры), тошнота, рвота. Самочувствие особенно ухудшается во время стрессовых ситуаций – нервного и физического перенапряжения, присоединения инфекции и др. Нередко наблюдаются головные боли, приступы общей слабости, потливости, обусловленные гипогликемией и снижением АД.

Характерен внешний вид больных – питание понижено, мышцы атрофичны, тонус их снижен, кожа гиперпигментирована. Пигментация раньше появляется на скрытых частях тела (лицо, кисти рук), местах трения одежды, а также в местах физиологической пигментации (ладонные складки, соски, половые органы). Иногда наблюдается пигментация в области десен, губ, слизистых оболочек щек. Усиленная пигментация нередко впервые появляется и длительно сохраняется после инсоляции. Иногда очаги пигментации сочетаются с участками депигментации (витилиго).

Тяжелым осложнением первичной недостаточности коры надпочечников является надпочечниковый криз, возникающий, как правило, в связи с воздействием стрессорных факторов. При этом утяжеляются все симптомы, свойственные заболеванию. Опасно прогрессирование гемодинамических нарушений на фоне дегидратации, электролитных нарушений, диспепсических расстройств.

Диагностика. Наличие гиперпигментации кожи в сочетании с похуданием и снижением АД дает основание заподозрить первичную недостаточность коры надпочечников. Общеклиническое обследование может выявить анемию, гипогликемию, гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, снижение экскреции с мочой 17-КС и 17-ОКС. Характерно снижение концентрации кортизола и альдостерона. Уровень АКТГ, как правило, повышен. Однако нормальный уровень кортизола не исключает наличие недостаточности коры надпочечников у пациентов с повышенной концентрацией АКТГ. Необходимо проводить целенаправленное обследование для уточнения характера патологического процесса в надпочечниках.

Для диагностики скрытых форм надпочечниковой недостаточности используют пробы с кортикотропином или синактеном. Проба с синактеном: утром натощак исследуют кровь на кортизол, затем в/в капельно в течение 6–8 ч вводят 25 ЕД синактена и повторно исследуют содержание кортизола. У здорового человека введение синактена вызывает повышение уровня гормона в 2–3 раза и более. У пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью содержание кортизола не изменяется или повышается незначительно.

Течение и прогноз. Течение заболевания медленное. За счет компенсаторной стимуляции надпочечников АКТГ может длительно поддерживаться эуортикоидное состояние. Опасность для жизни представляет развитие острой недостаточности коры надпочечников в условиях стресса.

При систематическом проведении заместительной терапии с соблюдением основных принципов прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный.

Лечение. Проводится заместительная терапия ГКС, анаболическими стероидами. При легких формах бывает достаточно назначения ГКС. Препарат выбора – кортизол, обладающий наряду с глюкокортикоидной активностью минералокортикоидным эффектом. Суточная доза обычно составляет 25–50 мг, 2/3 из которой больной должен принимать утром после завтрака. При сохраняющейся слабости, адинамии, гипотонии лечение дополняется препаратами минералокортикостероидного действия. Используется 0,5% масляный раствор дезоксикортикостерона ацетата (ДОКСА) по 1–2 мл (5–10 мг) в/м с постепенным уменьшением дозы до 0,5–1 мл через 1–2 дня. Для поддерживающей терапии назначают таблетки дезоксикортикостерона по 5 мг 1–2 раза в день сублингвально (под контролем АД). Людям старшего возраста (со сниженной функцией половых желез) назначают анаболические стероиды. Показано дополнительное включение в пищевой рацион поваренной соли и аскорбиновой кислоты. По возможности необходимо воздействовать на патологический процесс, вызвавший деструкцию коры надпочечников. В случае травмы, операции, инфекции, физического и нервного напряжения доза ГКС должна быть увеличена в 2–3 раза. Может потребоваться переход на в/м введение препарата в больших дозах.

Лечение острой недостаточности коры надпочечников прежде всего предполагает быстрое введение достаточного количества ГКС. Осуществляется в/в капельное введение водорастворимых препаратов кортизола (гидрокортизола гемисукцинат 100–200 мг) в сочетании с в/м введением суспензии гидрокортизона (солюкортэфа) по 50–100 мг каждые 6–8 ч (для создания депо препарата). При сохраняющейся нестабильности гемодинамики назначается ДОКСА по 5–10 мг 1–2 раза в сутки (под контролем АД). Показано введение 5% раствора глюкозы на изотоническом растворе хлорида натрия. При упорной гипотензии, неукротимой рвоте возможно введение гипертонического раствора

(10–20 мл 10% раствора) хлорида натрия. Как правило, имеются показания к проведению антибактериальной терапии.

По мере улучшения состояния дозы кортикостероидов постепенно уменьшают и переходят на режим обычной поддерживающей терапии.

8.2.2.1. ВТОРИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Вторичная недостаточность коры надпочечников – патологическое состояние, связанное с недостаточной выработкой тропных гормонов гипофиза, в первую очередь – АКТГ.

Этиология и патогенез. Причиной недостаточности коры надпочечников являются патологические процессы в диэнцефало-гипофизарной системе, сопровождающиеся снижением секреции АКТГ (опухоли, травматические нарушения, сосудистые расстройства, нейроинфекция). Как правило, при этом снижение выработки АКТГ не бывает изолированным, а сочетается с дефицитом других тропных гормонов.

Причиной вторичной недостаточности коры надпочечников может быть длительный прием ГКС, что сопровождается торможением продукции АКТГ. В условиях дефицита АКТГ в большей степени нарушается выработка глюкокортикоидов и 17-КС. Выработка минералокортикоидов в меньшей степени зависит от АКТГ, а регулируется другими механизмами (ОЦК, ионным составом плазмы, РААС и др.).

Патогенез симптомов при вторичной недостаточности коры надпочечников обусловлен дефицитом глюкокортикоидов и 17-КС. Минералокортикоидная функция существенно не страдает и поэтому в меньшей степени (по сравнению с первичной недостаточностью коры надпочечников) выражены электролитные расстройства и нарушения гемодинамики. Часть симптомов может быть обусловлена снижением тиреотропной и гонадотропной функций гипофиза, а также непосредственно патологическим процессом в диэнцефало-гипофизарной системе (опухоль и др.).

Клинические проявления. Больные предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение настроения, диспепсические проявления – отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, неустойчивый стул, боли в животе. Больные, как правило, бледны («алебастровая» бледность), адинамичны, отмечается скудная растительность в подмышечных впадинах и на лобке. При наличии гипотиреоза кожа сухая, лицо пастозно, язык утолщен, с отпечатками зубов. Характерно снижение АД, развитие гипогликемических состояний.

Диагностика. При общеклиническом обследовании нередко выявляются анемия, лейкопения с относительным лимфоцитозом, гипогликемия, тенденция к гиперкалиемии, гипонатриемии, гипохлоремии. Снижены концентрация АКТГ, кортизола, экскреция 17-КС и 17-ОКС с мочой. Проба с АКТГ, как правило, сопровождается нарастанием функциональной активности коры надпочечников. Однако при длительном и тяжелом течении заболевания могут наступить атрофические изменения коры надпочечников и стойкое снижение функциональных резервов. Необходимо также обследование, направленное на изучение

функционального состояния других эндокринных желез и выявление изменений в диэнцефало-гипофизарной системе.

Течение и прогноз. Течение заболевания хроническое с медленным прогрессированием. Довольно долго состояние гемодинамики остается удовлетворительным. В условиях стресса может наступить смерть из-за резкого снижения резервов адаптации.

Лечение. Проводится заместительная терапия кортизолом, поддерживающая доза обычно не превышает 25–30 мг/сут. Больные, как правило, не нуждаются в назначении минералокортикоидов. Показано использование анаболических стероидов. При недостаточности функции других эндокринных желез заместительная терапия проводится по общим принципам. Во время стрессовых ситуаций (травма, инфекция, физиологическое и психическое перенапряжение и др.) доза ГКС должна быть значительно повышена. При развитии острой недостаточности коры надпочечников лечение проводится так же, как при кризе в связи с аддисоновой болезнью.

8.2.3. ФЕОХРОМОЦИТОМА

Собирательное понятие опухолей мозгового вещества надпочечников или вненадпочечниковой хромаффинной ткани – хромаффинома, которая может быть доброкачественной (феохромоцитома), или, редко, – злокачественной (феохромобластома). При обеих формах вырабатываются в избыточном количестве катехоламины. Феохромоцитома чаще всего локализуется в мозговом слое надпочечников, хотя формально возможна и внепочечная ее локализация.

Эпидемиология. Частота заболевания невелика, среди умерших, по данным вскрытий, она составляет 0,03%. Чаще болеют люди в возрасте от 30 до 40 лет. Только в США ежегодно умирают около 800 человек с нераспознанной феохромоцитомой.

Этиология заболевания неизвестна. В ряде случаев доказан семейно-наследственный характер заболевания. Установлено, что наследственное происхождение опухоли определяется геном доминантного типа. Для семейных форм феохромоцитом характерно двустороннее поражение и более высокая частота малигнизации. Существует два вида опухоли: преимущественно продуцирующая адреналин и продуцирующая норадреналин.

Патогенез обусловлен выбросом катехоламинов и сводится к картине симпатико-адреналовых «бурь». Наряду с повышением АД выявляются вегетативные расстройства: тахикардия, сильная потливость, тошнота, рвота, нарушение зрения, тремор. Опухоль секретирует преимущественно адреналин, ДОФА и дофамин. Воздействие катехоламинов на сердце может проявляться гипертрофией, в некоторых случаях – СН. Наиболее характерно наличие специфической кардиомиопатии, особенно у больных с частыми выбросами катехоламинов.

По характеру и частоте этих вегетативных пароксизмов рассматривают три варианта заболевания:

- 1) пароксизмальная форма повышения АД, при этом вне приступа давление снижается до нормальных величин;
- 2) так называемая постоянная форма (постоянно высокое АД), развивающаяся при наличии отягощенной по АГ наследственности;
- 3) смешанная форма, когда на фоне АГ у больного происходят как бы дополнительные гипертензивные кризы с вегетативными проявлениями.

Клинические проявления. Типичны пароксизмы АГ, сопровождающиеся внезапной резкой головной болью, тошнотой и рвотой. Реже бывает нарастающая ЗАГ. Наблюдаются бледность, акроцианоз, потливость, тремор тела, тахикардия. Возможны гипергликемия, лейкоцитоз, глюкозурия и протеинурия. Не исключены нарушения мозгового и системного кровообращения, а также развитие острой левожелудочковой недостаточности.

Повышение секреции катехоламинов может происходить при самых разнообразных ситуациях: стрессе, операциях, геморрагиях, инсульте, острой коронарной ишемии, опухолях, гипогликемии, под влиянием никотина, при отмене ряда препаратов, алкогольной абстиненции. Существуют и экзогенные катехоламины: бронходилататоры, аноретики, назальные капли, противокашлевые препараты. Метаболизм катехоламинов нарушают α_2 -агонисты, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, метилдофа, ингибиторы моноаминоксидазы. Рост катехоламинов в плазме и моче возможен под влиянием α_1 - и β -адреноблокаторов, лабетолола.

Возможны также нетипичные проявления феохромоцитомы – от гипотензии до мультисистемных кризов, высокой лихорадки, коагулопатии. У большинства больных пароксизмы связаны с выбросами катехоламинов, которые быстро инактивируются.

Диагностика. Только у 15% больных удается обнаружить саму опухоль. Для выявления феохромоцитомы обычно используется ряд специальных тестов.

Проба с реджитином (фентоламином) – α -адреноблокатором, при введении 5 мг которого через 2–5 мин АД должно снизиться не менее, чем на 35 мм рт.ст. для систолического и 25 мм рт.ст. для диастолического давления. При в/м введении 10 мг реджитина давление должно снижаться через 20 мин. Проба у 1/4 больных может быть и ложноположительной, и ложноотрицательной.

Провокационные тесты. Механическое раздражение и пальпация опухоли, помещение руки в холодную воду (с температурой $+4^{\circ}\text{C}$) ведет к резкому повышению АД. Проба с гистамином: гистамин вводят в/в в дозе 0,05 мг, через 2–3 мин АД должно повыситься. Вместо гистамина можно провести пробу с в/в введением 1 мг тирамина.

Определение катехоламинов и их метаболитов в моче. Суточная экскреция адреналина и норадреналина не должна превышать 200 мкг/сут, при феохромоцитоме экскреция превышает 200 мкг/сут.

Проба с выделением метаболита катехоламинов – ванилилминдальной кислоты. При феохромоцитоме она может выделяться (в норме не определяется) в количестве до 10 мг/сут и более.

Используют также УЗИ, аортографию. Наиболее надежный метод определения самой опухоли и ее локализации – КТ. При экстраадrenalной локализации весьма продуктивна сцинтиграфия.

Лечение. При локализованной опухоли – оперативное. Предоперационная подготовка больных осуществляется адrenoблокаторами. Летальность составляет 1,3%, главным образом в связи с массивным выбросом катехоламинов. Рецидивы нечасты. При злокачественной опухоли рекомендуют ее эмболизацию, облучение.

Если опухоль разбросана по разным участкам, то оперативного лечения недостаточно. До операции или при невозможности ее проведения можно пытаться лечить реджитином (по 10 мг в/м до 4 раз в сутки). Существует еще один препарат, тормозящий синтез катехоламинов – α -метил-1-тирозин (метиروزин, демсер). Возможно назначение лабеталолола (см. раздел «АГ»), однако осуществляемая им блокада α - и β -рецепторов подходит не всем больным. Он также может извращать синтез катехоламинов. Применяют вазодилататоры: нитроглицерин, клонидин, нитропруссид натрия, БКК.

Купирование катехоламиновых кризов проводится фентоламином, тропafenом, празозином, натрия нитропруссидом и лабеталололом, обладающим как α -, так и β -адrenoблокирующей активностью. Кратковременные кризы купируют в/в введением фентоламина, тропафена или празозина. При затянувшихся кризах следует начинать с в/в струйного или капельного введения 5–10 мг фентоламина, а затем проводить лечение натрия нитропруссидом (1–6 мкг/кг массы тела в 1 мин) или лабеталололом. При присоединении СН назначают СГ, диуретики.

8.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

8.3.1. ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное, генетически обусловленное заболевание, основными клиническими признаками которого являются увеличение ЩЖ, экзофтальм и синдром тиреотоксикоза, возникающий в результате повышения секреции тиреоидных гормонов. По МКБ-10 E05 (тиреотоксикоз).

Эпидемиология. Соотношение числа болеющих мужчин и женщин при ДТЗ составляет 1:10.

Этиология. Причины тиреотоксикоза:

I. Повышенная продукция тиреоидных гормонов ЩЖ может быть:

Т Т Г - н е з а в и с и м о й: при ДТЗ – болезнь Грейвса–Базедова; функциональной автономии (ФА) ЩЖ; унифокальной ФА (в том числе – тиреотоксическая аденома); мультифокальной ФА (в том числе многоузловой токсический зоб); диссеминированной ФА (диффузное распределение автономно функционирующих тиреоцитов в виде мелкоузловых ареалов); йод-индуцированном тиреотоксикозе – (йод-Базедов); высоко-

дифференцированном раке ЩЖ; гестационном тиреотоксикозе; хорионкарциноме, пузырном заносе; аутосомно-доминантном неиммуногенном тиреотоксикозе.

ТТГ - зависимость: при ТТГ – продуцирующей аденоме гипофиза (тиреотропинома); синдроме неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам).

II. Повышенная продукция тиреоидных гормонов может быть ятрогенной и искусственной.

III. Продукция тиреоидных гормонов вне ЩЖ – при *struma ovarii*, функционально активных метастазах рака ЩЖ.

Патогенез. В настоящее время основное значение в развитии заболевания придается генетически обусловленным изменениям в системе иммунного контроля с нарушением функции Т-супрессоров, пролиферацией запрещенных клонов лимфоцитов и их сенсибилизацией с цитотоксическим действием Т-лимфоцитов на клетки-мишени ЩЖ. Иммунокомпетентные Т-лимфоциты, реагируя с аутоантигенами ЩЖ, стимулируют образование аутоантител, которые, в свою очередь, наделены способностью вызывать гипертрофию ЩЖ и ее гиперфункцию. Для суммарного обозначения различных тиреостимулирующих факторов пользуются термином «тиреостимулирующие иммуноглобулины» (ТСИ). Все они являются иммуноглобулинами класса G, способны успешно конкурировать с тиреотропным гормоном (ТТГ) за места связывания с рецепторами ТТГ и тем самым оказывать стимулирующий эффект на ЩЖ. Уровень ТТГ при этом, как правило, понижается. Патогенез основных клинических проявлений болезни связан с влиянием избытка тиреоидных гормонов на основные органы и системы – в первую очередь ЦНС, ССС и др. Часть симптомов обусловлена калоригенным эффектом тиреоидных гормонов, который проявляется стимуляцией тканевого дыхания, повышением основного обмена, ускорением метаболизма многих гормонов и др. Многообразие эффектов тиреоидных гормонов объясняет разнообразие клинических проявлений заболевания.

Клинические проявления. Наиболее чувствительна к избытку тиреоидных гормонов ЦНС, поэтому первые симптомы связаны с нарушением функции коры головного мозга. Больные жалуются на повышенную психическую возбудимость, раздражительность, плаксивость, обидчивость, нарушение сна. Появляются особенности поведения – торопливость, суетливость, непоследовательность, многословие. Повышение основного обмена сопровождается усилением деятельности ряда желез – сальных, потовых, стимулируется теплопродукция, теплоотдача. Больные жалуются на чувство жара, одышку, потливость, сердцебиение. Кожа становится теплой, мягкой, эластичной. Повышенное теплоотделение иногда приводит к появлению жажды. Усиленный метаболизм кортизола стимулирует выработку АКТГ, с чем связана гиперпигментация кожи (симптом, свидетельствующий о тяжести тиреотоксикоза и опасности развития острой недостаточности коры надпочечников в условиях стресса!). Характерно интенсивное похудание при сохраненном или повышенном аппетите, учащенный стул, нарушения в половой сфере. Одним из постоянных симптомов тиреотоксикоза является мышечная слабость, которая может носить генерализованный характер или захватывает отдельные группы мышц. Редкое осложнение тиреотоксикоза – периодический паралич (пароксизмальная миоплегия). Частым признаком заболевания является диффузное увеличение ЩЖ.

Наиболее важные проявления тиреотоксикоза – изменения ССС. Частый симптом – тахикардия. По мере прогрессирования миокардиодистрофии тахикардия сменяется мерцательной аритмией (МА). Вначале она носит пароксизмальный характер, а затем становится постоянной. Миокардиодистрофия с МА и развитием СН часто определяют прогноз заболевания.

Не менее серьезное осложнение ДТЗ – тиреотоксический криз, который может развиваться на фоне стрессовой ситуации, присоединения интеркуррентного заболевания, оперативного вмешательства при неустраненном тиреотоксикозе и др. Резкое повышение уровня тиреоидных гормонов может сопровождаться острой недостаточностью коры надпочечников, что в сочетании с тяжелой тиреотоксической миокардиодистрофией может привести к смертельному исходу.

Довольно часто при ДТЗ наблюдается офтальмопатия, которая появляется на разных этапах заболевания – в «разгар» тиреотоксикоза, задолго до основных симптомов или на фоне лечения и успешного устранения тиреотоксикоза. Наиболее типичное проявление офтальмопатии – экзофтальм – обусловлен увеличением объема ретробульбарной клетчатки за счет «студнеобразных» гидрофильных масс, содержащих большое количество белков, мукополисахаридов. Тяжелые формы офтальмопатии проявляются нарушением смыкания век, парезом глазодвигательной мускулатуры, признаками атрофии зрительных нервов, глаукомой, язвами роговицы и др. Имеется реальная опасность утраты зрения. Субъективно больные отмечают светобоязнь, слезотечение, «ощущение песка», «двоение в глазах», головные боли.

У части больных офтальмопатия сочетается с так называемой претибиальной микседемой – инфильтративной дерматитом на голенях, стопах. Поверхность кожи становится грубо шероховатой, желтовато-коричневой. Нередко больные ощущают зуд, парестезии, иногда субъективные ощущения отсутствуют.

Классификация. Различают легкую, среднюю и тяжелую степень выраженности тиреотоксикоза. Легкая степень характеризуется возбудимостью, повышенной утомляемостью, похуданием на 10–15% от исходной массы тела, тахикардией до 100 уд/мин. При тиреотоксикозе средней степени тяжести имеются выраженные клинические признаки заболевания, снижение массы тела достигает 20% от исходной, ЧСС возрастает до 120 уд/мин. При тяжелом тиреотоксикозе отмечаются резко выраженные клинические признаки заболевания, практически утрачивается работоспособность, ЧСС превышает 120 уд/мин. К тяжелому тиреотоксикозу относят также случаи данного заболевания, когда у больных развиваются осложнения со стороны органов и систем (МА, кардиомегалия с СН, токсический гепатит, тиреотоксический криз).

Диагностика. Характерно повышение концентрации тиреоидных гормонов – тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3); уровень ТТГ, как правило, снижен. Нередко выявляются АТ к различным элементам тканей ЩЖ. Характерна гипохолестеринемия, повышение основного обмена. Широко используется радиологический метод исследования, основанный на способности ЩЖ избирательно накапливать йод. Радиоактивный йод вводят внутрь в индикаторной дозе, равной 1 мкКи, после чего определяется активность над желе-

зой (в процентах от индикаторной дозы) через 2, 6, 24, 48 ч дистантным методом. У здоровых максимум накопления достигается к 24 ч и не превышает 50%. Гипертиреотидный тип захвата характеризуется повышенным накоплением в первые часы (через 2 и 6 ч) с последующим спадом. Иногда может наблюдаться так называемый «невротический» тип, характеризующийся повышенным накоплением во всех точках исследования. Этот тип часто имеет место у больных с выраженным неврозом. Иногда появляется необходимость дифференцировать токсический зоб и невроз. В этом случае информативна супрессивная проба с трийодтиронином (T_3). Прием 100 мкг T_3 в течение 10 дней вызывает снижение захвата йода ЩЖ у здоровых людей более чем на 50% от исходного уровня (что свидетельствует о сохранности механизмов регуляции между гипофизом и ЩЖ). Отсутствие подавления наблюдается у больных токсическим зобом. Радионуклидное сканирование выполняется при подозрении на наличие узлов или дистопию ЩЖ. Следует учитывать, что йодосодержащие продукты, лекарственные вещества и рентгеноконтрастные средства (кордарон, йодиол и др.) насыщают железу йодом и занижают показатели его захвата.

Определенное значение имеют УЗИ ЩЖ, пункционная биопсия.

Перспективным методом диагностики и контроля эффективности лечения является исследование концентрации ТСИ.

Лечение может быть консервативным и хирургическим.

Тиреостатические препараты:

I. Мерказолил. Суточная доза 30 мг (по 2 таблетки 3 раза в день). Действие наступает спустя 2–3 недели, так как в ЩЖ есть запасы йода и связывание пероксидазных систем происходит не сразу. Пока мерказолил не начал свое действие, назначают β -адреноблокаторы. Мерказолил применяют до наступления эутиреоза, затем переходят на поддерживающие дозы: сначала по 2 таблетки 3 раза в день, затем 10 мг/день. Побочные эффекты мерказолила: крапивница, желудочно-кишечный дискомфорт (горечь во рту), агранулоцитоз у 1% больных (повышение температуры, боль в горле – показания для прекращения приема препарата).

II. β -адреноблокаторы: анаприлин от 30 до 80 мг в среднем (может быть от 20 до 160 мг/сут – используется индивидуальный подбор дозы).

III. Витамин B_{12} : применяется per os 50 мг 3 раза в день; или 1 мл 6% раствора в/м в течение 2–3 дней, если у больного частый стул.

IV. Препараты лития: лития карбонат (3 раза в день по 0,3) тормозит синтез тиреоидных гормонов, но действуют гораздо слабее мерказолила.

V. Препараты неорганического йода: раствор Люголя. Йод блокирует протеолитические ферменты в ЩЖ, быстро уменьшая уровень тиреоидных гормонов. Показания: агранулоцитоз при лечении мерказолилом, предоперационная подготовка, тиреотоксический криз, тяжелый тиреотоксикоз с угрозой криза.

Перхлорат натрия сейчас не применяется.

Терапия радиоактивным йодом. I^{131} лечат больных старше 35–40 лет с ДТЗ. При приеме данного препарата нельзя назначать неорганический йод, так как последний блокирует ЩЖ. Не применяют I^{131} для лечения молодых пациентов из-за высокого риска развития рака ЩЖ, для лечения беременных.

При радиойодтерапии частота гипотиреоза достигает около 80%, рецидив наблюдается менее чем в 5% случаев.

Лечение больных ДТЗ с аутоиммунной офтальмопатией проводят по общим принципам с включением в комплексное лечение ГКС (преднизолон 60–120 мг/сут). Считается, что более эффективным является местное (ретробульбарное) введение ГКС (дексаметазон, кеналог), хотя данной точки зрения придерживаются не все эндокринологи. При наличии выраженных лабораторных сдвигов иммунологических показателей в крови эффективно проведение плазмафереза и плазмацитофереза. Достижению устойчивой ремиссии способствует сочетание приема ГКС с рентгено- или γ -терапией на ретробульбарную область в суммарной дозе 1000–1100 рад.

Лечение тиреотоксического криза (развивается только у больных с ДТЗ): 1. Неорганический йод: 50 капель раствора Люголя внутрь, при рвоте вводят через зонд 3 раза в день, KI и NaI в/в. 2. Мерказолил до 60 мг/сут. 3. β -адреноблокаторы: анаприлин 2 мг в/в, по мере необходимости повторить (при наличии СН–ГКС). 4. Раствор глюкозы на физ.растворе 5 л/сут в/в капельно. 5. Гидрокортизон 100 мг в/м через 6 часов 4 раза в сутки. В/в гидрокортизона фосфат или гемисукцинат через каждые 6 часов. Дозу ГКС постепенно снижают.

Мониторинг больных в процессе лечения должен проводиться следующим образом: контроль уровня T_4 1 раз в мес; контроль ТТГ, определяемого высокочувствительным методом 1 раз в 3 мес; УЗИ ЩЖ для оценки динамики объема железы 1 раз в 6 мес; определение лейкоцитов и тромбоцитов в крови: 1 раз в неделю в 1-й месяц тиреостатической терапии; 1 раз в месяц при переходе на поддерживающие дозы.

Оперативное лечение. Вопрос о необходимости хирургического лечения при ДТЗ возникает при следующих ситуациях: 1) возникновение или обнаружение узлов на фоне ДТЗ; 2) большой объем железы (более 45 мл); 3) объективные признаки сдавления окружающих органов; 4) загрудинный зоб; 5) рецидив ДТЗ после полноценного курса тиреостатической терапии; 6) непереносимость тиреостатиков, развитие агранулоцитоза.

Оперативное лечение проводится по достижении эутиреоза тиреостатиками, чаще применяется субтотальная резекция ЩЖ.

При токсической аденоме ЩЖ при помощи операции устраняют тиреотоксикоз. Оперируют также многоузловатый зоб.

Опасность операции: 1. Общий наркоз. 2. Повреждение околощитовидных желез – транзиторный гипопаратиреоз, хронический гипопаратиреоз. 3. Повреждение гортани (осиплость носа). 4. Гипотиреоз.

8.3.2. АССОЦИИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ

Среди ассоциированных иммунопатий наиболее изученными и часто встречающимися являются *эндокринная инфильтративная офтальмопатия* и *претибиальная микседема*.

При эндокринной инфильтративной офтальмопатии происходит поражение периорбитальных тканей аутоиммунного генеза, проявляющееся нарушениями глазодвигательных мышц, трофическими расстройствами и нередко экзофтальмом. Диагностические критерии: клинически – слезотечение, ощущение «песка», сухости и болезненности в глазах, двоение при взгляде вверх, в стороны, ограничение подвижности глазных яблок, изменения роговицы, экзофтальм, нередко вторичная глаукома; инструментально – протрузия, признаки утолщения ретробульбарных мышц по данным УЗИ, КТ, МР орбит.

Лечение эндокринной офтальмопатии представляет значительные трудности. Необходимым фактором является коррекция тиреоидной функции. При наличии двоения при взгляде вверх и в стороны, утолщения ретробульбарных мышц и тканей орбиты назначаются ГКС, существуют различные схемы терапии. Перспективным направлением в лечении является применение окретида, человеческого иммуноглобулина, схемы лечения которыми в настоящее время разрабатываются. При выраженных симптомах офтальмопатии, отсутствии эффекта от стероидной терапии и наличии фиброза тканей орбиты с угрозой утраты зрения проводится хирургическая коррекция. Кроме того, необходимо помнить о таком важном провоцирующем факторе прогрессирования офтальмопатии, как курение.

Претибиальная микседема встречается у 1–4% больных ДТЗ. Кожа передней поверхности голени утолщается, становится отечной, гиперемированной, нарушения сопровождаются зудом. Для лечения используют повязки с диметилсульфоксидом в сочетании со стероидной терапией также на фоне коррекции тиреоидной функции.

8.3.3. ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз – синдром патологического снижения функции ЩЖ различной природы. По патогенетическому принципу принято выделять первичный гипотиреоз, вызванный патологическим процессом в ЩЖ, вторичный гипотиреоз, обусловленный повреждением гипоталамо-гипофизарной системы и третичный, обусловленный снижением секреции ТРГ гипоталамусом. Тяжелые формы гипотиреоза называют иногда микседемой из-за наличия выраженного слизистого отека (экстрацеллюлярного накопления мукополисахаридов). По МКБ-10 – E03 (другие формы гипотиреоза).

Этиология и патогенез. Причины первичного гипотиреоза многообразны – врожденная аплазия и гипоплазия ЩЖ, дефицит йода в окружающей среде, передозировка антигипотиреидных препаратов, тиреоидэктомия, терапия радиоактивным йодом. Наи-

более частая причина спонтанного гипотиреоза – аутоиммунный тиреоидит (зоб Хашимото) – заболевание с генетически обусловленным дефектом иммунокомпетентных клеток. В крови больных при этом выявляются АТ против различных компонентов ткани ЩЖ – тиреоглобулина, микросомальной фракции, рецептора ТТГ. ЩЖ инфильтрируется лимфоцитами, плазматическими клетками. Деструкция фолликулярных клеток и фолликулов сочетается с признаками тиреоидной гиперплазии и разрастанием соединительной ткани. Выраженность пролиферативных и фиброзных изменений зависит от стадии патологического процесса. Исход аутоиммунного тиреоидита – гипотиреоз. Снижение выработки тиреоидных гормонов сопровождается повышением концентрации ТТГ, что способствует гиперпластическим процессам в ЩЖ, т.е. формированию зоба. В отдельных случаях роста зоба не происходит, несмотря на активную тиреотропную стимуляцию (атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита).

Вторичный гипотиреоз является результатом поражения диэнцефало-гипофизарной системы (опухоль, травмы, нейроинфекции, сосудистые нарушения и др.), приводящего к снижению выработки ТТГ. Изолированное снижение уровня ТТГ наблюдается очень редко, чаще имеет место выпадение и других тропных функций аденогипофиза. Для вторичного гипотиреоза не характерно наличие зоба.

Дефицит тиреоидных гормонов сопровождается угнетением всех видов обмена, снижением активности многих ферментных систем, функциональными нарушениями ЦНС, формированием своеобразного слизистого отека в различных органах и тканях с развитием дистрофических процессов. Особенно тяжелые нарушения наблюдаются при развитии гипотиреоза в раннем детском возрасте. У детей с врожденным гипотиреозом, не получавших лечения в первые годы жизни, отмечается необратимое отставание психического развития (кретинизм, идиотия), задержка физического и полового развития, резко нарушается формирование скелета, запаздывает появление центров окостенения, закрытие эпифизарных щелей, прорезывание зубов.

Клинические проявления. Характерен полиморфизм жалоб. Больных беспокоят вялость, сонливость, зябкость, апатия, снижение памяти, сухость кожи, выпадение волос, запоры. Нередко наблюдается нарастание массы тела, но при снижении аппетита этот симптом может отсутствовать. У женщин часто отмечается нарушение менструального цикла, галакторея, различные осложнения беременности, бесплодие. Мужчины жалуются на снижение половой функции. Характерен внешний вид больных: бледность кожи, одутловатость лица, бедная мимика, голос грубый, речь невнятная, мышление замедлено. При вторичном гипотиреозе нередко присутствуют клинические и лабораторные признаки недостаточности других эндокринных желез.

Объективно определяется брадикардия, уменьшение пульсового давления, иногда выпот в перикард, урежение ритма дыхания, олигурия, на ЭКГ – низкий вольтаж, удлинение интервала Р–Q, низкая линия S–T, уплощенный изоэлектрический или отрицательный зубец Т.

Диагностика. При общеклиническом обследовании часто выявляются анемия, гиперхолестеринемия, увеличение СОЭ, умеренная протеинурия. Тест поглощения йода ЩЖ снижен, однако при гипотиреозе, развившемся на фоне аутоиммунного тиреоидита или дефицита йода, захват его может быть высоким. Характерно снижение концентрации гормонов ЩЖ – тироксина (T_4) и

трийодтиронина (T_3). Уровень ТТГ зависит от формы гипотиреоза – отмечается его значительное повышение при первичном гипотиреозе. В этих случаях диагностическая ценность данного показателя особенно высока и диагноз гипотиреоза может быть поставлен даже при нормальном содержании T_3 , T_4 . Это, прежде всего, касается тех ситуаций, когда даже легкий, субклинический гипотиреоз особенно опасен (ранний детский возраст, пубертатный период, беременность). При вторичном гипотиреозе уровень ТТГ снижен и нередко присутствуют клинические и лабораторные признаки недостаточности других эндокринных желез. Необходимо обследование для уточнения характера поражения диэнцефало-гипофизарной области (МРТ, КТ).

Лечение. Основной метод лечения гипотиреоза – заместительная терапия тиреоидными гормонами. Используют тиреоидин, L-тироксин, трийодтиронин, тиреокмб, тиреотом. При вторичном гипотиреозе лечение тиреоидными гормонами сочетается с глюкокортикоидами, половыми гормонами – по показаниям. Дозы тиреоидных гормонов зависят от тяжести проявлений гипотиреоза, возраста больного, сопутствующих заболеваний. Особую осторожность при подборе дозы следует соблюдать у лиц старшего возраста с выраженным коронаросклерозом, АГ из-за повышенной чувствительности миокарда к калоригенному эффекту тиреоидных гормонов. Начальная доза L-тироксина (тиреоидина) в этих случаях составляет 0,01 г (!) в сутки, в дальнейшем дозу повышают под контролем самочувствия, частотой пульса, данными ЭКГ. Лицам молодого возраста вначале назначают 0,05 г/сут и увеличивают дозу каждые 5–7 дней по 0,025 г. У детей, молодых женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, необходимо ориентироваться на полное восстановление метаболизма, добиваясь нормализации концентрации не только T_3 и T_4 , но и ТТГ. Заместительная терапия, как правило, проводится в течение всей жизни, хотя доза препарата может меняться.

Развитие у больного гипотиреоидной комы требует проведения неотложных мероприятий, включающих парентеральное введение тиреоидных препаратов в адекватных дозах и ГКС, лечения сопутствующих заболеваний и осложнений.

Начинают терапию с в/в введения гидрокортизона (начальная доза 50–100 мг, в течение первых суток – до 200–300 мг), так как прием больших доз тироксина может вызвать развитие острой надпочечниковой недостаточности, особенно у лиц с сопутствующим аутоиммунным поражением коры надпочечников. В последующем в/в вводят L-тироксин в дозе 400–500 мкг/сут. Менее эффективно назначение L-тироксина per os, так как при тяжелом гипотиреозе значительно нарушается всасывание из кишечника из-за мукоидного отека стенки кишки и атонии ЖКТ.

Симптоматическая терапия: активная оксигенация, устранение гипотермии (без использования внешних источников тепла!), коррекция сердечно-сосудистых и электролитных нарушений, назначение антибактериальных препаратов. Несмотря на адекватно проводимую терапию, летальность при гипотиреоидной коме составляет более 50%, что определяет важность профилактики данного состояния, которая заключается в своевременном выявлении и лечении гипотиреоза.

8.3.4. АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хасимото, лимфоматозный тиреоидит) – хроническое воспалительное заболевание ЩЖ, в развитии которого основная роль принадлежит аутоиммунным факторам. По МКБ-10 – E06 (Тиреоидит).

Эпидемиология. Распространенность АИТ высока и составляет в среднем около 1% в общей популяции (у женщин старше 60 лет до 6–11%). Заболевание чаще встречается среди женщин среднего и пожилого возраста и является основной причиной развития первичного гипотиреоза.

Этиология и патогенез. АИТ развивается в результате врожденных нарушений иммунологического контроля, которые при воздействии некоторых провоцирующих факторов внешней среды (инсоляция, вирусная инфекция, токсические и лекарственные вещества и др.) приводят к выработке антитиреоидных АТ. Последние кооперируются с Т-лимфоцитами и оказывают цитотоксическое действие. Морфологические проявления АИТ: диффузная или очаговая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация паренхимы железы в сочетании с различной степенью фиброза и атрофии фолликулярных клеток, что приводит к постепенному снижению функциональной активности ЩЖ. В крови больных с помощью иммунологических реакций обнаруживают аутоАТ к основным тиреоидным антигенам: тиреоглобулину, к клеточному микросомальному антигену, антигену коллоида. Об иммуновоспалительном характере нарушений в ЩЖ при АИТ свидетельствует и частое сочетание этого заболевания с пернициозной анемией, РА, СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями.

Клиническая картина тиреоидита Хасимото обычно проявляется симптомами местного сдавления и гипотиреоза. Больных часто беспокоят чувство давления и «неловкости» в области шеи, приводящие при больших размерах зоба к затруднению глотания и дыхания. ЩЖ увеличена, плотная при пальпации, часто неоднородная по плотности и консистенции, имеет «неровную» поверхность. Иногда в железе определяются узлы, которые представляют собой участки лимфоидной инфильтрации и в более редких случаях могут оказаться новообразованиями ЩЖ (аденома, рак).

У больных с атрофической формой АИТ признаки гипотиреоза сочетаются с нормальными или уменьшенными размерами ЩЖ.

На ранних стадиях заболевания у части больных наблюдаются явления переходящего, умеренно выраженного тиреотоксикоза («хаситоксикоз»), обусловленного попаданием избытка тиреоидных гормонов в кровь вследствие массивного лизиса тиреоцитов. Тиреотоксическая фаза АИТ обычно продолжается не более 2–5 мес, затем происходит временная нормализация тиреоидной функции, которая в последующем начинает снижаться.

Диагностика. В начальные периоды заболевания лабораторные тесты могут указывать на гиперфункцию железы, но без проявлений тиреотоксикоза. Захват железой I^{131} повышен, увеличен уровень связанного с белками йода (СБЙ) в сыворотке крови, но концентрация T_4 и T_3 нормальная. Увеличение уровня СБЙ в сыворотке крови связано с тем, что железа секретирует в кровь необычные йод-протеины. В этой стадии у больных эутиреоз, основной обмен нормальный. Со

временем функция железы снижается, уменьшается величина захвата I^{131} и уровни T_4 и СБЙ в крови, но концентрация T_3 в крови нередко повышена.

Ультразвуковое исследование в диагностике тиреоидита Хасимото мало информативно. Наиболее важными и точными диагностическими тестами являются исследование антител к ЩЖ и тонкоигольная аспирационная биопсия. Для зоба Хасимото характерно наличие высокого титра АТ к микросомальной фракции и тиреоглобулину в сыворотке крови в разведении более 1:1000, однако, особенно при длительном течении болезни, титр АТ в сыворотке может быть низким. Особенно следует учитывать, что у детей и подростков практически не бывает высокого титра антител в сыворотке крови, несмотря на наличие тиреоидита Хасимото. В случаях низкого титра АТ проводится тонкоигольная пункционная биопсия железы. Пунктат берется из разных участков. Характерным для аутоиммунного тиреоидита Хасимото является наличие в пунктате большого количества лимфоцитов, клеток Ашкинази или плазматических клеток.

Дифференциальный диагноз. Трудности в диагностике по клиническим проявлениям возникают обычно с диффузным нетоксическим зобом. И в первом, и во втором случаях имеется зоб, уровни ТТГ, T_4 и T_3 в крови одинаковы. Обычно пальпаторно нетоксический зоб мягче, чем зоб Хасимото. Наличие узлов в железе скорее свидетельствует о многоузловатом нетоксическом зобе, а не о зобе Хасимото. Основное значение в дифференциальном диагнозе имеет исследование титра АТ в сыворотке крови и результаты тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии железы. Дифференциальный диагноз с раком ЩЖ проводится на основании клинических данных, радиоизотопного исследования и пункционной биопсии. Зоб при наличии в нем рака обычно узловатый, очень твердый, нередко фиксирован к окружающим структурам, увеличены лимфоузлы. Имеет значение анамнез: недавнее появление узла, быстрый рост. На сканограмме железы при раке — «холодные» узлы, нефункционирующие участки, тогда как при тиреоидите Хасимото имеется активный захват I^{131} во всей железе. Окончательный диагноз ставится на основании тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, подозрительных на рак участков железы или открытой биопсии, проводящейся под общим наркозом.

Лечение. Многим больным с умеренными размерами зоба и эутиреозом лечение не назначается. В случаях большого зоба с целью уменьшения его размеров и, естественно, при наличии гипотиреоза проводится лечение тиреоидными гормонами. Максимальная доза L-тироксина для уменьшения размеров зоба обычно 0,15 мг в сутки. Лечение начинают с малых доз (0,05 мг), постепенно (через каждые 10–14 сут) увеличивают дозу до 0,15 мг. Осторожность должна быть у лиц пожилого возраста. Дозы L-тироксина не должны превышать 0,075 мг в сутки, препарат принимают один раз в день, размеры зоба в этих случаях уменьшаются в течение 3–6 мес. Если имеется гипотиреоз, назначение тиреоидных гормонов обязательно.

При длительно текущем зобе лечение тиреоидными гормонами с целью уменьшения зоба не эффективно из-за развития фиброза в железе. Больным с острым, болевым развитием болезни Хасимото показана терапия ГКС, что

может вызвать регрессию зоба и уменьшение титра АТ. Назначается преднизолон 40–60 мг в сутки или дексаметазон 4–6 мг в сутки в дробных дозах 3–4 раза в день. Лечение проводится под контролем клинической симптоматики (уменьшение размеров зоба, устранение болевого синдрома, снижение титра АТ в сыворотке) в течение двух недель, затем те же дозы назначают через день в течение 6–8 нед. с последующим постепенным уменьшением доз до полной отмены. В обычных случаях лечение ГКС не проводится из-за возможности побочных эффектов, и особенно из-за того, что после их отмены происходит рецидив заболевания.

Оперативное лечение показано лишь в случаях большого зоба, вызывающего сдавление прилежащих к ЩЖ структур. После операции показано постоянное лечение тиреоидными гормонами, так как у таких больных развивается гипотиреоз. Больных зобом Хасимото не следует лечить неорганическим йодом из-за возможного развития йодной микседемы, т.к. в железе имеется дефект в связывании окисленного йода тирозинами. В этих случаях подавляется захват железой йода, т.е. устраняется компенсаторный механизм поддержания эутиреоза, в результате уменьшается синтез T_4 и T_3 и развивается гипотиреоз.

У больных с АИТ во время тиреотоксической фазы заболевания могут использоваться тиреостатики (15–20 мг/сут мерказолила), однако в большинстве случаев достаточным оказывается временное назначение таким пациентам малых доз β -адреноблокаторов (40–80 мг/сут анаприлина). Применение ГКС необходимо лишь при возникновении у больных подострого тиреоидита на фоне существующего АИТ.

8.3.5. ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Подострый тиреоидит де Кервена (гранулематозный, гигантоклеточный) – вирусное поражение ЩЖ, возникающее после вирусных инфекций (корь, паротит, краснуха и др.). Отмечается увеличение частоты заболевания в осенне-зимний период, преимущественно у женщин среднего возраста.

Этиология и патогенез. Возникающий в ЩЖ воспалительный процесс сопровождается деструкцией фолликулов, поступлением в кровеносное русло гормонов ЩЖ, а также негормональных соединений йода. На первых этапах болезни нередко имеются проявления гипертиреоза. В дальнейшем поврежденные фолликулы замещаются соединительной тканью, уменьшается объем функционирующей ткани, что может сопровождаться развитием гипотиреоза.

Клинические проявления определяются наличием воспалительного процесса и преходящего гипертиреоза. На поздних этапах возможно развитие гипотиреоза.

Начало заболевания острое, беспокоят боли в области шеи, иррадиирующие в уши, нижнюю челюсть, затылок. Появляются лихорадка, слабость, потливость, беспокойство. ЩЖ умеренно увеличена, уплотнена, резко болезненна при пальпации.

Диагностика. Характерный признак подострого тиреоидита – снижение захвата I^{131} ЩЖ до гипотиреоидного уровня. Нередко выявляются АТ к тиреоглобулину. Концентрация T_3 и T_4 нормальна или умеренно понижена. В клиническом анализе крови – значительное увеличение СОЭ, лимфоцитов. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с АИТ, раком ЩЖ с перифокальным воспалением. В затруднительных случаях выполняется аспирационная биопсия, тиреолимфография, УЗИ. В пользу подострого тиреоидита свидетельствует быстрый положительный эффект от лечения ГКС.

Лечение. Положительный эффект наступает при приеме ацетилсалициловой кислоты, амидопирина, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 – нимесулида (найза). При выраженной картине болезни показано назначение ГКС. Назначается преднизолон в дозе 20–40 мг/сут, при нормализации состояния, снижении СОЭ дозу ГКС постепенно снижают до полной отмены. В случае повторных рецидивов показана рентгенотерапия (облучение ЩЖ в суммарной дозе 400–600 Р) в комбинации с ГКС. Антитиреоидная терапия, как правило, не требуется.

8.4. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Гиперпаратиреоз – заболевание, основу которого составляет патологическая гиперпродукция паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ).

По патогенетическому принципу выделяют первичный гиперпаратиреоз, при котором гиперпродукция ПТГ обусловлена гормонально активной опухолью ОЩЖ, и вторичный, который является результатом компенсаторной гиперплазии и гиперфункции ОЩЖ, обусловленной дефицитом поступления кальция. В тех случаях, когда длительная стимуляция ОЩЖ сопровождается формированием аденомы, говорят о третичном гиперпаратиреозе.

8.4.1. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гиперпаратиреоз представляет собой эндокринное заболевание, связанное с повышенной продукцией паратгормона. Оно известно под названиями: болезнь Реклинггаузена, генерализованная фиброзно-кистозная остеодистрофия, кистозная остеодистрофия, гиперпаратиреозидизм. По МКБ-10 – E21 (Гиперпаратиреоз и другие нарушения паращитовидной железы).

Эпидемиология. Заболеваемость гиперпаратиреозом составляет 1 случай на 100 000 жителей в год. Это болезнь среднего возраста (от 20 до 50 лет), женщины болеют в 2–3 раза чаще мужчин.

Этиология и патогенез. Источник гиперпродукции ПТГ – аденома (одна или несколько), реже – аденокарцинома околощитовидных желез (ОЩЖ). ПТГ – один из основных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена, поэтому значительная часть симпто-

мов гиперпаратиреоза обусловлена нарушением гомеостаза кальция и фосфора, в первую очередь – гиперкальциемией. Гиперкальциемический эффект ПТГ связан с воздействием на органы-мишени: почки, кости и, в меньшей степени, – кишечник. Почечный эффект характеризуется стимуляцией экскреции фосфора. Гипофосфатемия компенсируется мобилизацией фосфатов из костного депо, где они сосредоточены в соединении с кальцием. Следствием этих процессов является, с одной стороны, – развитие нефролитиаза, а с другой – создаются условия для деминерализации скелета. Нарушение метаболизма в костной ткани усугубляется способностью ПТГ повышать количество и метаболическую активность остеокластов, стимулировать продукцию цитратов и лактата остеоклестами, подавлять синтез гликозаминогликанов, которые являются существенным компонентом органической основы кости. Следствия гиперкальциемии – снижение нервно-мышечной возбудимости, АГ, склонность к язвообразованию в ЖКТ, тромбоэмболическим осложнениям.

Клинические проявления. Первичный гиперпаратиреоз – заболевание с длительным волнообразным течением. Наиболее ранние проявления – мышечная слабость и быстрая утомляемость, затруднения при движении, ходьбе («утиная» походка), подъеме по лестнице и т.д. Иногда ранними симптомами могут быть жажда и полиурия, связанные с диуретическим эффектом ПТГ. У некоторых больных гиперпаратиреоз начинается с выраженного похудения.

По мере прогрессирования заболевания наблюдается преимущественное поражение той или иной системы. Могут поражаться изолированно или в различных сочетаниях костная, мочевыделительная системы, ССС, ЖКТ, психическая сфера. По клиническим признакам выделяют костную, почечную, висцеральную и смешанную формы первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ).

Почечная форма характеризуется двусторонним рецидивирующим нефролитиазом. Частота ПГПТ как причины МКБ у больных с двухсторонним поражением приближается к 10–12%, а по данным некоторых авторов – к 22%. Поражение почек при этом часто приобретает быстро прогрессирующий характер – развиваются нефрокальциноз, АГ, снижается концентрационная способность почек, нарастают симптомы почечной недостаточности. Часто присоединяется инфекция.

Костная форма проявляется развитием диффузного остеопороза, образованием многокамерных кист, патологическими переломами. Переломы возникают при малейшей нагрузке, а иногда и без нее. Наиболее частая их локализация – бедренные, плечевые, тазовые кости, кости голени. Процесс заживления замедлен, часто образуются ложные суставы, характерно уменьшение роста больных. Боли в различных отделах скелета – постоянный признак ПГПТ.

Висцеральная форма ПГПТ характеризуется патологическими изменениями в ЖКТ. Почти все больные предъявляют жалобы на тошноту, рвоту, снижение аппетита, запоры. Наибольшую опасность представляют пептические язвы различной локализации. Язвенная болезнь при ПГПТ характеризуется злокачественным течением, частыми рецидивами и развитием осложнений – повторных кровотечений, перфораций, рецидивами язвы на послеоперационной

культе. Изменения в ПЖ (кальциноз, кистообразование) могут приводить к нарушению экскреторной и инкреторной функций ПЖ. Из висцеральных проявлений ПГПТ наиболее серьезными являются также изменения со стороны ССС, и в первую очередь – АГ, которая может быть осложнением почечной формы ПГПТ или следствием повышения тонуса периферических сосудов на фоне гиперкальциемии.

В детском возрасте ПГПТ протекает обычно тяжелее, наблюдается стойкая гиперплазия, выражены неврологические нарушения. Иногда первым признаком заболевания являются местные кальцификаты – в конъюнктиве, роговице, барабанной перепонке, периартикулярных тканях. Характерны для ранних стадий расшатывание и выпадение зубов, иногда наступает преждевременное облысение.

Опасным для жизни осложнением ПГПТ является гиперпаратиреоидный гиперкальциемический криз. На первый план выступают желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, анорексия, спастические боли в животе. Часто наблюдаются психические расстройства в виде потери памяти, сонливости; возможно развитие комы. Большую опасность представляют тромбоэмболические осложнения. Причины развития гиперпаратиреоидного криза: длительная иммобилизация, диета, обогащенная кальцием, прием антацидов, множественные переломы, сопровождающиеся массивным выбросом кальция в кровь. Угрожающее для жизни состояние возникает при уровне кальциемии 3,5–4 ммоль/л.

Диагностика. Наиболее важный лабораторный признак – гиперкальциемия, сочетающаяся с гипофосфатемией. При костной форме уровень кальция, как правило, выше, чем при других формах поражения. Характерно повышение экскреции кальция и фосфора с мочой. При далеко зашедших формах может наблюдаться нормокальциемия. Важный диагностический признак – повышение активности ЩФ в крови.

Наиболее информативным методом диагностики является определение концентрации ПТГ в крови радиоиммунным методом. Характерно многократное (в 5–6 раз) повышение этого показателя. Для топической диагностики используется радионуклидное сканирование ОЩЖ с ^{75}Se -метионином, УЗИ, КТ, тепловизионное исследование. Используется катетеризация вен с селективным забором крови для определения ПТГ.

Важную информацию можно получить с помощью рентгенологического исследования скелета. Выявляется системный остеопороз, наличие кист, не имеющих четких очертаний. Кости свода черепа приобретают характерную зернистость («изъедены молью»). Иногда обнаруживается диффузное обызвествление магистральных сосудов. Отмечается снижение высоты тел позвонков, их деформация («рыбы позвонки») с наличием компрессионных переломов, характерна деформация костей таза («карточное сердце»). Патогномоничные рентгенологические признаки ПГПТ – субпериостальная резорбция ногтевых фаланг, наличие эпюлидов верхней и нижней челюсти. Рентгенологическое исследование почек и мочевыводящих путей выявляет наличие очагов

обызвествления и конкрементов, при этом характерны «коралловые» камни, заполняющие всю чашечно-лоханочную систему почки.

Дифференциальную диагностику ПГПТ проводят с фиброзной дисплазией, несовершенным остеогенезом, болезнью Педжета, метастатическим поражением скелета. Важную роль играют нарушения фосфорно-кальциевого обмена, не характерные для указанных заболеваний. Кроме того, в отличие от ПГПТ, поражение скелета при этих заболеваниях, как правило, не носит генерализованного характера.

Определенные трудности представляет дифференциальная диагностика первичного и вторичного гиперпаратиреоза. Требуется полное клиническое обследование, позволяющее исключить условия для развития вторичного гиперпаратиреоза – нарушение энтерального всасывания кальция, ХПН, холестатический гепатит и др.

Лечение. Основной метод лечения ПГПТ – хирургический. Иногда оперативное лечение (удаление опухоли) проводится по экстренным показаниям в связи с угрозой развития гиперпаратиреоидного криза. Нередко в ближайшее время после операции развивается судорожный синдром, который обычно успешно купируется введением хлорида кальция. При развитии стойкого гипопаратиреоза показано лечение препаратами витамина D (см. раздел «Гипопаратиреоз»).

Симптоматическое лечение направлено на снижение уровня кальция – диета с ограничением кальцийсодержащих продуктов, форсированный диурез, (тиазидовые диуретики!), введение ГКС (преднизолон в/в капельно), препараты магния, кальцитрин по 5–10 ЕД в/м или в/в капельно.

Течение заболевания длительное. Нередко больные лечатся по поводу ЯБ, нефролитиаза, пояснично-крестцового радикулита.

Прогноз. При отсутствии правильного лечения развиваются осложнения, приводящие к стойкой утрате трудоспособности и гибели больных. При своевременно выполненном оперативном лечении прогноз для жизни, и нередко – для трудоспособности благоприятный.

8.4.2. ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз (недостаточность ОЩЖ) – заболевание, характеризующееся недостаточной секрецией ПТГ, приводящей к нарушению фосфорно-кальциевого обмена. По МКБ-10 – E20 (гипопаратиреоз).

Этиология и патогенез. Наиболее частая причина заболевания – травматизация или удаление ОЩЖ при операции на ЩЖ. Определенное значение имеет лучевое повреждение ОЩЖ, токсические воздействия, инфекция, кандидомикоз. Нередко наблюдается так называемый идиопатический гипопаратиреоз, причина которого неясна. Предполагается наличие генетического фактора, аутоиммунных нарушений.

Патогенез заболевания связан с дефицитом ПТГ, приводящим к снижению экскреции фосфора с мочой, повышению его концентрации в крови. Одновременно снижает-

ся энтеральное всасывание кальция в кишечнике и его мобилизация из костного депо. На фоне гипопаратиреоза снижается образование активной формы витамина D в почках – главного стимулятора синтеза кальцийсвязывающего белка в слизистой оболочке тонкой кишки. Присутствие этого белка в 3–5 раз повышает эффективность энтерального всасывания кальция. Большинство симптомов гипопаратиреоза связаны с гипокальциемией. При недостатке кальция во внеклеточной жидкости изменяется проницаемость клеточных мембран, что сопровождается повышением нервно-мышечной возбудимости. Характерны трофические расстройства, особенно в тканях эктодермального происхождения. Иногда нарушаются процессы свертывания крови, результатом чего может быть повышенная кровоточивость. Ввиду многообразия функций, присущих биологически активному элементу кальцию, многообразны и клинические проявления его дефицита.

Клинические проявления. Наиболее типичен для выраженного гипопаратиреоза судорожный симптомокомплекс. Характерны судороги отдельных групп мышц (лица, кистей, стоп), но могут быть и генерализованные. Особенно опасны судороги дыхательной мускулатуры, которые могут сопровождаться асфиксией. У детей нередко наблюдается ларингоспазм. Спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ сопровождаются функциональными нарушениями – запорами, поносами, пилороспазмом и др. Мышечные судороги часто бывают болезненными. Сознание обычно сохраняется.

Характерны вегетативные расстройства – нарушение терморегуляции, зябкость или, наоборот, постоянное чувство жара, потливость, ощущение ползания мурашек, приступообразные головные боли, нечеткость зрения и др. Из-за снижения порога болевой чувствительности у больных нередко отмечаются приступы болей различной локализации, что является причиной ошибочно диагностируемых неотложных состояний – ИМ, острого живота и др. При отсутствии лечения иногда появляются психические расстройства – навязчивые состояния, фобии, снижение настроения, приступы тоски. Описаны суицидные попытки. Характерны разнообразные трофические нарушения – сухость кожи, очаговая пигментация, витилиго, микробные и грибковые поражения, ломкость ногтей, преждевременное поседение и выпадение волос, дефекты эмали зубов. Наиболее серьезное нарушение трофики – катаракта, а также развитие синдрома Фара – симметричного внутричерепного обызвествления базальных ганглиев, сопровождающегося упорными головными болями, судорожными припадками, снижением интеллекта. При гипопаратиреозе у детей отмечается задержка роста, физического развития, нарушение формирования зубов; чаще, чем у взрослых, возникает ларингоспазм и эпилептиформные припадки. Следует отметить, что далеко не всегда при гипопаратиреозе представлен весь набор симптомов, часто в клинической картине преобладает один из вариантов нарушений – проявление нервно-мышечных, вегетативных или трофических расстройств. При латентной форме гипопаратиреоза клиническая картина может быть весьма неопределенной, симптомы обостряются лишь под влиянием провоцирующих факторов – инфекции, беременности, лактации, гипервентиляции и др.

Диагностика в типичных случаях (при наличии судорожного симптомо-комплекса) несложна. Определяющее значение имеет определение общего и ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови. Характерна гипокальциемия в сочетании с гиперфосфатемией. Однако нормальные показатели фосфорно-кальциевого обмена не исключают наличие гипопаратиреоза. Для выявления латентной формы заболевания используется проба с трихоном-5 (динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты), который обладает способностью связывать кальций и усиливать его выделение. При снижении резервных возможностей ОЩЖ компенсаторная реакция оказывается недостаточной для сохранения нормокальциемии. Препарат вводится в/в капельно в количестве 70 мл на 1 кг массы тела пациента в 500 мл 5% раствора глюкозы на протяжении 2 ч. Концентрация кальция в сыворотке крови исследуется до пробы, сразу после окончания пробы, а затем через 4, 12 и 24 ч. У здоровых людей через 24 ч происходит нормализация кальциемии, а в течение суток уровень кальция не опускается ниже 1,8–1,9 ммоль/л. Для гипопаратиреоза характерны плохая переносимость пробы (появление судорог, парестезий, онемения и др.), отсутствие нормализации кальциемии через 24 ч, снижение уровня кальция ниже 1,8 ммоль/л в течение суток. Одновременное определение концентрации ПТГ за время исследования значительно повышает диагностическую ценность теста.

Для диагностики скрытой недостаточности ОЩЖ применяются функциональные пробы, основанные на выявлении повышенной нервно-мышечной возбудимости. Симптом Хвостека – судорожное сокращение лицевых мышц при поколачивании впереди наружного слухового прохода у места выхода лицевого нерва; симптом Трусса – судорожное сокращение мышц кисти в виде «руки акушера» через 2–3 мин после перетягивания плеча жгутом до исчезновения пульса; симптом Эрба – повышение электровозбудимости нервов конечностей при раздражении слабым гальваническим током; проба с гипервентиляцией – появление судорог, парестезий или симптомов Хвостека, Трусса и др. на фоне форсированного дыхания (25–28 раз в минуту).

Дифференциальную диагностику следует проводить с гипокальциемическими состояниями различной природы – гиповитаминозом D, нарушением энтерального всасывания кальция, для которого характерна не только гипокальциемия, но и гипофосфатемия на фоне местных и общих проявлений энтерального синдрома, ХПН, холестатическим гепатитом, различными формами рахита и др. Необходимо проводить целенаправленное обследование в этом плане.

Определенные трудности представляет дифференциальная диагностика с так называемым псевдогипопаратиреозом – группой наследственных синдромов, характеризующихся задержкой роста, физического и психического развития, подкожными кальцификатами, аномалиями развития скелета. В основе заболевания лежит нарушение чувствительности тканей-мишеней к ПТГ.

При наличии судорожного синдрома иногда возникает необходимость дифференциальной диагностики с эпилепсией, гипогликемией, интоксикационными воздействиями.

Течение и прогноз. Течение заболевания хроническое, прогрессирование медленное. Из-за чрезмерной невротизации трудоспособность снижена. Опасность для жизни представляют судорожные приступы с вовлечением дыхательной мускулатуры.

Лечение. Острый тетанический приступ купируется с помощью в/в введения 10% раствора хлорида кальция (20–30 мл). Положительный эффект обычно наступает через несколько минут. При наличии показаний лечение может быть дополнено противосудорожными средствами.

В качестве дополнительного средства, кроме кальция, в/м можно вводить 40–100 ЕД паратиреоидина, который действует в течение суток и пролонгирует эффект введенного кальция.

Основным методом постоянной терапии гипопаратиреоза является прием препаратов активной формы витамина D – витамина D₃-α-кальцитриола (ван альфа), кальцитриола (рокалтрола), холекальциферола (вигантола), оксидевита. После того, как диагноз установлен, возможны две схемы назначения таких препаратов. В остром периоде при частых приступах тетании лечение начинают с высоких доз (2–4 мкг/сут на два приема), постепенно снижая их под контролем уровня кальция в крови на 0,25–0,5 мкг в 2 нед до поддерживающей 0,5–1 мкг/сут. Если заболевание протекает со стертой клинической картиной, то сначала назначают малые дозы препаратов (0,25–0,5 мкг/сут). Два раза в неделю исследуют содержание кальция в крови. Суточную дозу увеличивают на 0,25 мкг в 2–4 нед до достижения стойкой нормокальциемии и клинической ремиссии. Сохраняет определенное значение терапия витамином D₂ в спиртовом или масляном растворе. Первоначальная доза составляет 200 000–400 000 МЕ перорально, поддерживающая 25 000–100 000 МЕ/сут.

Лечение витамином D должно проводиться под строгим контролем за кальциемией. Передозировка может привести к развитию нефролитиаза, нефрокальциноза, почечной недостаточности. Особенно опасны в этом плане препараты витамина D₂ из-за их склонности к кумуляции. При появлении признаков передозировки (жажда, полиурия, мышечная слабость, запоры, рвота и др.) прием препарата следует прекратить, рекомендовать обильное питье или в/в введение жидкостей. При сохраняющейся гиперкальциемии показано использование ГКС, кальцитрина. Преимущества препаратов витамина D₃ (оксидевит, рокартрол) – быстрое выведение, отсутствие склонности к кумуляции, что делает их применение более безопасным.

Больным гипопаратиреозом рекомендуется диета, богатая кальцием, бедная фосфором. При отсутствии противопоказаний может быть использовано УФО. У части больных гипокальциемия сочетается с гипомagneзиемией, в этих случаях показано назначение препаратов магния.

8.5. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

8.5.1. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (СД) – это хроническое полиэтиологическое заболевание, которое характеризуется гипергликемией, катаболизмом белка, жира и, независимо от причины, связанное с недостатком инсулина (абсолютным или относительным). При СД уровень глюкозы в крови натощак более 7,2 ммоль/л при двукратном исследовании.

Эпидемиология. Распространенность СД варьирует в разных регионах и этнических группах и составляет 2–6%. У некоторых племен североамериканских аборигенов 50% взрослых болеют диабетом II типа.

Классификация:

1. Клинические классы СД: 1) сахарный диабет: (уровень глюкозы в крови натощак более 7,2 ммоль/л) первичный (I и II типы), вторичный; 2) нарушение толерантности к глюкозе: с ожирением, с нормальной массой тела; 3) диабет беременных.

2. Достоверные классы риска: диабетическая наследственность, ожирение, лица, у которых в прошлом были нарушения толерантности к глюкозе, женщины, у которых во время беременности была глюкоза в моче, и пр.

8.5.1.1. ПЕРВИЧНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

1. Инсулин-зависимый сахарный диабет (ИЗСД или I типа СД) – абсолютная недостаточность инсулина. Заболевание, протекающее с абсолютной инсулиновой недостаточностью, возникающей вследствие иммунопатологических процессов, развивающихся на фоне генетической, конституциональной предрасположенности. Для ИЗСД характерно начало болезни в детском и юношеском возрасте, выраженность клинической симптоматики, лабильность течения, склонность к кетоацидозу, частое развитие микроангиопатий. Заместительная инсулинотерапия в подавляющем большинстве случаев является единственным способом сохранения жизни больного. По МКБ-10 – E10 (инсулин-зависимый сахарный диабет).

Этиология и патогенез. ИЗСД – аутоиммунное заболевание. В основе его развития лежит наследственный дефект в 6–1 хромосоме, связанный с системой HLA-D3, D4. Определенную роль отводят вирусам свинки, кори, Коксаки, тяжелым стрессовым ситуациям, химическим веществам. Многие вирусы обладают сродством с β -клетками ПЖ. Нормальная иммунная система противостоит вирусам. При генетическом дефекте развивается иммунная реакция, происходит инфильтрация островков ПЖ лимфоцитами. В-лимфоциты вырабатывают цитотоксические АТ. β -Клетки гибнут, и развивается недостаточность выработки инсулина – формируется СД.

2. Инсулин-независимый сахарный диабет (ИНСД или II типа СД). Протекает с относительной недостаточностью инсулина. В крови у больных уровень инсулина в норме или повышен. Основные критерии ИНСД: зрелый и пожилой возраст больных, нередко повышенная масса тела, как правило, постепенное начало заболевания, стабильное тече-

ние, отсутствие кетоацидоза, частое сочетание с атеросклеротическим поражением крупных сосудов.

Этиология и патогенез. В настоящее время генетическая основа ИНСД не вызывает сомнений. Генетические детерминанты при ИНСД носят еще более важный характер, чем при СД I типа. Подтверждением генетической основы ИНСД служит факт, что у однойцовых близнецов ИНСД развивается почти всегда (95–100%) у обоих. Нужно признать, что сам генетический дефект, определяющий развитие ИНСД, до конца не расшифрован. С позиций сегодняшнего дня рассматриваются два варианта. Первый: два независимых гена вовлечены в патогенез ИНСД, один отвечает за нарушение секреции инсулина, второй вызывает развитие инсулинорезистентности. Рассматривается также вариант наличия общего дефекта в системе узнавания глюкозы β -клетками или периферическими тканями, в результате чего имеет место или снижение транспорта глюкозы, или снижение глюкозо-стимулированного ответа β -клеток. Основной патогенетический фактор, обуславливающий развитие ИНСД – относительная инсулиновая недостаточность вследствие тканевой инсулинорезистентности. Большинство больных с этим типом диабета не нуждается в заместительной инсулинотерапии и требует диетического лечения или использования таблетированных противодиабетических препаратов. По МКБ-10 – E11 (инсулин-независимый сахарный диабет).

В основе ИНСД – генетический дефект в самих β -клетках и периферических тканях, проявляется без действия внешних факторов. Уменьшается чувствительность периферических тканей к действию инсулина; изменяется структура инсулина. На ИНСД влияет ожирение. При этом клеткам требуется большее количество инсулина, но его рецепторов в клетках не хватает.

Клинические проявления СД. Наиболее характерными симптомами явного СД являются жажда, полиурия, похудание, слабость.

СД I типа, как правило, проявляется остро, характерны быстрое прогрессирование симптомов и склонность к развитию кетоацидоза. Промедление с инсулинотерапией может привести к летальному исходу. Особенно тяжело протекает СД на фоне присоединившейся инфекции.

СД II типа характеризуется постепенным началом, медленным прогрессированием, умеренной выраженностью специфических симптомов заболевания (жажда, полиурия и др.). Нередки зуд кожи, фурункулез, парадонтоз, осложненный акушерский анамнез. По мере прогрессирования заболевания нарастет специфичность симптомов СД. Возможно улучшение и даже полная нормализация состояния под влиянием внешних факторов (диетические ограничения, физические нагрузки и др.).

При длительном течении СД I и II типа постепенно все органы и системы оказываются вовлеченными в патологический процесс. Характерно раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза, приводящего к ИМ, нарушениям мозгового кровообращения, энцефалопатии. Снижается сопротивляемость организма инфекциям. Часто развивается туберкулез, ИМП. При отсутствии правильного лечения СД у детей развивается патологический симптомокомплекс, включающий задержку физического и полового развития, гепатомегалию (синдром Мориака).

Развившиеся осложнения СД, главными из которых являются микроангиопатия и нейропатия, существенно влияют на клиническую картину заболева-

ния. Наибольшее значение имеет поражение сосудов глазного дна, почек, нижних конечностей.

Диабетическая ангиопатия характеризуется изменением калибра сосудов, извилистостью вен, наличием микроаневризм; при простой диабетической ретинопатии, помимо вышеописанных изменений, появляются точечные кровоизлияния, экссудаты, очаги дегенерации, которые резко ухудшают зрение. Проллиферирующая ретинопатия характеризуется новообразованием капилляров, разрастанием фиброзной ткани, кровоизлияниями в стекловидное тело, приводящими к прогрессирующей потере зрения с исходом в слепоту.

Диабетический интеркапиллярный гломерулосклероз – позднее осложнение СД, являющееся наиболее частой причиной смерти больных молодого возраста. В основе поражения почек лежит утолщение базальной мембраны капилляров клубочков, отложение гиалиноподобного вещества с постепенной облитерацией клубочков. Клинические симптомы появляются довольно поздно; даже умеренная протеинурия свидетельствует о далеко зашедшем патологическом процессе. Первая, пренефротическая стадия гломерулосклероза характеризуется только умеренной протеинурией стойкого или преходящего характера. Вторая, нефротическая стадия характеризуется развитием развернутого НС. Третья стадия, нефросклеротическая, характеризуется прогрессирующей почечной недостаточностью и снижением потребности в инсулине. При присоединении к диабетическому гломерулосклерозу ИМП почечная недостаточность может развиваться очень быстро.

Особая скоротечно протекающая форма пиелонефрита при СД характеризуется некротическим папиллитом, септическим течением, быстрым развитием уремии.

Гангрена нижних конечностей при СД – результат многих патологических процессов: атеросклероза, микроангиопатии, нейропатии. Диабетическая гангрена развивается по типу сухой или влажной.

Сухая гангрена может закончиться мумификацией, образованием демаркационной линии и самостоятельной секвестрацией пораженного участка. В этих случаях может применяться очень ограниченный объем оперативного вмешательства. В случае присоединения инфекции, развития влажной гангрены требуется, как правило, высокая ампутация.

Одним из вариантов трофических нарушений является так называемая «диабетическая стопа», характеризующаяся поражением одного или нескольких суставов стопы, развитием остеолита плюсневых костей (чаще IV и V), периартикулярной инфильтрации мягких тканей, образованием трофических язв стопы.

Патологические изменения в нервной системе характеризуются энцефалопатией и ухудшением памяти, невротизацией, плаксивостью, депрессией, нарушением сна.

Поражение периферических нервов (диабетическая нейропатия) может проявляться радикулопатией, мононейропатией, полинейропатией, вегетативной нейропатией. Наиболее частая форма – дистальная полинейропатия, которая проявляется болями, перестезиями, иногда судорогами, чувством

слабости, зябкости, тяжести в ногах. Объективно определяются расстройство чувствительности, снижение рефлексов, фибриллярные подергивания, атрофия мышц, трофические нарушения (истончение, сухость кожи, локальный гиперкератоз, атрофические пигментные пятна, трофические поражения ногтей). По мере прогрессирования заболевания происходит неуклонное снижение чувствительности, уменьшающее выраженность болевого синдрома, несмотря на нарастание объективной симптоматики, и объясняющее частоту безболевого форм ИМ, гангрены и артропатии при СД. Вегетативная нейропатия может быть причиной различных нарушений – импотенции, энтеропатии, дизурических расстройств, гипергидроза и др.

При лабораторном обследовании может выявляться гиперхолестеринемия, гипонатриемия, гипокалиемия. Протеинурия, гиперазотемия свидетельствуют о наличии диабетического гломерулосклероза, ХПН. Наличие ацетона в моче, повышение концентрации кетоновых тел в крови, снижение рН крови свидетельствуют о глубоких нарушениях метаболизма, угрожающих развитием диабетической комы и требующих неотложных мер.

Диагностика. Факторы риска для СД: ожирение, наследственность, однояйцевые близнецы (если один с СД, другого надо обследовать), женщины, рожавшие крупных детей (см. табл. 40 и рис. 14).

Лабораторная диагностика (нормальная концентрация глюкозы в крови менее 6,1 ммоль/л. Максимальная граница в течение дня – 8,9 ммоль/л).

Необходимый объем лабораторных исследований: глюкоза в крови натощак – двукратно (диагностически достоверно повышение уровня сахара более 130 мг% или 7,2 ммоль/л). Глюкоза в крови после еды (диагностически достоверно повышение уровня сахара более 200 мг% (или 11,2 ммоль/л). Тест на толерантность к глюкозе (ТТГл).

Показания к проведению ТТГл: уровень глюкозы в крови менее 130 мг% при наличии факторов риска СД, сопутствующих заболеваний.

Условия проведения теста: пациент не должен уменьшать количество потребляемой пищи в течение 3 дней до теста; пациент должен голодать в течение 10–16 часов непосредственно до проведения теста; тест необходимо проводить утром.

Определяется уровень сахара в образце крови, взятой натощак. После этого в течение 5 минут пациент должен выпить 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды. Через 2 часа определяется уровень сахара в крови во второй раз.

У здоровых людей сахар крови натощак (капиллярная кровь) меньше 5,55 ммоль/л, через 2 ч – меньше 7,8 ммоль/л. При нарушении толерантности к глюкозе гликемия натощак меньше 6,7 ммоль/л, через 2 ч – больше 11,1. При наличии СД гликемия натощак больше 6,7 ммоль/л, через 2 ч – больше 11,1 ммоль/л. Также определяется содержание глюкозы в суточной порции мочи. Исследуют гликемию натощак и через каждый час в течение 2 ч после однократной пероральной нагрузки глюкозой в дозе 1 г/кг массы тела.

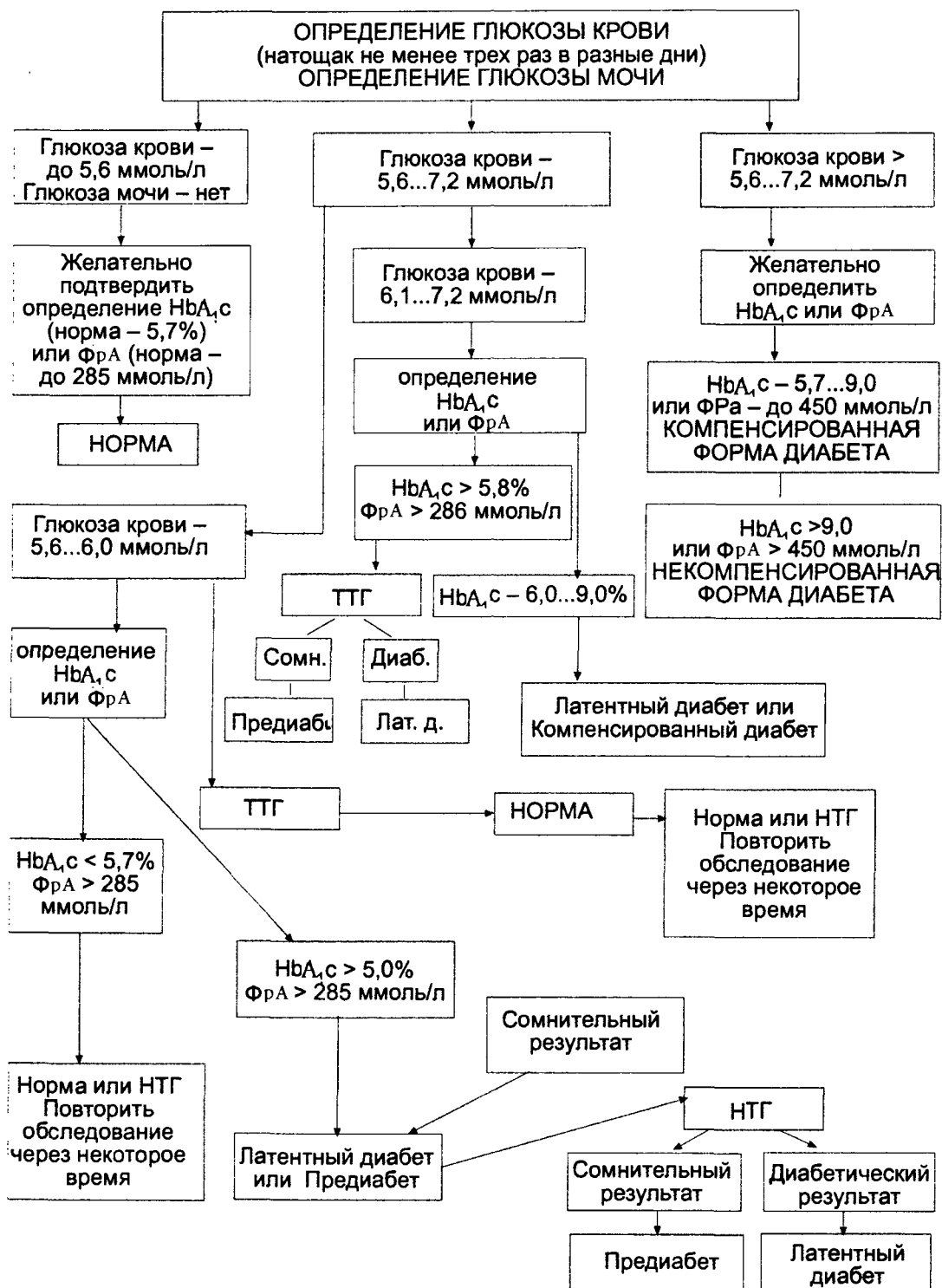


Рис. 14. Алгоритм первичной лабораторной диагностики на наличие сахарного диабета
 Гл. – глюкоза; HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин; ФрА – фруктозаамин; ТТГ – тест толерантности глюкозы; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

Дифференциальный диагноз.

1. Несахарный диабет (характерны жажда и полиурия, удельный вес мочи менее 1,005).
2. Почечная глюкозурия (связана со снижением порога для глюкозы, умеренная и непостоянная).
3. Глюкозурия беременных (глюкоза в моче при нормальном уровне в крови).
4. Диабет беременных (плацента вырабатывает много антиинсулярных гормонов).

Таблица 40. Сравнительная характеристика 1-го и 2-го типов диабета

Признаки	Инсулинзависимый СД (1-й тип)	Инсулиннезависимый СД (2-й тип)
Возраст начала заболевания	Обычно менее 30 лет	Средний возраст (обычно > 40 лет)
Распространенность болезни	0,2–0,4%	2–4% (до 6%)
Пол	Женщины=мужчинам	Отчетливо преобладают женщины
Фенотип	Худые (низкая масса тела)	У 85% ожирение
Выраженность симптомов	Ярко выражены жажда, полиурия, похудание, полиурия	Умеренно выражены или отсутствуют. У 40–50% асимптоматично.
Кетоацидоз (ДКА)	Склонность к развитию ДКА	Резистентны к ДКА (развивается редко)
Этиология: наследственность связь с HLA, аутоиммунные проявления	Роль вирусов. Редко семейный Да (Класс II; LR3, DR4, B8) Да	Очень часто семейный Нет Нет
Патология	Инсулиты; инфильтрация мононуклеарами; деструкция β -клеток	Гипертрофия β -клеток, При длительном течении атрофия
Патогенез	Деструкция β -клеток. Недостаточность инсулина абсолютная. Через год от начала болезни функционируют 1–0% β -клеток	β -клетки сохранены, резистентность к инсулину периферических тканей. Нарушение секреции инсулина в кровь. Относительный дефицит инсулина
Лечение	Обязательно инсулин 1–4 инъекции ежедневно (для сохранения здоровья и жизни)	Снижение массы тела, диета; пероральные препараты, в некоторых случаях инсулин для контроля гипергликемии
Осложнения диабета: нефропатия, ретинопатия, нейропатия, ИБС	Протекает тяжело. После 10 лет болезни обычно есть В более старшем возрасте (после 40 лет не чаще, чем у лиц без диабета)	Протекает легче. После 5 лет болезни обычно есть Часто
Сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями	Часто тиреозит Хасимото, болезнь Аддисона, В ₁₂ дефицитная анемия	Нехарактерно

8.5.1.1. ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ДИАБЕТА

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – клинко-биохимический синдром с высоким уровнем глюкозы в крови, глюкозурией, гиперкетонемией. ДКА – острое очень тяжелое состояние, из которого самостоятельно больной выйти не может, смерть наступает в течение 3–4 дней. Смертность от ДКА – 5–6%.

На фоне нарастания гипергликемии жажда и полиурия становятся мучительными, выраженный катаболизм белка и электролитные потери порождают резкую мышечную слабость; накопление недоокисленных продуктов обмена (ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот) вызывают ацидоз и явления интоксикации – анорексию, тошноту, рвоту, что в свою очередь усугубляет дегидратацию и электролитные потери. У части больных на этом фоне могут появиться боли в животе, симулирующие острые хирургические заболевания. Характерно наличие глубокого, шумного дыхания типа Куссмауля, запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. На фоне выраженной дегидратации развивается шоковый синдром с клеточной гипоксией и нарушением микроциркуляции. Результатом сложных нарушений метаболизма является расстройство функций жизненно важных органов – несостоятельность гемодинамики, развитие ОПН и др. Следует отметить, что полной потери сознания может не быть даже при очень тяжелом состоянии больного. Патологический процесс носит прогрессирующий характер, при отсутствии патогенетического лечения дезорганизация метаболизма достигает крайней степени и ведет к гибели больного.

Лабораторные данные: гипергликемия более 300 мг% (18 ммоль/л), глюкозурия, выраженная ацетурия +++++, ацидоз (легкий ацидоз – рН 7,3–7,2; выраженный ацидоз – 7,2–7,0; тяжелый ацидоз – 7,0 и менее, рН = 6,8 – несовместимо с жизнью). В периферической крови: гиперлейкоцитоз $(13-35) \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево; повышение креатинина (0,2–0,5).

Гиперосмолярная кома. Более тяжелое состояние, чем ДКА, встречается значительно реже – 0,001%. При гиперосмолярной диабетической коме нарушение деятельности ЦНС проявляется энцефалопатией, переходящей в кому. Нарушения функции ССС клинически проявляются тахикардией, снижением АД вплоть до развития коллапса, анурией. Часты тромбоэмболические осложнения. Особенности гиперосмолярной комы являются отсутствие кетоацидоза, умеренная выраженность электролитных расстройств при выраженной гликемии и связанной с этим дегидратации.

Лабораторные данные: гипергликемия (выше 50 ммоль/л), повышение гематокритного числа, лейкоцитоз менее выражен, рН крови в норме (7,35), креатинин повышенный (идет катаболизм белка); в моче ацетона нет или один +.

Гиперлактацидемическая кома, лактацидоз – вид расстройства метаболизма, возникающий при патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией (СН, дыхательная недостаточность, физические перегрузки и др.), активизирующей анаэробный путь превращения глюкозы, с образованием молочной кислоты. У больных диабетом лактацидоз развивается при лечении бигуанидами лиц, имеющих противопоказания к применению препаратов этой группы (гипоксия любого генеза, алкоголизм, инфекции и др.).

В клинической картине гиперлактацидемической комы имеют место явления ацидоза и интоксикации. Падение рН крови ниже 7,2 может сопровождаться гемодинамическими нарушениями из-за снижения чувствительности рецепторного аппарата миокарда и сосудов к вазопрессорному действию катехоламинов. При лабораторных исследованиях выявляется гипергликемия (часто умеренная), снижение рН крови, повышение концентрации молочной кислоты.

Гипогликемическое состояние и кома возникают при передозировке лекарственных средств (инсулина или сульфаниламидных препаратов) и(или) нарушении режима питания. Предрасполагает к развитию гипогликемии почечная и печеночная недостаточность, мышечная работа, употребление алкоголя. Гипокалиемия, как правило, развивается внезапно. Больной ощущает беспокойство, чувство голода, тремор, потливость, головную боль, слабость. Если помощь своевременно не оказана, то состояние прогрессивно ухудшается, нередко возникают возбуждение, неадекватность поведения, судороги, потеря сознания. АД повышено, отмечается тахикардия, профузный пот.

Лечение диабета. Задачи лечения: 1. Достигнуть адекватного контроля СД (уровень глюкозы в крови натощак – менее 6,5 ммоль/л, после еды – менее 7–8 ммоль/л). 2. Нормализация липидного спектра крови (для профилактики хронических осложнений). 3. Лечение осложнений. 4. При лечении больных детского возраста обеспечить их нормальный рост и развитие.

Диета является составной частью всех видов лечения СД, в том числе в сочетании с пероральными сахаропонижающими препаратами и инсулинотерапией. В отдельных случаях у больных СД II типа диета может быть использована как самостоятельный метод лечения. Это касается лиц старшего возраста с избыточной массой тела, удовлетворительным общим состоянием, умеренной гипергликемией, отсутствием кетоза.

При ИНСД назначается диета, направленная на нормализацию массы тела больного. Поскольку большинство больных СД II типа имеют ожирение, диета, как правило, должна быть низкоэнергетической. Наряду с низкоэнергетической диетой могут применяться разгрузочные дни (молочные, кефирные, творожные и др.). Это основное отличие от диеты, рекомендуемой для СД I типа.

Диета должна содержать достаточное количество овощей, фруктов, зелени – основных источников витаминов и микроэлементов. Соотношение основных ингредиентов в пищевом рационе больного СД не отличается от такового у здорового человека – 60% общей энергетической ценности должно покрываться за счет углеводов, 24% – за счет жиров (преимущественно растительных), 16% – за счет белков. При выраженном ожирении ограничение энергетической ценности достигается исключением высокоэнергетических продуктов, содержащих углеводы – каши, картофеля. Суточная энергетическая ценность пищи определяется индивидуально для каждого больного в зависимости от идеальной массы тела (рост в см – 100) и выполняемой физической нагрузки. Показатель адекватности диеты для больного СД II типа в сочетании с ожирением – похудание.

При I типе СД назначается инсулинотерапия в сочетании с физиологической диетой и режимом питания, обеспечивающим прием углеводов каждые 3–3½ ч. Общая энергетическая ценность пищевого рациона должна полностью покрывать энергетические траты организма.

Необходимость исключения легко усвояемых углеводов (сахара и сахаристых веществ), ограничение потребления продуктов, содержащих значительное количество холестерина (жирные сорта мяса, сало, яичный желток и др.), приемлемы для всех больных СД.

Лечение ИНСД (СД II типа). Основные медикаментозные средства: препараты сульфонилмочевины и бигуаниды.

Механизм действия препаратов *сульфонилмочевины* – стимуляция синтеза эндогенного инсулина β -клетками, снижение тканевой инсулинорезистентности. Препараты II генерации: глибенкламид (даонил, эуглюкон), гликлазид (диабетон, диамикрон, предиан), глипизид (минидиаб) и гликвидон (глюренорм, биглинол). Достоинством последних является то, что препараты выводятся не почками, а ЖКТ, что позволяет использовать их при сопутствующих поражениях почек. Производные гликлазида обладают эффектом антиагрегантов, что весьма актуально для больных ИНСД с повышенным риском сосудистых поражений.

Новая лекарственная форма глипизиды – глюкотрол XL. Препарат дает пролонгированный эффект, действуя в течение 24 ч. Сульфонамид III поколения – амарил. Микронизированные формы сульфонамидов: манинил 3,5; манинил 1,75; манинил. Благодаря нанесению мелкопористой микронизированной пленки на действующую субстанцию препарата, манинил значительно быстрее растворяется, эффективнее всасывается и доставляется к тканям организма. В результате он оказывает свое действие значительно быстрее – максимально между 1,5–2,5 ч после приема, т.е. к моменту максимального повышения уровня сахара крови после еды, при условии его приема за 30 мин. до еды. Вместе с тем повышение концентрации препарата в крови идет плавно, что, естественно, не способствует резкому выбросу инсулина на фоне приема микронизированных форм манинилы, а, следовательно, снимает риск развития гипогликемических состояний. Малая доза не означает меньшую эффективность, напротив, при переводе на микронизированные формы манинилы удается снизить общую суточную дозу препарата на 30–40%.

Механизм действия *бигуанидов*: уменьшают содержание глюкозы в крови вследствие снижения тканевой инсулинорезистентности и уменьшения всасывания углеводов в кишечнике, улучшают показатели липидного обмена. Обычно используются буформин (адебит, глибутид, силубин) и метформин (глюкофаж, диформин).

Чаше других применяют метформин (сиофор), который снижает содержание сахара в крови благодаря ускорению транспорта глюкозы в клетку и торможению образования глюкозы в печени. Эта группа препаратов не вызывает гипогликемии. Наиболее употребляемая доза сиофора – по 500 (850) мг 2 раза в день.

Новые классы противодиабетических таблетированных препаратов: ингибиторы α -глюкозидазы щеточной каемки кишечного эпителия (акарбоза) и производные бензойной кислоты (репаглипид). Акарбоза замедляет расщепление полисахаридов в тонкой кишке и, таким образом, уменьшает постпрандиальную гипергликемию. Репаглипид – препарат короткого действия, весьма эффективно предотвращает повышение содержания глюкозы в крови после приема пищи.

Показания к инсулинотерапии при ИНСД: снижение продукции эндогенного инсулина β -клетками в результате длительных метаболических нарушений или отложения амилина в островках Лангерганса. Рекомендуется следующий алгоритм решения вопроса о назначении инсулина. При

отсутствии эффекта от различных комбинаций таблетированных противодиабетических препаратов дополнительно к ним назначают инсулин (лучше простой в 4–5 инъекциях) в начальной дозе 12–16 ЕД/сут с постепенным увеличением дозы до достижения удовлетворительной компенсации. Курс инсулинотерапии продолжается 3–4 нед, после чего производится попытка его отмены с постепенным уменьшением дозы. Использование комбинированной терапии позволяет достичь компенсации при минимально необходимой дозе экзогенного инсулина, что важно для профилактики ожирения и сосудистых осложнений.

Инсулинотерапия – наиболее сложный вид лечения больных СД. Абсолютными показаниями к инсулинотерапии являются диабетический кетоацидоз и диабетическая кома, ИЗСД (1 тип), ИНСД с присоединившейся абсолютной инсулиновой недостаточностью («инсулинопотребный» ИНСД), тяжелая травма, инфекция, хирургическое вмешательство у больного СД.

При назначении инсулина необходимо строго определить режим питания больного (см. выше). Рекомендованный режим питания должен быть максимально адаптирован к условиям трудовой деятельности больного и стереотипу питания в семье. Необходимо обучить пациента методике инсулинотерапии и контролю за эффективностью лечения.

Доза инсулина подбирается индивидуально под контролем гликемии, определяемой в разное время суток, и глюкозурии. Впервые выявленный СД является показанием к госпитализации. Подбор дозы инсулина должен осуществляться в условиях стационара. По длительности действия инсулины делятся на препараты короткого, средней продолжительности и длительного действия. Инсулины различаются также по степени очистки.

Основные сведения об используемых инсулинах. Инсулины короткого действия (так называемый простой инсулин) представляют собой водный раствор инсулина с добавлением консервантов и стабилизаторов и действуют в течение 6–8 ч.

Пролонгирование (инсулины среднего и продолжительного действия) эффекта препаратов инсулина достигается добавлением сорбентов, которые связывают молекулы инсулина и обеспечивают их постепенное поступление в кровь. В качестве сорбентов-пролонгаторов в настоящее время используют аминоксинурид, нейтральный протамин Хагедорна (изофан-инсулин, инсулин НПХ), цинк-суспензия аморфная (ЦС-А), цинк-суспензия кристаллическая (ЦС-К) и смесь 30% аморфной 70% кристаллической цинк-суспензии (30/70 ЦС-А/ЦС-К).

В последние годы появилось значительное количество так называемых инсулинов-микстов, которые представляют собой смесь определенного количества инсулина короткого и пролонгированного (чаще всего инсулина НПХ) действия. Соотношение простого и пролонгированного инсулина обозначено на флаконе в виде дроби. Например: 30/70 – препарат инсулина, в 100 ЕД которого содержится 30 ЕД простого инсулина и 70 ЕД пролонгированного. Миксты являются препаратами выбора для лечения инсулинопотребного СД 2-го типа.

Режимы введения инсулина: однократное введение при использовании препаратов длительного действия, двукратное – при лечении инсулином промежуточного действия. В определенных ситуациях (кетацидоз, срочное оперативное вмешательство и др.) используется инсулин короткого действия. Часто назначаются комбинации инсулинов с различной продолжительностью действия. В соответствии с началом и максимумом действия применяемых инсулинов распределяются приемы пищи в течение суток.

Наиболее эффективен метод базис-болюсной инсулинотерапии, при котором больной получает одну или две инъекции пролонгированного инсулина (так называемая «базальная доза»), на фоне чего перед каждым приемом пищи вводится 4–8 ЕД инсулина короткого действия, для чего применяются шприцы-ручки типа «Новопен-1», «Пливапен 2 и 1» для инъекций человеческого инсулина короткого действия (хоморал). Шприц-ручка «Новопен 2» применяется для инъекций инсулина пролонгированного действия (хомофан, протафан). Очень тонкие иглы делают инъекции почти безболезненными. Метод является наиболее физиологичным, имитирующим функцию инсулярного аппарата.

Идеальная компенсация сахарного диабета инсулином сопряжена с опасностью развития гипогликемических состояний. Поэтому при лабильной форме заболевания, выраженном церебральном атеросклерозе, злоупотреблении алкоголем, наличии отклонений в психической сфере строгая компенсация диабета не показана.

Методология подбора адекватной суточной дозы препарата. Этот процесс складывается из двух этапов: выбора минимальной начальной дозы и последующей ее корректировки. При подборе дозы используются препараты инсулина только короткого действия. Существует несколько эмпирических способов выбора минимальной суточной дозы.

1. От суточной глюкозурии вычитают 5% сахарной ценности пищи и результат делят на 5. Полученную таким образом суточную дозу инсулина в единицах обычно распределяют на 4 введения: перед завтраком, обедом, ужином и на ночь в соотношении приблизительно 3:3:2:1 – 3:2:2:1.

2. Начинают введение инсулина с заведомо безопасной при выраженной декомпенсации суточной дозы в 20 ЕД, распределяя ее на 2 (12 ЕД + 8 ЕД) или 4 (6 ЕД + 6 ЕД + 4 ЕД + 4 ЕД) перед приемами пищи с равными интервалами.

Как правило, начальная доза инсулина не обеспечивает компенсации, поэтому в последующем производят ее корректировку путем постепенного ежесуточного ее увеличения на 4–6 ЕД, ориентируясь на показатели гипергликемии и глюкозурии в различные периоды суток. В значительной степени успех подбора дозы зависит от соблюдения диетического режима питания и частоты определения показателей углеводного метаболизма.

Подбор суточной дозы инсулина считается завершенным по достижении хорошей компенсации обменных процессов. С этого момента производится

перевод на постоянную инсулинотерапию с использованием препаратов инсулина пролонгированного действия.

Лечение осложнений сахарного диабета. Эффективные средства патогенетической терапии сосудистых осложнений СД отсутствуют, это делает необходимой наиболее полную компенсацию метаболизма.

При наличии проявлений ангиопатии используют препараты различных групп – ангиопротекторы, анаболические стероиды, лекарства, улучшающие реологические свойства крови, антиоксиданты, ингибиторы альдоредуктазы, гиполипидемические средства и др. При пролиферирующей ретинопатии используется лазерная фотокоагуляция. При диабетической нефропатии необходимо устранение ИМП и АГ.

Диабетическая гангрена требует госпитального лечения. При сухой гангрене не показаны местные манипуляции, полезна гипербарическая оксигенация. Пораженный участок должен быть открыт для доступа воздуха. При воспалительной инфильтрации на ограниченном участке применяют рентгенотерапию. При нейропатии терапия дополняется анальгетиками, седативными препаратами, витаминами. При энтеропатии используются холиномиметики, ингибиторы холинэстеразы.

Лечение диабетической комы. Диабетический кетоацидоз – состояние, требующее срочной госпитализации и неотложных лечебных мероприятий, направленных на борьбу с гипергликемией, обезвоживанием, электролитными нарушениями, ацидозом.

В стационаре до начала лечения проводят срочные исследования для подтверждения диагноза: анализ крови (характерны лейкоцитоз, высокие показатели гемоглобина, гипергликемия, гиперозотемиа), анализ мочи общий, на сахар, ацетон. Терапия осуществляется под контролем этих показателей; необходим контроль ЭКГ, ионограммы, рН, осмолярности и газов крови.

При неукротимой рвоте целесообразно промывание желудка раствором соды; для контроля диуреза может потребоваться катетеризация мочевого пузыря.

Инсулинотерапия проводится простым инсулином, который вводится в/в капельно на изотоническом растворе хлорида натрия со скоростью 12–16 ЕД/ч. Скорость введения инсулина в дальнейшем регулируется в соответствии с динамикой гликемии; при снижении уровня ее до 12–13 ммоль/л введение инсулина продолжается в 5% растворе глюкозы со скоростью 4–8 ЕД/ч. Не следует прекращать введение инсулина до полной нормализации состояния и стабилизации гемодинамики. На этом этапе можно перейти на дробное п/к введение инсулина в малых дозах (8–12 ЕД каждые 6 ч) на фоне приема легкоусвояемых углеводов. После устранения ацетонурии назначается инсулин пролонгированного действия.

Регидратационная терапия должна начинаться немедленно при установлении диагноза. В первый час больной должен получить 1 л жидкости (раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия). В дальнейшем скорость введения растворов зависит от состояния больного, уровня АД, диуреза. При длительно

сохраняющейся гиповолемии используются онкотически активные препараты – плазма, реополиглюкин и др. Общее количество вводимой жидкости обычно составляет 3,5–6 л/сут. При лечении пациентов с поражением ССС следует опасаться отека легких.

При уровне калия в сыворотке ниже 4 ммоль/л уже на первом этапе лечения вводится 1% раствор хлорида калия (на изотоническом растворе хлорида натрия). Снижение гликемии сопровождается возмещением дефицита внутриклеточной жидкости и калия. В связи с этим по мере снижения гликемии на каждые 500 мл раствора следует добавлять 5–10 мл 10% раствора хлорида калия.

На фоне проводимой комплексной терапии имеющийся ацидоз устраняется без дополнительного введения гидрокарбоната натрия. Использование щелочных растворов показано лишь при рН меньше 7.

При угрозе развития отека головного мозга показано использование ГКС. По показаниям используются вазотоники, СГ, антибиотики.

При установлении диагноза гиперосмолярной диабетической комы следует немедленно приступить к восполнению водных и электролитных потерь. Скорость регидратации контролируется уровнем АД, ЦВД, диурезом. Желателен контроль за осмолярностью крови; при очень высокой гиперосмии допустимо введение гипотонических растворов хлорида натрия (0,45%). Однако следует иметь в виду, что быстрое снижение осмолярности крови при сохраняющейся гиперосмии в спинномозговой жидкости может осложниться отеком головного мозга. Инсулинотерапия должна проводиться более осторожно, чем при кетоацидозе из-за опасности резких перепадов осмотического давления крови. Первоначальная доза инсулина – 8–12 ЕД/ч. Для профилактики тромбоэмболических осложнений показано применение антикоагулянтов. Для борьбы с инфекцией назначают антибиотики широкого спектра действия. В период лечения проводятся мероприятия по устранению причин, вызвавших кому.

При лактацидозе для борьбы с ацидозом и улучшения условий периферического кровообращения используют гидрокарбонат натрия под контролем КОС. В тяжелых случаях показано использование трис-буфера, быстрее проникающего в клетки. Введение инсулина целесообразно начать на 5% растворе глюкозы в/в капельно; гипергликемия обычно легко устраняется. Для улучшения капиллярного кровотока применяют низкомолекулярные декстраны. Широко используется оксигенотерапия.

Начальные симптомы гипогликемии обычно легко устраняются своевременным приемом углеводов. При развитии комы необходимо струйное в/в введение 40% раствора глюкозы (20–100 мл) до выхода больного из комы, после чего больной должен принять углеводы (хлеб, картофель, каша). В тяжелых случаях восстановления сознания не происходит из-за развития гипоксии и отека головного мозга. При этом показано введение диуретиков, ГКС.

8.5.1.2. ВТОРИЧНЫЙ СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Встречается при патологии эндокринной системы:

1. Болезнь или симптом Иценко-Кушинга (болезнь хронического избытка кортизона).
2. Акромегалия (избыток гормона роста).
3. Феохромоцитома (опухоль, которая продуцирует в избытке катехоламины).
4. Синдром Кона (первичный гиперальдостеронизм). Под влиянием альдостерона уменьшается уровень калия, а он необходим для утилизации глюкозы.
5. Глюкогонома (опухоль из L-клеток островков Лангерганса: больные истощены, с язвами на конечностях).
6. Вторичный панкреатический диабет: после удаления поджелудочной железы, при раке поджелудочной железы (тела и хвоста).
7. Болезнь накопления железа – гемахроматоз (в норме уровень железа в крови регулируется механизмом обратной связи. При гемахроматозе железа всасывается больше, чем нужно, и оно поступает в печень, поджелудочную железу, кожу: темная кожа серого цвета, увеличенная печень, СД).
8. СД, связанный с недостаточностью питания (E12).

8.5.2. ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ

Гиперинсулинизм – эндогенная гиперпродукция инсулина и повышение его содержания в крови. Этим термином объединены различные синдромы, протекающие с гипогликемическим симптомокомплексом.

Этиология. Целесообразно различать две формы гиперинсулинизма – органический и функциональный. Органический гиперинсулинизм вызывается инсулинпродуцирующими опухолями островков ПЖ. Функциональный гиперинсулинизм возникает под действием различных алиментарных раздражителей и сопровождается развитием гипогликемии через определенное время после приема пищи. При этом следует иметь в виду, что гипогликемия может наблюдаться при патологических состояниях, нередко характеризующихся повышенной чувствительностью тканей к инсулину или недостаточностью контринсулярных гормонов. Гипогликемия осложняет течение некоторых эндокринных заболеваний (пангипопитуитаризм, аддисонова болезнь, гипотиреоз, тиреотоксикоз и др.), а также ряда соматических болезней (цирроз печени, ХГ, жировая дистрофия печени, ХПН).

Патогенез. Основным патогенетическим звеном в развитии заболевания является повышенная секреция инсулина, вызывающая возникновение гипогликемических приступов. Симптомы гипогликемии обусловлены нарушением энергетического гомеостаза. Наиболее чувствительны к снижению концентрации глюкозы в крови центральная и вегетативная нервная система. Нарушение энергетических процессов с развитием клинических симптомов вследствие недостаточного поступления глюкозы обычно наступает при падении ее концентрации в крови ниже 2,5 ммоль/л.

Клинические проявления. Глубокая гипогликемия обуславливает развитие патологических реакций ЦНС, вегетативной нервной и эндокринной сис-

тем, которые находят реализацию в многогранных нарушениях функций систем и органов. Преобладающую роль играют нервно-психические расстройства и коматозные состояния. К энергетическому голоданию наиболее чувствительны филогенетически молодые отделы головного мозга и, следовательно, прежде всего, наступает нарушение высших корковых функций. Уже при снижении концентрации глюкозы в крови до нижней границы нормы могут появляться нарушения интеллектуальной и поведенческой сферы: снижение способности к концентрации внимания и ухудшение памяти, раздражительность и психическое беспокойство, сонливость и апатия, головная боль и головокружение. Появление тех или иных симптомов и их выраженность в определенной степени зависят от характерологических особенностей человека, конституциональной организации ЦНС.

На ранней стадии гипогликемического синдрома могут иметь место и другие симптомы, связанные с нарушением вегетативной нервной системы: чувство голода, пустоты в желудке, снижение остроты зрения, озноб, ощущение внутренней дрожи. Появляются психопатологические реакции и неврологические нарушения: оглушенность и дезориентация напоминают алкогольное опьянение, отмечается тремор рук, парестезия губ, диплопия, анизокория, усиленное потоотделение, гиперемия или бледность кожи, повышение сухожильных рефлексов, мышечное подергивание.

При дальнейшем углублении гипогликемии наступает потеря сознания, развиваются судороги (тонические и клонические, тризм), наступает угнетение сухожильных рефлексов, появляются симптомы орального автоматизма, может развиваться кома с поверхностным дыханием, гипотермией, мышечной атонией, отсутствием реакции зрачков на свет.

Длительность приступов различна. Она варьирует от нескольких минут до многих часов. Больные могут самостоятельно «выйти» из приступа гипогликемии благодаря подключению компенсаторных эндогенных контринсулярных механизмов, основным из которых является повышение продукции катехоламинов, приводящих к усилению гликогенолиза в печени и мышцах и, в свою очередь, к компенсаторной гипергликемии. Нередко больные сами чувствуют приближение приступа и принимают сахар или другую богатую углеводами пищу.

Из-за необходимости частого приема больших количеств углеводистой пищи больные быстро полнеют и нередко страдают ожирением. Повторные приступы гипогликемии и большая длительность заболевания могут привести к тяжелым нервно-психическим расстройствам. Такие больные до установления диагноза инсулиномы нередко лечатся у психиатров.

Диагностика. Наступление гипогликемии подтверждается определением низкой концентрации глюкозы в крови. Снижение ее наиболее отчетливо проявляется утром натощак или по время приступа. При повторных измерениях нередко удается зафиксировать падение концентрации глюкозы ниже 2,5 ммоль/л.

Важную роль играют функциональные пробы. Проба с голоданием относится к тестам, используемым для дифференциальной диагностики между органическим и функциональным гиперинсулинизмом. Развитие гипогликемического состояния со снижением содержания глюкозы менее 1,65 ммоль/л обычно указывает на наличие инсулиномы. Во время проведения пробы больному разрешается пить воду или чай без сахара. Продолжительность голодания нередко ограничивается 18–24 ч.

Исследование секреции проинсулина, в сочетании с определением уровней иммунореактивного инсулина, С-пептида и глюкозы в крови, является полезным при проведении дифференциальной диагностики органического гиперинсулинизма с гипогликемиями, связанными с приемом сахароснижающих препаратов.

Из дооперационных методов диагностики основными являются четыре: селективная ангиография и чрескожная чреспеченочная катетеризация воротной вены печени с забором проб, а также УЗИ и КТ.

КТ позволяет выявить опухоль в ПЖ лишь тогда, когда она достигает большой величины. Инсулиномы же обычно имеют небольшие размеры (меньше 2–3 см).

Лечение. После операции, устраняющей гиперинсулинизм, отмечается транзиторная гипергликемия, нередко требующая медикаментозной коррекции. Она сохраняется первые 2 нед. Нормализация показателей дневных колебаний сахара происходит на 3-й неделе после операции.

Наиболее частыми осложнениями в раннем послеоперационном периоде бывают острый панкреатит и панкреатические свищи (панкреатит – практически у всех больных, свищи – почти у половины оперированных). Существующие меры профилактики этих осложнений недостаточно эффективны, а лечение их нередко бывает трудным и длительным.

8.6. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

8.6.1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ. ГИПОГОНАДИЗМ

Гипогонадизм – патологическое состояние, характеризующееся снижением выработки эстрогенов. По патогенетическому принципу принято выделять первичный и вторичный гипогонадизм.

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм – заболевание, обусловленное снижением выработки эстрогенов вследствие патологического процесса в самих яичниках.

Этиология и патогенез. Повреждающие факторы, приводящие к нарушению функции яичников, могут быть различными – инфекции, интоксикации, радиационные повреждения, хирургические вмешательства, аутоиммунные нарушения. Иногда имеет место врожденная гипоплазия или аплазия яичников. Отдельную форму представляет

гипогонадизм, являющийся следствием хромосомных нарушений половой дифференцировки.

Дефицит эстрогенов в женском организме сопровождается нарушением менструального цикла, бесплодием, развитием атрофических изменений в половых органах, метаболическими нарушениями.

Клинические проявления. Симптоматика в основном зависит от возраста, в котором произошло повреждение половых желез, а также от распространенности патологического процесса. При повреждении яичников в раннем детском возрасте вторичные половые признаки не развиваются, формируются евнуховидные пропорции тела – высокий рост, узкий таз, длинные конечности, широкая грудная клетка. Молочные железы не развиты, соски светлые, волосяной покров в подмышечных впадинах и на лобке скудный или отсутствует. Кожа тонкая, атрофичная.

При развитии первичной недостаточности яичников у взрослой женщины клиническая симптоматика менее определенная и всецело зависит от степени повреждения половых желез. При полном их выключении наступает аменорея, бесплодие, умеренная атрофия молочных желез, матки, эндометрия, слизистой оболочки влагалища. Нередко развивается атрофический кольпит. Характерно появление нейровегетативных нарушений – головных болей, головокружений, сердцебиений, приливов и т.д. У части больных появляются психоневротические расстройства – бессонница, снижение настроения, чувство страха, раздражительность. При отсутствии заместительной терапии в более отдаленные сроки имеют место метаболические нарушения – ожирение, остеопороз и др. с соответствующими клиническими проявлениями.

При менее глубоком поражении яичников у взрослых женщин заболевание проявляется нарушением менструального цикла по типу олигоменореи, бесплодием. Другие симптомы, характерные для гипогонадизма, могут отсутствовать.

Диагностика. Гормональное обследование выявляет низкую концентрацию эстрогенов при высоких значениях уровня гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ). Гипоэстрогению можно также диагностировать с помощью тестов, основанных на изучении цитологической картины влагалищного эпителия, отражающей процессы его созревания под влиянием половых гормонов. Для диагностики используется ряд индексов. Индекс созревания (ИС) – отражает процентное соотношение парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток. Преобладание в мазке поверхностных клеток свидетельствует о высокой эстрогенной насыщенности (например – ИС-0/0/100); при резкой атрофии, характерной для низкой эстрогенной стимуляции, отмечается преобладание в мазке парабазальных клеток (ИС-100/0/0). Кариопикнотический индекс – процентное соотношение поверхностных клеток с ядрами различного диаметра. Чем сильнее эстрогенная стимуляция, тем больше клеток, достигших зрелости (с кариопикнотическими ядрами). Для гипоэстрогении характерны низкие значения этого индекса. Определенное значение имеет тест

базальной (ректальной) температуры. Монофазная температурная кривая указывает на отсутствие овуляции.

Для уточнения глубины и характера поражения используется ряд функциональных проб – проба с прогестероном (возникновение маточного кровотечения после введения 30 мг прогестерона в течение 3 дней свидетельствует об отсутствии выраженной гипоестрогении); проба с эстрогенами (в/м введение 3 мг эстрадиола в течение 3 дней сопровождается маточным кровотечением при отсутствии резкой атрофии эндометрия), проба с хорионическим гонадотропином и др. Результаты этих тестов используются для выбора оптимальной тактики гормональной терапии.

Большое значение имеет УЗИ – при первичном гипогонадизме нередко выявляется уменьшение матки и яичников.

Лечение. Проводится заместительная терапия половыми гормонами. При первичной аменорее подбирают дозы эстрогенов и прогестинов для обеспечения менструального кровотечения. Обычно на фоне терапии происходят процессы феминизации. В дальнейшем могут использоваться комбинированные эстроген-гестагенные препараты (регивидон, овидон и др.). Дозу подбирают индивидуально под контролем результатов кольпоцитологических исследований. Лечение проводится до возраста естественной менопаузы. При правильно проводимой заместительной терапии прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный. Репродуктивная функция, как правило, не восстанавливается.

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм – заболевание, характеризующееся снижением выработки эстрогенов вследствие дефицита гонадотропных гормонов (ГГ) гипофиза.

Этиология. Снижение выработки ГГ связано с поражением диэнцефало-гипофизарной системы – опухолью, нейроинфекцией, циркуляторными расстройствами. Большое значение имеет генетический фактор. Иногда выработка ГГ нарушается на фоне других эндокринных и неэндокринных заболеваний – хорошо известны варианты нарушений в половой сфере при гипотиреозе, гиперкортицизме, нервной анорексии и др. Ряд клинических вариантов нарушений функции половых желез (аменорея-галакторея, ановуляторные циклы, бесплодие и др.) является результатом гиперпролактинемии.

Патогенез заболевания связан с дефицитом эстрогенов. Довольно часто имеет место снижение или выпадение других тропных функций аденогипофиза.

Клинические проявления. Симптоматика зависит от возраста, в котором развился патологический процесс, и глубины поражения энцефало-гипофизарной системы.

При развитии заболевания в раннем детстве половое развитие задерживается. При вторичной недостаточности яичников, наступившей после полового созревания, заболевание может проявляться аменореей или нарушением менструального цикла по типу олиго-опсоменореи, ановуляторных циклов. Клинические симптомы при этом зависят от распространенности поражения диэнцефало-гипофизарной системы. При изолированном повреждении цент-

ров циклической регуляции выделения гонадотропинов (передний гипоталамус) менструальный цикл может быть сохранен, но нарушены процессы овуляции. В этих случаях основной жалобой больных является бесплодие. При поражении центров медио-базального гипоталамуса снижается уровень тонического выделения гонадотропинов, что сопровождается снижением секреции эстрогенов, развитием аменореи и атрофии половых органов. Нередко с понижением выработки ГГ нарушается секреция и других тропных гормонов гипофиза, в результате чего развиваются гипертиреоз, гипокортицизм. Часть клинических симптомов обусловлена первичным патологическим процессом в диэнцефалогипофизарной системе. При наличии опухоли могут присутствовать клинические признаки внутричерепной гипертензии, нарушения зрения и др.

Диагностика. Важную роль играют гормональные исследования. Характерно снижение концентрации ФСГ, ЛГ, эстрогенов. Используется также ряд функциональных тестов, позволяющих судить о выраженности гипоестрогемии (см. раздел «Первичный гипогонадизм»). Важное диагностическое и прогностическое значение имеет проба с хорионическим гонадотропином. Появление маточного кровотечения после введения 1500 ЕД препарата в течение 3 дней указывает на достаточную реактивность яичников к стимулирующему воздействию ЛГ. Проба с ФСГ и ЛГ проводится при наличии аменореи и атрофического типа влагалищных мазков. Появление менструальноподобного кровотечения после введения ФСГ в дозе 500–1000 ЕД через день 3–5 раз и ЛГ по 1000 ЕД в течение 3 дней свидетельствует о хорошей реактивности яичников и возможности восстановления репродуктивной функции.

Для исключения гиперпролактинемии как причины имеющихся нарушений необходимо определение концентрации пролактина.

Необходимо целенаправленное обследование для оценки функционального состояния других эндокринных желез. С помощью методов лучевой диагностики (КТ, МРТ) уточняется поражение диэнцефало-гипофизарной системы.

Лечение. Тактика гормональной терапии зависит от цели лечения – восстановление репродуктивной способности или восполнение эстрогенной недостаточности.

При глубоком гипогонадизме (атрофический тип влагалищных мазков, отрицательные пробы с прогестероном, ФСГ, ЛГ) показана заместительная терапия половыми гормонами. С помощью последовательного введения эстрогенов и прогестинов воспроизводится менструальный цикл. Доза эстрогенов должна быть достаточной для пролиферативных изменений эндометрия, а доза прогестинов – для обеспечения секреторных преобразований. Подбор адекватной дозы гормонов осуществляется под контролем результатов кольпоцитологических исследований. После отмены препаратов наступает менструальноподобное кровотечение. Так же, как при первичной недостаточности яичников, после достижения достаточной феминизации возможно при-

менение эстроген-гестагенных препаратов (ригевидон, овидон, бисепурин и др.).

При менее глубоких изменениях в яичниках показана стимулирующая терапия, позволяющая не только нормализовать гормональный фон, но и восстановить репродуктивную функцию. Показателем к применению гонадотропинов является положительная проба с ФСГ и ЛГ, отсутствие глубокой атрофии по результатам кольпоцитологического исследования. Применяются последовательно препараты гонадотропинов с ФСГ-активностью (менопаузальный гонадотропин – «пергонал») и ЛГ-активностью (хорионический гонадотропин). Подбор доз препаратов осуществляется под контролем результатов тестов функциональной диагностики (кольпоцитологические исследования, тест базальной температуры и др.).

Одна из возможных схем лечения: в течение 10 дней вводится по 500 ЕД/м, затем с 12-го дня – 3 инъекции хорионического гонадотропина по 1500 ЕД через день.

Для индукции овуляции (при отсутствии выраженных симптомов эстрогенной недостаточности и нормальном менструальном цикле) применяется цитрат кломифена по 50–75 мг/сут в течение 5 дней ежедневно с 10-го дня менструального цикла.

Перспективным методом стимуляции овуляции является использование люлиберина (рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона). Обычно вводят 50–100 мг в/м или в/в в течение 10–14 дней.

При выявлении гиперпролактинемии используются ингибиторы его секреции – бромокриптин (2,5–3,75 мг – по $\frac{1}{2}$ табл. 2–3 раза в день), парлодел (5–7,5 мг/сут).

Прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный. У части больных удается восстановить репродуктивную функцию.

8.6.2. ЗАБОЛЕВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ. ГИПОГОНАДИЗМ

Гипогонадизм – патологическое состояние, обусловленное снижением в организме уровня андрогенов. По патогенетическому принципу выделяют первичный гипогонадизм, связанный с поражением железистой ткани семенников, и вторичный, обусловленный патологическими изменениями в диэнцефало-гипофизарной системе.

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм – заболевание, обусловленное снижением выработки андрогенов вследствие патологического процесса в семенниках.

Этиология и патогенез. Причины поражения железистой ткани семенников различны. Возможна их врожденная аплазия или гипоплазия как следствие патологического течения беременности (инфекции, интоксикации, неполноценное питание матери и др.). Возможно повреждение яичек в детском и юношеском возрасте, вызванное инфекцией (корь,

паротит, краснуха), интоксикацией (в том числе алкогольной), травмой, лучевыми воздействиями. Основу патогенеза составляет сниженная выработка андрогенов, что сопровождается нарушением полового развития в пубертатном периоде, задержкой дифференцировки скелета, метаболическими нарушениями, снижением либидо и потенции, бесплодием.

Клинические проявления зависят от возраста, в котором произошло повреждение яичек. При развитии патологического процесса в раннем детстве наблюдается резкое недоразвитие половых органов и отсутствие в дальнейшем вторичных половых признаков. Формируются евнуховидные пропорции тела – высокий рост, непропорционально длинные конечности, избыточное отложение жира в области бедер, таза, живота. Мускулатура развита слабо, голос остается высоким, растительность на лице, в подмышечных впадинах и на лобке скудная, кожа бледная, тонкая, нередко имеет место гинекомастия.

При гипогонадизме, развившемся в постпубертатном периоде, бывают евнуховидные пропорции тела, отмечается снижение либидо, потенции, бесплодие.

Диагностика. Большое значение имеют гормональные исследования. Уровень тестостерона снижен, повышена концентрация гонадотропных гормонов. Определенное значение имеет определение экскреции 17-КС. Желательно определение концентрации пролактина. В отдельных случаях показана биопсия яичек.

УЗИ органов малого таза позволяет судить о местоположении яичек при их дистопии. Рентгенологически при детском гипогонадизме выявляется отставание костного возраста от паспортного. Всем больным с гипогонадизмом должно проводиться генетическое обследование для исключения хромосомных аномалий. Это в первую очередь касается пациентов с крипторхизмом.

Лечение. Проводится заместительная терапия тестостерона пропионатом в дозе 50 мг 2–3 раза в неделю. При детском гипогонадизме лечение целесообразно начинать с 11–12 лет, что позволяет предотвратить формирование евнуховидных пропорций тела. При достижении положительного эффекта дозу тестостерона пропионата уменьшают до 50 мг/нед. Удобны в применении препараты длительного действия – сустанон–250, оннадрен–250 по 1 мл в/м 1 раз в месяц, 10% раствор тестената по 1 мл 1 раз в 10 дней. На фоне адекватной терапии происходит удовлетворительное развитие вторичных половых признаков, улучшается общее самочувствие, восстанавливается мышечная сила, нормализуется формирование скелета, либидо, потенция.

Вторичный (гипергонадотропный) гипогонадизм – заболевание, связанное с понижением выработки ГГ с последующим снижением выработки андрогенов.

Этиология и патогенез. Снижение выработки ГГ может быть результатом различных патологических процессов в диэнцефало-гипофизарной системе – опухолей, нейроинфекций, сосудистых нарушений, травматических повреждений и др. Опреде-

ленную роль играют генетические факторы. У части больных гипогонадизм связан с гиперпролактинемией и другими нарушениями в эндокринной системе (гипотиреоз, гиперкортицизм и др.).

Появление основных симптомов заболевания связано с недостаточной продукцией ГГ, приводящей к дефициту андрогенов. Нередко недостаточность ГГ сочетается с недостаточностью других тропных гормонов аденогипофиза.

Клинические проявления. Симптомы заболевания зависят от степени недостаточности аденогипофиза и возраста, в котором развился патологический процесс. Симптомы гипогонадизма особенно выражены при возникновении заболевания в раннем детстве. При развитии заболевания в постпубертатном периоде симптомы гипогонадизма выражены умеренно, наиболее частая жалоба – снижение либидо и потенции, нередко развивается ожирение. У части больных наблюдается недостаточность других эндокринных желез – гипотиреоз, гипокортицизм и др. При некоторых врожденных формах заболевания наряду с гипогонадизмом имеются пороки развития (синдром Калламеша характеризуется гипогонадизмом в сочетании с анемией, глухотой, синдактилией и др.).

Диагностика. Характерно снижение концентрации ГГ и тестостерона, иногда выявляется гиперпролактинемия. Необходимо исследование семенной жидкости, позволяющее косвенно судить о гормональном статусе. Нередко выявляется азооспермия. Иногда выполняется биопсия яичек. С помощью методов лучевой диагностики исследуется диэнцефало-гипофизарная область. Проводится обследование для исключения недостаточности других эндокринных желез.

Лечение. Показана стимулирующая терапия гонадотропными гормонами. Используется хорионический гонадотропин по 1500–3000 ЕД 2 раза в неделю в течение 2 мес с месячным перерывом между курсами. При отсутствии достаточного эффекта показана заместительная терапия андрогенами (см. раздел «Первичный гипогонадизм»). Обязательна коррекция недостаточности других эндокринных желез. При выявлении опухоли в диэнцефало-гипофизарной системе проводится лучевая терапия или оперативное лечение. Для лечения неопухолевых форм гиперпролактинемии используется парлодел (5–7,5 мг/сут), бромокриптин (2,5–3,75 мг – по 1/2 табл 2–3 р/д).

8.7. БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

8.7.1. ОЖИРЕНИЕ

Ожирение – заболевание, характеризующееся избыточным содержанием жира в организме.

Эпидемиология. В экономически развитых странах ожирением страдают свыше 30% жителей. Частота заболевания увеличивается с возрастом.

Этиология и патогенез. Как правило, имеет место сочетание генетических факторов, определяющих состояние центров пищевого поведения гипоталамуса (центры насыщения и аппетита), особенностей метаболизма с экзогенными факторами – избыточным питанием, гиподинамией и др. Основное звено в патогенезе ожирения – нарушение энергетического баланса: поступление энергии в организм превышает энергетические траты организма. Избыток энергии, поступающей с пищей в виде триглицеридов, откладывается в жировых клетках, вызывает нарастание массы тела.

Ожирение может являться частью симптомокомплекса при различных эндокринных заболеваниях (синдром Иценко–Кушинга, гипотиреоз и др.). Иногда ожирение является результатом патологических изменений в диэнцефало-гипофизарной системе (нейроинфекция, травма и др.).

Избыточная масса тела увеличивает риск развития ГБ, атеросклероза, СД, нарушения репродуктивной функции.

Клинические проявления ожирения зависят от многих факторов – степени выраженности патологического процесса, темпов нарастания массы тела, преморбидного фона. На начальной стадии жалобы могут отсутствовать. Иногда отмечается одышка при физической нагрузке, неприятные ощущения в области сердца, запоры. При III и IV степени ожирения появляются симптомы поражения сердечно-сосудистой и легочной систем – постоянная одышка, боли в области сердца, отеки, АГ. Нарастают проявления гипоксии – сонливость, депрессия, головные боли, нарушение памяти. Нередко развиваются симптомы поражения ЖКТ – приступы печеночной колики, метеоризм, запоры. Характерно нарушение менструального цикла, бесплодие.

При развитии СД появляется соответствующая симптоматика.

Диагностика. Избыток массы тела более чем на 20% по отношению к идеальной дает основание диагностировать ожирение. Для вычисления идеальной массы тела предложены таблицы, в которых этот показатель выведен с учетом роста, возраста, пола, конституциональных особенностей и др. Используя данный показатель, выделяют 4 степени ожирения. I степень – масса тела превышает идеальную на 29%; II – на 30–49%; III – на 50–59%; IV – на 100% и более.

Иногда требуется дифференциальная диагностика с синдромом Иценко–Кушинга, гипотиреозом (план обследования изложен в соответствующих разделах).

Лечение. Основным принципом лечения является воздействие на энергетический баланс – назначение низкоэнергетической диеты и увеличение, по возможности, энергетических трат организма. Используется диета, полноценная в отношении содержания белков, витаминов, микроэлементов с пониженным содержанием жиров и углеводов. Показано применение разгрузочных дней (фруктово-овощных, творожных, кефирных и др.). Непременным условием эффективности лечения является использование ЛФК, физиотерапии. При наличии показаний назначают аноретики (фепранон, дезопион и др.). Больным с избыточной массой тела и нарушением толерантности к глюкозе

целесообразно назначение бигуанидов (адебит, глибутид и др.). При отсутствии эффекта от консервативной терапии у больных с IV степенью ожирения иногда применяется хирургический метод – выключение части тонкой кишки путем наложения анастомоза между тонкой и толстой кишкой. Благодаря уменьшению поверхности всасывания развивается прогрессирующее похудание.

Часть 9
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
И НАРУШЕНИЯ ИММУННОЙ
СИСТЕМЫ

СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Можно сколько угодно спорить о роли генетических расстройств в формировании заболевания, но участие иммунной системы практически во всех (!) патологических процессах неоспоримо. Даже если непосредственно состояние иммунитета с причиной заболевания не связано (например, травмы), то выздоровление во многом с иммунитетом связано напрямую. Нам повезло: к моменту написания этой книги в печати появились «Стандарты иммунологического обследования больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы» под редакцией авторитетнейших в нашей стране иммунологов ? член-корр. РАМН, профессора И.С.Фрейдлин и д.м.н. А.А.Тоголяна. [19] Поскольку из такой песни и слова не выкинешь, мы просто процитируем данную работу. В отличие от предыдущих глав, в настоящей нет раздела лечения. Это не оплошность авторов, а рациональное решение, поскольку вопросы коррекции иммунных расстройств, связанные с той или иной патологией внутренних органов, рассматриваются в соответствующих данным заболеваниям разделах. Итак...

9.1. СТАНДАРТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И НАРУШЕНИЯМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В системе клинического лабораторного обследования больных иммунологические данные занимают особое место. Во-первых, обязательному иммунологическому обследованию подлежат лишь некоторые группы больных, перечень которых неоднократно пытались регламентировать, но он подвержен постоянным изменениям. Перечень этот не может быть результатом администрирования, а должен быть обоснован современными представлениями об этиологии и патогенезе соответствующих состояний.

Во-вторых, при отдельных нозологических формах заболеваний выбор адекватных иммунологических тестов предоставляется каждой отдельной диагностической лабораторией и нередко определяется методическими и техническими возможностями данной лаборатории. Между тем, выбор иммунологических тестов также должен быть строго обоснован современными представлениями об иммунопатогенезе того или иного заболевания.

Не менее сложной проблемой остается иерархия выбранных иммунологических тестов. Не ясно, какие из них следует считать основными диагностическими, а какие могут рассматриваться как дополнительные. Среди иммунологических тестов следует выделить те, на основании результатов которых ставится или уточняется диагноз заболевания. К ним относятся: иммунофенотипирование бластных клеток при лейкозах, выявление онкомаркеров при онкологических за-

болеваниях, выявление аутоантител (РФ, АНФ и др.) при аутоиммунных заболеваниях, уточнение дефектного звена иммунной системы при иммунодефицитах.

Наряду с этим, те же иммунологические тесты могут быть использованы при некоторых заболеваниях в качестве дополнительных при оценке течения заболевания, его прогноза или для контроля эффективности проводимого лечения.

Требует регламентации также вопрос о кратности иммунологического обследования, который, как правило, произвольно решается лечащим врачом без достаточного патогенетического обоснования.

Все вышесказанное заставляет приступить к решению назревшей задачи – построения системы медицинских стандартов иммунологического обследования больных. Разработанный вариант такой схемы не претендует на исчерпывающее решение проблемы, а предлагается для профессионального обсуждения, уточнения и усовершенствования.

Стандарты адресованы, прежде всего, клиницистам и предназначены для того, чтобы сориентировать врачей разных специальностей в разнообразии предлагаемых лабораторных тестов и обеспечить необходимый объем иммунологического обследования каждого больного. За основу для составления стандартов нами была использована Международная классификация болезней ВОЗ 10 пересмотра. Несмотря на некоторые неудобства практического использования этого документа, ее структура обеспечила последовательное изложение материала и унификацию названий заболеваний. Стандарты изложены в виде таблиц, что должно обеспечить простоту их использования и облегчить доступ к необходимой справочной информации. Естественно такой формат не позволяет подробно рассмотреть особенности применения каждого лабораторного теста, но позволяет быстро сориентироваться в объеме исследования и дифференциального диагноза.

В перечень лабораторных тестов вошли те, которые могут быть выполнены исходя из экономических и технических возможностей отечественной иммунологической лабораторной службы.

Табл. 41. Лабораторные тесты при системных заболеваниях

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
Инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)			
ВИЧ (B20-B24)	Диагностика приобретенного иммунодефицита в соответствии с табл. 42		
Хронические, часто рецидивирующие инфекционно-воспалительные процессы бронхолегочного аппарата, придаточных пазух носа, урогенитального и ЖКТ, глаз, кожи, мягких тканей, вызванных оппортунистическими (условно-патогенными) микроорганизмами	Диагностика спонтанной формы иммунодефицита в соответствии с табл. 42		
Новообразования (C00-D48)			
Злокачественные образования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)			
Лейкозы (C91-C95)	Иммунофенотипирование бластных клеток (см. табл. 42).		Иммунофенотипирование бластных клеток; Определение CD34+ стволовых клеток в материале цитофереза
Множественная миелома (C90)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Иммунофиксация с антисыворотками анти-IgG, IgM, IgA, анти-κ, анти-λ; Свободные легкие цепи (κ - и λ -) в моче и сыворотке; β ₂ -микроглобулин	Ревматоидный фактор; Криоглобулины; Иммунофиксация с антисыворотками анти-IgE, IgD, анти-C3, антисывороткой к фибриногену; Электрофорез мочи и иммунофиксация белков мочи.	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G
Злокачественные новообразования различной локализации (C00-C80)	онкомаркеры (см. табл. 43).		Онкомаркеры
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)			
Анемии связанные с питанием, гемолитические анемии (D50-59)			
Витамин-В ₁₂ -дефицитная анемия (D51)	АТ к обкладочным клеткам желудка; АТ против фактора Кастла;	Гемолизины; АТ к тиреоглобулину; АТ к тиреопероксидазе;	
Приобретенная гемолитическая анемия (D59)	гемолизины.	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; С-реактивный белок.	Гемолизины
Нарушения свертываемости крови, пурпура и другие геморрагические состояния (D65-D69)			
Антифосфолипидный синдром (D68, 77)	АТ к кардиолипину, АТ к β ₂ -гликопротеину (сывороточный кофактор) Волчаночный антикоагулянт	Антиядерный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G	АТ к кардиолипину

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
Пурпура и другие геморрагические состояния (D69)	АТ к тромбоцитам циркулирующие; АТ к тромбоцитам связанные;	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Ревматоидный фактор; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок; Криоглобулины; АТ к лекарственным средствам.	АТ к тромбоцитам циркулирующие; АТ к тромбоцитам связанные.
Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D80-D89)			
Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител (D80)			
Наследственная гипо-γ-глобулинемия (D80.0)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике до 3 раз); Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR) (в динамике 2 раза).		Сывороточные иммуноглобулины А, М, G.
Несемейная гипо-γ-глобулинемия (D80.1)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике до 3 раз); Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR) (в динамике 2 раза).		Сывороточные иммуноглобулины А, М, G.
Избирательный дефицит иммуноглобулина А (D80.2)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике 2 раза)	Подклассы IgG (в динамике 2 раза) Общий иммуноглобулин Е анти-IgA-АТ	Сывороточный иммуноглобулин А
Избирательный дефицит подклассов иммуноглобулина G (D80.3)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике 2 раза)	Подклассы IgG (в динамике 2 раза) Общий иммуноглобулин Е Специфические АТ	Подклассы IgG
Избирательный дефицит иммуноглобулина М (D80.4)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике до 3 раз); Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR) (в динамике 2 раза).		Сывороточный иммуноглобулин М
Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина М (D80.5)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике до 3 раз). Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR) (в динамике 2 раза).		Сывороточный иммуноглобулин М.
Недостаточность АТ с близким к норме уровнем иммуноглобулинов или с гипериммуноглобулинемией (D80.6)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике 2 раза).	Подклассы IgG (в динамике 2 раза) Специфические АТ	Специфические АТ
Преходящая гипо-γ-глобулинемия детей (D80.7)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G.	Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR).	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G.

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
Комбинированные иммунодефициты (D81)			
Тяжелый комбинированный иммунодефицит (D81.0-81.2).	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике до 3 раз); Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR) (в динамике 2 раза).	Пролиферация лимфоцитов Активность естественных киллеров Продукция цитокинов; Специфические АТ.	
Иммунодефициты, связанные с другими значительными дефектами (D82)			
Синдром Вискотта-Олдрича (D82.0)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике до 3 раз); Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR) (в динамике 2 раза); Общий иммуноглобулин Е.	HLA-генотипирование пациента. Хемотаксис нейтрофилов.	
Синдром Ди Джорджи (D82.1)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR) (в динамике 2 раза) Общий иммуноглобулин Е		
Синдром гипериммуноглобулинемии Е (D82.4)	Общий иммуноглобулин Е (в динамике 2 раза) Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике 2 раза)	Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR) (в динамике 2 раза) Хемотаксис нейтрофилов	
Общий переменный иммунодефицит (D83)			
Общий переменный иммунодефицит (D83.0-83.2)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G (в динамике до 3 раз); Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR) (в динамике 2 раза).		
Саркоидоз (D86)			
Саркоидоз легких, лимфатических узлов, кожи (D86.0-86.3)	Активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) сыворотки	Антиядерный фактор, АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA); Сывороточные иммуноглобулины А, М, G, Циркулирующие иммунные комплексы Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	Активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) сыворотки

Стандарты иммунологического обследования больных

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
Вторичные иммунодефицитные состояния	Иммунологическое обследование в соответствии с табл. 42		
Хроническая гранулематозная болезнь (D89.8)	Хемилюминесценция (в динамике 2 раза); Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Общий иммуноглобулин Е Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR).	НСТ-тест Хемотаксис нейтрофилов Внутриклеточная бактерицидность	
Другие нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках (D89)			
Поликлональная гипер-γ-глобулинемия (D89.0)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Криоглобулины	Антинуклеарный фактор; Ревматоидный фактор; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок.	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; С-реактивный белок
Криоглобулинемия (D89.1)	Криоглобулины; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G	Антинуклеарный фактор; Ревматоидный фактор; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента	Криоглобулины.
Эндокринная система (E00-E90)			
Тиреоидит (E06)	АТ к тиреоглобулину; АТ к тиреопероксидазе	АТ к обкладочным клеткам желудка, Антинуклеарный фактор	АТ к тиреоглобулину; АТ к тиреопероксидазе
Инсулин-зависимый СД (E10)	АТ к островковым клеткам; АТ к глютамат-декарбоксилазе (GAD); АТ к тирозин-фосфатазе (IA-2)	АТ к инсулину; С-пептид	АТ к островковым клеткам, АТ к инсулину
Адреногенитальные нарушения (E25); Полигландулярная дисфункция (E31)	АТ к коре надпочечников; АТ к стероидсодержащим клеткам яичка; АТ к стероидсодержащим клеткам яичника; АТ к стероидсодержащим клеткам плаценты	АТ к островковым клеткам; АТ к тиреоглобулину; АТ к тиреопероксидазе; АТ к обкладочным клеткам желудка.	
Другие нарушения надпочечников (E27) (болезнь Аддисона)	АТ к коре надпочечников.	АТ к стероидсодержащим клеткам яичка; АТ к стероидсодержащим клеткам яичника; АТ к стероидсодержащим клеткам плаценты.	АТ к коре надпочечников

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
Болезни системы кровообращения (I00-I99)			
Острая ревматическая лихорадка (I00-I02), хронические ревматические болезни сердца (I05-I09)	Антистрептолизин O; Антистрептокиназа.	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	Антистрептолизин O; Антистрептокиназа; С-реактивный белок
Перикардиты (I30-I32)	Антинуклеарный фактор	Ревматоидный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	
Эндокардиты (I33-I39)	Ревматоидный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок		С-реактивный белок; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G;
Миокардиты (I40-41) в том числе с. Дресслера	АТ к миокарду	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; С-реактивный белок	С-реактивный белок
Кардиомиопатия (I42-I43)	АТ к миокарду		
Цереброваскулярные болезни (I60-I69); болезни артерий, артериол и капилляров, вен и лимфатических сосудов (I70-I89), в том числе тромбозы и васкулиты	АТ к кардиолипину	Антинуклеарный фактор; Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (ANCA); Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; С-реактивный белок	АТ к кардиолипину
Болезни органов дыхания (J00-J99)			
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00-J06)	Стрептолизин O; Стрептокиназа	Ревматоидный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	Стрептолизин O; Стрептокиназа; С-реактивный белок.
Аллергический ринит (J 30.1 – J 30.4)	Общий иммуноглобулин E; Специфический иммуноглобулин E;	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Подклассы иммуноглобулина G; Иммунологический анализ назального секрета	Специфические иммуноглобулины E и G (при специфической гипосенсибилизации); Триптаза

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
Хронический ринит, синусит (J31-J34)	1. Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (ANCA) с определением типа свечения	Антинуклеарный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	1. С-реактивный белок
Бронхиальная астма (J45.0)	Общий иммуноглобулин E; Специфический иммуноглобулин E; Катионный белок эозинофилов (ECP)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Специфический иммуноглобулин G; Иммунологический анализ бронхоальвеолярного лаважа (IgA, IgM, IgG, IgE, секреторный IgA).	Катионный белок эозинофилов (ECP); Триптаза; Специфические иммуноглобулины E и G (при специфической гипосенсибилизации)
Легочная эозинофилия, (J82) (с. Чарг-Страусса)	Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (ANCA) с определением типа свечения	Общий иммуноглобулин E; Антинуклеарный фактор; Ревматоидный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	
Интерстициальные болезни (J84) (с. Хаммена-Рича, криптогенный аллергический альвеолит)	АТ к <i>Aspergillus fumigatus</i> ; Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (ANCA) с определением типа свечения Уровень ECP в бронхоальвеолярном лаваже	Антинуклеарный фактор; Ревматоидный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	Уровень ECP в бронхоальвеолярном лаваже
Плевральный выпот (J90)	Антинуклеарный фактор	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	
Респираторные нарушения при системных заболеваниях (J99)	Антинуклеарный фактор; Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (ANCA); АТ к базальной мембране; клубочка/альвеол АТ к <i>Aspergillus fumigatus</i>	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	
Респираторные нарушения при системных заболеваниях (J99)	Антинуклеарный фактор; Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (ANCA); АТ к базальной мембране; клубочка/альвеол АТ к <i>Aspergillus fumigatus</i>	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
Болезни органов пищеварения (K00-K99)			
Стоматит (K12)	Антинуклеарный фактор	Иммунологический анализ слюны (IgA, IgM, IgG, IgE, секреторный IgA)	
Эзофагит (K20-23)	Антинуклеарный фактор с определением типа свечения	АТ к экстрагируемым ядерным антигенам (Sci-70, центромерам)	
Гастрит и дуоденит (K29)	АТ к обкладочным клеткам желудка (PCA)	АТ к фактору Кастла	АТ к обкладочным клеткам желудка (PCA)
Неинфекционный энтерит и колит (K50-52)			
Болезнь Крона (K50)	Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (ANCA) с определением типа свечения; Типирование HLA-B27; АТ к <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	АТ к ацинусам поджелудочной железы; Антиэндотелиальные АТ; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	С-реактивный белок
Язвенный колит (K51)	АТ к бокаловидным клеткам; Типирование HLA-B27	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	С-реактивный белок
Болезни печени (K70-K77)			
Алкогольная болезнь печени (K70)	Антинуклеарный фактор с определением типа свечения	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	
Хронический гепатит (K73) Аутоиммунный гепатит	АТ к гладким мышцам (SMA); печеночно-почечные микросомальные АТ (LKM); АТ к печени-специфическому антигену (LSM); АТ против печеночной мембраны (LMA)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Антинуклеарный фактор; Ревматоидный фактор; АТ к β-актину; АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA)	
Фиброз и цирроз печени (K74)	Антимитохондриальные АТ (AMA)	Антинуклеарный фактор; Ревматоидный фактор; АТ к M2 антигену	
Нарушения всасывания в кишечнике (K90) (целиакия)	Антиэндомизимальные АТ; Антиглиадиновые АТ	АТ к транслотаминазе; Антинуклеарный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	Антиэндомизимальные АТ; Антиглиадиновые АТ

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
Болезни костно-мышечной и соединительной ткани (M00-M99)			
Реактивные артропатии (M02-M03)	Типирование HLA-B27; АТ к <i>Yersinia enterocolica</i>	Ревматоидный фактор; Антинуклеарный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С-реактивный белок	С-реактивный белок
Серопозитивный и другие ревматоидные артриты (M05-M06)	Ревматоидный фактор; С-реактивный белок	Антикератиновые АТ; Антиперинуклеарный фактор; Антинуклеарный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	Ревматоидный фактор; С-реактивный белок
Псориатические и энтеропатические артропатии (M07)	Типирование HLA-B27; С-реактивный белок	Ревматоидный фактор; Антинуклеарный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	С-реактивный белок
Юношеский (ювенильный) артрит (M08-M09)	Ревматоидный фактор; Антинуклеарный фактор с определением типа свечения	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	Ревматоидный фактор; С-реактивный белок
Узелковый полиартериит (M30)	Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (ANCA) с определением типа свечения	Антинуклеарный фактор; Ревматоидный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA)
Некротизирующие васкулиты (M31)			
Синдром Гудпасчера	АТ к базальной мембране почек/легких	АТ к коллагену IV; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	АТ к базальной мембране клубочка/ альвеол

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
Синдром Вегенера	АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) с определением типа свечения	АТ к протеиназе 3 (PR3); Антиядерный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA);
Синдром Чарг-Стросса	АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) с определением типа свечения	АТ к миелопероксидазе (MPO); Антиядерный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA)
Синдром Такаясу	Антиэндотелиальные АТ; С-реактивный белок	Антиядерный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	С-реактивный белок
Системная красная волчанка (M32)	Антиядерный фактор с определением типа свечения; Скрининг АТ к экстрагируемому ядерному антигену; АТ к dsДНК	АТ к экстрагируемому ядерным антигенам (Sm, SSA, RNP, гистонам); Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	АТ к dsДНК; АТ к С. lucifera; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента
Дерматополимиозит (M33)	Антиядерный фактор с определением типа свечения; АТ к экстрагируемому ядерным антигенам (Jo-1)	АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA); Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента	С-реактивный белок; Сывороточные иммуноглобулины G, А, М;
Системный склероз (M34)	Антиядерный фактор с определением типа свечения; АТ к экстрагируемому ядерным антигенам (Scl-70)		

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
<i>Другие системные поражения соединительной ткани (M35)</i>			
Синдром Шегрена	Антинуклеарный фактор с определением типа свечения; АТ к экстрагируемым ядерным антигенам (SSA, SSB); АТ к протокам слюнной железы	Свободные легкие цепи (κ- и λ-) в моче и сыворотке; Ревматоидный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок; Криоглобулины	Сывороточные иммуноглобулины G, А, М; Ревматоидный фактор
Смешанное заболевание соединительной ткани	АТ к экстрагируемым ядерным антигенам (Scl-70, Jo-1, RNP)	Ревматоидный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	
Болезнь Бехчета	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	HLA-B27 типирование	С-реактивный белок
Ревматическая полимиалгия	С-реактивный белок	Антинуклеарный фактор; Ревматоидный фактор; АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA); Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	С-реактивный белок
Анкилозирующий спондилит (M45)	HLA-B27 типирование	Антинуклеарный фактор; Ревматоидный фактор; АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA); Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	С-реактивный белок

Диагноз по МКБ 10	Основные диагностические тесты	Дополнительные диагностические тесты	Тесты для контроля за ходом заболевания
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)			
Острый гломерулонефрит (N00)	Антинуклеарный фактор с определением типа свечения; АТ к дсДНК; АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA); Стрептолизин O; Стрептокиназа	АТ к экстрагируемым ядерным антигенам (Sm, Scl-70 RNP); Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок; Электрофорез мочи и иммунофиссация мочи/сыворотки	АТ к дсДНК
Быстропрогрессирующий нефритический синдром (N01)	Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (ANCA) с определением типа свечения; АТ к базальной мембране клубочка; Стрептолизин O; Стрептокиназа	Антинуклеарный фактор; Стрептолизин O; Стрептокиназа; Ревматоидный фактор; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	
Тубулоинтерстициальный нефрит (N10-N11)	Антитела к почечным канальцам	сывороточные иммуноглобулины А, М, G, циркулирующие иммунные комплексы Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	
Мужское бесплодие (N46)	Антиспермальные антитела Антитела к стероид-производящим клеткам	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G, Циркулирующие иммунные комплексы Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	антиспермальные антитела
Симптомы (R00-R99)			
Лихорадка неясного происхождения (R50)	Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Циркулирующие иммунные комплексы; Активность комплемента СН-50; С3-, С4- компоненты комплемента; С-реактивный белок	Антинуклеарный фактор с определением типа свечения; Антинейтрофильные цитоплазматические АТ (ANCA); Ревматоидный фактор	

Табл. 42. Вторичные иммунодефицитные состояния

Форма вторичного иммунодефицита	Показатели для диагностики		Показатели для мониторинга
	обязательные	дополнительные	
Приобретенная форма синдром приобретенного иммунодефицита	Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8)		Субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4, CD8)
Индукцированная форма внешние причины: рентгеновское излучение, цитостатическая терапия, применение ГКС, травмы и хирургические вмешательства; нарушения иммунитета, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию: диабет, патология печени и почек, злокачественные новообразования.	Исследование иммунного статуса (объем определяется клиническим иммунологом): Относительное и абсолютное количество CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR лимфоцитов; Сывороточные иммуноглобулины А, М, G; Подклассы иммуноглобулина G; Общий иммуноглобулин E; Гемолитическая активность комплемента; Циркулирующие иммунные комплексы; Функциональная активность фагоцитирующих клеток (миграция, поглощение)	Функциональная активность фагоцитирующих клеток (хемотаксис, адгезия, переваривание, киллинг); Функциональная активность естественных киллеров; Бластрансформация лимфоцитов; Цитокины; Т-хелперы 1 и 2 типов	Контроль выявленных нарушений после курса проведенной терапии: после курса общепринятой или иммунокорректирующей терапии определять только те показатели, которые были изменены при первом обследовании
Спонтанная форма Клинические проявления: хронические, часто рецидивирующие инфекционно-воспалительные процессы бронхо-легочного аппарата, придаточных пазух носа, урогенитального и желудочно-кишечного тракта, глаз, кожи, мягких тканей, вызванных оппортунистическими (условнопатогенными) микроорганизмами.			

Табл. 43. Иммунофенотипирование лейкозов

Вариант лейкоза	Показатели для скрининга	Дополнительные показатели
Острый миелобластный лейкоз	CD3; CD7; CD10; CD13; CD19; CD33; CD45; CDw65; суCD3; суCD22;	CD2; CD14; CD15; CD34; CD41; CD42b CD61; CD64; CD117; Гликофорин А
Острый лимфобластный лейкоз, В-клеточная линия	HLA-DR; Ig kappa; Ig lambda; IgM;	CD5 CD22; CD24; CD34
Острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточная линия	Лактоферрин; Миелопероксидаза (MPO)	CD1a; CD2; CD4; CD5; CD8; CD34

В предыдущем издании мы поставили в этом месте точку. Ознакомившись с впечатлением читателей от прочтения настоящей главы, получили «социальный» заказ дополнить данную главу более детальным освещением вторичного иммунодефицита и методах его коррекции.

Мы исходим из того положения [59], что, выполняя основную физиологическую функцию защиты организма, иммунная система сама становится мишенью действия многих экзогенных и эндогенных факторов, повреждающих структуру и нарушающих функции организма. Результатами действия таких факторов могут быть различные нарушения функций иммунной системы, которые принято называть приобретенными (вторичными) иммунодефицитами. Расстройства в иммунной системе при указанных состояниях могут затрагивать процессы пролиферации, дифференцировки и созревания предшественников иммунокомпетентных клеток. Это приводит к нарушению количественных физиологических соотношений разных популяций и субпопуляций лимфоцитов или фагоцитирующих клеток. Например, нарушение процессов созревания иммунокомпетентных клеток в костном мозге или вилочковой железе приводит к выходу в циркулирующую кровь незрелых, функционально неполноценных клеток. Кроме того, может страдать функциональная активность зрелых иммунокомпетентных клеток. Приобретенный иммунодефицит может быть связан с селективной утратой какой-то субпопуляции лимфоцитов, например, ТЛХ при СПИДе, или с селективным нарушением синтеза Ig определенного класса (чаще IgA) или какого-либо компонента системы комплемента. Приобретенный иммунодефицит может быть обусловлен также избыточной продукцией какого-либо цитокина с преобладающей ингибиторной активностью (например, ТРФв). Мы хотим подчеркнуть еще раз, что вторичный иммунодефицит – это проблема не только инфекционистов, но и в первую очередь (на наш взгляд) терапевтов.

Выше в таблицах указаны основные формы иммунодефицита и изложены способы их верификации. Поэтому ниже мы сосредоточимся на методах иммуностропной терапии. Используемые средства делятся на 3 большие группы: иммуномодуляторы; иммуностимуляторы; иммунодепрессанты.

Имуномодуляторы – лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту).

Имуностимуляторы – средства, усиливающие иммунный ответ. К ним относятся лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты и другие агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы.

Имунодепрессанты – средства, подавляющие иммунный ответ (к ним относятся лекарственные препараты, обладающие иммуностропностью или оказывающие неспецифическое действие, а также другие агенты биологической или химической природы, угнетающие иммунные процессы).

Примерами иммуномодуляторов нового поколения могут служить полиоксидоний, ликопид, диуцифон, кемантан, бромантан, тимоген, имунофан и др., широко применяемые в клинической практике. Эти препараты стимулируют фагоцитарную систему и с различной эффективностью Т- и В-системы иммунитета. Диуцифон характеризуется иммуномодулирующими свойствами и обладает антимикобактериальной активностью. Кемантан и бромантан – производные адамантанов, являются нейроиммуномодуляторами. Дипептид тимоген – синтетический аналог активного центра тималина, гексапептид имунофан – синтетический аналог биологически активного фрагмента тимопоэтина. Ликопид – синтетическое производное мурамилдипептидов компонента клеточной стенки бактерий.

Важным условием применения любого иммуностропного препарата нужно считать исключение даже минимальной возможности гиперактивации иммунной системы. Идеальным для лечения и профилактики хронических воспалительных процессов может быть препарат, обладающий детоксицирующим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойствами. В наибольшей степени этим требованиям отвечает полиоксидоний.

Указанные свойства полиоксидония и других препаратов с преимущественным влиянием на клетки фагоцитарной системы определяют в известной степени и тактику их применения для лечения вторичной иммунологической недостаточности. Полиоксидоний можно сочетать с противогрибковыми, противовирусными и другими химиотерапевтическими препаратами. Более того, во всех случаях, когда врач назначает противомикробные средства при явлениях вторичной иммунологической недостаточности, следует применять и иммуномодулирующую терапию вне зависимости от того, выявлены или не выявлены изменения в иммунном статусе у данного больного. При лечении таких процессов иммуномодуляторы применяются в основном в комплексе с этиотропными химиотерапевтическими средствами.

Выбор иммуномодулирующего препарата и схема его применения определяются врачом-иммунологом в зависимости от степени тяжести основного заболевания, сопутствующей патологии, типа выявленного иммунологического дефекта.

1. При поражении клеток моноцитарно-макрофагальной системы применяются полиоксидоний в дозах от 6 до 12 мг; ликопид в дозах 1 и 10 мг.

При наиболее тяжелых формах поражения в моноцитарно-макрофагальной системе используются препараты колониестимулирующих факторов: лейкомакс в дозах 150, 300 и 400 мкг; нейпоген в дозах 300 и 480 мкг.

При заместительной терапии применяется лейкомакс.

2. При дефектах клеточного звена иммунитета используют один из следующих препаратов: тактивин в виде 0,01 % раствора в дозе 1 мл п/к; полиоксидоний в дозе от 6 до 12 мг, тимоген в виде 0,01% раствора в дозе 1 мл в/м; имунофан в дозе 0,05 мг.

3. При нарушении синтеза антител показаны полиоксидоний в дозах от 6 до 12 мг; миелопид в дозе 0,003 г.

При гипогаммаглобулинемии проводится заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов: сандоглобулин в дозах 1, 3, 6 и 12 г во флаконе; октагам в дозах 50, 100 и 200 мл во флаконе, иммуноглобулин нормальный человеческий для в/в введения в дозе 25 мл; пентаглобин в виде 5% раствора в дозах 10, 20 и 50 мл.

Заместительная терапия проводится в режиме насыщения (уровень IgG не менее 400 мкг/мл), поддерживающая – под контролем врача-иммунолога.

Дополнительная терапия: интерферонотерапия; экстракорпоральные методы иммунокоррекции (экстракорпоральная иммунофармакотерапия, плазмаферез, иммуносорбция).

Продолжительность лечения составляет от 20 до 30 дней Больные подлежат диспансерному наблюдению у иммунолога и специалиста по основной нозологической форме.

Требования к результатам лечения: 1) купирование клинических проявлений иммунной недостаточности; 2) уменьшение частоты рецидивов заболевания; 3) нормализация или тенденция к нормализации исходно измененных показателей иммунитета.

Обычно иммуномодуляторы применяются в составе комплексной терапии, однако возможна и монотерапия. Имеется в виду использование медикаментозных и немедикаментозных лечебных мероприятий, направленных на восстановление функциональной активности иммунной системы и здоровья человека. При иммунореабилитационных мероприятиях иммуномодуляторы могут применяться в виде монотерапии и в комплексе с различными общеукрепляющими средствами. Это оправдано при неполном выздоровлении (наличие бронхита, ларингита, трахеита и др.) после перенесенного острого инфекционного заболевания; у часто и длительно болеющих людей перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах; у онкологических больных для улучшения качества жизни.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

СПРАВОЧНЫЕ ТАБЛИЦЫ ПО ПРЕПАРАТАМ

Настоящее приложение задумывалось как реальная помощь читателю, которому не нужно будет обращаться к фармакологическому справочнику в каждом случае выбора для лечения того или иного препарата. Схемы лечения даны в соответствующих главах, здесь же дозы и схемы, поясняющие механизм действия лекарств. Возможно, что не всем понравится используемая нами рубрикация, но лучшей мы не придумали.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЗУЕМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В КАРДИОЛОГИИ

Таблица 44. Диуретики

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза	Место действия	Средняя доза, мг/сут	Длительность действия (часы)
Тиазидные и гидротиазидные диуретики				
Хлортиазид (Диурил)	Таблетки 25; 50 и 100 мг; раствор 50 мг/мл	Дистальный каналец (начальная часть)	250	6–12
Гидрохлор- тиазид (ги- потиазид, Гидрекс, Дихлотиазид)	Таблетки 250; 500 мг; раствор 10 и 100 мг/мл	то же	12,5–50	6–18
Тиазидоподобные сульфаниламины				
Хлорталидон (Гигротон, Салуретин, Оксодолин)	Таблетки 25; 50 и 100 мг	то же	25–50	48
Индапамид (Арифон, Лорвас, Флудекс)	Таблетки и драже 2,5 мг	то же	2,5	36
Петлевые диуретики				
Фуросемид (Лазикс)	Таблетки 5; 20; 40 и 80 мг; раствор для инъекций 10 мг/мл (амп. 2 мл)	Петля Генле (восходящая часть)	20–40	2–8
Буметамид (Бумекс, Буфенокс)	Таблетки: 0,5; 1 и 2 мг; раствор для инъекций 0,25 мг/мл (амп. 2 мл)	то	0,5–2	4–6
Диуретики, действующие в проксимальных и дистальных канальцах				
Метолазон (Микрокс, Зароксолин)	Таблетки 2,5; 5 и 10 мг	Проксимальный и дистальный канальцы	2,5–5	12–24

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза	Место действия	Средняя доза, мг/сут	Длительность действия (часы)
Производные арилуksусной кислоты				
Этакриновая кислота (Урегит)	Таблетки 25 и 50 мг; раствор для инъекций 50 мг/мл	Петля Генле (восходящая часть)	50–100	2–8
Производные птеридина				
Амилорид (Арумил, Модамид)	Таблетки 2,5 и 5 мг	Дистальный отдел и собирательные трубки	2,5–5	12–24
Триамтерен (Дирен, Флуksинар)	Капсулы 50 и 100 мг	То же	25–100	8–10
Спиrolактоны				
Альдактон (Спиrolактон, Верошпирон)	Таблетки 25; 50 и 100 мг	То же	25–100	24–48

Таблица 45. α и β -адреноблокаторы

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Неселективные β -адреноблокаторы			
Пропранолол* (Индерал, Анаприлин)	Таблетки 10; 20; 40; 60; 80 и 90 мг; пролонгир. капсулы 60; 80; 120 и 160 мг; раствор для инъек- ций 1 мг/мл (амп. 1 и 5 мл) и 2,5 мг (амп. 1 мл)	40–240	2–3
Надолол (Коргард)	Таблетки 40; 80; 160; 200 и 240 мг	40–160	1
Тимолол (Тимакор)	Таблетки 5; 10 и 20 мг; раствор 0,25 и 0,5% (глазные капли)	10–20	2–3
Соталол** (Бетапейс, Соталекс)	Таблетки 10; 20; 40; 60; 80 и 90 мг; раствор для в/в инъекций 40 мг в 4 мл	80–160	1–2
Неселективные β -адреноблокаторы с собственной симпатомиметической активностью			
Пиндолол (Вискен)	Таблетки 5; 10 и 15 мг; пролонгир. таблетки 20 мг; раствор для в/в инъекций 0,4; 1 и 10 мг/мл	15–40	2–3
Оксспренолол (Тразикор)	Таблетки 20 мг; пролонгир. таблетки 80 мг	60–200	2–3
Пенбутолол (Бетапрессин)	Капсулы 20 и 40 мг; таблетки в оболочке 40 мг	20–60	1–2
Неселективные β -адреноблокаторы с дополнительными вазодилатирующими свойствами			
Картеолол (Картрол)	Таблетки 2,5 и 5 мг; раствор (глазные капли)	2,5–40	1
Кардиоселективные β -адреноблокаторы			
Атенолол (Тенормин)	Таблетки 25; 50 и 100 мг; раствор для в/в инъекций 0,5 мг/мл	25–100	1–2
Метопролол* (Корвитол, Беталок)	Таблетки 50 и 100 мг; пролонгир. таблетки 200 мг; раствор для в/в инъекций 1 мг/мл	50–200	1–2
Бисопролол (Конкор)	Таблетки 5 и 10 мг	2,5–10	1

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Бетаксолол (Локрен)	Таблетки 10 и 20 мг	10–20	1
Талинолол (Корданум)	Драже 50 мг; раствор для инъекций 10 мг в амп.	100–400	2–3
Небиволол (Небилет)	Таблетки 5 мг	5–10	1
Кардиоселективные β-адреноблокаторы с собственной симпатомиметической активностью			
Ацебутолол (Сектраль)	Капсулы 200 и 400 мг	400–800	1–2
Атенолол (Те- нормин)	Таблетки 25; 50 и 100 мг; раствор для в/в инъекций 0,5 мг/мл	25–100	1–2
Кардиоселективные β-адреноблокаторы с дополнительными вазодилатирующими свойствами			
Целипролол (Селектол)	Таблетки 200 мг	200–400	1–2
Бевантол	Таблетки 100 и 200 мг	200–400	1–2
β-, α ₁ -адреноблокаторы			
Лабеталол (Абетол)	Таблетки 100; 200 и 300 мг; раствор для инъекций 5 мг/мл	100–400	1–2
Карведилол (Дилатренд)	Таблетки 6,25; 12,5 и 25 мг	25–50	2
Проксодолол	Таблетки 10 и 40 мг; 1% раствор для в/в инъекций, амп. 5 мл	40–80	3
α ₁ -адреноблокаторы			
Празозин (Минипресс)	Таблетки 1 и 5 мг; капсулы 1,2 и 5 мг	1–15	2–3
Доксазозин (Кардура, То- нокардин)	Таблетки 1, 2, 4 и 8 мг	2–8	1–2
Теразозин (Хайтрин, Корнам)	Таблетки 1, 2, 5 и 10 мг	1–10	1

* Существуют ретардные формы метопролола и пропранолола, которые можно принимать 1 раз в день.

** Чаше используется как антиаритмический препарат

Таблица 46. Препараты центрального действия (средства, угнетающие сосудодвигательный центр)

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Агонисты центральных α-адренорецепторов			
Клонидин (Клофелин Катапресан)	Таблетки 0,075; 0,1; 0,15; 0,2 и 0,3 мг; раствор для инъекций 0,1 мг в амп. 1 мл	0,15–0,6	3
Метилдопа (Альдомет Допегит)	Таблетки 125; 250 и 500 мг; раствор для в/в инъекций 250 мг в амп. 5 мл	0,5–1	2–3

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Гуанфацин (Эстулик)	Таблетки 0,5; 1 и 2 мг	1–3	1–2
Препараты, действующие на запасы нейромедиаторов			
Резерпин	Таблетки 0,1 и 0,25 мг; 0,1 и 0,25% раствор для инъекций, амп. 1 мл	0,1–0,25	2–3
Блокаторы адренергических нейронов			
Гуанетидин (Изобарин)	Таблетки 25 мг	12,5–25	1
Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов			
Моксонидин (Физиотенз)	Таблетки 0,2 и 0,4 мг	0,2–0,4	1–2
Рилменидин (Гипериум)	Таблетки 1 мг	1–2	1–2

Таблица 47. Препараты, действующие на РААС

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента			
Каптоприл (Капотен)	Таблетки 12,5; 25; 50 и 100 мг	25–75	2–3
Эналаприл (Берлинприл Ренитек, Энам)	Таблетки 2,5; 5; 10 и 20 мг; раствор для в/в инъекций 1,25 мг/мл	10–20	1–2
Лизиноприл (Принивил)	Таблетки 5; 10; 20 и 40 мг	10–30	1
Беназеприл (Бензаприл)	Таблетки 5; 10; 20 и 40 мг	10–30	1–2
Периндоприл (Престариум)	Таблетки 2 и 4 мг	2–4	1
Рамиприл (Тритаце)	Таблетки 1,25; 2,5; 5 и 10 мг	2,5–5	1–2
Трандолаприл (Голтен)	Капсулы 0,5; 1 и 2 мг	1–2	1
Спироприл	Таблетки 12,5 мг	12,5–25	1
Цилазиприл (Инхибейс)	Таблетки 1; 2,5 и 5 мг	2,5–5	1
Фозиноприл (Моноприл)	Таблетки 10 и 20 мг	10–40	1–2
Блокаторы рецепторов ангиотензина II			
Лозартан (Козаар)	Таблетки 50 и 100 мг; капсулы 100 мг	25–100	1–2
Ирбесартан (Апровель)	Таблетки 75; 150 и 300 мг	75–150	1–2
Эпросартан (Теветен)	Таблетки 100 и 200 мг	200–400	1–2
Телмисартан (Микардис)	Таблетки 40 и 80 мг	40–80	1
Кандесартан (ТСV-116 Цилексетил)	Таблетки 8 и 16 мг	8–16	1

Таблица 48. Блокаторы кальциевых каналов

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Дигидропиридины			
Нифедипин (Адалат, Коринфар, Кордафен)	Таблетки 10 мг; капсулы 10 и 20 мг	10–20	3–4
Нифедипин ретард (Адалат ретард Прокардия XL)	Таблетки 20; 30; 60 и 90 мг	30–60	1
Амлодипин (Норваск, Стамло)	Таблетки 2,5; 5 и 10 мг	5–10	1
Исрадипин (Ломир, Ломир СРО)	Капсулы 2,5 и 5 мг; раствор для инъекций 1 мг в амп. 10 мл	2,5–10	2
Нитрендипин (Байпресс)	Таблетки 10 и 20 мг	10–20	1–2
Фелодипин (Плендил)	Пролонгир. таблетки 5 и 10 мг	7,5–10	1
Нисолдипин (Сискор)	Таблетки 5 и 10 мг	10–20	1
Никардипин (Карден)	Таблетки 5 и 10 мг; драже 20 и 40 мг; капсулы 5; 10; 20 и 30 мг; пролонгир. капсулы 30; 40 и 60 мг; раствор для в/в инъекций 2,5 мг/мл в амп. 10 мл	20–40	2–3
Лацидипин (Мотенс)	Таблетки 2 и 4 мг	4–6	1
Фенилалкиламины			
Верапамил (Изоптин, Финоптин)	Таблетки, драже и капсулы 40 и 80 мг; 0,25% раствор для в/в инъекций в амп. 2 мл (5 мг)	120–240	2–3
Верапамил ретард (Изоптин SR)	Таблетки 120 и 240 мг; капсулы 120; 180 и 240 мг	160–180	1–2
Галлопамил	Таблетки 75 и 100 мг	150–200	2
Бензодиазепины			
Дилтиазем (Ал- дизем, Кардизем)	Таблетки 30 и 60 мг	90–120	2–3
Дилтиазем ретард (Кардизем ретард Дилтиазем CD Дилтиазем SR Дилтиазем XR)	Пролонгир. таблетки 90 и 120 мг; пролонгир. капсулы 60; 90; 120; 180; 240 и 300 мг; раствор для в/в инъекций 5 мг в амп. 1 мл	120–180	1–2

Таблица 49. Наиболее часто используемые препараты для лечения ГК

Препарат	Доза	Начало действия (в мин)	Побочные эффекты
Нитропруссид натрия	0,5–1,0 мкг/кг/мин в виде инфузии	Мгно- венно	Тошнота, рвота, подергива- ние мышц, потоотделение.
Нитроглицерин	5–10 мкг/мин в виде инфузии	2–5	Бради- или тахикардия, прилив крови к лицу, головная боль, рвота
Диазоксид	В/в быстро 1–3 мг/кг до до- зы 150 мг. При необходимо- сти повтор через 5–15 мин.	2–4	Тошнота, гипотония, тахикардия, прилив крови к лицу, загрудинные боли.

Препарат	Доза	Начало действия (в мин)	Побочные эффекты
Миноксидил (Лонитен, Минона)	10–40 мг/сут на 1–2 приема (таблетки 2,5 и 10 мг)		
Фуросемид	20–60–100 мг в течение 10–15 с в/в	30–60	Гипотония, слабость
Клонидин	В/в медленно 150–300 мкг (максимум 750 мкг/сут)	15–20	Сонливость
Пропранолол	В/в медленно 1 мг/мин (максимум 10 мг/сут)	20–30	Брадикардия
Магния сульфат	5–10–20 мл 25% раствора медленно в/в.	5–25	Гиперемия лица
Лабеталол	20–80 мг болюсом в течение 10 мин или 2 мг/мин в виде инфузии (общая доза 50–30 мг)	5–10	Гипотония, рвота, головокружение, тошнота.

Таблица 50. Антиангинальные и антиишемические средства

Препарат (торговое название)	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Нитроглицерин			
Нитроглицерин Нитрангин	Таблетки 0,15; 0,4; 0,5; 0,6 и 0,8 мг сублингвально	0,5–1	3–5
Тринитролонг	Пластинки 1; 2 и 4 мг (на слизистую)	2–3	3–5
Нитрет	Таблетки 2,5 мг – per os	2,5–7,5	5
Сустак мите	Таблетки 2,6 мг – per os	2,6–7,8	5
Нитрогранулонг мите	Таблетки 2,5 мг – per os	5–7,5	4
Нитромак ретард	Капсулы 2,5 и 5,0 мг – per os	5–10	3–5
Нитроминт ретард	Капсулы 6,5 и 9 мг – per os	13–18	3
Нитрогранулонг	Таблетки 5,9 мг – per os	11,8– 17,7	3
Сустак форте	Таблетки 6,4 мг – per os	6,4	2
Нитронг форте	Таблетки 6,5 мг – per os	6,5	2
Сустонит форте	Таблетки 6,5 мг – per os	6,5	2
Нитролингвал-Спрей	Баллончик – 0,2–0,4 мг на ингаляцию (200 доз)	0,8–1,6	3–4
Депонит Трансдерм-нитро	Пластыри (25 и 50 мг на 10 и 20 см ²) и диски (1,6 и 24 мг на 8 и 12 см ²) (апликация на переднюю или боковую поверхность грудной стенки)		1

Препарат (торговое название)	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Нитро-Мак	Спирт. раствор 1 мг/мл – амп. 5 мл (на физ. растворе или растворе глюкозы); в/в капельно: от 5–10 мкг/мин до 500 мкг/мин, оптимально – 40–60 мкг/мин; под контролем АД – до эффекта		
Перлинганит	Спирт. раствор 1% в амп. 10 мл или флаконе 50 мл (1 мг/мл) – на физ. растворе или растворе глюкозы в/в кап; далее – аналогично Нитро-Маку		
Иzosорбида динитрат			
Изо-Мак	Таблетки 5 мг – сублингвально	5–10	3
Изо-Мак	Таблетки 20 мг – per os	20–40	2–4
Изодинит	Таблетки 10 мг – per os	10–20	2–4
Нитросорбид	Таблетки 10 мг – per os	10–20	2–4
Изокет (Кардикет)	Таблетки 20 мг – per os	10–20	2–4
Изо-Мак Спрей	Баллончик – 0,25 мг на ингаляцию (200 до – 20 мл)	0,8–1,6	3–4
ИзоМак ретард	Капсулы 20, 40, 60, 80 и 120 мг – per os	40–60	2–3
Изокет ретард (Кардикет ретард)	Таблетки 20; 40; 60; 80 и 120 мг – per os	60–120	1–2
Иzosорб ретард	Капсулы 40; 60 и 120 мг – per os	60–120	1–2
Спрей Изо-Мак	Баллончик для ингаляций: в 26 мл 25 мг; в 52 мл – 50 мг (30 мг – 1 доза)	60–90	2–4
Изокет крем	100 мг в 1 г крема (50 г крема во флаконе) – на кожу груди	100–200	1–2
Изодинит Изокет	0,1% раствор для инфузий – амп. 10 мл; флаконы 50 и 100 мл (развести в физ. растворе или в растворе глюкозы – 100–200 мкг/мл); в/в капельно: от 1–2 кап/мин (33 мкг/мин) до 500 мкг/мин (под контролем АД!). Продолжительность инфузии – от неск. час до неск сут.		
Иzosорбида моонитрат			
Изомонат (Моночинкве Эфокс)	Таблетки 20 мг – per os	20–40	2–3
Изо ретард (Моночинкве Эфокс Лонг, Оликард ретард)	Таблетки, капсулы 40; 50 и 60 мг – per os	40–60	1
Монизид	Таблетки 20 мг – per os	20–40	1–2
Моно Мак	Таблетки 20 мг – per os	20–40	1–2
Моно Мак депо	Таблетки 100 мг – per os	100	1
Мононит	Таблетки 10 мг – per os	10–20	1–2
Пентаэритритила тетранитрат			
Эринит	Таблетки 10 мг – per os	30–60	2–4
Сиднонимины			
Молсидомин (Корватон, Сиднофарм)	Таблетки 2 и 4 мг (форте); пролонгир. таблетки 8 мг (ретард) – per os; раствор для инъекций: амп. 2 мг + 1 мл растворителя (в/в)	4–8	1–3
Активаторы калиевых каналов			
Никорандил	Таблетки 10 мг – per os	20–40	2

Таблица 51. Антитромботические препараты

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Препараты ацетилсалициловой кислоты			
Тромбо АСС	Таблетки в оболочке 50 и 100 мг – per os	50–100	1
Аспирин кардио	Таблетки в оболочке 100 и 300 мг – per os	100–300	1
Препараты дипиридамола			
Курантил	Таблетки и драже 25 и 75 мг; раствор для инъекций 0,5% амп. 2 мл (в/в)	150–300	2–3
Тромбонил	Таблетки 75 мг – per os	150	2–3
Персантин	Драже 25 и 75 мг; раствор для инъекций 0,5% амп. 2 мл (в/в)	150–300	3–4
Препараты тиклопидина			
Тиклид	Таблетки в оболочке 125 и 250 мг – per os	250	2
Клопидогрел (Плавикс)	Таблетки 75 мг	75	1
«Прямые» антикоагулянты			
Гепарин	Нефракционированный препарат для инъекций по 1 000; 2 500; 5 000; 7 500; 10 000; 20 000; 25 000 и 40 000 ЕД/мл (в/в и п/к)	5 000–20 000 ЕД в/в; п/к	2–4
Низкомолекулярные гепарины			
Эноксапарин (Клексан)	Шприцы, готовые для инъекций – 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 и 1 мл (в/в, п/к)	0,2 мл (2 000 МЕ)	1
Далтепарин (Фрагмин)	Раствор для инъекций – амп. 10 000 МЕ + 1 мл раствора (в/в, п/к)	2 500–5 000 МЕ	2
Надропарин кальция (Фраксипарин)	Шприцы, готовые для инъекций – 0,3; 0,6 и 1 мл (2 500 ЕД/мл) (п/к)	0,3 мл (7500 ЕД)	2
Сулодексид (Вессел Дуэ Ф)	Капсулы 250 ЛЕ*; амп. для инъекций 600 ЛЕ (в/м, в/в)	500–600 ЛЕ	1–2
«Непрямые» антикоагулянты			
Дикумарин (Неодикумарин Пелентал)	Таблетки 25; 50 и 100 мг – per os	50–100	1
Варфарин (Кумадин)	Таблетки 1; 2; 2,5; 5; 7,5 и 10 мг – per os	5–10	12
Фениндион (Фенилин)	Таблетки 30 мг – per os	60–90	1
Фибринолитические препараты			
Стрептокиназа (Стрептаза, Целиаза)	Ампулы для в/в введения 100 000; 250 000; 500 000; 750 000 и 1 500 000 МЕ	250 000 – 1 000 000 МЕ	1–2
Урокиназа (Аббокиназа)	Флаконы 5 000; 9 000 и 25 000 ЕД с растворителем, в/в	5000–25000 ЕД	1-2
Алтеплаз (Активаз)	Флаконы с порошком для в/в введения 20 мг (11,6 млн. ЕД); 50 мг (29 млн. ЕД) и 100 мг (58 млн. ЕД) + вода для инъекций	20–50	1–2

* ЛЕ – липаземические единицы

Таблица 52. Гиполипидемические средства

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Статины (ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы)			
Ловастатин (Мевакор)	Таблетки 10; 20 и 40 мг – per os	20–80	1
Симвастатин (Зокор)	Таблетки 10; 20 и 40 мг – per os	10–40	1
Правастатин (Липостат)	Таблетки 10 и 20 мг – per os	10–20	1
Флувастатин (Лескол)	Таблетки 5 и 20 мг – per os	20–40	1
Аторвастатин (Липримар)	Таблетки 10; 20 и 40 мг – per os	10–80	1
Церивастатин (Липобай, Байкол)	Таблетки 100, 200 и 300 мкг – per os	100–300 мкг	1
Препараты никотиновой кислоты			
Эндурацин	Таблетки-ретард 500 мг – per os	1–1,5 г	2–3
Никотиновая кислота	Таблетки 50 мг – per os Раствор для инъекций 1% – 1 мл (в/в, в/м)	50–200 10–50	1–3
Фибраты (производные фиброевой кислоты)			
Клофибрат (Мисклерон)	Капсулы 250-500 – per os	1–2 г	2–3
Безафибрат (Безалип, Безамидин)	Таблетки 200 мг; таблетки-ретард 400 мг – per os	400–600	3
Ципрофибрат (Липанор)	Капсулы 100 мг – per os	100	1–2
Гемфиброзил (Регулип, Нормолип, Иполипид)	Таблетки 450 и 600 мг; капсулы 300 мг – per os	1,2 г	2
Фенофибрат (Липантил, Грофибрат)	Капсулы 100 и 200 мг – per os	200–300	1–3
Препараты эссенциальных фосфолипидов			
Липостабил	Капсулы-форте 300 мг – per os; раствор для в/в инъекций 250 мг в 5 мл	1–1,8 г	1–3
Эссенциале форте	Капсулы комбинир. препарата – per os; раствор для в/в инъекций 250 мг в 5мл (капельно на растворе глюкозы)	6 капсул 2–4 ампл.	3 1
Секвестранты желчных кислот			
Холестирамин (Квестран Колестрол)	Гранулы во флаконе 500 г (4 г на при- ем); таблетки 1,5 г; суспензия 3 г – per os	8–12 г	2–4
Холестипол	Гранулы в пакетице 5 г – per os	10 г	2
Прочие гиполипидемические средства			
Аципимокс	Капсулы 250 мг – per os	500–750	2–3
Пробукол (Лурселл, Липомал)	Таблетки 250 и 500 мг – per os	1 г	2
Пантетин	Таблетки 30 и 60 мг; 5 и 10% раствор для инъекций ампл. 2 мл	30–180	1–3

Таблица 53. Инотропные средства

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Сердечные гликозиды			
Дигоксин (Диланацин, Ланикор)	Таблетки 0,125; 0,25 мг – per os; 0,025% раствор для в/в инъекций – амп. 1 мл	0,5–1,0	1–2
Дигитоксин	Таблетки 0,1 мг – per os	0,1–0,2	1–2
Ланатозид (Целанид)	Таблетки 0,25 – per os; 0,05% раствор для приема внутрь флакон 10 мл; 0,02% раствор для в/в инъекций амп. 1 мл	0,25–0,5	1–3
Строфантин	0,025 и 0,05% раствор для в/в инъекций амп. 1 мл (на растворе глюкозы)	0,25–0,5	1
Коргликон	0,06% раствор для в/в инъекций амп. 1 мл (на растворе глюкозы)	0,3–0,9	1–2
Адреномиметики			
Добутамин (Добутрекс)	Концентрат для инфузий 100 и 250 мг во флаконе – в/в капельно со скоростью 2,5–40 мкг/кг/мин (на растворе глюкозе или физ. растворе)		
Допамин (Допмин)	Раствор для инфузий 5 мл (40 мг/мл) – в/в на растворе глюкозе или физ. растворе со скоростью 2–5 мкг/кг/мин (20 мкг/кг/мин – поддержив. доза) до эффекта		
Метаболические средства			
Триметазидин (Предуктал Предуктал MR)	Таблетки 20 мг; таблетки с замедленным высвобождением 35 мг – per os	40–60	2–3
Милдронат	Капсулы 250 мг – per os; 10% раствор для инъекций амп. 5 мл – в/в	500	2–3
Инозин (Рибоксин)	Таблетки 200 мг – per os; 2% раствор для инъекций амп. 20 мл (400 мг) – в/в	600	3
Препараты калия			
Панангин	Драже – per os; раствор для инъекций амп. 10 мл – в/в медленно на растворе глюкозы	6 драже; 2 амп.	3 1
Калия и магния аспаргинат (Аспаркам)	Таблетки – per os	3–6 табл.	3

Таблица 54. Противоаритмические средства

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Противоаритмические средства IA класса			
Хинидина сульфат (Хинидин, Кинидин, дурулес) Хинидина глюконат	Таблетки 100, 200 и 300 мг, капсулы 200 и 300 мг, таблетки с замедленным высвобождением 300 мг – per os; таблетки с замедленным высвобождением 324 мг (per os) и раствор для инъекций – 80 мг/мл (в/м, в/в)	200– 600 324–648 (2) в/м: 600мг, затем по 400 мг каждые 2 часа – до эффекта; в/в: 800 мг в 40 мл 5% глюкозы (1 мл/мин)	2–4

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Прокаинамид (Новокаинамид Пронестил Прокан SR Пронестил SR)	Таблетки и капсулы 250, 375 и 500 мг; таблетки с замедленным высвобождением (SR) 250, 500, 750 мг и 1 г – per os 10% раствор для инъекций амп. 5 мл – в/в инфузии на физ. растворе или растворе глюкозы	250–500 мг В/в нач. доза 50–100 мг; при необходимости повтор. до устранения аритмии и общей дозы 15–18 мг/кг (1–1,5 г)	3–6
Дизопирамид (Ритмодан, Ритмилен, Норпейс)	Капсулы 100 и 150 мг, капсулы пролонгированного действия с индексом (SR) – per os; Раствор для инъекций 10 мг/мл в амп., в/в	200–300 – начальная доза; затем – 400–600; 4 р/сут В/в нач. доза – 2 мг за 5 мин; увелич. 150 мг (под контр. ЭКГ) + прием внутрь 200 мг 3 р/сут	
Противоаритмические средства IB класса			
Лидокаин (Ксилокаин, Ксикаин)	Раствор для в/в введения 1% – 10 мл в амп., 2% – 2 и 10 мл; для продолжительной инфузии – растворы 40, 100 и 200 мг/мл, в растворах с глюкозой по 2, 4 и 8 мг/мл; растворы для в/м введения 10% по 2 и 3 мл в амп.	В/в струйно 50–100 мг в течение 2–3 мин, максим. доза – 200–300 мг/ч; далее инфузия со скоростью 1–4 мг/мин; при необходимости повторять через 50–10 мин	
Тримекаин (Мезокаин)	Раствор 2% – 1, 2, 5 и 10 мл, 5% – 1 и 2 мл, 0,25% – 10 мл, 0,5 и 1% – 2,5 и 10 мл в амп. – в/в	Болюс 80–120 мг, затем кап. инфузия 2 мг/мин	
Мексилетин (Мекситил Мекситил- Перлонгетс)	Капсулы 150, 200 и 250 мг, таблетки 200, 250 и 300 мг, капсулы пролонгированного действия 360 мг – per os Раствор 2,5% – 10 мл в амп., в/в	200–300 В/в начал. доза 100–250 мг со скоростью 25 мг/мин, под контролем ЭКГ и АД; далее инфузия 250 мг 0,1% р-ра за 1 ч; 125 мг/ч в течение 2 ч, затем 500 мкг/мин	3
Токаинид (Тонокард)	Таблетки 400 и 600 мг	300–600	3
Противоаритмические средства IC класса			
Флекаинид (Тамбокор)	Таблетки 50; 100 и 150 мг – per os	300	2
Пропафенон (Ритмонорм, Фенопраин)	Капсулы, таблетки 250; 375 и 500 мг; таблетки пролонгированного действия 250; 500; 750 мг и 1 г – per os; раствор 100 и 500 мг/мл – в/в	450–675	2–3
Противоаритмические средства II класса — см. «β-Адреноблокаторы»			
Противоаритмические средства III класса			
Амиодарон (Кордарок, Кординил)	Таблетки 200 мг – per os; раствор 5% – 3 мл, амп., в/в	нагруз. доза 800–1600 поддерж. доза 200–400	2–3 1–2
Соталол	См. «β-Адреноблокаторы»		

Препарат (международное и торговое название)	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Брелилия тозилат (Бретиллол, Орнид)	Амп. 50 и 100 мг/мл в растворе воды для инъекций 10 и 20 мл; в 5% растворе декстрозы 1; 2 и 4 мг/мл в амп. 10 мл – в/в, в/м	В/в медленно доза 5–10 мг/кг за 8–10 мин (желательно за 15–30 мин), под контр. АД и ЭКГ; повторное введение через 1–2 час до макс. дозы 30 мг/сут	
Противоаритмические средства IV класса — см. «Блокаторы кальциевых каналов»			
Прочие препараты с антиаритмическим действием			
Аденозин (Аденокард)	Раствор для в/в введения 3 мг/мл в амп. 3 мл	Болюс 6 мг, при неэфф. через 1–2 мин – 12 мг	1–2
Атропин	Раствор для инъекций 0,1% – 1 мл в амп., в/в, в/м, эндотрахеально	В/в болюсом 0,5–0,3 мг 1–2 раза в течение более 30 мин	
Аллапинин	Таблетки 25 мг – per os; раствор для инъекций 0,5% – 2мл в амп (10 мг), в/в	25–50	3

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Таблица 55. Бронходилататоры

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
β-Адреномиметики			
Сальбутамол (Сальбутамол, Сальгим, Алоп- рол, Вентолин, Волмакс)	Таблетки 2, 4, 8 мг – per os Дозир. аэрозоль – 200 доз (0,1 мг/доза)	6–16 0,1–0,6	3–4 1–6
Тербуталин (Бриканил)	Таблетки 2,5 мг – per os; раствор для инъекций 0,5 мг/мл (п/к)	5–15 0,25–0,5 мг за 4 ч	3
Фенотерол (Партусистен)	Таблетки 5 мг – per os	2,5–15	2–3
Кленбутирол (Спиропент)	Сироп 0,01% – 100 мл (per os)	По 1–2 ложке	3
Гексопреналин (Ипрадол, Гинипрал)	Таблетки 0,5 мг; раствор для инъекций 5 мкг – 2 мл (в/в струйно медленно, капельно на физ. растворе или 5% глюкозе)	20 мг/сут.	4–6
Сальметерол (Сальметер, Се- ревент)	Аэрозольный ингалятор 60–120 доз (20 мкг/доза)	50– 100 мкг	4–6

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Другие адреностимуляторы			
Эфедрина гидрохлорид	Таблетки 25 мг – per os Раствор для инъекций 5%–1 мл (в/м, п/к)	25–50 мг. 25–50 мг	Каждые 3–4 ч При необходимости повторить
Орципреналин (Алупент, Астмопент)	Таблетки 20 мг – per os Аэрозоль для ингаляций 0,75–1,5 мг/доза (400 доз) Раствор для инъекций 0,5 мг/мл (в амп. 1 мл) – в/в медл.	30–80 мг 3–6 вдохов 0,5–1	3–4 3
M-холиноблокаторы			
Ипратропия бромид (Ипратропий, Атровент)	Дозированный аэрозоль 20 мкг/доза Раствор для ингаляций 0,025%–20 мл	3–6 доз 0,2	3 3–5
Препараты теофиллина			
Теофиллин	Таблетки 100; 125; 200; 250 и 300 мг; капсулы 125; 200; 250; 350; 375 и 500 мг – per os	насыщ. доза 4,7 мг/кг 20–30 мин; 1–2 поддерж. доза 5,5–7,0 мг/кг/ч 1–2	
Теотард	Капсулы ретард 200; 350 и 500 мг – per os	200–350	1–2
Теопек	Таблетки 200 мг – per os	200–350	1–2
Афонилум	Капсулы 125–250 мг – per os	500 мг	1–2
Дурофилин	Капсулы 125–250 мг – per os	500 мг	1–2
Эуфилонг	Капсулы 250–500 мг – per os	500 мг	1
Ретафилин	Таблетки 200–300 мг – per os	1 таб.	1–2
Аминофиллин (Эуфиллин, Аминофиллин)	Таблетки 150 мг – per os Раствор для инъекций 2,4%–5 и 10 мл (в/в медленно в 10–20 мл 20% глюкозы); 24% – 1 и 2 мл (в/м)	1 таб.	2–3
Комбинированные бронходилататоры			
β -стимулятор + Ипратропия бромид (Беродурал, Комбивент)	Дозир. аэрозоль (1 доза – 0,02 и 0,05 мг)	3–6 доз	3
Ингаляционные глюкокортикоиды			
Беклометазон (Беклазон, Бекламетазон, Альдецин, Беклокорт, Бекломет, Бекотид, Беклоджет)	Дозированный аэрозоль для ингаляций – 1 доза 50 мкг	400 мкг	2–4
Будесонид (Будесонид Мите; Будесонид Форте, Пульмикорт, Пульмикорт Турбухалер)	Дозированный аэрозоль для ингаляций – 1 доза 50 и 100 мкг Дозированный аэрозоль для ингаляций – 1 доза 100; 200 и 400 мкг	200–400 мкг	2
Флутиказон (Ингакорт, Фликсотид)	Дозированный аэрозоль для ингаляций (11,4 г – 120 доз)	1–2 (2–4 нажатия)	2

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов			
Зафирлукаст (Аколат)	Таблетки 20 и 40 мг – per os	40	2
Монтелукаст (Сингуляр)	Таблетки 5 и 10 мг – per os	5–10	1
Зафирлукаст (Аколат)	Таблетки 20 и 40 мг – per os	40	2
Стабилизаторы мембран тучных клеток			
Кромоглициевая (Кромоглицино-вая) кислота (Интал; Кромогликат натрия, Кромолин)	Дозированный аэрозоль для ингаляций 1 и 5 мг/доза (200 и 112 доз); порошок для ингаляций (в капсуле 20 мг)	10–40	4
		80 мг	4
Кромолин/фенотерол (Дитэк)	Дозированный аэрозоль для ингаляций 0,05 и 1 мг/доза (200 доз)	20–80	4
Недокромил (Тайлед)	Дозированный аэрозоль для ингаляций 2 мг/доза (112 доз)	8–16	2–4
Антигистаминные средства, блокирующие H-гистаминовые рецепторы			
Дифенгидрамин (Димедрол)	Таблетки 30; 50 и 100 мг – per os Раствор для инъекций 1% (10 мг) в амп. (1 мл) – в/м, в/в	100–200	2–3
		10–20	1–2
Активастин (Семпрекс)	Капсулы 8 мг – per os	24–32 мг	3–4
Хлоропирамин (Супрастин)	Таблетки 25 мг – per os Раствор для инъекций 2% – 1 мл (20 мг в амп.) – в/м, в/в	75–100 мг	3–4
		40	2
Астемизол (Алстен, Астелонг, Гисманал, Мибирон)	Таблетки, суспензия 10 мг – per os	10	1
Хифенадин (Фенкарол)	Таблетки 25 мг – per os	75	3
Терфенадин (Бронал, Гистадин, Тамагон, Трексил)	Таблетки 60 мг, сироп 30 мг/5 мл – per os	120 мг	1–2
Кетотифен (Астафен, Задитен, Кетоф)	Таблетки, капсулы 1 мг; сироп 1 мг/5мл – per os	2	2
Цетиризин (Зиртек, Цетрин)	Таблетки 10 мг, суспензия 5 мг/мл – per os	10	1
Ципрогептадин (Перитол)	Таблетки 4 мг, сироп 2 мг/5мл – per os	8–12	2–3
Фексофенадин (Телфаст)	Таблетки 120 и 180 мг – per os	120	1
Лоратадин (Кларитин, Ломинал, Флонидан)	Таблетки 10 мг, сироп 1 мг/мл – per os	10	1

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и доза, способ введения	Средние дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Мебгидролин (Диазолин, Омерил)	Драже 50; 100 мг – per os	100	1–3
Дезлоратадин (эриус)	Таблетки 10 мг – per os	10	1
Антигистаминные средства с седативным эффектом			
Клемастин (Тавегил)	Таблетки 1 мг – per os; раствор для инъекций 1 мг/2 мл (в/м)	2	2
Прометазин (Дипразин, Пипольфен)	Драже 12,5–50 мг – per os; раствор для инъекций 2,5%–2 мл (в/м)	25–50	1–3

Таблица 56. Противомикробные средства, нарушающие синтез нуклеиновых кислот

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Сульфаниламиды			
Сульфадимидин (Сульфадиазин, Сульфалерин)	Таблетки 250 и 500 мг – per os	500–2000 мг	4
Сульфадиметоксин	Таблетки 500 мг – per os	500–1000 мг	1
Сульфадимезин (Сульфазин, Сульфадимезин)	Таблетки 500 мг – per os	4–6 г	4–6
Сульфален	Таблетки 200 мг – per os	200 мг	1
Триметоприм (Трипоман)	Таблетки 100–200 мг – per os	100 мг	1
Комбинированные средства: сульфаниламид + триметоприм			
Котримоксазол (Бисептол, Бактрим, Гросептол)	Таблетки 120, 480 и 960 мг, суспензия 240 мг/5мл – per os	960 мг	2
Хинолоны и фторхинолоны			
Ципрофлоксацин (Ципринол, Ципролет, Цифран, Ципробай)	Таблетки 250 и 500 мг – per os	250–750 мг	2
	Раствор для инъекций 100 мг в амп. 10мл – в/в	200–400 мг	2
Норфлоксацин (Ренор, Норилет, Нолицин, Бакинор, Софазин, Негафлокс, Нормакс, Норбактин)	Таблетки 200 и 400 мг – per os	400–800 мг	2
Офлоксацин (Офло, Офлин, Заноцин)	Раствор для инфузий 200 мг – 100 мл (в/в кап.)	400 мг	2
Офлоксацин (Офлин, Глауфос, Таривид)	Таблетки 200 мг – per os	400 мг	1–2
Спарфлоксацин (спарфло)	Таблетки 200 мг – per os	200	1
5-нитромидазолы			
Метронидазол (Метрогил, Метроксан, Трихопол, Эфлоран)	Таблетки 200; 250; 400 и 600 мг – per os	400–500 мг	2–4
	Раствор для инфузий 500 мг в 100 мл (в/в кап.)	500 мг	3
Тинидазол (Тиниба, Фасижин)	Таблетки 500 мг – per os	1,5–2 г	1

Таблица 57. Противомикробные средства, угнетающие синтез белков клеточной стенки бактерий

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Пенициллины			
Бензилпенициллин (Бензилпенициллина натриевая соль, Бензилпенициллина калиевая соль)	Порошок для инъекционного раствора 1 млн. и 5 млн. МЕ во флаконе (в/в, в/м)	6–12 млн. МЕ	6
Пенициллин G Натриевая соль	Порошок для инъекционного раствора 1 млн., 5 млн., 10 млн. МЕ	6–12 млн. МЕ	6
Феноксиметилпенициллин (Оспен, Мегациллин, У-Пенициллин)	Таблетки 250 мг (500 тыс.; 1 млн. и 1,5 млн. МЕ), сироп 750 тыс. МЕ – per os	750–1000 мг	3–4
Пенициллины с расширенным спектром активности			
Ампициллин (Ампициллина натриевая соль, Иннотек, Ампициллина тригидрат, Зетсил Кампициллин Пентриксил Пенодил Стандциллин)	Капсулы 250–500 мг, таблетки 125 и 250 мг, сироп 250 мг/5 мл – per os; порошок для инъекционного раствора 250 и 500 мг (в/в, в/м)	1–2 г (сепсис: 8–12 г)	4
Амоксициллин (Амоксициллинратиофарм, Грюнамокс, Оспамокс, Упсамокс, Хиконцил, Флемоксин)	Капсулы 250; 500 и 750 мг; таблетки 250, 500, 750 и 1000 мг, порошок, гранулы 250 мг/5 мл – per os	750 мг–1,5 г	3
Пенициллин + ингибитор лактамаз			
Амоксициллин/Клавуланат (Амоксиклав, Аугментин, Клавоцин, Моксиклав)	Таблетки 375 и 625 мг, суспензия 156 и 312 мг/5 мл – per os; порошок для инъекционного раствора 500 мг + 100 мг, 1 г + 200 мг	875 мг (в пересчете на амоксициллин) 500–1000 мг	2
Антисинежнойные (антипсевдомонадные) пенициллины			
Пиперациллин (Пипракс, Пипрацил)	Порошок для инъекционного раствора 2 и 4 г во флаконе – в/м, в/в	4–8 г	2–4
Пенициллины с расширенным спектром активности			
Ампициллин (Ампициллина натриевая Соль, Ампициллин Иннотек, Ампициллина тригидрат, Зетсил, Кампициллин, Пентриксил, Пенодил, Стандциллин)	Капсулы 250 и 500 мг, таблетки 125 и 250 мг, сироп 250 мг/5 мл – per os; порошок для инъекционного раствора 250 и 500 мг (в/м, в/в)	2 г (сепсис: 8–12 г)	4
Пенициллин+ингибитор лактамаз			
Пиперациллин/тазобактам (Пиперациллин/тазобактам, Тазоцин, Азлоциллин)	Порошок для инъекционного раствора 4,5 г (4г + 0,5 г) – в/в	9 г	4

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Тикарциллин	Порошок для инъекционного раствора 4,5 г (4г + 0,5 г) – в/в	9 г	4
Тикарциллин+Клавуланат (Тиментин)	Порошок для инъекционного раствора 3 г + 100 мг (в/в)	12 г + 300 мг 18 г + 600 мг	4–6
Карбапенемы			
Имипенем (Тиенам)	Порошок для инъекционного раствора 500 мг во флаконе 120 мл – в/в, в/м	1–4 г	2–4
Меропенем (Меронем)	Порошок лиофилизированный для инъекционного раствора 500; 1000 мг во флаконе – в/в	1,5–3 г	3
Цефалоспорины 1 поколения			
Цефазолин (Анцеф, Интразолин, Ифизол, Кефзол, Лизолин, Оризолин, Прозолин, Цефамизин, Цефзолин)	Порошок для инъекционного раствора 250 и 500 мг, 1 г – в/в, в/м	1,5–3 г	3
Цефалексин (Кефлекс, Фелексин, Цефаклен, Цепорекс)	Таблетки и капсулы 250, 500 и 1000 мг; порошок для суспензии – per os	1–4 г	4
Цефрадексил	Таблетки и капсулы 250, 500 и 1000 мг; порошок для суспензии – per os	250 мг – 1 г	1–2
Цефалоспорины 2 поколения			
Цефуроским (Аксетин, Зинацеф, Кетоцеф, Суперо)	Порошок для инъекционного раствора 250; 750 и 1500 мг – в/в, в/м	750 мг – 3,5 г	3
Цефокситин	Порошок для инъекционного раствора 250; 750 и 1500 мг – в/в, в/м	3–6 г	3
Цефуроским акситил (Зиннат)	Таблетки 125; 250 и 500 мг, суспензия 125 мг/5мл – per os	500–1000 мг	2
Цефаклор (Альфацет, Тарацеф, Цеклор, Цефтор)	Таблетки 125 и 250 мг, капсулы 250 и 500 мг, гранулы для суспензии 125 и 250 мг/5 мл – per os	750 мг – 1,5 г	3
Цефалоспорины 3 поколения			
Цефотаксим (Клафоран, Клафотаксим, Оритаксим, Цефотаксим, Лифоран)	Порошок для инъекционного раствора 500 и 1000 мг – в/в, в/м	2–4 г	2
Цефтазидим (Тазицеф, Фортум)	Порошок для инъекционного раствора 500; 1000 и 2000 мг – в/в, в/м	1–2 г	2–3
Цефтриаксон (Ифициф, Лифаксон, Лонгацеф, Новоцеф, Лендацин, Офрамакс, Роцефин)	Порошок для инъекционного раствора 250; 500; 1000 и 2000 мг – в/в, в/м	1–2 г	1–2

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Цефоперазон (Дардум, Медоцеф, Цефобид)	Порошок для инъекционного раствора 500; 1000 и 2000 мг – в/в, в/м	2–4 г	2
Цефиксим (Цефспан)	Капсулы 100; 200 и 400 мг, гранулы 50 мг и порошок для суспензии 100 мг/5 мл – per os	200–400 мг	2–1
Цефтибутен (Цедекс)	Капсулы 400 мг – per os	400 мг	1
Цефалоспорины 4 поколения			
Цефепим, Максипим	Порошок для инъекционного раствора 500; 1000 и 2000 мг – в/в	1–2 г	2
Цефпиром	Порошок для инъекционного раствора 500; 1000 и 2000 мг – в/в	1–2 г	2
Тетрациклины			
Тетрациклин (Тетрациклина гидрохлорид)	Таблетки 100 и 250 мг, капсулы 250 мг – per os	400 мг – 1 г	4
Доксициклин (Бассадо, Вибрамицин, Довизин, Доксилан, Медоциклин, Моноклин, Этидоксин)	Капсулы 100 мг, таблетки 100 и 200 мг – per os; порошок для инъекционного раствора 100 мг – в/в	100–200 мг	1–2
Макролиды			
Эритромицин (Эритромицина фосфат, Эригексал, Эритран, Изолон, Грюнамицин сироп)	Таблетки, капсулы 100; 250 и 500 мг, сироп 125 и 250 мг/5 мл – per os; порошок для инъекционного раствора 50; 100 и 200 мг – в/в	1–2 г 2–4 г	4 2–4 г
Азитромицин (Сумамед, Зимакс, Азивок)	Таблетки. 125 и 500 мг, капсулы 250 мг, сироп 20 и 40 мг/мл	500 мг	1–2
Кларитромицин (Клацид, Клабакс, Фломилид)	Таблетки 250 мг, порошок для суспензии 125/5 мл – per os; порошок для инъекционного раствора 500 мг – в/в	250–500 мг 500 мг– 1 г	1–2 2
Левомецетин			
Хлорамфеникол (Левомецетин, Левомецетина сукцинат натрия)	Таблетки и капсулы 250 и 500 мг – per os; порошок для инъекционного раствора 500 и 1000 мг – в/в	1–2 г 50 мг/кг	4 50 мг/кг
Антибиотики из разных химических групп			
Группа гликопептидов: Ванкомицин (Ванколед, Ванкоцин, Эдицин)	Порошок для инъекционного раствора 500 и 1000 мг – в/в	1–2 г	2–4
Группа линкозаминов: Линкомицин	Капсулы 250 и 500 мг – per os; раствор для инъекций 30% 1 мл в/в, в/м	750 мг – 1 г 600 мг – 1,8 г	3–4 2–3

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Группа полимиксина: Полимиксин М	Таблетки 500 тыс ЕД – per os; флаконы с порошком для инъекций 250 тыс. и 500 тыс. ЕД – в/в	2–3 млн. ЕД 15–25 тыс. ЕД/кг	3–4 3–4
Группа рифампицина: Рифампицин (Бенемидин, Римпацин, Рифамор, Рифацин, Римактан)	Капсулы 150; 300 и 450 мг – per os; порошок для инъекционного раствора 150 мг – в/в (кап.)	450–600 мг 600 мг	1–2 1

Таблица 58. Противомикробные средства, угнетающие синтез белка внутри микробной клетки

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Аминогликозиды 1 поколения			
Стрептомицин	Порошок для инъекционного раствора 1000 мг – в/м	500–1000 мг	1–2
Канамицин (Канамицина моносульфат, Канамицина сульфат, Умекан 1000)	Таблетки 125 и 250 мг – per os; порошок для инъекционного раствора 500 и 1000 мг, раствор для инъекций 5% 5 и 10 мл – в/м, в/в	500 мг 15 мг/кг	4 2–3
Аминогликозиды 2 поколения			
Гентамицин (Амгент, Гарамидин, Гентамиссин)	Раствор для инъекций 20; 40; 80 и 120 мг в амп. 2 мл – в/м, в/в	3–5 мг/кг	3
Аминогликозиды 3 поколения			
Амикацин (Амицин, Ликацин, Фарциклин, Хемацин)	Раствор для инъекций 100; 250 и 500 мг – 2 мл, порошок для инъекционного раствора 250 и 500 мг – в/м, в/в	15 мг/кг	1–2
Нетилмицин (Нетромицин)	Раствор для инъекций 50 и 200 мг – 2 мл (в/м, в/в)	1,5–2 мг/кг	2–3
Неомицин	Таблетки 250 мг – per os	1 г	6

Таблица 59. Противогрибковые средства

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Полиеновые антибиотики			
Амфотерицин В (Амбизом, Амфоцил, Фунгизон)	Порошок для инъекционного раствора 50 и 100 мг – в/в	0,25–1 мг/кг	1
Фунгилин	Таблетки 100 мг, суспензия 30 и 50 мл – per os	100 мг	1
Нистатин (Леворин)	Таблетки 250 и 500 тыс. ЕД (в 1 мг 5000 ЕД) – per os	400–600 тыс. ЕД	4
Производные имидазола			
Кетоконазол (Низорал, Ороназол)	Таблетки 200 мг – per os	200–400 мг	1

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Клотримазол (Антифунгол, Имидил, Кандид)	Таблетки вагинальные 100 и 200 мг	100–200 мг	1–2
Миконазол (Дактанал, Дактоцин, Дакторин)	Свечи вагинальные 100 мг	100–200 мг	1–2
Производные триазола			
Флуконазол (Дифлюкан, Форкан)	Капсулы, таблетки 50; 100; 150 и 200 мг – per os; раствор для инфузий 2 мг/мл (в/в)	200–400 мг	1
Итраконазол	Капсулы 100 мг – per os	200 мг	2
Прочие антибиотики			
Гризеофульфин	Таблетки 125 мг, суспензия (флакон 100 г) – per os	250–500 мг	2
Фульцид	Таблетки 125 и 500 мг – per os	500 мг	2

Таблица 60. Отхаркивающие средства

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Муколитики			
Ацетилцистеин (Мукогель, АЦЦ, Флуимуцил)	Гранулят для перорального раствора 3 (0,1 г акт. вещества) 5 г (0,2 г акт. вещества) в пакетики, таблетки 100; 300 и 600 мг, капсулы 200 и 400 мг – per os; раствор для ингаляций 2 мл (0,4 г) в амп.	600–800 мг/кг	2–3
Амброксол (Амробене, Амброгексал, лазолван, Солволан), Мукосольван	Таблетки 30 мг, капсулы ретард 75 мг, сироп 5 мл (15 мг); во флаконе – per os; раствор для ингаляций (1 мл – 7,5 мг); раствор для инъекций (1 мл – 7,5 мг) в амп. – в/м, в/в, п/к; концентрат для инфузий 50 мл (1 г) во флаконе – в/в	60 мг 4–6 мл 2–3 мл 1 г	2–3 (ретард – 1) 1–2 2–3 1
Трипсин	Порошок 50 мг во флаконе – для ингаляций (в изотоническом растворе)	50 мг	2–3
Химотрипсин	Порошок 10 мг во флаконе – для ингаляций (в изотоническом растворе)	20–30 мг	1–3
Карбоцистеин (Мукодин, Бронхокод)	Капсулы 375 мг, сироп 125, 200 и 300 мл во флаконе – per os	2,25 г	3
Мукорегуляторы			
Бромгексин (Бисольвон, Бромбене, Солвин, Флегамин, Фульпен-А)	Таблетки 8 и 16 мг, драже 4; 8 и 12 мг, сироп (1 мл – 0,8 мг), микстура (1 мл – 2 мг) во флаконе – per os; раствор для ингаляций (1 мл – 2 мг); раствор для инъекций (1 мл – 2 мг) в амп. – п/к, в/м, в/в	16 мг 2–3 мл	2 2–3

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Растительные препараты			
Мукалтин	Таблетки 50 мг – per os	100–300 мг	2–3
Пертуссин	Сироп 125 мл во флаконе – per os	3 ст. л.	3
Регидранты			
Калия йодид	Раствор 3% 200 мл во флаконе – per os (на молоке)	4 ст. л.	2–4

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Таблица 61. Противоязвенные средства

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска, доза и способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Антациды			
Натрия гидрокарбонат	Порошок, таблетки 0,3, 0,5 г – per os	1–3 г	2–3
Карбонат кальция	Порошок 1 г – per os	0,5–3 г	2–3
Магния оксид	Таблетки 0,5 г – per os	3–9 г	2–3
Магния трисиликат	Суспензия 5 мл – per os	15–30 мл	3–4
Алюминия гидроксид	Суспензия 4% – per os	4–8 ч.л.	4–6
Алюминиево-магниево-антациды: Альмагель, Альмагель А, Маалокс, Алюмаг, Гастал	Суспензия 5, 170 и 200 мл во флаконе – per os Таблетки – per os	4–8 ч.л. 4–8 табл	4–6 4–6
Препараты висмута и хелатные препараты			
Денол (Висмута субцитрат, Вентрисол, Трибимол)	Таблетки 120 мг – per os	480 мг	4
Десмол (Висмута субсалицилат)	Таблетки 262 мг, гель 1,75% 237 мл – per os	3,144 г 1–2 ст. л.	6
Сукральфат (Вентер, Сукрас, Анкрусал)	Таблетки 500 мг, 1 г – per os	4 г	4
H-гистаминоблокаторы (препараты 1 ряда)			
Циметидин (Беломет, Гистодил, Нейтронорм, Циметидин Ланнахер, Циметидин-Ривофарм)	Таблетки 200; 250 и 800 мг – per os; раствор для инъекций 200 мг (10% – 2 мл в амп.) – в/в, в/м	0,8–1,2 г	2–4
Ранитидин (Ацидекс, Ацилок, Гистак, Зантак, Рантак)	Таблетки 75; 150 и 300 мг – per os; раствор для инъекций 50 мг 2мл в амп. – в/м, в/в	1,5–2 мг/кг 0,75–1,5 мг/кг	2
Блокаторы протонного насоса (блокаторы H-ATФазы париетальной клетки)			
Омепразол (Гастрозол, Зероцид, Золсер, Лосек Мапс, Лосек, Омегаст, Омез, Омезол, Омепрол, Омизак, Оцид, Пептикум, Ромесек, Хелицид 10, Хелицид 20)	Капсулы 10 и 20 мг, таблетки 10; 20 и 40 мг – per os	20–40 мг	1–2

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска, доза и способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Пантопразол (Контролок)	Таблетки 40 мг – per os	40–80 мг	1–2
Лансопразол (Ланзап, Ланзолтол)	Капсулы 30 мг – per os	30–180 мг	1
Рабепразол (Париет)	Таблетки 10 и, 20 мг – per os	10–20 мг	1
Аналоги простагландинов			
Мизопростол (Сайтотек)	Таблетки 0,2 мг – per os	0,4–0,8 мг	2–4

Таблица 62. Средства, действующие на моторную функцию ЖКТ

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска, доза и способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Прокинетики			
Домперидон (Мотилиум)	Таблетки 10 мг, суспензия 1 мг/мл – per os	30 мг	2–3
Метоклопрамид (Реглан, Церукал)	Таблетки 10 мг – per os; раствор для инъекций 0,5% – 2 мл в амп. (в/в, в/м)	60 мг 4 мл	2–3
Цизаприд (Координакс, Перистил, Цизапид)	Таблетки 5 и 10 мг, суспензия 1 мг/мл – per os	40 мг	2–4
Уменьшение газообразования в кишечнике			
Симетикон (Эспумизан, Дисфлатил)	Капсулы 40 мг, эмульсия 20 мг/мл – per os	400 мг	2–4
Реасек (ломотил)	1–2 таблетки или 35 капель 2 раза в день.	8–10 таблеток	2
Ингибция перистальтики			
Лоперамид (Имодиум, Неознтеросептол, Энтеробене)	Таблетки, капсулы 2 мг – per os	4 мг	2–4
Адсорбенты			
Аттапульгит (каопектат, неоинтестопан)	Таблетки	12 таблеток	3–4
Смекта (диосмектит)	Пакетики по 3 г	3–4 пакетика	3–4
Слабительные средства			
Макроголь 4000 (Форлак, Фортранс)	Пакет 10 г – per os	1–2	1
Лактулоза (Дюфалак, Нормазе)	Сироп 200 мл во флаконе – per os	10–25 мл	2–3
Стимуляторы толстого кишечника			
Сенодины А+В (Сенаде, Сенна, регулак)	Таблетки 13,5 мг – per os	2–3 табл.	1
Бисакодил (Лаксатин, Пирилакс, Стадалак)	Таблетки 5 мг – per os; свечи 10 мг – per rectum	10 мг	1

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В ГЕПАТОЛОГИИ

Таблица 63. Противовирусные средства

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Ацикловир (Виворакс, Виролекс, Зовиракс, Лизавир, Суправиран, Цикловакс)	Инъекционный раствор 250 мг во флаконе – в/в кап.; таблетки 200; 400 и 800 мг – per os	5 мг/кг 1–4 г	4 4–5
Рибавирин (Рибамидил, Ребетол, Виразол, Tribavirin, Viramid, Viratek, Viratel, Virazide, Virazole, Virustaz)	Таблетки 500 мг – per os	1000– 1200 мг/сут	2
Зидовудин (Азидотимидин, Тимазид, Ретровир, Ретровир Ази ТИ)	Сироп 10 мг/мл, капсулы 100 и 250 мг – per os; раствор для инфузий 20 мг/мл амп. 10 мл – в/в	0,5–1 г 1–2мг/кг	5–6 6
Ламивудин	Таблетки 100 мг	100 мг	1
Диданозин (Дидекс)	Таблетки 25; 50; 100 и 150 мг, порошок 100; 167; 250 и 375 мг, 2 и 4 г – per os	50–74 кг – 200 мг; 75 кг и более – 300 мг	2
Зальцитабин (Хивид)	Таблетки 375 и 750 мкг – per os	2,25 мг	3
Ганцикловир (Цимевен)	Капсулы 250 мг – per os; инъекционный раствор 250 мг во флаконе – в/в	5 мг/кг	2
Интерферон-α (Интерферон, Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, Лейкинферон, Роферон-А, Интрон)	Флаконы по 1 млн., 3 млн., 5 млн., 10 млн. и 30 млн. МЕ лиофилизированного порошка – в/в, п/к	3 млн. ЕД	3 раза в неделю
Амантадин (Мидантан, Глудантан, ПК-Мерц)	Таблетки 100 и 200 мг – per os; раствор для инфузий 500 мл (200 мг) – в/в	100–200 мг 200–600 мг	1–2 1–3
γ-Глобулин (Иммуноглобулин человеческий нормальный)			
Иммуноглобулин нормальный человека для в/в введения (Биавен ВИ, Веноглобулин, Вигамликвид, Октагам, Вигам-С, Интраглобин, Пентаглобин, Сандоглобулин)	Сухое вещество для инфузий 1 и 3 г во флаконе + растворитель – в/в; раствор для инъекций 10, 25, 50 мл, флаконы 05, 2,5, 5 г – в/в	300–400 мг/кг	1

Таблица 64. Гепатопротекторы

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и разовая доза, способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Метадоксин (Метадоксил)	Капсулы 250 мг – per os	1–2 г	3–4
Печени экстракт (Цианкобаламин, Сирепар)	Раствор для инъекций во флаконах 10 мл – в/м, в/в	2–3 мл	1
Эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале)	Капсулы комбинир. препарата – per os; раствор для в/в инъекций 250 мг в 5мл (капельно на растворе глюкозы)	6 капсул 2–4 амп.	3 1
Адеметионин (Гептрал)	Таблетки в спец. оболочке – per os; сухое лиофилизированное вещество для инъекций во флаконе + 5 мл растворителя – в/м, в/в	2–4 табл. 5–10 мл	2–4 1
Урсодезоксихолевая к-та (Урсосан, Урсо 100, Урсофальк)	Таблетки 100 мг, капсулы 250 мг – per os	200–500 мг	1
Силимарин (Силибинин, Карсил, Легалон)	Драже 35 и 70 мг, таблетки 30 и 70 мг, капсулы 140 мг – per os	140–210 мг	3–4
Экстракт расторопши и пр. (Гепатофальк планта, Гепатобене)	Капсулы – per os	3–6 капс.	3
Экстракт каперсов, цикория, сены, паслена, терминалии, тысячелистника, тамарикса (ЛИВ-52)	Таблетки – per os	6–8 табл.	3–4
Цианиданол (Катерген)	Таблетки 500 мг – per os	1,5 г	3
Липоевая кислота	Таблетки 12 и 25 мг – per os; раствор для инъекций 0,5% в амп. 2 мл – в/м	100–150 мг 2–4 мл	3 1–2

Таблица 65. Желчегонные препараты

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Кукуруза (Кукурузные рыльца)	Экстракт во флаконе 25 мл – per os	60–120 кап.	2–3
Кислота дегидрохолевая	Таблетки 200 мг – per os	0,6–1,2 г	3
Аллохол	Таблетки – per os	3–8 табл.	3–4
Лиобил	Таблетки 200 мг – per os	0,6–1,2 г	3
Никодин	Таблетки 500 мг – per os	1,5–4 г	3–4
Озалмид (Оксафенамид)	Таблетки 250 мг – per os	0,75–1,5 г	3–4
Фламин	Таблетки 50 мг – per os	150–200 мг	3–4
Холосас	Флакон 300 мл – per os	2–3 ч. л.	2–3
Олиметин	Капсулы 500 мг – per os	3–5 г	3–5
Флакумин	Таблетки 20 мг – per os	80–120 мг	2–3
Холагол	Флакон 10 мл – per os (на сахаре)	15 кап.	3
Холагогум (Холецизмон)	Капсулы и драже – per os	6 капс.	3
Конвафлавин	Таблетки 10 мг – per os	60 мг	3
Бессмертника цветки	Упаковка 50 г, сухой экстракт по 10 и 100 г – per os (отвар)	200–300 мл	2–3

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ГЕМАТОЛОГИИ

Таблица 66. Основные лекарственные препараты железа для приема внутрь

Препарат	Состав	Способ применения
Гемостимулин	Железа закисного лактата 0,246, сухой крови – 0,123, сульфата меди – 0,005 в табл.	По 1 табл. 3 раза в день во время еды
Феррокаль	Сульфат железа 0,2, кальция фруктозодифосфата 0,1, церебролецитина 0,02 в табл.	2–6 таблеток 3 раза в день после еды
Ферроплекс	Сульфат железа 0,05, аскорбиновая кислота 0,03 в драже	1–2 драже 3 раза в день после еды
Сорбифер Дурулес	Сульфат железа 0,32, аскорбиновая кислота 0,06 в специальной оболочке	По 1 табл. 2 раза в день за 30 мин до еды, не разжевывая, запивая водой
Конферон	Сульфат железа 0,25, диоктилсульфосукцинат натрия 0,035 в капсулах	1–2 капсулы 3 раза в день после еды
Ферроградумент	Сульфат железа 0,525 в специальной оболочке	1 таблетка в день утром до завтрака
Фенюльс	Сульфат железа 0,15, аскорбиновая кислота 0,05, рибофлавин 0,002, тиамин мононитрат 0,002, пиридоксина гидрохлорид 0,001, пантотеновая кислота 0,0025 в капсулах	По 1 капсуле 2 раза в сутки
Тардиферон	Сульфат железа 0,257 в виде драже-ретард	1 драже 2 раза в день за час до приема пищи
Хеферол	Фумарат железа 0,35 в капсулах	1 капсула 1-2 раза в день за 30 мин до еды
Гемофер	Хлорид железа в 1 мл раствора 0,157 (во флаконе 10 мл)	4–6 мг на 1 кг в сутки (на 3–4 приема)
Гемофер пролонгатум	Сульфат железа 0,325	1 драже 2 раза в день до приема пищи
Актиферрин	Сульфат железа 0,114, D,L-серина 0,129 в капсулах	1 капсула 2–3 раза в день до еды
Ферронал	Глюконат железа 0,3 в специальной оболочке; во флаконе 110 мл сиропа (в 5 мл – 0,3 глюконата железа)	4–6 таблеток в день после еды
Ферретаб комп.	Фумарат железа 0,154; фолиевая кислота 0,0005 в капсуле	1–3 капсулы в день натощак

Таблица 67. Препараты железа для парентерального введения

Препарат	Состав	Способ применения
Фербитол	В 1,0 мл содержится 0,05 железа	Вводится в/м по 2 мл ежедневно
Ферковен	Железа 0,02, кобальта 0,00009 в растворе углеводов	Вводится в/в, первые 2 инъекции по 2 мл, далее по 5 мл
Феррум-лек	Железа 0,1 для в/м введения в сочетании с мальтозой; для в/в введения в сочетании с сахарозой	В/м вводят через день по 4 мл; в/в вводят в 1 день 2,5 мл; во 2 день – 5 мл; в 3 день – 10 мл; а далее 2 раза в неделю по 10 мл

Препарат	Состав	Способ применения
Ектофер	Железа 100	Вводится в/м по 2,0 мл ежедневно
Феррлецит	Железа 62,5	Вводится в/м по 2,0 мл ежедневно
Венофер	Железа 100	Вводится в/в по 2,0 мл ежедневно

Таблица 68. Цитостатики

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска, доза и способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Алкилирующие средства			
Циклофосфамид (Циклофосфан, Эндоксан)	Таблетки 50 мг – per os; флакон с порошком для приготовления инъекционного раствора, 200 мг – в/в, в/м	См. текст	См. текст
Хлорамбуцил (Хлорбутин, Лейкеран)	Таблетки 2 и 5 мг – per os	160 мг	3–4
Бусульфан (Миелосан, Милеран)	Таблетки 2 мг – per os	2 мг	См. текст
Дакарбазин (Дакарбазин, Лахема)	Флакон с порошком для приготовления инъекционного раствора 100 и 200 мг – в/в	250 мг/м ²	См. текст
Ломустин (СиинУ)	Таблетки 40 мг	75–130 мг/м ²	1 раз в 6 нед.
Мелфалан (Алкеран)	Порошок для приготовления инъекционного раствора амп. 50 мг и флакон 100 мг – в/в; таблетки 2 и 5 мг – per os	10 мг 6 мг	1 1 раз в 2 дня
Антиметаболиты			
Азатиоприн	Таблетки 50 мг – per os	См. текст	См. текст
Гидроксикарбамид (Гидереа)	Капсулы 500 мг – per os	2000–3200 мг/м ² 20–30 мг/м ²	1 раз в 3 дня 1
Меркаптопурин (Пуринатол)	Таблетки 50 мг – per os	50–75 мг/м ²	1
Метотрексат (Триксилем)	Раствор для инъекций во флаконе 2 и 5 мл (10 мг/мл), 20 и 40 мл (25 мг/мл), порошок для приготовления инъекционного раствора 5 и 50 мг во флаконе и т.д. – в/в, в/м; таблетки 2,5 мг – per os	0,4 мг/м ² (см. текст) 2,5–5 мг	1 (4 дня) (см. текст) 1
Цитарабин (Алексан, Цитозар, Цитонал)	Раствор для инъекций и инфузий во флаконе 5 мл (100 мг), порошок для приготовления инъекционного раствора 100 мг во флаконе и амп. – в/в	100 мг/м ² (см. текст)	2 (см. текст)
Флударабин (Флудара)	Порошок для приготовления инъекционного раствора 50 мг во флаконе – в/в капельно	25 мг/м ²	1

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска, доза и способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Цитотоксические антибиотики			
Блеомицин (Блеоцин, Пиньянмицин)	Порошок для приготовления инъекционного раствора 4; 5; 8 и 15 мг во флаконе и амп. – в/в, в/м, п/к	15 (см. текст)	1 (см. текст)
Доксорубицин (Адриамицин, Адрибластин)	Порошок для приготовления инъекционного раствора 10 и 50 мг во флаконе – в/в	60–75 мг/м ² (см. текст)	1 раз в 3 нед. (см. текст)
Даунорубицин (Рубомицин; Церубидин)	Порошок для приготовления инъекционного раствора 20 и 40 мг во флаконе 10 и 20 мл – в/в	30–60 мг/м ² (см. текст)	1 (см. текст)
Противоопухолевые средства растительного происхождения			
Винбластин (Велбе, Розевин, Виндезин, Цитобластин)	Раствор для инъекций во флаконе 10 мг (10 мл), порошок для приготовления инъекционного раствора 5 и 10 мг во флаконе – в/в	6–10 мг/м ²	1 раз в 1–2 нед.
Винкристин (Онковин, Цитомид, Цитокристин)	Раствор для инъекций во флаконе 1; 2; 3 и 5 мл (1 мг/мл), порошок для приготовления инъекционного раствора 1 мг во флаконе – в/в	1,4–1,5 мг/м ²	1 раз в нед.
Этопозид (Велезид, Ластет, Фитозид, Этопос)	Раствор для инъекций во флаконе 5 мл (100 мг), 20 и 40 мл (25 мг/мл) – в/в; капсулы 25; 50 и 100 мг – per os	50–100 мг/м ² 100–200	1 1
Прокарбазин (Натулан)	Капсулы 50 мг – per os	100 мг/м ²	2
Другие противоопухолевые средства			
Аспарагиназа (L-аспарагиназа)	Порошок для приготовления инъекционного раствора 3 тыс. и 10 тыс. МЕ во флаконе 10 мл – в/в, в/м	6–10 тыс. МЕ/м ²	3 раза в нед.
Колонистимулирующие факторы			
Филграстим (Нейпоген)	Раствор для инъекций 30 млн. МЕ/мл, 48 млн. МЕ/1,6 мл – в/в капельно, п/к	5–12 мкг/кг	1
Ленограстим (Граноцит)	Порошок для приготовления инъекционного раствора 13,4 млн., 33,6 млн. и 47 млн. МЕ во флаконе – в/в, п/к	В/в: 5–10 мкг/кг п/к: 5 мкг/кг	1
Молграмостин (Лейкомакс)	Порошок для приготовления инъекционного раствора 300 мкг во флаконе – п/к	5–10 мкг/кг	
Селективные иммунодепрессанты			
Циклоспорин А	Капсулы 25; 50 и 100 мг – per os; концентрат для инфузий 50 мг – в/в	См. текст	См. текст

ПРЕПАРАТЫ, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

Таблица 69. Нестероидные противовоспалительные препараты

Международное(непатентованное) и торговое название	Форма выпуска, доза и способ введения	Средняя суточная доза (мг)	Кратность приема в сутки
Производные салициловой кислоты (салицилаты)			
Ацетилсалициловая кислота (Аспирин, Ацезал, Микристин)	Таблетки 250 и 500 мг – per os	1,5–2 г	3–4
Производные индол- и инденуксусной кислоты			
Индометацин (Метиндол, Индоцид, Индобене)	Драже и капсулы 25, 50 и 75 (ретард) мг – per os; мазь 10% 40 г – наружно; свечи 50 и 100 мг – per rectum	50–100	3–4 (ретард 1–2)
Сулиндак (Клинорил)	Таблетки 150 и 200 мг – per os	400	2
Производные фенилуксусной кислоты			
Диклофенак натрия (Диклофенак, Диклобене Вольтарен, Ортофен)	Таблетки 25; 50 и 500 мг – per os; раствор для инъекций 2,5% в амп. 3 мл – в/м; свечи 25; 50 и 100 мг – per rectum; гель и крем 1% 20 г – наружно	100–150 3–6 мл	2–3 1–2
Кеторолак (кеторол)	Таблетки 10 мг – per os Ампулы 3%–1,0 мл	40 мг 2–4 мл	1-2 1-2
Производные фенилпропиононовой кислоты			
Ибупрофен (Бруфен, Нурофен, Солпафлекс)	Таблетки и драже 200; 400 и 600 мг – per os;гель и крем 5% 20 г – наружно	0,8–1,2 г	3–4
Тиопрофеновая кислота (Сургам)	Таблетки 30 мг – per os	600–900	3
Напроксен (Напросин, Налгезин)	Таблетки 250 и 500 мг – per os; свечи 500 мг – per rectum	500–700	1–2
Кетопрофен (Кетонал, Фастум, Флексен)	Капсулы 50 мг; свечи 100 мг – per rectum; Таблетки форте 100 мг Таблетки ретард 150 мг Ампулы 100 мг/2 мл – в/м крем 5% 30 г и гель 2,5% 50 г – наружно; раствор для инъекций 5% в амп. 2 мл – в/м	100–300 мг 100–300 мг 100 мг 4 мл	2–4 1–2 2
Производные пиразолона			
Метамизол натрия (Анальгин)	Таблетки 500 мг – per os; Раствор для инъекций 50% в амп. 1 и 2 мл – в/м, в/в	0,75–1,5 г 2–4 мл	2–3
Фенилбутазон (Бутадион)	Таблетки 50 и 150 мг – per os; мазь 5% 20 г – наружно		
Производные антраниловой кислоты			
Мефенамовая кислота (Понстан, Понстил)	Таблетки 500 мг – per os	0,75–2 г	3–4
Нифлумовая кислота (Доналгин)	Таблетки 250 мг – per os	250–750	1–3

Международное(непатентованное) и торговое название	Форма выпуска, доза и способ введения	Средняя суточная доза (мг)	Кратность приема в сутки
Оксикамы			
Пироксикам (Ревмадор, Фелдорал, Хотемин, Эразон)	Таблетки и капсулы 10 и 20 мг – per os; раствор для инъекций 2% в амп. 1 мл – в/м; мазь 1% 50 г, гель и крем 1% 35 г – наружно	20–40	1–2
Теноксикам (Тилкотил)	Капсулы 20 мг – per os; свечи 20 мг – per rectum	20–40	1
Производные анилина			
Парацетамол (Акамол, Панадол, Тайленол)	Таблетки и капсулы 200, 250 и 500 мг, флаконы 2,4; 2,5% и 4% 100–150 мл – per os; свечи 100; 125; 250; 500 мг и 1 г – per rectum	0,6–1,4 г	2–4
Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2			
Мелоксикам (Мовалис)	Таблетки 7,5 и 15 мг – per os; свечи 15 мг – per rectum	7,5–15	1
Целекоксиб (Целебрекс)	Капсулы 100; 200 мг – per os	200–400	1–2
Нимесулид (Месулид, Нимесил, Нимулид, Найз)	Таблетки 100 и 200 мг, суспензия 50 мг/мл во флаконе 60 мл – per os; гель 1% 20 г – наружно	200	2
Рофекоксиб (Виокс)	Таблетки 12,5 и 25 мг – per os	25	1
Прочие			
Лефлюномид	Таблетки 20 и 50 мг – per os x 2 раза в течение 3-х дней, затем поддерживающая доза 20 мг	20–100 мг	1–2
Инфликсимаб	В ампулах 3–10 мг/кг в/в с повторением на 2, 6, 10 и 14 неделях.		

Таблица 70. Глюкокортикостероиды

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска, доза и способ введения	Средняя суточная доза (в мг)	Кратность приема в сутки
Преднизолон (Декортин)	Таблетки 1 и 5 мг – per os	40–60	1–4
Метилпреднизолон (Метипред, Урбазон)	Таблетки 4 и 16 мг – per os; флакон 250 мг – в/в	2–40 500	1–4
Преднизон	Таблетки 1,1 и 5,6 мг – per os	2,2	1–4
Гидрокортизон	Таблетки 20 мг – per os; флакон 125 мг – в/м, в/в	20–40 125	1–2
Дексаметазон	Таблетки 0,5 мг – per os; флаконы 4 и 8 мг – в/м, в/в	5 10	1–4 3–4
Триамсинолон (Кеналог)	Таблетки 4 мг – per os; флакон 8 мг – в/м, в/в	40 8–12	1–4 3–4

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Таблица 71. Противодиабетические препараты. Инсулины

Препарат	Форма выпуска и доза	Длительность действия, ч
Человеческие инсулины сверхбыстрого действия		
Хумалог	Картриджи для шприц-ручек по 1,5 и 3 мл (100 ЕД/мл); раствор для инъекций 10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл)	3–4
Человеческие инсулины быстрого действия		
Актрапид НМ	Раствор для инъекций 10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл); картриджи для шприц-ручек по 1,5 и 3 мл (100 ЕД/мл)	8
Инсуман рапид	Раствор для инъекций 5–10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл); картриджи для шприц-ручек по 3 мл (1 мл–100 ЕД/мл)	8
Хумулин регуляр	Раствор для инъекций 10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл); картриджи для шприц-ручек по 3 мл (100 ЕД/мл)	8
Человеческие инсулины средней продолжительности действия		
Монотард НМ	Раствор для инъекций 10 мл во флаконе (40 ЕД/мл)	18–20
Инсуман базал	Раствор для инъекций 5 и 10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл); картриджи для шприц-ручек по 3 мл (100 ЕД/мл)	18–20
Протафан НМ	Раствор для инъекций 10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл); картриджи для шприц-ручек по 1,5 и 3 мл (100 ЕД/мл)	18–20
Хумулин Л	Раствор для инъекций 10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл)	18–20
Человеческие инсулины длительного действия		
Ультратард НМ	Раствор для инъекций 10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл)	28
Инсулины комбинированного действия		
Инсуман комб 25/75	Раствор для инъекций 5 и 10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл); картриджи для шприц-ручек по 3 мл (100 ЕД/мл)	12–18
Микстард НМ пенфилл	Картриджи для шприц-ручек по 1,5 и 3 мл (100 ЕД/мл)	24
Микстард 30 НМ	Раствор для инъекций 10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл)	24
Хумулин М3	Раствор для инъекций 10 мл во флаконе (40–100 ЕД/мл); картриджи для шприц-ручек по 3 мл (1 мл–100 ЕД)	24

Таблица 72. Пероральные сахароснижающие препараты

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска и доза	Средняя суточная доза (мг)	Кратность приема в сутки
Производные сульфонилмочевины			
Глибенкламид (Антибет, Апо-Глибурид, Бетаназ, Глюкобене, Манинил)	Таблетки 1,75; 2,5; 3,5 и 5 мг	10–15	1–2
Глипизид (Антидиаб, Глибenez, Минидиаб)	Таблетки 5 мг	15–20	1–3
Глимепирид (Амарил)	Таблетки 1; 2; 3; 4 и 6 мг	4–6	1
Гликлазид (Глизид, Диабетон, Предиан)	Таблетки 40 и 80 мг	160	2
Гликвидон (Глюренорм)	Таблетки 30 мг	60–90	2–3
Репаглинид (Новонорм)	Таблетки 0,5; 1 и 2 мг	6–12	3
Бигуаниды			
Метморфин (Глиформин, Сиофор, Глюкофаг)	Таблетки 250 мг, таблетки, покрытые оболочкой 500 и 850 мг	1,5–1,7 г	2–3
Ингибиторы гликозидаз			
Акарбоза (Глюкобай)	Таблетки 50 и 100 мг	300	1

Таблица 73. Препараты, используемые при заболеваниях щитовидной железы

Международное (непатентованное) и торговое название	Форма выпуска, доза и способ введения	Средняя суточная доза	Кратность приема в сутки
Тиреоидные гормоны			
Левотироксин (L-тироксин, Эутирокс)	Таблетки 25; 50 и 100 мкг – per os	75–150 мкг	1–2
Лиотиронин (Трийодтиронин)	Таблетки 20 и 50 мкг – per os	60 мкг	2–3
Левотироксин + лиотиронин (Новотирал, Тиреотом)	Таблетки 75/15; 100/20 и 40/10 мкг – per os	1–2 табл.	1–2
Антитиреоидные препараты			
Тиамазол (Мерказолил, Тирозол)	Таблетки 5 мг – per os	30 мг	1–2
Пропилтиоурацил (Процил)	Таблетки 50 мг – per os	200–400 мг	3

Предметный указатель

- А**
аббокиназа 758
абетол 753
абциксимаб 55
адалат 34, 755
адалат ретард 755
адебит 716, 732
адеметионин 774
аденозин 762
аденокард 762
адиурекрин 682
адиуретин 683
адреналин 103, 188, 484, 581
адриамицин 492, 503, 510, 777
адрибластин 777
азатиоприн 114, 262, 339, 382, 385,
389, 391, 394, 449, 455, 531, 532,
536, 566, 618, 627, 632, 635, 636, 638,
647, 648, 776
азивок 768
азидотимидин 773
азитромицин 137, 171, 173, 206, 208, 235,
303, 531, 612, 768
азлоциллин 766
азтреонам 173, 174, 219
аймалин 81, 95, 105
акамол 779
акарбоза 716, 781
аксетин 767
аколат 191, 764
акривастин 764
активаза 758
актиферрин 775
актрапид НМ 780
аледронат 667
алексан 493, 776
алкеран 776
алидинин 105
аллапинин 81, 762
алломарон 659
алопрол 762
аллопуринол 474, 482, 531, 576, 658, 659
аллохол 425, 774
алтейный корень 208, 260
алтеплаз 758
алтиазем 121
алупент 108, 165, 763
альбумин 165, 351, 464, 578, 579
альдактон 752
альфацет 767
алдизем 755
алстен 764
альдомет 753
альмагель 311, 340, 771
альтеплаза 67, 249
альдецин 763
альфакальцидол 666
алюмаг 771
алюминия гидроокись 771
амантадин 164, 384, 773
амарил 716, 781
амбробене 770
амбизом 769
амброгексал 770
амброксол 214, 770
амгент 769
амидопирин 474, 576, 702
амикацин 134, 769
амилорид 235, 752
аминазин 613
аминогликозиды 495
аминоглутетимид 680
аминокапроновая кислота 365
аминоплазмаль 338
аминофиллин 216, 224, 763
амиодарон 54, 77, 82, 95, 101, 105, 129, 761
амитриптилин 561
амицин 769
амлодипин 54, 82, 550, 755
амоксиклав 137, 173, 766
амоксициллин 137, 171, 173, 208, 319, 324,
612, 613, 766
амоксициллин-клавуланат 171, 206, 766
амоксициллинратиофарм 766
ампициллин 135, 136, 137, 173, 174,
208, 304, 340, 390, 557, 576, 766
ампициллина натриевая соль 766
ампициллина тригидрат 766
ампициллин иннотек 766
амфотерицин В 115, 563, 769
амфоцил 769
анагредид 485
анагрилин 468
анальгин 50, 165, 351, 778
анаприлин 50, 54, 86, 93, 360, 694, 695, 701,
752
ангибид 50
ангидед 50
анкрусал 771
антагозан 164
антибет 781
антигемофильная плазма 464, 460
антигриппин 164
антидиаб 781
антистафилококковый г-глобулин 272
антитимоцитарный глобулин 488
антифомсилан 72
антифунгол 770

- антрациклин 566
 антуран 659
 анцеф 767
 апо-глибурид 781
 апрессин 242
 апровель 754
 апростадил 536, 539
 аprotинин 164
 арбидол 164
 арифон 751
 артепарон 662
 арумил 752
 аскорбиновая кислота 164,
 172, 365, 386, 461, 537, 687
 аскорутин 461
 аспарагиназа 777
 аспаркам 88, 612, 613, 760
 аспирин 52, 53, 54, 65, 66, 310, 468, 469,
 470, 482, 484, 537, 627, 778
 аспирин кардио 758
 астафен 764
 астелонг 764
 астемизол 764
 астмопент 763
 атенолол 29, 82, 95, 101, 752, 753
 аторвастатин 41, 759
 атровент 172, 190, 213, 763
 атромид 683
 атропин 82, 282, 312, 762
 атропина сульфат 108
 аттапульгит 299, 772
 АТФ 584
 аугментин 766
 афонилум 763
 АЦЦ 770
 ацебутолол 36, 82, 101, 753
 ацезал 778
 ацетат кальция 601
 ацетат ретинола 341
 ацетат токоферола 341
 ацетилсалициловая кислота 50, 100, 164,
 176, 208, 250, 474, 627, 702, 778
 ацетилцистеин 214, 219, 268, 582, 770
 ацидекс 771
 ацикловир 115, 773
 ацилок 771
 аципимокс 759
- Б**
- байкол 759
 байпресс 755
 баклофен 561
 бактисубтил 303
 бактинор 765
 бактрим 425, 765
 бассадо 768
 баралгин 312, 351, 423, 430
 бевантол 753
 безалип 759
 безамидин 759
 безафибрат 759
 бекарбон 107
 беклазон 763
 беклоджет 191, 250, 763
 беклокорт 763
 бекломет 763
 беклометазон 193, 763
 беклометазон пропионат 345
 беклометазона дипропионата 193
 бекотид 763
 белласпон 86
 беллатаминал 86, 107
 беллоид 107
 беломет 771
 белустин 504
 бензаеприл 754
 бенемид 659
 бенемидин 769
 бензатин 613
 бензаприл 754
 бензафибрат 41
 бензбромарон 659
 бензилпенициллин 172, 175, 272, 612, 613,
 766
 бензилпенициллина натриевая соль 766
 бензилпенициллина калиевая соль 766
 бенциклан 423
 берликорт 191
 берлинприл 754
 беродуал 172, 190, 763
 беротек 214
 бесалол 107
 бессмертник 755
 бетаксалол 753
 беталок 752
 бетаметазон 646
 бетаназ 781
 бетапейс 752
 бетапрессин 752
 биавен ВИ 773
 биглинол 716
 бикарбонат натрия 589, 603
 биндарит 619
 биоспорин 303
 бисакодил 300, 301, 733
 бисептол 173, 208, 304, 425, 474, 475,
 495, 557, 765
 бисептол-480 303
 бисепурин 728
 бисольвон 770
 бисопролол 156, 752
 бифидумбактерин 303
 бификол 303, 332
 блеомицин 283, 503, 504, 777
 блеоцин 777
 бозентан 585

бонеол 428
бретилий 82
бретилия тозилат 762
бретиллол 762
бриканил 762
бромбене 770
бромгексин 178, 191, 770
бромкриптин 673, 680, 728, 730
бронал 764
бронховаксом 215
бронхокод 770
бронхолитин 208
бронхомунал 215
бронхосан 191
бруламицин 174, 176
бруфен 535, 624, 778, 779
будесонид 339, 345, 763
будесонид мите 763
будесонид форте 763
булардин 305
буметамид 751
бумекс 751
бускопан 301
бусульфат 479, 776
бутадион 474, 658, 778, 779
буторфанол 50
буфенокс 751
буформин 716

В
вазапростан 468
вазопрессин 361, 581, 683
валокордин 86
ванколед 768
ванкомицин 134, 135, 136, 137, 174, 557
ванкоцин 768
варикоцид 361
варфарин 469, 470, 537, 627, 758
велбе 777
велферон 382, 383, 384
веноглобулин 773
венофер 776
вентолин 762
вентер 312, 771
вентрисол 7711
вепезид 494, 495, 777
верапамил 27, 29, 54, 67, 71, 77, 82, 86, 93,
101, 105, 121, 248, 310, 314, 550, 598,
755
верапамил ретард 755
верошпирон 261, 360, 390, 684, 752
вессел дуэ Ф 758
вибрамицин 768
виворакс 773
вигам-ликвид 773
вигам-С 773
вигантол 708
видарабин 383, 385, 636

викасол 341, 361, 365, 458
винбластин 484, 503, 504, 508, 777
виндезин 777
винкристин 455, 468, 479, 484, 492, 493,
494, 495, 499, 503, 504, 508, 512, 777
виокс 779
виразол 773
виroleкс 773
вирусный гемагглютинин 164
вискен 36, 752
висмута субсалицилат 771
висмута цитрат 319, 324, 771
висмута субцитрат 771
витамин В₁ 332, 694
витамин В₁₂ 340, 381, 385, 441, 468
витамин В₂ 381
витамин В₆ 332, 381, 468
витамин Е 42, 265, 341
витамина D 341, 665, 705
витамин К 341
волмакс 762
вольтарен 612, 624, 778

Г
галлопамил 755
ганцикловир 115, 773
гарамидин 769
гастал 299, 771
гастерин-гель 321, 351
гастрозол 293, 319, 324, 771
гастросидин 312, 319, 320, 321, 324
гастроцепин 325
гатифлоксацин 171
гексопренолин 762
гемитон 34
гемодез 165, 172, 175,
208, 351, 360, 365, 383, 384, 385
гемостимулин 775
гемофер 775
гемофер пролонгатум 775
гемфиброзил 41, 603, 759
гемцитабин 504
генотропин 675
гентамицин 134, 135, 137, 174, 176, 219,
476, 495, 557, 769
гентамиссин 769
гепабене 423
гепамерц 365
гепарин 50, 52, 53, 55, 68, 74, 100, 172,
175, 216, 242, 248, 272, 275,
282, 411, 451, 461, 464, 465,
468, 482, 532, 533, 544, 618, 624, 627,
758
гепасол А 365
гепастерил 390
гепатобене 774
гепатофальк планта 774
гептрал 385, 386, 774

- гиалуронидаза 624
 гиалуроновая кислота 662
 гигротон 143, 751
 гидралазин 27, 29, 35, 756
 гидреа 479, 484, 776
 гидрекс 751
 гидрокортизола гемисукцинат 687
 гидрокортизон 175, 196, 344, 345, 662, 695, 698, 779
 гидроксикарбамид 482, 494, 776
 гидроксимочевина 468, 479, 484
 гидроксихлорохин 647, 648, 651
 гидрохлортиазид 155, 751
 гимекромон 423
 гинипрал 762
 гипериум 754
 гипотиазид 143, 683, 751
 гирудин 54, 55
 гисманал 764
 гистадин 764
 гистак 771
 гистодил 771
 ГКС 687, 689, 695, 702
 глафенин 576
 глауфос 765
 глибенез 781
 глибенкламид 716
 глибутид 716, 732
 гливекса 479
 гликвидон 716, 781
 глизид 781
 гликлазид 716, 781
 глимепирид 781
 глипизид 716, 781
 глиформин 781
 глудантан 773
 глюкобай 781
 глюкобене 781
 глюкоза 74, 172, 338, 365, 385, 589
 глюкозамин 662
 глюкозамин сульфат 662
 глюконеодез 385
 глюкотрол 716
 глюкофаг 781
 глюренорм 716, 781
 гонадотропин 728, 730
 гордокс 164, 464
 гоптен 754
 горицвет 143
 граноцит 504, 777
 гризеофульвин 770
 grosептол 765
 грофибрат 759
 грюнамицин 768
 грюнамокс 766
 гуанфацин 754
 гуанитидин 754
 гутгалакс 301
- Д**
 дакарбазин 503, 776
 дактанал 770
 дактоцин 770
 дакторин 770
 далацин С 174
 дальтепарин 69, 758
 дальтепарин натрий 248
 даонил 716
 дардум 768
 дауномицин 492
 даунорубин 479, 494, 777
 дебридат 301, 351, 425, 430
 девясил 208
 дезлоратадин 765
 дезоксикортикостерон 687
 дезопинон 731
 декортин 779
 дексаметазон 191, 468, 504, 512, 645, 679, 695, 701, 779
 декстран-70 579
 делагил 265, 612, 618, 624
 демсер 691
 денол 771
 денол-тест 318
 депо-медрол 632
 депонид-трансдерм-нитро 756
 десмол 771
 десмопрессин 589
 десферрал 402
 диабетон 716, 781
 диазепам 35, 561, 612
 диазоксид 35, 755
 диазолин 482, 765
 диакарб 244
 диамикрон 716
 дигестал 426
 дигитоксин 395, 760
 дигоксин 77, 82, 100, 101, 156, 243, 760
 диданозин 773
 дидекс 773
 дизопирамид 81, 95, 101, 121, 761
 диклобене 778
 диклофенак 612, 644, 662, 778
 дикумарин 758
 диланацин 760
 дилатренд 753
 дилтиазем 27, 29, 54, 82, 101, 105, 121, 253, 550, 598, 755
 дилтиазем CD 755
 дилтиазем SR 755
 дилтиазем XR 755
 дилтиазем ретард 755
 димедрол 164, 165, 764
 диметилсульфоксид 567, 624
 динитрат изосорбита 54
 диоксидин 219, 272
 диосмектит 299, 772

дипиридамол 48, 250, 532, 535, 537
дипразин 765
дирен 752
дисфлагил 772
дитек 189, 764
диурил 751
дифенгидрамин 764
дифлюкан 770
диформин 716
дихлортиазид 751
дицетел 301
дицикломин 561
дицинон 365, 455, 464
довицин 768
добутамин 73, 74, 581, 760
добутрекс 760
ДОКСА 677, 687
доксазалин 753
доксилан 768
доксизидин 115, 171, 174, 206, 208, 283,
425, 429, 768
доксорубин 492, 503, 508, 512, 777
домперидон 312, 325, 351, 423, 425, 429, 772
доналгин 778
допамин 73, 74, 579, 580, 581, 582, 584, 585,
760
допегит 29, 753
дофамин 71, 74
дофетилид 82
дроперидол 36, 50, 71
дротаверин 423
дурофилин 763
дурулес 760, 775
дюспаталин 301
дюфалак 300, 772

Е
ектофер 438, 776

Ж
желатиноль 464
железа глюконат 437
железа сульфат 437
железа фумарат 437
железа хлорид 438

З
задитен 163, 764
зальцитабин 773
зантак 312, 319, 320, 321, 324, 771
заноцин 765
зароксолин 751
зафирлукаст 191, 764
зероцид 312, 319, 324, 771
зетсил 766
зидовудин 115, 773
зиксорин 412, 429
зимакс 768

зинацеф 767
зиннат 767
зиртек 189, 764
зовиракс 773
зокор 40, 759
золсер 771
зофран 530

И
ибупрофен 310, 778
ибутилид 82
идарубицин 492
изадрин 48, 108
изо ретард 757
изобарин 754
изодинит 757
изодинит изокет 757
изокет 66, 757
изокет крем 757
изокет ретард 757
изоланид 243
изолон 768
изо-мак 757
изо-мак спрей 757
изо-мак ретард 757
изомона 757
изониазид 261
изопретан 656
изопротеренол 48
изоптин 54, 101, 755
изосорб ретард 757
изосорбида динитрат 50
изотонический раствор 577, 618
изофан-инсулин 718
имидил 770
имипенем 173, 174, 219, 767
иммуноглобулин 172, 750, 773
имодиум 299, 772
имуран 382, 394, 449, 455, 618, 655
ингакорт 763
индапамид 751
индерал 54, 360, 752
индобене 778
инозин 760
индометацин 143, 265, 474, 535, 612, 624,
655, 658, 778
индоцид 778
иннотек 766
инсулин НПХ 718
инсулин 589, 720
инсуман базал 780
инсуман комб. 25/75 780
инсуман рапид 780
интал 189, 764
интерикс 332
интерферон 391, 773
интерферона- α 382, 773
интерферон- β , 468

интерферон лейкоцитарный
человеческий сухой 773
интестопан 305
интетрикс 299, 305, 332
интраглобин 773
интразолин 767
интрон-А 382, 383, 384, 485, 773
инфликсимаб 340, 644, 647, 650, 651, 779
инхибейс 754
иполипид 759
ипрадол 762
ипратропиум 196, 223, 763
ипратропиум бромид 30, 190, 213, 222,
223, 763
ирбесартан 533, 754
исрадипин 755
итраконазол 770
ИФ-а 636
ИФНа 382
ИФНа-2а 382
ИФНа-Ins, 382
ифизол 767
ифицеф 767
йододоксорубицин 566

К

кавинтон 36
калифиг 301
калия аспаргинат 760
калия йодид 771
калия хлорид 35, 66
кальцитонин 231, 646, 666, 667
кальцитрин 681, 705, 708
кальцитриол 666, 708
кальция глюконат 332, 365, 537, 589
кальция карбонат 589, 771
кальция лактат 164
кальция хлорид 361, 461
кампициллин 766, 766
камфен 428
канамицин 476, 495, 769
канамицина сульфат 769
кандесартан 754
кандид 770
каопектат 299, 301, 772
капотен 754
каптоприл 82, 153, 474, 532, 533, 540, 754
карбамазепин 683
карбенициллин 174, 219
карбонат кальция 600
карбонат лития 652
карбоцистеин 770
карведилол 156, 753
карден 755
кардизем 755
кардизем ретард 755
кардикет 314, 757
кардикет ретард 757
кардура 753
карсил 381, 774
картеолол 752
картрол 752
катапрессан 753
катерген 381, 774
кафиол 301
квадевит 332
квamatел 312, 319, 320, 321, 324
кванталан 40
квестран 40, 759
квинаприл 82
квинупристин-дальфопристин 557
кеналог 655, 695, 662, 695, 779
кестин 189
кетазон 659
кетоконазол 268, 769
кетопрофен 644, 778
кетонал 778
кеторол 658, 778
кеторолак 778
кетостерил 596
кетотифен 764
кетоф 764
кетоцеф 767
кефзол 429, 767
кефлекс 767
кинидин 760
кислота дегидрохолевая 774
клубакс 768
клавацин 766
клавулонат 767
klarитин 189, 764
klarитромицин 137, 171, 173, 206, 208, 303,
319, 320, 324, 612, 768
клафоран 429, 557, 767
клафотаксим 767
клагцид 319, 324, 768
клексан 468, 758
кламастин 765
кленбутирол 762
клиндамицин 136, 137, 172, 174, 272, 304
клиндорил 778
клонидин 34, 35, 691, 753, 756
клопидогрел 53, 55, 56, 758
клотримазол 770
клотримаксозол 235
клофелин 26, 31, 34, 36, 635, 753
клофибрат 683, 759
кодтерпин 164
козаар 754
кокарбоксилаза 165, 365, 385
колдрекс 163
колекальциферол 646
колестид 40
колестипол 40
колестрол 759
колибактерин 303

колхицин 399, 566, 623, 658
комбивент 763
компливит 332
конвафлавин 774
конкор 752
контролок 772
контрикал 164, 172, 282, 464, 662
конферон 775
координакс 301, 312, 325, 430, 772
корватон 50, 757
корвитол 752
коргард 752
коргликон 165, 243, 261, 760
корданум 54, 753
кордарон 54, 93, 101, 121, 761
кордафен 34, 755
кординил 761
коринфар 34, 54, 468, 755
корнам 753
кортизол 687, 689
кортизон 677
котримоксазол 512, 765
кофеин 85, 244
краснитин 493
креон 236, 332, 351, 385, 390, 426
кромогликат 192
кромогликат натрия 30, 189, 764
кромоглициновая кислота 764
кромолин 764
крушина 300
ксикаин 761
ксилокаин 761
кукурузные рыльца 774
кумадин 758
купренил 389, 623
курантил 48, 464, 482, 484, 539, 537, 557, 624, 758

Л

лабеталол 29, 35, 36, 691, 753, 756
лазикс 35, 36, 71, 165, 365, 751
лазолван 172, 214, 770
лаксатин 772
лактобактерин 303
лактULOза 300, 301, 365, 383, 384, 390, 772
ламивудин 382, 383, 391, 773
ламинарид 301
ланатозид 760
ланзап 772
ланзопол 772
ланикор 760
лансопразол 772
ластет 777
латрая 530
лахема 776
лацидипин 82, 755
левализол 474
левомицетин 173, 174, 219, 304, 474, 557, 768

левомицетина сукцинат натрия 768
леворин 304, 769
левотироксин 698, 700, 781
левофлоксацин 206
легалон 381, 774
лейкеран 776
лейкинферон 773
лейковорин 493
лейкомакс 504, 749, 777
лекреза 236
лендацин 134, 135, 767
ленограстим 504, 777
лескол 759
лефлюномид 619, 644, 647, 649, 650, 651, 779
либексин 164, 208
ЛИВ-52 774
лигнокаин 76
лидаза 260, 624
лидокаин 50, 66, 67, 72, 81, 94, 103, 173, 219, 282, 283, 347, 351, 761
лизавир 773
лизиноприл 82, 532, 754
лизолин 767
ликацин 769
ликопид 749
лимонник 260
линкомицин 219, 304, 557, 768
лиобил 429, 774
лиотиронин 781
липаза 236
липанор 759
липантил 759
липобай 759
липоевая кислота 382, 774
липомал 759
липостабил 759
липостат 759
липофундин 338
липримар 759
лития карбонат 694
литофальк 428
лифаксон 767
лифоран 767
ловастатин 40, 759
лозартан 533, 754
локрен 753
ломефлоксацин 557
ломинал 764
ломир 755
ломир СРО 755
ломотил 299, 772
ломустин 504, 776
лонгациф 134, 767
лонитен 756
лоперамид 299, 772
лоракарбеф 557
лоратадин 764

- лорвас 751
лорелко 41
лосек 771
лурселл 759
люлиберин 728
- М**
маалокс 293, 299, 311, 312, 321, 325, 351, 771
мабтера 508
магния аспаргинат 760
магния оксид 771
магния трисиликат 771
магния сульфат 35, 36, 66, 365, 756
максимил 768
макроголь 4000 772
макролиды 612
малс 771
мамомит 680
манинил 716
манирин 683
маннит 365
маннитол 165, 580, 584, 585
мебеверин 423
мебгидролин 765
мевакор 759
мегациллин 766
медоциклин 768
медоцеф 768
мезакол 344
мезатон 165
мезим 390
мезим-форте 294, 236
мезокаин 761
мексазе 332
мексилетин 81, 761
мекситил 761
мекситил-перлонгетс 761
мелоксикам 662, 779
мелфалан 504, 512, 566, 776
ментол 428
мерказолил 694, 695, 701, 781
меркаптопурин 494, 495, 776
меробол 143
меронем 429, 767
меропенем 767
месалазин 338, 341, 344
месна 530
месулид 779
метадоксил 774
метадоксин 774
метагид 265
металкаптаза 623
метамизол натрия 778
метандростенолон 394
метатрексат 640, 644, 647, 648, 776
метацин 423
метеоспазмил 301
метилдопа 26, 753
метилпреднизолон 191, 196, 527, 528, 531, 542, 618, 631, 632, 636, 645, 646, 779
метилтестостерон 394
метилурацил 176
метилцеллюлоза 300
метиндол 535, 658, 778
метипред 384, 389, 779
метирозин 691
метморфин 781
метоклопрамид 423, 772
метол 428
метолазон 751
метопролол 82, 95, 101, 156, 752
метотрексат 399, 492, 493, 494, 495, 514, 631, 632, 566, 645, 648, 649, 650, 651
метрогил 765
метроксан 765
метронидазол 274, 304, 319, 320, 324, 332, 340, 475, 531, 765
метформин 716
мефенамовая кислота 778
мефлюномид 647
мефоксин 174
мибирон 764
мидантан 773
мидодрин 129
миелопид 750
миелосан 776
мизопростол 645, 772
мизорибин 619
микардис 754
миконазол 563, 770
микристин 778
микрокс 751
микстард 30 НМ 780
микстард НМ пенфилл 780
милеран 776
милдронат 760
милурит 658
минидиаб 716, 781
минипресс 753
миноксидил 27, 756
минона 756
миноциклин 283, 647
мисклерон 683, 759
мовалис 779
модамид 752
моксиклав 766
моксифлоксацин 171
моксонидин 34, 754
молграмостим 504, 777
молсидомин 50, 757
монизид 757
моноклин 768
моно мак 757
моно мак депо 757
мононит 757

- мономицин 476, 495
монотард НМ 780
моночинкве эфокс 757
моночинкве эфокс лонг 757
монтелукаст 191, 764
морфина гидрохлорид 70
мотилиум 293, 311, 312, 325, 425, 430, 772
мотенс 755
мофетила микофенолат 619
мукодин 770
мукалтин 771
мукосольвин 770
мукосольван 770
муромонабом-CD3 114
мустарген 544
- Н**
навобан 530
надолол 82, 95, 101, 752
надропарин 69
надропарин натрий 248
надропарин кальция 758
найз 163, 535, 612, 655, 658, 702, 779
налгезин 778
наперстянка 143
напроксен 644, 658, 778
напросин 778
натрия гидрокарбонат 201, 268
натрия нитропруссид 35, 691, 755
натрия тиосульфат 265
натрия хлорид 344, 464, 530, 579, 582
натулан 503, 504, 777
нафтизин 165
нафтиридин 304
нафциллин 135
небиволол 753
небилет 753
невиграмон 304, 557
негафлос 765
неграм 304, 557
недокромил 181, 192, 764
недокромил натрия 189
нейпоген 504, 749, 777
нейтронорм 771
неодикумарин 758
неоинтестопан 299, 772
неомицин сульфат 390
неомицин 366, 769
неоэнтросептол 772
неробол 143
нетилмицин 134, 769
нетромицин 769
нефракционированный гепарин 469, 514, 534
низкомолекулярные гепарины 534
низорал 769
никардилин 755
никорандил 54, 755
никодин 774
никотин 345
никотинамид 365, 371
никотиновая кислота 40, 41, 250, 332, 468, 624, 759
нимесил 655, 779
нимесулид 143, 265, 535, 612, 655, 658, 662, 702, 779
нимулид 779
ниприд 36
нисолдипин 755
нистатин 304, 769
нитрангин 50, 756
нитрендипин 584, 755
нитрет 756
нитроглицерин 35, 50, 54, 65, 70, 71, 73, 361, 691, 755, 756
нитрогранулонг 756
нитрогранулонг мите 756
нитроксолин 304, 557
нитролингвал-спрей 756
нитромак 757
нитромак ретард 756
нитроминт ретард 756
нитронг 54, 756
нитропруссид натрия 36, 71, 691
нитросорбид 310, 314, 757
нитростат 50
нифедипин 29, 31, 34, 35, 36, 50, 54, 82, 253, 310, 314, 584, 755
нифедипин ретард 755
нифедипин пролонгатум 755
нифедипин SR 82
нифекард XL 755
нифлумовая кислота 778
нифураксазид 299
новодрин 48
новокаин 165, 260, 282
новокаиномид 94, 101, 105, 761
новонорм 781
новотирал 781
новоцеф 767
нолицин 765
ноновлон 677
ноотропил 385
норадреналин 74, 165, 581
норбактин 765
норваск 755
норилет 765
нормазе 300, 772
нормакс 765
нормолип 759
норпейс 761
норфлоксацин 208, 765
но-шпа 165, 301, 310, 430
нурофен 778

О

обзидан 36,54, 67, 95
 овидон 726, 728
 озалмид 774
 окись азота 268
 оксациллин 135
 оксафенамид 774
 оксидевит 681, 708
 оксикобаламин 385
 оксифедрин 86
 оксодолин 751
 окспренолол 752
 октагам 750, 773
 октреотид 673, 696
 олеандомицин 303
 олиметин 774
 омегаст 771
 оmez 312, 319, 324, 771
 омезол 771
 омепразол 293, 311, 312, 319, 320, 324,
 771
 омепрол 771
 омерил 765
 омизак 771
 ондансетрон 530
 онковин 493, 788
 оннадрен 729
 оризолин 767
 ориметен 680
 оритоксим 767
 орнид 762
 орницетил 365
 ороназол 769
 ортофен 778
 орципреналин 763
 осмо-адалат 755
 ospaмокс 766
 ospен 766
 отилония цитрат 423
 офлин 765
 офло 765
 офлоксацин 173, 208, 557, 765
 офрамакс 135, 767
 оцид 771

П

панадол 163, 779
 панангин 35, 88, 200, 612, 613, 760
 панзинорм 426
 панкреатин 390
 пантетин 759
 пантокрин 260
 панцитрат 332, 351, 385, 390
 папаверин 165, 261, 301, 310, 312, 351
 парааминосалициловая кислота 346
 паратиреоидин 708
 парацентез 579

парацетамол 310, 550, 662, 779
 париет 311, 772
 парлодел 673, 680, 728, 730
 партусистен 762
 ПАСК 143
 пегинтерферон 384, 391
 пелентал 468, 758
 пенбуталол 752
 пеницилламин 404
 пенициллин 235, 174, 175, 282, 365, 474, 475,
 576, 612
 пенициллин G натриевая соль 766
 пенидид 766
 пентамин 35
 пентаглобин 750, 773
 пентоксифиллин 268
 пентриксил 766, 766
 пептикум 771
 пергонал 728
 периндоприл 754
 перистил 312, 772
 перитол 764
 перлинганит 65, 757
 перлонгетс 761
 персантин 48, 758
 пертуссин 771
 перхлорат натрия 694
 печени экстракт 774
 пефлоксацин 557
 пикамилон 386
 пилобакт, 320
 пилорид 319, 324
 пиндолол 36, 752
 пинен 428
 пиньянмицин 777
 пиперациллин 174, 219, 766
 пипольфен 765
 пипракс 766
 пипрацил 766
 пирабутол 165
 пирацетам 385
 пирензепин 423
 пиридоксальфосфат 385
 пиридоксин 385, 406
 пиридоксина гидрохлорид 365
 пирилакс 772
 пироксикам 644, 779
 питрессин 683
 питрессинтаннат 683
 питуитрин 683
 ПК-Мерц 773
 плавикс 468, 469, 470, 758
 плазма 172, 721
 плаквенила 612, 618
 платифиллин 312, 423
 плендил 755
 поливинилпирролидон 365

- полиглюкин 250, 351, 360, 390
полимиксин 304, 769
полиоксидоний 749, 750
понстан 778
понстил 778
постакон 683
правастатин 759
празозин 31, 691, 753
предиан 716, 781
преднизолон 66, 72, 114, 135, 166, 172, 175,
188, 191, 196, 199, 200, 208, 243, 248,
261, 262, 265, 332, 333, 334, 338, 340,
345, 360, 382, 383, 384, 385, 389, 391,
394, 406, 448, 451, 454, 461, 479, 492,
494, 495, 499, 503, 504, 507, 512, 527,
531, 532, 566, 612, 613, 618, 623, 624,
629, 631, 632, 635, 636, 638, 640, 655,
658, 695, 701, 702, 705, 779
преднизон 779
предуктал 760
препарат ИПС 19 207
престариум 754
принивил 754
пробенецид 659
пробукол 41, 759
прогепар 382
продектин 624
прозолин 767
прокаинамид 81, 95, 101, 103, 761
прокан SR 761
прокарбазин 503, 504, 777
прокардия XL 755
проксадолол 753
промедол 50
прометазин 765
пронестил 761
пронестил SR 761
пропафенон 81, 95, 98, 101, 103, 105, 761
пропилтиоурацил 781
пропицил 781
пропранолол 35, 82, 95, 101, 360, 752, 756
простациклин 253
протаб 299
протаминсульфат 55
протафан 719, 780
противогриппозный g-глобулин 165
пульмикорт 763
пульмикорт турбухалер 763
пульмозим 235
пурген 300
пуринетол 776
- Р**
рабепразол 293, 772
ралоксифен 666, 667
рамиприл 82, 153, 532, 754
ранитидин 311, 312, 319, 320, 321, 324, 351,
628, 771
рантак 771
рапамицин 606
раствор глюкозы 66, 351, 370, 695
раствор Люголя 694, 695
раствор NaCl 66
раствор Рингера 370
реасек 299, 772
ребетол 384, 773
ревень 300
ревмадор 779
регивидон 726
реглан 772
регулакс 772
регулил 759
реджитин 690, 691
резерпин 26, 261, 754
рекомбинантный интерлейкин-2 581
реланиум 282
ремагель 312, 321, 351
ремантадин 115, 163, 164, 166, 206, 384
ремикейд 650
ренитек 754
ренор 765
рео Про 469
реоглюман 67
реополиглюкин 67, 74, 165, 172, 175, 201,
250, 268, 272, 451, 464, 482, 721
реофероно 539
репаглипид 716, 781
ретаболил 143, 172, 272, 332
ретафилин 763
ретеплаза 67
ретровир 773
ретровир Ази Ти 773
рибавирин 164, 384, 384, 391, 773
рибоксин 612, 613, 760
рибамидил 773
рибомунил 215
рибофлавин 272
ригевидон 677, 728
ризедронат 667
рилменидин 34, 754
римактан 769
римпацин 769
рипазон 382
ристоцетин 470
ритмилен 761
ритмодан 95, 761
ритмонорм 761
рифамор 769
рифампицин 173, 174, 178, 265, 303, 395,
576, 650, 769
рифауин 769
ровамицин 178
ровахол 428
розевин 777
рокалтрол 708
рокартрол 708

рокситромицин 612
 ромесек 771
 ропивокаин 347
 рофекоксиб 779
 роферон 383, 384
 роферон-А 382, 773
 роцефин 134, 767
 рубомицин 488, 492, 494, 495, 499, 777
 рутин 164, 172

С

сайтотек 772
 салазопиридазин 344
 салофальк 344
 сальбутамол 189, 190, 195, 214, 222, 762
 сальметер 762
 сальметерол 762
 салуретин 751
 сальгим 762
 сальметер 242
 сальметерол 190, 230
 сандиммун 449, 550
 сандостатин 351, 673
 сандоглобулин 750, 773
 седуксен 165, 561
 сектал 36
 сектраль 753
 селлсепт 619
 селектол 753
 семпрекс 764
 сеннаде 772
 сенна 300, 772
 септрим 303, 425, 429
 сердечные гликозиды 105
 серевент 190, 762
 серетид 190
 сетоконазол 563
 сигмамицин 303
 сиднофарм 757
 сизомицин 174, 219
 сииНУ 776
 силибинин 774
 силибор 381
 силимарин 381, 423, 774
 силубин 716
 симвастатин 40, 41, 759
 симетикон 301, 772
 сингуляр 764
 синкумар 468, 469, 470
 сиюфор 716, 781
 сирепар 382, 774
 сискор 755
 скутамил-С 656
 смекта 299, 301, 340, 772
 солвин 770
 солволан 770
 солпафлекс 163, 778
 солутаб 319

солутан 178
 солюкоргэф 687
 соматостатин 673
 сорбит 365, 424
 сорбифер 775
 соталол 82, 95, 98, 101, 121, 752
 соталекс 752
 софазин 765
 спарфло 173, 765
 спарфлоксацин 173, 765
 спирамицин 173, 612
 спираприл 754
 спиронолактон 579, 752
 спироцент 762
 стадалакс 772
 стамло 755
 станциллин 766
 стволовые клетки 620
 стрептаза 66, 758
 стрептокиназа 248, 249, 411, 758
 стрептомицин 173, 474, 769
 строфантин 82, 165, 243, 261, 760
 стугерон 36
 сукральфат 312, 321, 771
 сукрас 771
 сукрат гель 312, 321
 сулиндак 778
 сулодексид 468, 469, 758
 сультин 299, 304
 сульфадиазин 765
 сульфадимезин 765
 сульфадиметоксин 765
 сульфадимидин 765
 сульфазин 765
 сульфален 765
 сульфаметоксазол 429
 сульфамид 312, 319, 320, 321, 324
 сульфацин 765
 сульфасалазин 344, 346, 644, 647, 648, 651
 сульфат магния 29, 390, 424
 сульфат закисного железа 332
 сульфатен 425
 сульфипиразон 659
 сульфометаксазол 303
 сульфонилмочевина 716
 сумамед 178, 768
 суправеран 773
 супрастин 163, 189, 482, 618, 764
 супро-760 596
 сургам 778
 сустав 54, 756
 сустав мите 756
 сустав форте 756
 сустонит форте 756
 сустанон 729

Т

тавегил 163, 188, 482, 765

- тайлед 189, 764
тайленол 779
Т-активин 272, 749
тазицеф 767
тазобактам 766
тазоцин 766
талидомид 619, 620
талинолол 54, 753
талък 283
тамагон 764
тамбоеор 761
тарацеф 767
тардиферон 775
таривид 178, 765
таурин 236
теветен 754
тегретол 683
телмисартан 754
телфаст 189, 764
тенектеплаза 67
теносикам 779
тенормин 752, 753
теолонг 190
теопек 190, 214, 242, 763
теогард 763
теофедрин 208
теофиллин 193, 192, 200, 214, 223, 224, 231, 310, 582, 763
теразозин 753
тербуталин 762
термопсис 208, 260
терпингидрат 178
террилитин 219, 282
терфенадин 764
тестената 729
тестостерона пропионат 729
тетраолеан 303
тетратиомолибдат 407
тетрациклин 174, 303, 319, 320, 324, 537, 768
тетрациклина гидрохлорид 324, 768
тиамазол 781
тиамин бромид 365
тиамин 272, 385
тиенам 495, 767
тиенопиридины 54
тикарциллин 767, 767
тиклид 468, 469, 758
тиклопидин 55, 56
тиксокортол пиволат. 345
тилкотил 779
гимазид 773
тималин 272
тиментин 767
тимоген 749
тимокор 752
тимолол 752
тиопрофеновая кислота 778
тиниба 765
тинидазол 320, 765
тиогуанин 494
тиреодин 677, 698
тиреокомб 677, 698
тиреотом 677, 698, 781
тирозол 781
тироксин 677, 698
тобрамицин 174, 219, 235
токаинид 81, 761
тонакордин 753
тонокард 761
топалкан 311
тразикор 54, 86, 752
гразилола 662
грандат 36
грандолаприл 82, 153, 754
грасилол 164
трексил 764
трентал 165, 464, 557
триамтерен 684, 752
триамцинолон 191, 389, 646, 779
трибимол 771
триентин 407
трийодтиронин 698, 781
триксилем 776
тримебутин 423, 430
тримекаин 81, 94, 761
триметазидин 760
триметоприм 303, 429, 569, 765
тринитрол 50
тринитролонг 50, 54, 756
трипомант 765
трипсин 260, 770
триптаце 754
трихопол 319, 324, 332, 765
тромбо АСС 758
тромбовар 361
тромбонил 758
тропафен 691
тусупрекс 164, 208
- У**
ультратард НМ 780
умекан 1000 769
ундевит 332
упсамокс 766
урбазон 779
урегит 143, 752
урзофал 428
урокиназа 249, 758
урсодезоксихолевая кислота 394, 398, 774
урсосан 774
урсо 100 774
урсофальк 774
- Ф**
фамотидин 311, 312, 319, 320, 321, 324, 351, 628, 629

- фамоцид 312, 320, 321, 324
фарциклин 769
фасижин 765
фастум 778
фексофенадин 189, 764
фелдорал 779
фелексин 767
фелодипин 54, 82, 75
фенбутол 41
фенигидин 243
фенилбутазон 778
фенилин 532, 534, 758
фениндион 100, 758
фенидин 54
фенкарол 764
фенобарбитал 105, 394, 399, 412, 413, 414
феноксиметилпенициллин 766
фенопраин 761
фенотерол 195, 214, 222, 230, 762
фенофибрат 759
фенспирид 207
фентанил 50
фентоламин 690, 691
фенюльс 775
фепранон 731
фербитол 775
ферковен 775
ферретаб 775
феррлецит 776
ферроградумет 775
феррокаль 775
ферронал 775
ферроплекс 775
феррум ЛЕК 438, 775
фестал 294, 426
фибринолизин 260, 411
физиотенз 754
филграстим 504, 777
финоптин 54, 755
фиплепсин 683
фитозид 777
флавоксат 561
флагил 274
флакумин 774
фламин 774
флегамин 770
флекаинид 81, 95, 98, 105, 761
флексен 778
флемоксин 319, 766
фликсотид 763
фломилид 768
флонидан 764
флувастатин 40, 759
флудара 776
флударабин 508, 619, 776
флудекс 751
флудрокортизон 129
флуимуцил 770
флуконазол 770
флуксинар 752
флутиказон 190, 345, 763
флюцитозина 563
фозиноприл 153, 154, 532, 754
фолиевая кислота 332, 340, 381, 386,
438, 443, 468, 469, 648
форадил 190
форкан 770
форлакс 300, 772
формотерол 190, 230
фортранс 772
фортум 429
фосфалгогель 293, 311, 351
фрагмин 468, 758
фраксипарин 268, 468, 758
фтазин 304
фталазол 304
фтивазид 143
фторхинолон 557
фульпен А 770
фульцид 770
фунгизон 769
фунгилин 769
фурагин 304
фурадонин 304
фуразолидон 299, 304, 332
фурацилин 282
фуросемид 35, 73, 155, 244, 261, 360,
390, 578, 579, 580, 584, 589, 751, 756
фюзазон 206
- Х**
хайтрин 753
хелицид 10 771
хелицид 20 771
хемауин 769
хенодеоксихолеваая кислота 428
хенодиол 428
хенофалк 428
хенохол 428
хеферол 775
хивид 773
хиконцил 319, 766
химотрипсин 770
хинидин 81, 95, 101, 760
хинидина глюконат 760
хинидина сульфат 760
хлодитан 680
хлозепид 282
хлорамбуцил 394, 504, 507, 508, 542,
566, 776
хлорамфеникол 768
хлорбутин 504, 530, 532, 638, 655, 776
хлорид калия 88, 721
хлорид кальция 260, 705, 708
хлорид натрия 283, 687, 720, 721
хлоропирамин 764

хлорохин 566
хлорпропамид 683
хлорталидон 751
хлортиазид 751
холагогум 774
холагол 774
холекальциферол 601, 708
холестипол 759
холестирамин 40, 340, 341, 382, 394, 395, 650, 759
холецизмон 774
холосас 774
хоморал 719
хомофан 719
хондритин сульфат 662
хотемин 779
хофитол 365, 386, 385, 425
хумалог 780
хумулин Л 780
хумулин М3 780
хумулин регуляр 780

Ц

цедекс 768
цеклор 767
целанид 760
целебрекс 662, 779
целекоксиб 779
целиаза 758
целипролол 753
цепорекс 767
церубидин 777
церукал 530, 772
церивастатин 759
цетиризин 189, 764
цетрин 189
цефаклен 767
цефаклор 767
цефзолин 767
цефазолин 135, 137, 767
цефалоспорины 173, 425, 429, 495
цефалексин 137, 767
цефалотин 135
цефамизин 767
цефелим 768
цефиксим 767
цефобид 768
цефокситин 767
цефоперазон 768
цефотаксим 135, 767
цефпиром 768
цефподоксим 171
цефпрозил 171
цефрадоксил 767
цефспан 768
цефтазидим 135, 174, 219, 767
цефтибутен 768
цефтор 767

цефтриаксон 134, 135, 172, 767
цефуроксим 171, 173, 767
цефуроксим акситил 767
цианиданол-3 381, 774
цианиды 105
цианокобаламин 272, 340, 365, 385, 441, 774
цизаприд 301, 312, 325, 351, 425, 430, 772
циклоспорин 114, 345, 346, 536, 585, 651
циклоспорин А 114, 394, 449, 473, 488, 531, 542, 582, 619, 640, 647, 650, 777
циклофосфамид 494, 495, 512, 514, 503, 507, 508, 529, 530, 531, 536, 537, 566, 618, 627, 631, 632, 635, 636, 638, 640, 644, 655, 776
циклофосфан 283, 455, 468, 492, 493, 499, 512, 776
цилексеьтл 754
цилазиприл 754
цимевен 773
циметидин 474, 569, 771
циметидин ланнахер 771
циметидин-ривофарм 771
цинеол 428
цинк 407
цинк-суспензия аморфная 718
цинк-суспензия кристаллическая 718
ципразид 423
ципринол 765
ципробай 765
ципрогентадин 764
ципролет 173, 765
ципрофлоксацин 173, 219, 425, 429, 557, 765
цитарабин 479, 493, 494, 495, 504, 514, 776
ципрофибрат 759
цитобластин 777
цитозар 488, 493, 776
цитозин-арабинозид 493
цитокристин 777
цитомид 777
цитонал 776
цифран 765
ЦсА 489, 606, 619

Э

эдицин 768
эйкозапентоеновая кислота 346
экстракт расторопши 774
элеутерококк 260
эналаприл 82, 153, 532, 754
энам 242, 754
эндоксан 493, 776
эндурацин 40, 759
энкаирид 81
эноксапарин 69, 268, 758
эноксапарин натрий 248, 250

энтеробене 772
 энтеродез 332
 энтерол 299, 305, 332
 энтеросептол 305
 энтеросидив 305
 эпросартан 754
 эразон 779
 эргокальциферол 341
 эригексал 768
 эринит 54, 757
 эритран 768
 эритромицин 115, 136, 171, 173,
 174, 178, 206, 303, 425, 768
 эритромицина фосфат 768
 эритропозтин 602
 эриус 765
 эрсефурил 299
 эсмолол 82
 эспумизан 301, 772
 эссенциале 42, 381, 384, 385, 386, 774

A

α_1 -антитрипсин 230
 anakinra 644, 647, 650
 ATRA 493
 α -интерферон 384, 479, 482, 512
 α -метил-l-тирозин 691

B

β_1 -антитрипсина 235
 β -адреноблокаторы 101
 β -каротин 42

D

D₃- α -кальцитриол 708
 D-пеницилламин 263, 389, 394, 405, 406,
 540, 623, 647, 648, 650

E

engerix-B 385
 eanercept 644, 647, 650
 ϵ -аминокапроновая кислота 455, 458

G

γ -интерферон 389
 γ -пенициллин 767

эссенциале Н 371
 эссенциале форте 759
 эстулик 754
 этакриновая кислота 155, 261, 752
 этамбутол 265
 этамзилат 455
 этацизин 81, 101, 105
 этидоксин 768
 этимизол 165
 этмозин 81, 93, 101
 этопозид 488, 489, 494, 503, 504, 777
 этопос 777
 эглюкон 716
 эутирокс 781
 эуфиллин 35, 36, 85, 143, 165, 178, 197, 200,
 208, 214, 216, 260, 261, 763
 эуфилонг 763
 эфедрин 85, 199
 эфедрина гидрохлорид 763
 эфлоран 765

L

L-аспарагиназа 492, 493, 493, 494, 495,
 514
 L-тироксин 677, 781

N

N-ацетилцистеин 235

R

recip 596
 renagel 601
 rituximab 508

T

tribaverin 774

V

viramid 774
 viratek 774
 viratel 774
 virazide 774
 virazole 774
 virustaz 774

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия и почки // Издательство СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. – СПб. – 1999. – 296 с.
2. Белов Б.С. Инфекционный эндокардит // www.cardiosite.ru
3. Васильева Л.И., Богацкая Е.Е., Конопкина Л.И. и др. Болезни органов дыхания. Методическое пособие под редакцией Т.А.Перцевой. Днепропетровск, 2001. – 172 с.
4. Вест С.Дж. Секреты ревматологии / пер. с англ. – М.–СПб.: «Издательство БИНОМ»–«Невский Диалект», 1999. – 768 с.
5. Внутренние болезни: В 2 т. (под ред. А.И. Мартынова, Н.А.Мухина, В.С.Моисеева, А.С.Галевича) – М.: ГЭОТАР–МЕД, 2001, 600 и 648с.
6. Воробьев А.И. Гиперкоагуляционным синдром: патогенез, диагностика, лечение // Тер. арх., 2002, 74, 7, 73–76.
7. Гогин Е.Е. Острый коронарный синдром: этапы диагностики, определяющие тактику оказания помощи // Тер. арх., 2001, 73, 4, 5–11.
8. Гогин Е.Е. Принципы диагностики острых перикардитов // РМЖ, 2001, 9, 10.
9. Елагин Р.И. Улучшение контроля бронхиальной астмы будесонидом и формотеролом в составе одного ингалятора по сравнению с монотерапией будесонидом // Consilium–medicum, 2001, 3, 12.
10. Карпов Р., Дудко В. Современные проблемы атеросклероза // Врач, 2000, 2.
11. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В., Чуриков Д.А. Тромбозмболия легочных артерий: диагностика, лечение и профилактика. – Consilium–medicum, 2001, 3, 6.
12. Ключкина Н.Г., С.В. Шекина С.В., Насонов Е.Л. Современный взгляд на лечение системной красной волчанки // РМЖ, 2002, 10, 6, 307–312.
13. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения // Consilium–medicum, 2001, 3, 12.
14. Корзун А.И., Подлесов А. М. Лечение нарушений ритма сердца. // www.cardiosite.ru (2002).
15. Кузнецов А.С., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И. Helicobacter pylori – свидетель или виновник? // Клиническая медицина. – 2001, 6, 68–69.
16. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. СПб.: Наука, 2000. – 119 с.
17. Лисукова Т., Чекалина К. Легионеллез. – Сестринское дело. – 2000, 6. www.medi.ru.
18. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью // Consilium Medicum, 1999, 1, 3
19. Медицинские стандарты иммунологического обследования больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. Под редакцией И.С.Фрейдлин, А.А.Тотоляна // Медицинская иммунология. – 2002, 4, 2, 379–395.
20. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium–medicum, 2002, 4, 1.
21. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматических заболеваний // Российская ревматология 1999, 3, 46–64.
22. Насонов Е.Л. Остеопороз в практике терапевта // РМЖ, 2002, 10, 6, 288–293
23. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации // РМЖ, 2002, 10, 6, 294–302.
24. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина И.П. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль: Верхняя Волга. 1999. – 616 с.
25. Нефрология, ред. И.Е.Тареева. – М.: Медицина, 2000. – 688с.
26. Нил М.Дж. Наглядная фармакология: пер. с англ., под ред. М.А.Демидовой, М.: ГЭОТАР–МЕД, 2001. – 104 с.
27. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких: современные подходы к терапии // Consilium–medicum, 2001, 3, 12.

28. *Нонигов В.Е.* Дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия пневмоний // *Consilium–medicum*, 2001, 3, 12.
29. *Парфенов А.И.* Болезнь Крона: к 70–летию описания терминального илеита // *Consilium–medicum*, 2002, 4, 1
30. *Порошенко Г.Г.* Генетика заболеваний органов пищеварения // *Росс. гастроэнтерологический журнал.*– 2000, 1,5–17
31. Пособие по диагностике и клинической морфологии хронических гепатитов / Под ред. Проф. С.А.Бойцова. СПб: ВМедА, 2001.– 74с.
34. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А.* и др. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности (по материалам рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов 2001 г.) // *Consilium–medicum*, 2002, 4, 3.
35. Руководство европейского общества кардиологов «Острый Инфаркт Миокарда. Ведение на догоспитальном и госпитальном этапах» Под редакцией И.Н.Бокарева, (*European Heart Journal*, 1996; 17: 43–63)
36. *Руксин В.В.* Неотложная кардиология. СПб.: Невский диалект, 1998.—471 с.
37. *Рыжман Н.Н.* Лечение хронической сердечной недостаточности // www.cardiosite.ru
38. *Рысс Е.С., Симаненков В.И.* Функциональные расстройства желудочно–кишечного тракта. Приложение к журналу «Новые Санкт–Петербургские врачебные ведомости».– 2001, 2, 56с.
39. *Рысс Е.С., Шулутко Б.И.* Болезни органов пищеварения. СПб.: Ренкор.– 1998.– 336 с.
40. *Рябов С.И.* Нефрология (руководство для врачей). СПб.: СпецЛит.– 2000, 672с.
41. *Сельцовский А.П., Селькова Е.П., Морунова А.А.* В зиму – без гриппа. Вакцинация – основной метод борьбы с гриппом.– Медицина для всех. 1999; 3 (14). www.medi.ru
42. *Скинский И.М.* Болезни органов дыхания. В кн. Б.И.Шулутко Б.И. Внутренняя медицина. СПб. Ренкор., 1999, С.282–409.
43. *Сорокин Е.В., Карпов Ю.А.* Миокардиты в клинической практике: современные представления о старой болезни // 2001, 9, 10
44. Справочник терапевта (под ред. Б.И.Шулутко). Издание 2–е, дополненное. Ростов н/Д: Феникс, 2001, 672 с.
45. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население). Ред. А.Г.Чучалин. Москва, 1999, №300, 48с.
46. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения. Москва, 1998, №125, 56с.
47. *Федосеев Г.Б.* Бронхиальная астма. Новые Санкт–Петербургские врачебные ведомости (приложение). 2001, 1, 4–35.
48. *Федосеев Г.Б.* Хронический бронхит. Новые Санкт–Петербургские врачебные ведомости (приложение). 2001, 1, 35–42.
49. *Федосеев Г.Б.* Эмфизема легких. Новые Санкт–Петербургские врачебные ведомости (приложение). 2001, 1, 42–45.
50. *Харкевич Д.А.* Фармакология, учебник.– М.: ГЭОТАР–МЕД, 1999.– 664с.
51. Хронические обструктивные болезни легких (федеральная программа). Ред. А.Г.Чучалин. Москва, 1999, 40 с.
52. *Чазов Е.И.* Фундаментальные исследования и будущее кардиологии // Доклад на кардиологическом конгрессе. Санкт–Петербург, 2002, май.
53. *Чучалин А.Г.* Пульмонология в России и пути ее развития. // Пульмонология. 1998; 8, 4.
54. *Чучалин А.Г.* Эмфизема.– Пульмонология. 1998; 8, 1.
55. *Чучалин А.Г.* Применение ингаляций оксида азота при первичной легочной гипертензии.– РМЖ, 2001, 9, 1.
56. *Чучалин А.Г.* Генетические аспекты бронхиальной астмы // Пульмонология.– 1999, Vol.9, №4.

57. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина.– М.: Гэотар Медицина, 1999.– 864с.
58. *Шитов О.Ю.* Ультразвуковая диагностика заболеваний, сопровождаемых портальной гипертензией. // Shipov.narod.ru
59. *Шулутко Б.И.* Внутренняя медицина СПб.: Ренкор.– 1999.– 1000 с.
60. *Шулутко Б.И.* Артериальная гипертензия – 2000. Ренкор.– 2001.– 382 с.
61. *Шулутко Б.И.* Нефрология 2002. Ренкор: СПб., 2002.– 780 с.
62. *Allen M., Thomas A., Eastwood J.* Minimal change glomerulonephritis in the role of renal biopsy // Clin. Nephrol., 1987, 28, 101.
63. *Bartlett J.* Management of Respiratory Tract Infections. Lippincott Williams & Wilkins. 1999; 275 p.
64. *Bohle A., Gartner H., Laberke H., Kruck F.* The kidney. Structure and function.– N.Y.: Schattauer, 1989.– 604p.
65. *Buist A.S.* Risk factors for COPD // Eur. Respir. Rev. 1996; 6. (39); 253–258.
66. *Dajani A, Bisno AL, Chung KJ.* et al. Prevention of Bacterial Endocarditis. JAMA 1990; 264, 22, 2919–2922.
67. *Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K.* et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings // Amer J Med. 1994; 96, 3, 200–209.
68. *Gabbai F, Gushwa L, Wilson C., Blantz R.* An evaluation of the development of experimental membranous nephropathy // Kidn. Intern. 1987.– Vol.31.– P.1267–1278.
69. *Gabbai F.* Effects of nitric oxide synthase blockers on renal function // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001.– Vol.16 [Suppl.1].–P.10–13.
70. *McGinnis JM, Foege WH.* Actual causes of death in the United States. JAMA 1993; 270 (18): 2207–12
71. *Levy M., Sich M., Pirotzsky E., Habib R.* Complement activation in acute glomerulonephritis in children // Intern. J. Pediatr. Nephrol.– 1985.– Vol.6.– P.17–24.
72. *Liano F, Garcia–Martin F, Gallego A.* et al. Easy and early prognosis in acute tubular necrosis: a forward analysis of 228 cases // Nephron.– 1989.– Vol.51.– P.307–313.
73. *Park Ch., You H., Kim Y.* et al. Chronic tubulointerstitial nephritis and distal renal tubular acidosis in a patient with frusemide abuse. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001.– Vol.16.– P.867–869.
74. *Ponticelli C., Zuchelli P., Imbasciati E.* et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy // New Engl. J. Med.– 1984.– Vol.310.P.946–948.
75. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152; S77–S120.
76. *Thomas S., Andoh T., Pichler R.* et al. Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-associated interstitial fibrosis. // Kidney International.– 1998.– Vol.53.– P.697–908.
77. *Tierney L., McPhee S.* Current Medical Diagnosis and Treatment. 2002
78. *Tzen Ch., Tsai J., Wu T.* et al. Tubulointerstitial nephritis associated with a novel mitochondrial point mutation. // Kidn. Intern.– 2001.– Vol.59.– P.846–854.
79. *Thuribeck WM.* Chronic airflow obstruction // Pathology of Lung / Eds by W.M.Thuribeck, A.M. Chung, 2–nd E–d.–Stuttgart, New York, 1995.– P.739–825.
80. US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General, 1990. Rockville, Md: Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1990; DHHS publication No. (CDC) 90–8416
81. *Vazquez–Perez S., Aragoncillo P., de las Heras N.* et al. Atorvastatin prevents glomerulosclerosis and renal endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic rabbits. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001.– Vol.16 [Suppl.1].–P.40–44
82. *Velosa J.* Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy in Primer on Kidney Diseases, ed. Greenberg A. et al. Academic Press: Boston, 1999, P.356–359.

Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко

СТАНДАРТЫ

диагностики и лечения внутренних болезней

Третье издание





ШУЛУТКО БОРИС ИЛЬИЧ

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ. Лауреат Whos's Who in the World за 1996-2000 гг. и The International Biographical Centre (Cambridge, UK) за 1997-2002 гг. «За вклад в мировую медицину и нефрологию».

Автор 20 монографий, в том числе таких фундаментальных, как «Патология почек» (1983), «Вторичные нефропатии» (1987), «Артериальная гипертензия» (1993), «Болезни печени и почек» (1996), «Внутренняя медицина» (в 2-х томах, 1999), «Воспалительные заболевания почек» (1998) и др.

Под редакцией Б.И. Шулутко издано двухтомное «Руководство по внутренним болезням» (1994). В 2001 году вышел из печати фундаментальный труд – «Артериальная гипертензия 2000», в 2002 году – «Нефрология 2002».

2003 год – первое издание «Стандартов диагностики и лечения внутренних болезней» (совместно с С. В. Макаренко). 2004 год – «Справочник терапевта».



МАКАРЕНКО СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Северо-Западного Медицинского Института.

В 1994 г. закончила с отличием Санкт-Петербургскую Медицинскую академию.

В 1996 году успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинические проявления отравлений спиртосодержащими жидкостями».

С 2000 года – доцент кафедры терапии СЗМИ.

С.В. Макаренко – автор 40 печатных научных трудов, в том числе монографии «Алкоголь и мы» (1996).

Как соавтор – участник создания учебника «Внутренняя медицина» (в 2-х томах, 1999), и ряда монографий, таких как:

«Артериальная гипертензия и почки» (1997),

«Ишемическая болезнь сердца» (1998),

«Гломерулонефриты» (2001),

«Нефрология 2002» (2002),

«Конспект студента» (2003).

Исчерпывающая современнейшая информация о диагностике и лечении всех основных заболеваний внутренних органов. Охваченные проблемы включают болезни эндокринных органов и иммунологию. Описанию диагностики и лечения предшествует краткая информация о сущности заболевания, его патогенезе, наиболее распространенная классификация, клинические проявления. В приложениях приведены сводные данные о всех рекомендованных препаратах и нормативные показатели состава плазмы. Авторы сознательно пошли на расширение рекомендаций (в сравнение с имеющимися стандартами). В третьем издании внесены существенные дополнения, взятые из последних международных обзоров. Для врачей всех специальностей, а также студентов медицинских ВУЗ'ов.

ISBN 5-93979-076-3



9 785939 790765

Издательство "ЭЛБИ-СПБ"

Телефон: (812) 322 92 57

(812) 322 92 58

(812) 245 48 29

E-mail: aas@elbi.spb.su

