

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Тульский государственный университет»

Медицинский институт  
Кафедра «Внутренние болезни»

Утверждено на заседании кафедры  
«Внутренние болезни»  
«17» января 2023г., протокол №\_7\_

Заведующий кафедрой

 О.Н. Борисова

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**  
**по проведению клинических практических занятий**  
**по дисциплине (модулю)**  
**«Госпитальная терапия»**

по специальности  
**31.05.02 Педиатрия**

с направленностью (профилем)  
**Педиатрия**

Форма обучения: очная

Идентификационный номер образовательной программы: 310502-01-23

Тула 2023 год

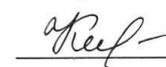
**Разработчик(и) методических указаний**

Борисова О.Н. заведующий кафедрой ВБ,  
д.м.н., доцент



---

Киняшева Н.Б. доцент каф. ВБ, к.м.н.



---

## Содержание:

1	Дифференциальный диагноз при синдроме бронхиальной обструкции.	4
2	Дифференциальный диагноз при легочном инфильтрате.	6
3	Дифференциальный диагноз при диффузных поражениях легких.	8
4	Дифференциальный диагноз системных заболеваний соединительной ткани.	12
5	Дифференциальный диагноз при поражении суставов.	15
6	Дифференциальный диагноз при шумах сердца.	18
7	Дифференциальный диагноз при кардиомегалиях	25
8	Дифференциальный диагноз при артериальной гипертензии.	30
9	Дифференциальный диагноз и лечение артериальной гипотензии	44
10	Дифференциальный диагноз при аритмиях сердца.	47
11	Дифференциальный диагноз при шоке	50
12	Дифференциальный диагноз отеков.	54
13	Дифференциальный диагноз при нарушении глотания. Дифференциальный диагноз при «остром животе»	55
14	Дифференциальный диагноз при желудочно-кишечном кровотечении.	64
15	Дифференциальный диагноз при нарушениях функции кишечника.	72
16	Дифференциальный диагноз при гепатомегалии и гепатолиенальном синдроме.	80
17	Дифференциальный диагноз при желтухах.	82
18	Дифференциальный диагноз при заболеваниях желчных путей и поджелудочной железы.	86
19	Дифференциальный диагноз при нефротическом синдроме	97
20	Дифференциальный диагноз при почечной гипертензии	100
21	Дифференциальный диагноз при мочевом синдроме.	101
22	Дифференциальный диагноз при анемических состояниях.	104
23	Дифференциальный диагноз при гемобластозах.	125
24	Дифференциальный диагноз при лимфаденопатии и спленомегалии.	134
25	Дифференциальный диагноз геморрагических состояний.	147
26	Дифференциальный диагноз при агранулоцитозах.	157

## **Дифференциальный диагноз при синдроме бронхиальной обструкции**

### **1. Актуальность темы.**

*Бронхообструктивный синдром – нарушение бронхиальной проходимости функционального или органического генеза, проявляющийся приступообразным кашлем, экспираторной одышкой, приступами удушья.*

### **2. Цель занятия и его учебно-целевые задачи.**

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при синдроме бронхиальной обструкции, наметить программу ранней реабилитации.

#### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие синдрома бронхиальной обструкции, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при синдроме бронхиальной обструкции.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **3. Этапы планирования занятия.**

*1 этап.* Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов первого уровня или в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

*2 этап.* Разбор вопросов этиологии, патогенеза, клиники бронхообструктивного синдрома. Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля (домашняя работа).

*3 этап.* Работа студентов с тематическими больными в малых группах (2-3 больных). Преподаватель поочередно в группах проверяет практические навыки, оценивает и корригирует полученные клинические данные.

*4 этап.* Клинический разбор больного с участием всей группы. Расспрос, осмотр, группировка симптомов в синдромы, обоснование предварительного диагноза. Назначение плана обследования больного и анализ дополнительных данных. Дифференциальная диагностика. Формулировка уточненного клинического диагноза курируемого больного. Обсуждение вопросов лечения и профилактики.

*5 этап.* Студенты работают с учебно-методическим материалом (схемы, рентгенограммы, набор ЭКГ, записи на лазерных носителях) и курируемыми больными. Преподаватель организует и контролирует работу студентов.

*6 этап.* Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач. В заключении занятия выставляется

оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

#### **5. Учебные элементы.**

1. Научно-методическое обоснование темы. Актуальность вопроса - социальная значимость синдрома бронхиальной обструкции, трудности диагностики.
2. Этиология, патогенез синдрома бронхиальной обструкции.
3. Современная классификация синдрома бронхиальной обструкции.
4. Основные клинические проявления при синдроме бронхиальной обструкции.
5. Дифференциальный диагноз синдрома бронхиальной обструкции.
6. Интерпретация анализов крови: клинического, биохимического, иммунологического.
7. Чтение рентгенограмм, ЭКГ.
8. Решение типовых и нетиповых задач по теме.

#### **6. Оснащение.**

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (рентгенограммы, набор ЭКГ, анализов, слайды, таблицы, видеофильмы).
2. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.
3. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня и ситуационные задачи для оценки конечного уровня знаний.
4. Методические разработки для преподавателей и студентов.
5. Тематические больные или учебные истории болезни (при отсутствии больных по теме).

#### **7. Необходимые практические умения для усвоения.**

1. Осмотр, пальпация, перкуссия, бронхофония, аускультация легких и сердца.
2. Исследования пульса, измерение АД.
3. Участие в рентгенологическом исследовании, чтение рентгенограмм.
4. Участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ.
5. Участие в бронхологическом исследовании, трактовка результатов.
6. Интерпретация клинических биохимических и иммунологических анализов крови.

## **Дифференциальный диагноз при легочном инфильтрате**

### **1. Актуальность темы.**

Инфильтрат в легком – участок легочной ткани, характеризующийся скоплением обычно не свойственных ему клеточных элементов, увеличенным объемом и повышенной плотностью.

### **2. Цель занятия и его учебно-целевые задачи.**

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при инфильтрате в легком, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие инфильтрата в легком, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при инфильтрате в легком.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **3. Продолжительность занятия -280 минут.**

### **4. Этапы планирования занятия.**

*1 этап.* Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов первого уровня или в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

*2 этап.* Разбор вопросов этиологии, патогенеза, клиники легочного инфильтрата. Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля (домашняя работа).

*3 этап.* Работа студентов с тематическими больными в малых группах (2-3 больных). Преподаватель поочередно в группах проверяет практические навыки, оценивает и корригирует полученные клинические данные.

*4 этап.* Клинический разбор больного с участием всей группы. Расспрос, осмотр, группировка симптомов в синдромы, обоснование предварительного диагноза. Назначение плана обследования больного и анализ дополнительных данных. Дифференциальная диагностика. Формулировка уточненного клинического диагноза курируемого больного. Обсуждение вопросов лечения и профилактики.

*5 этап.* Студенты работают с учебно-методическим материалом (схемы, рентгенограммы, набор ЭКГ, записи на лазерных носителях) и курируемыми больными. Преподаватель организует и контролирует работу студентов.

*6 этап.* Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач. В заключении занятия выставляется

оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

#### **5. Учебные элементы.**

1. Научно-методическое обоснование темы. Актуальность вопроса - социальная значимость легочного инфильтрата, трудности диагностики.
2. Этиология, патогенез легочного инфильтрата.
3. Современная классификация легочного инфильтрата.
4. Основные клинические проявления при легочном инфильтрате.
5. Дифференциальный диагноз при легочном инфильтрате.
6. Интерпретация анализов крови: клинического, биохимического, иммунологического.
7. Чтение рентгенограмм, ЭКГ.
8. Решение типовых и нетиповых задач по теме.

#### **6. Оснащение.**

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (рентгенограммы, набор ЭКГ, анализов, слайды, таблицы, видеофильмы).
2. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.
3. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня и ситуационные задачи для оценки конечного уровня знаний.
4. Методические разработки для преподавателей и студентов.
5. Тематические больные или учебные истории болезни (при отсутствии больных по теме).

#### **7. Необходимые практические умения для усвоения.**

1. Осмотр, пальпация, перкуссия, бронхофония, аускультация легких и сердца.
2. Исследования пульса, измерение АД.
3. Участие в рентгенологическом исследовании, чтение рентгенограмм.
4. Участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ.
5. Участие в бронхологическом исследовании, трактовка результатов.
6. Интерпретация клинических биохимических и иммунологических анализов крови.

## **Дифференциальный диагноз при диффузных поражениях легких**

### **1. Актуальность темы.**

*Диффузные поражения легких, диссеминации – это большая группа заболеваний различной этиологии, характеризующихся воспалительным поражением стенок альвеол и окружающей их интерстициальной ткани, дезорганизацией структурно-функциональных единиц паренхимы, приводящими к развитию рестриктивных изменений в легких, нарушению газообмена, прогрессирующей дыхательной недостаточности.*

### **2. Цель занятия и его учебно-целевые задачи.**

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при диффузных поражениях легких, наметить программу ранней реабилитации.

#### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие диффузных поражений легких, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при диффузных поражениях легких.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **3. Этапы планирования занятия.**

*1 этап.* Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с помощью тестов первого уровня или в форме письменного ответа на конкретные вопросы по теме.

*2 этап.* Разбор вопросов этиологии, патогенеза, клиники диффузных поражений легких. Устный опрос, ответы на вопросы самоконтроля (домашняя работа).

*3 этап.* Работа студентов с тематическими больными в малых группах (2-3 больных). Преподаватель поочередно в группах проверяет практические навыки, оценивает и корректирует полученные клинические данные.

*4 этап.* Клинический разбор больного с участием всей группы. Расспрос, осмотр, группировка симптомов в синдромы, обоснование предварительного диагноза. Назначение плана обследования больного и анализ дополнительных данных. Дифференциальная диагностика. Формулировка уточненного клинического диагноза курируемого больного. Обсуждение вопросов лечения и профилактики.

*5 этап.* Студенты работают с учебно-методическим материалом (схемы, рентгенограммы, набор ЭКГ, записи на лазерных носителях) и курируемыми больными. Преподаватель организует и контролирует работу студентов.

*6 этап.* Контроль конечного уровня знаний студентов осуществляется с помощью тестов второго уровня и решения клинических задач. В заключении занятия выставляется

оценка, дается домашнее задание с установкой основной цели и указывается литература, необходимая для подготовки.

## **5. Учебные элементы.**

1. Научно-методическое обоснование темы. Актуальность вопроса - социальная значимость диффузных поражений легких, трудности диагностики.
2. Этиология, патогенез диффузных поражений легких.
3. Современная классификация диффузных поражений.
4. Основные клинические проявления при диффузных поражениях легких.
5. Дифференциальный диагноз при диффузных поражениях легких.
6. Интерпретация анализов крови: клинического, биохимического, иммунологического.
7. Чтение рентгенограмм, ЭКГ.
8. Решение типовых и нетиповых задач по теме.

## **6. Оснащение.**

1. Демонстрационные материалы, включенные в обучающую программу (рентгенограммы, набор ЭКГ, анализов, слайды, таблицы, видеофильмы).
2. Ситуационные задачи и эталоны ответов к ним.
3. Тесты первого уровня для определения исходного уровня знаний студентов, тесты второго уровня и ситуационные задачи для оценки конечного уровня знаний.
4. Методические разработки для преподавателей и студентов.
5. Тематические больные или учебные истории болезни (при отсутствии больных по теме).

## **7. Необходимые практические умения для усвоения.**

1. Осмотр, пальпация, перкуссия, бронхофония, аускультация легких и сердца.
2. Исследования пульса, измерение АД.
3. Участие в рентгенологическом исследовании, чтение рентгенограмм.
4. Участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ.
5. Участие в бронхологическом исследовании, трактовка результатов.
6. Интерпретация клинических биохимических и иммунологических

## **Системная склеродермия. Дерматомиозит**

**Цель занятия:** Изучить этиологию, патогенез, клинику, диагностику, лечение, профилактику, прогноз, экспертизу трудоспособности системной склеродермии, дерматомиозита.

### **Задачи занятия:**

1. Научить студентов диагностике и лечению системной склеродермии, дерматомиозита.
2. Научить студентов дифференцировать системную склеродермию и дерматомиозит и других заболеваний.
3. Закрепить знания студентов по вопросам лечения системной склеродермии и дерматомиозита согласно современным взглядам на эту проблему.

Продолжительность занятия - 4 часа.

Место проведения занятия: учебная комната, палаты кардиологического отделения.

Оснащение: Тематические больные, таблицы, слайды, тематическая папка, ситуационные задачи, набор лабораторных анализов.

## **Блок информации**

**Системная склеродермия (ССД)** – прогрессирующее полисиндромное заболевание и характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которого лежат поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология в форме облитерирующего эндартериита.

Этиология неизвестна. Обсуждается роль генетических факторов, вирусной инфекции.

В патогенезе играют роль иммунные механизмы (снижение числа циркулирующих Т-лимфоцитов, гипергаммаглобулинемия, антинуклеарные антитела, циркулирующие иммунные комплексы), усиление коллагено- и фиброзообразования, нарушение микроциркуляции (поражение сосудистой стенки, изменение свойств крови – гиперкоагуляция, нарушение проницаемости сосудов, генерализованный синдром Рейно, распространенные трофическими, ишемическими и некротическими изменениями).

*Клиническая картина* разнообразна.

1. Поражение кожи - характерное склеродермическое поражение кожи, проходящее стадии: плотный отек - индурация - атрофия; гиперпигментация, маскообразное лицо, телеангиэктазии, склеродактилия;
2. Сосудистые нарушения - синдром Рейно, акроцианоз, генерализованные антоспазмы, цереброспазмы, симптом перемежающейся хромоты, боли в сердце, зрительные нарушения, артериальная гипертензия;
3. Поражение почек - склеродермическая нефропатия, почечная недостаточность.
4. Суставно-костно-мышечный синдром - полиартралгии, полиартрит, фиброз и атрофия мышц, миозит, остеолит ногтевых фаланг, кальциноз подкожный и внутрикожный.
5. Поражение легких - интерстициальный фиброз в базальных отделах легких, поражение плевры.
6. Поражение сердца - кардиофиброз, нарушения ритма (экстрасистолы), фибры перикарда.
7. Поражение органов пищеварения - сухость во рту, дисфагия, рентгенологическая картина поражения пищевода, поражение кишечника (запоры, боли в животе, рвота, метеоризм).
8. Нервная и эндокринная система - инсульты, полиневриты, дисфункция, щитовидной железы, половых желез, надпочечников.
9. Общие проявления - лихорадка, похудание, слабость, увеличение лимфоузлов.

*Лабораторные данные:* умеренная гипохромная анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, ускорение СОЭ диспротеинемия - гиперпротеинемия с гипергаммаглобулинемией, повышен уровень иммуноглобулинов А и М, появляются антинуклеарные антитела, единичные Е-клетки, повышен уровень фибриногена, серомуноида.

Диагностические признаки ССД по АРА см. в таблице.

Дифференциальный диагноз проводят с ревматоидным артритом, дерматомиозитом, СКВ.

*Лечение:*

1. Препараты, обладающие антифиброзным свойством (Д-пеницил-ламин, 450-900 мг/сут, диуцифон, колхицин, лидаза);
2. Сосудистые препараты; вазодилататоры, дезагреганты, антопротекторы (нифезипин, трентал, нурантил, реополиглюкин) гипотензивные (каптоприл и др.)
3. Противовоспалительные и иммуносупрессивные средства (кортикостероиды, цитостатики и др.), алинохинолиновые препараты, антациды;

4. Экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, гемо-сорбция и др.)
5. Локальная терапия (димексид, лидаза, гиалуронидаза и др.)

**Дерматомиозит** - системное прогрессирующее заболевание и преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, а также кожи в виде эритемы и отека.

Ведущий, признак дерматомиозита - поражение скелетных мышц (некротический миозит с преимущественным поражением мышц проксимальных отделов конечностей, плечевого и тазового пояса), боль в мышцах, припухлость и уплотнение мышц, мышечная слабость.

- поражение кожи - эритема, «симптом очков», папулезные, петехиальные высыпания, очаги пигментации и депигментации;
- синдром Рейно;
- поражение сердца, диффузный или очаговый миокардит, нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность,
- дисфагия, нарушение голоса (до афонии),
- лабораторные признаки - повышение уровня КФК, анемия, лейкоцитоз, антиядерные антитела.

Вторичный дерматомиозит сочетается с опухолями половых органов, легких, желудка, почек.

*Лечение:* кортикостероиды (60-100 мг/сут с последующим снижением дозы, пульс-терапия); иммунодепрессанты (метотрексат 25-50 мг в неделю, азатиоприн 2-3 мг/кг в сутки, циклофосфамид 150-300 мг/сут, аминохинолиновые препараты, при появлении кальциатов - колхицин 0,65 мг 2-3 раза в день, внутривенно ЭДТА, трилон Б местно, повторные курсы АТФ, кокарбоксилазы, витамина Е, прозерин, анаболические стероиды, симптоматическая терапия.

## Дифференциальный диагноз системных заболеваний соединительной ткани

### Системные васкулиты

**Цель занятия:** Изучить этиологию, патогенез, клинику, диагностику, лечение, профилактику, прогноз системных васкулитов.

**Задачи занятия:**

1. Научить студентов диагностике и лечению системных васкулитов.
2. Научить студентов дифференцировать системные васкулиты и другие заболевания.
3. Закрепить знания студентов по вопросам лечения системных васкулитов согласно современным взглядам на эту проблему.

Продолжительность занятия - 4 часа.

Место проведения занятия: учебная комната, палаты кардиологического отделения.

Оснащение: Тематические больные, таблицы, слайды, тематическая папка, ситуационные задачи, набор лабораторных анализов.

### Блок информации

Васкулит – клинично-патологический процесс, характеризующийся воспалением и некрозом сосудистой стенки, приводящий к ишемическим изменениям в органах и тканях, кровоснабжающихся соответствующими сосудами (*Семенкова Е.Н., 1988, Lie J.T., 1988*)

#### Классификация системных васкулитов (*Lie J.T., 1994*)

- Первичные васкулиты
- Вторичные васкулиты (инфекционные ангииты, васкулиты при РЗ, лекарственные васкулиты, васкулиты при опухолях, васкулиты при пересадке органов)
- Васкулопатии (поражение сосудов при миксеме, поражение сосудов при эндокардите)

#### Морфологическая классификация системных васкулитов

Размер сосуда	Васкулит
<i>Крупный</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гигантоклеточный артериит</li><li>• Артериит Такаясу</li></ul>
<i>Средний</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Узелковый полиартериит (классический)</li><li>• Болезнь Kawasaki</li></ul>
<i>Мелкий</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гранулематоз Вегенера</li><li>• Синдром Чарга-Стросса</li><li>• Микроскопический полиартериит</li><li>• Геморрагический васкулит</li><li>• Эссенциальный криоглобулинемический васкулит</li><li>• Кожный лейкоцитокластический васкулит</li></ul>

#### Этиология системных васкулитов

- Этиология большинства СВ неизвестна

- Бактериальные, вирусные и паразитарные инфекции
- Гиперчувствительность к различным лекарственным препаратам
- Генетические факторы

#### **Общие клинические симптомы системных васкулитов**

- Мультисистемное поражение
- Лихорадка неясной этиологии, похудание
- Симптомы ишемии (особенно в молодом возрасте)
- Множественный мононеврит
- Поражение кожи

#### **Поражение кожи при системных васкулитах**

- Пальпируемая пурпура
- Сетчатое ливедо
- Подкожные узелки
- Язвы с ровными краями
- Некрозы кончиков пальцев
- Петехии, экхимозы
- Высыпания по типу крапивницы (более 24 часов)

#### **Общие лабораторные тесты**

- Развернутый клинический анализ крови
- Клинический анализ мочи
- С-реактивный белок
- Содержание креатинина, мочевины
- Печеночные ферменты
- Маркеры гепатитов В и С
- Анализ кала на скрытую кровь

#### **Дополнительные исследования для подтверждения диагноза**

- Рентгенография грудной клетки
- Рентгенография придаточных пазух
- Электромиография и исследования нервной проводимости
- Эхокардиография
- Ангиография
- Биопсия тканей

Отсутствие системных воспалительных проявлений не исключает наличия текущего сосудистого воспаления, а наличие симптомов ишемии не всегда свидетельствует об активности воспалительного процесса в сосудистой стенке

#### **Патогенетическая терапия системных васкулитов**

Глюкокортикоиды	ГКА, артериит Такаясу, синдром Чарга-Стросса, другие формы СВ ( в сочетании с цитотоксиками)
Циклофосфамид (реже азатиоприн)	Гранулематоз Вегенера, МПА, системный ревматоидный васкулит, ГВ, другие формы, резистентные к глюкокортикоидам
Метотрексат	ГВ, артериит Такаясу
Циклоспорин А	Гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета

ВВИГ	Болезнь Kawasaki, Гранулематоз Вегенера
Плазмаферез (в сочетании с ГК и цитотоксиками)	Криоглобулинемический васкулит, другие СВ
Интерферон-альфа	Криоглобулинемический васкулит, связанный с вирусом гепатита С
Котримоксазол	Гранулематоз Вегенера
Дапсон	Уртикарный васкулит, Геморрагический васкулит, кожный васкулит при РА

### **Неотложные состояния в ревматологии. Побочные действия лекарств**

**Цель занятия:** Изучить этиологию, патогенез, клинику, диагностику, лечение, профилактику, прогноз, экспертизу трудоспособности ревматоидного артрита.

#### **Задачи занятия:**

1. Научить студентов диагностике и лечению неотложных состояний в ревматологии.
2. Научить студентов дифференцировать неотложные состояния и другие заболевания.
3. Закрепить знания студентов по вопросам лечения неотложных состояний согласно современным взглядам на эту проблему.

Продолжительность занятия - 4 часа.

Место проведения занятия: учебная комната, палаты кардиологического отделения.

Оснащение: Тематические больные, таблицы, слайды, тематическая папка, ситуационные задачи, набор лабораторных анализов.

## **Дифференциальный диагноз при поражении суставов**

### **Актуальность темы**

*Полиартрит и полиартралгия осложняют многие заболевания (инфекционно-аллергические, инфекционные, аллергические, обменные и др.). Однако при некоторых из них, особенно при РА, относящемся к ДБСТ, процесс приводит к функциональной недостаточности суставов. Дифференциальный диагноз сложен. Он требует знания основ артралгии и широкого знакомства лечащего с формами болезней соединительной ткани, с паранеопластическими реакциями. Состояние современной ревматологии при своевременной постановке диагноза и лечении позволяет рассчитывать на длительную ремиссию, а в некоторых случаях на выздоровление больных РА.*

**Цель занятия:** овладеть методами диагностики и дифференциальной диагностики различных видов поражения суставов – при ревматизме, ревматоидном артрите, СКВ, узелковом периартериите, дерматомиозите, системной склеродермии, болезнях Бехтерева, Рейтера, синдромных заболеваниях (синдром Сьегрена, Бехчета), ИАП, ДОА и инфекционных заболеваниях (туберкулез, бруцеллез, сифилис, гонорея, дизентерия, сепсис, паразитарный), злокачественных опухолях, саркоидозе, НЦД, эндокринных и гематологических заболеваниях – и их рациональной терапии.

### **Исходный уровень знаний и умения, необходимые для достижения цели**

Студент должен знать:

1. анатомию и физиологию суставов;
2. методику исследования суставов (осмотр, измерение суставов и конечностей, пальпация, определение степени подвижности);
3. лабораторные методы исследования при поражениях суставов: ОАК, биохимические методы (острофазовые реакции), иммунологические методы (РФ в сыворотке и синовиальной жидкости, клетки, иммуноглобулины);
4. методику чтения рентгенограмм суставов и рентгенологические признаки поражения суставов;
5. препараты, применяемые для лечения заболеваний суставов (НПВП, препараты золота, иммунодепрессанты).

### **Новая информация, которую необходимо усвоить при самоподготовке**

Студент должен знать:

1. классификацию заболеваний суставов и внесуставных мягких соединительных тканей, поражение суставов при ДБСТ, инфекционных заболеваниях, опухолевых заболеваниях. Заболеваниях крови и эндокринных желез.
2. клиническую характеристику суставного синдрома при ревматизме, РА, СКВ, узелковом периартериите, дерматомиозите, системной склеродермии, ИАП, ДОА, болезнях Бехтерева, Рейтера, синдромах Сьегрена, Бехчета, Фельти, паранеопластических реакциях, бруцеллезе, туберкулезе, сифилисе, гонорее и критерии диагноза.
3. значение лабораторных методов (ОАК, биохимические, иммунологические исследования, исследование синовиальной жидкости, рентгенологических и радионуклеидных методов и артроскопии, биопсии для диагностики заболеваний суставов;
4. раннюю диагностику РА и болезни Бехтерева;
5. методы лечения заболеваний суставов: медикаментозные (НПВП, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, физиотерапевтические методы, ортопедическое, хирургическое лечение, лазерные лучи).

Студент должен понимать:

1. Различие суставного синдрома при ревматизме, РА (морфологическую основу), ДБСТ и при инфекционных заболеваниях.
2. Значение исследования синовиальной жидкости (СЖ) и характеристику изменений СЖ при различных заболеваниях суставов.
3. Дифференцированный подход к лечению заболеваний суставов.

Студент должен уметь (освоить в ходе занятий):

1. Собрать анамнез заболевания.
2. Детализировать жалобы, характерные для того или иного заболевания: поражение крупных или мелких суставов, пароксимальных или дистальных суставов, симметричность, летучесть болей, скованность, амиотрофия мышц.
3. Выявить решающие клинические симптомы: преимущественное поражение мелких суставов и их деформация, утренняя скованность при РА, поражение позвоночника при болезни Бехтерева (ББ) и др.
4. Освоить методику исследования суставов.
5. На основании жалоб, анамнеза, объективных данных, дополнительных данных сформулировать клинический диагноз, степень функциональной недостаточности суставов.
6. Назначить дифференцированное, комплексное лечение при РА, ББ, ДОВ.
7. Решить вопросы ВТЭ и поддерживающей терапии в амбулаторных условиях, диспансерного наблюдения.

Оснащение и объекты занятий

1. Больной (пациент).
2. Истории болезней.
3. Слайды по ревматологии.
4. Рентгенограммы суставов.
5. Таблицы по ревматологии.
6. Ситуационные задачи.

Место проведения: учебная комната, палаты.

План занятий: см. табл.

Контрольные вопросы для самоподготовки

1. Анатомия, физиология суставов.
2. Классификация заболеваний суставов и внесуставных мягких тканей.
3. Методы исследования (лабораторные, иммунологические, рентгенологические, радионуклидные, биопсия, артроскопия).
4. Диагностика поражения суставов при РА, ревматизме, ИАП, ДБСТ.
5. Диагностика поражения суставов при болезни Бехтерева (ББ), Рейтера, синдромах Сьегрена, Фельти, Бехчета).
6. Диагностика поражения суставов при туберкулезе, бруцеллезе, гонорее, сифилисе, псориазе, язвенном колите.
7. Диагностика поражения суставов при паранеопластических реакциях, саркоидозе.
8. Диагностика поражения суставов при ДОА, подагре, эндокринных заболеваниях.
9. Клиническая фармакология НПВП, кортикостероидов, иммунодепрессантов.
10. Значение физиотерапевтических, лучевых методов лечения, лазерные лучи, гемосорбция, плазма и лимфоцитозореза в лечении заболеваний суставов.
11. Ранняя диагностика РА и болезни Бехтерева.
12. ВТЭ.

На первом этапе могут быть применены тест-лестницы по I и II уровням.

№ п/п	Наименование	Эталон
1	Является ли РА моноэтиологическим заболеванием	нет
2	Является ли ДОА воспалительным заболеванием	нет
3	Выберите, какие рентгенологические данные характерны для РА: 1. околоуставный остеопороз 2. краевая узурация 3. наличие остеофитов 4. сужение суставной щели	1, 2, 4
4	Дайте определение РА	Хроническое заболевание неизвестной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом, клинически проявляющейся поражением суставов по типу эрозивного артрита
5	Для диагностики может применяться реакция гемагглютинации по автору ... для этой реакции от больного необходимо получить ..., а в лаборатории должен быть ... диагностический титр ...	Реакция Валера-Роузе Сыворотку Диагностикум 1:32

Для текущего и заключительного контроля более высокого уровня рекомендуется использовать ситуационные задачи.

**Задача № 1.** В терапевтическое отделение поступил больной 43 лет с диагнозом: РА 3-й день от начала ухудшения состояния.

- а) что послужило причиной ухудшения состояния?
- б) какие обследования необходимы для уточнения степени активности?
- в) для уточнения стадии заболевания?

1. активность процесса
2. ОАК
3. острофазовые реакции
4. рентгенография суставов

**Задача № 2.** У больной 46 лет в течение 10 лет страдающей РА с частыми обострениями появились массивные отеки, увеличение печени, селезенки, лимфоузлов. В анализах мочи – протеинурия. Достигающая 8 г в сутки, гипо- и диспротеинемия (белок 4,2 г/л × 2<sup>10</sup>), гиперлипидемия (холестерин крови 8 ммоль/л).

О каком висцеральном поражении при РА идет речь?  
(Поражение почек по типу амилоидоза).

## **Дифференциальный диагноз при шумах сердца.**

### **Актуальность темы.**

*Шумы сердца – это вибрация крови, находящиеся в полостях сердца и крупных сосудов, возникающая в результате турбулентности движения крови. По месту возникновения различают шумы, возникающие внутри самого сердца – интракардиальные и вне его – экстракардиальные. По причине возникновения делят на органические и функциональные. Шумы сердца являются распространенным симптомом многих заболеваний.*

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие заболевания, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз заболеваний с симптомом шума сердца.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Блок информации**

#### **3. Базисные знания**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования органов кровообращения; семиотику заболеваний органов кровообращения; инструментальные методы исследования (метод измерения артериального давления по Н.С.Короткову, суточное мониторирование, ЭКГ, ЭХО, рентгенологическое исследование)

#### **4. Блок информации для изучения темы**

По времени возникновения и продолжительности шумы делятся на:

- систолические;
- диастолические;
- длительные.

По интенсивности различают:

- слабые – 1,2 балла;
- ясно слышимые – 3 балла;
- громкие без дрожания – 4 балла;
- громкие с дрожанием – 5,6 баллов.

**Признаком органического поражения сердца являются диастолические и длительные шумы.**

Органический шум – при анатомических нарушениях клапанного аппарата и перегородок сердца. Функциональный (невинный) – при отсутствии анатомических изменений (над легочной артерией в начале беременности, над брюшной аортой у детей). Так называемые невинные шумы выслушиваются у здоровых лиц, во 2–5 межреберье у края грудины.

Различают внесердечные, внутрисердечные шумы. Кардиальные шумы – систолический шум над легочной артерией, фиксирующийся на ФКГ – возникает при усиленном кровотоке и вибрации неизмененных клапанов легочной артерии (при анемиях, тиреотоксикозе, беременности – когда повышен минутный объем сердца). Эти шумы могут быть систолическими и систоло-диастолическими, они обычно короткие, слабые, в начале или конце систолы, хорошо иррадиируют по предсердечной области, усиливаются во время вдоха, лучше выслушиваются в положении лежа.

## **НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ШУМЫ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА**

### **I. Систолические шумы**

#### **1. Внесердечные шумы:**

1.1. *Кардиопульмональный шум Лаэннека* – внесердечный, связан с декомпрессией прилежащих к сердцу участков легкого во время систолы и заполнением их воздухом.

1.2. *Вибрационный парастернальный шум (шум Стилла)* – может быть грубым, чаще у детей и подростков, начинается от 1 тона и длится 1/2 или 2/3 систолы, выслушивается у левого края грудины, максимально громок в 3–4 межреберье, музыкальный. Стилл описал его как вибрацию струны, усиливается при физической нагрузке и лихорадке. От органических шумов отличается только отсутствием клинической картины болезней сердечно-сосудистой системы.

1.3. *Каротидный (надключичный) шум* – часто выявляется (до 40 %) в молодом возрасте, у детей еще чаще. Над правой ключицей громче, чем над левой, слышен и в ретростернальной ямке, громкий, иррадиирует к основанию сердца, регистрируется на ФКГ в первой половине систолы, имеет веретенообразную форму. Исчезает при сдавлении подключичной артерии. Имитирует шум стеноза легочной артерии или аорты.

Атеросклеротический надключичный шум – отличается большей продолжительностью и грубым тембром, место лучшего прослушивания – наружный край грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, занимает всю систолу, или является длительным (в систолу, диастолу). При этом регистрируется расширение и усиленная пульсация сонных артерий.

При аорто-артериите (болезнь Такаэси, синдром отсутствия пульса) – надключичный шум также длительный, различной интенсивности, лучше выслушивается во 2 межреберье справа и загрудинной ямке, при сдавлении подключичной артерии не ослабевает. Характерны сопутствующие основной патологии симптомы.

При стенозе аорты и легочной артерии шум длится в течение всей систолы, достаточно громкий и выслушивается лучше во 2 левом или правом межреберье.

1.4. *Абдоминальный шум* – слабый, в начале систолы, без иррадиации, короткий, выслушивается по средней линии живота между мечевидным отростком и пупком, чаще у детей и подростков. При стенозах чревной, почечной и брыжеечных артерий – шум систолический или длительный.

#### **2. Внутрисердечные шумы:**

2.1. *Систолический пульмональный шум* – регистрируется и у детей (часто у худых) и у взрослых, выслушивается во 2 межреберье слева у края грудины, иррадиируя к основанию шеи и вверх, дующий, разной интенсивности, лучше выслушивается лежа, не бывает дрожания, усиливается при волнении, лихорадке, нагрузке, на выдохе. регистрируется на ФКГ в первой 1/2 систолы, веретенообразный, часто у лиц с кифозом грудного отдела позвоночника. Внимание к симптоматике основного заболевания, так как те же характеристики шума могут быть и при врожденных и приобретенных пороках сердца.

2.2. *Систолический аортальный шум* – достаточно редок, связан с систолической вибрацией растянутого корня аорты, музыкальный, разной интенсивности, локализован в

середине систолы, выслушивается во 2 межреберье справа у края грудины, проводится к верхушке сердца, «невинность» его правомочна только у лиц молодого возраста с нормальным уровнем АД, чаще это – атеросклеротический шум.

## **II. Длительные шумы**

### **1. Венный шум**

### **2. Маммарный шум**

Начинаются в период систолы и длятся, занимая часть диастолы или всю ее. То есть фиксируются как до, так и после 2 тона. При этом кровоток в месте выслушивания не меняет направления, при шунтировании крови, увеличении кровотока через сосуд, при стенозе или дилатации артерий.

#### **Шунтирование крови:**

1. *Открытый артериальный (Боталлов) проток* – шум может быть единственным выявляемым симптомом, начинается после 1 тона, с нарастающей громкостью, с пиком в конце систолы совпадая с 2 тоном на ФКГ (максимальный градиент давления между аортой и легочной артерией), оканчиваясь в середине или во 2 половине диастолы, часто с дрожанием, определяемым во 2 межреберье слева, с иррадиацией в 3 межреберье. Иногда шум очень громкий и слышен над всей областью сердца, слышен одинаково на вдохе и выдохе, усиливается в положении лежа, систолический компонент громче диастолического. При открытом Боталловом протоке малый круг перегружен, гиперволемиа, укорачивается и исчезает диастолический шум, выслушивается 3 тон сердца с коротким мезодиастолическим шумом. С развитием легочной гипертензии исчезает систолический компонент. Растяжение фиброзного кольца пульмонального клапана ведет к появлению диастолического шума и симптомы правожелудочковой недостаточности.

2. *Аневризма синуса Вальсальвы* – разрыв врожденной или приобретенной аневризмы ведет к формированию шунта. Одышка, интенсивные боли и появляется длительный шум, сохраняющийся всю жизнь, несмотря на исчезновение симптоматики разрыва аневризмы. При прорыве аневризмы в правый желудочек – лучшее место слышимости шума на уровне середины грудины слева, при прорыве в правое предсердие – на уровне средней и нижней части грудины с обеих сторон, сопровождается дрожанием. На ФКГ шум локализуется в систоле или в диастоле с минимумом вокруг 2 тона (при открытом артериальном протоке – там максимум). При большом диаметре шунта формируется быстрый и скачущий пульс, двойной шум Дюрозье, капиллярный пульс, падение артериального давления, диагноз подтверждается аортографией.

3. *Коронарная артериовенозная аневризма* – шум слышен, если коронарные аневризмы имеют соустье с венами поверхности предсердия, диастолический компонент шума громче систолического, локализация и тембр те же, что и при длительном шуме аневризмы синуса Вальсальвы. Диагноз ставится на основании коронарографии.

4. *Легочная артериовенозная аневризма* – шум слышен и в прекардиальной области и над поверхностью легких, систолический компонент преобладает над диастолическим, наличие затемнений в легких и ангиопульмонография уточняют диагноз.

5. *Артериовенозные аневризмы большого круга кровообращения* – чаще травматического генеза, шум сопровождается выраженным дрожанием, сдавливание зоны аневризмы вызывает появление «звона затонувшего колокола», диагноз при артериографии.

#### **Сужение или дилатация артерий:**

1. *Стеноз артерий* – обеспечивает систолический шум (ускоренный кровоток через суженное сечение), при сохранении градиента давления на концах суженного участка в диастолу – шум становится длительным.

2. *Коарктация аорты* – в постстенотическом участке – расширение аорты, иногда – аневризма, между достенотическими и постстенотическими участками развивается сеть коллатералей, в месте впадения которых в аорту – также могут быть аневризмы. Это обеспечивает длительность шумов с максимумом в систолу.

3. *Врожденный стеноз и пристеночный тромбоз ветвей легочной артерии* – как и при артериовенозных аневризмах шум слышен в прекардиальной области и над поверхностью легких, чаще систолический, реже длительный.

### **Увеличение объемной скорости кровотока через сосуды:**

1. *Шейный венный шум*, иначе – «шум волчка», шум «монашек» – при тяжелой анемии, длительный, выслушивается над наружной яремной веной в 1–2 межреберном промежутке у края грудины, относится к невинным, регистрируется на ФКГ и в систолу и в диастолу, чем отличается от шума при аортальном и пульмональном стенозах в сочетании с недостаточностью клапанов – при этом систолический и диастолический шумы отделены друг от друга бесшумным промежутком. При открытом Боталловом протоке диастолический компонент шума слабее систолического, а при шейном венном пульсе – наоборот. Усиление шейного венного пульса при повороте головы в сторону противоположную месту выслушивания, исчезновение его при сдавлении наружной яремной вены, а также при переходе из вертикального в горизонтальное положение – подтверждают диагноз.

2. *Маммарный шум* – длительный, выслушивается над молочными железами, во 2 межреберьи около грудины, иногда в 3–4 межреберьи, в конце беременности и периоде лактации. Надавливание стетоскопом ведет к исчезновению шума, чего не отмечается при открытом Боталловом протоке.

3. *Абдоминальный венный шум* – длительный, с более выраженным систолическим компонентом, выслушивается в области пупка или мечевидного отростка, может самопроизвольно исчезать, иррадирует в область сердца, спины. Такой же шум при сдавлении опухолью или лимфоузлами воротной вены.

## **ОРГАНИЧЕСКИЕ ШУМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА**

### **I. Систолический шум**

#### **1. Систолический шум максимально на верхушке сердца**

1. *Митральная недостаточность* – расщепление 2 тона, а при тяжелой недостаточности – появление 3 тона с коротким мезодиастолическим шумом, похожим на пресистолический шум при митральном стенозе. Систолический шум регистрируется после 1 тона до начала 2 тона, может усиливаться к концу систолы (при разрыве сухожильных хорд). При хронической митральной недостаточности шум дующий, при острой – музыкальный, похожий очень на шум при аортальном стенозе. Различают врожденную и приобретенную митральную недостаточность. Приобретенная может быть клапанной, подклапанной и смешанной.

1.1.1. Атеросклеротический кардиосклероз – поздний систолический шум (в середине или в конце систолы, а не сразу после 1 тона), связан с неполноценностью папиллярных мышц левого желудочка.

1.1.2. Дефект межжелудочковой перегородки – сброс крови слева направо, занимает всю систолу, зона максимальной слышимости – в 4–5 межреберье у левого края грудины (при больших дефектах – еле слышен).

1.1.3. Трикуспидальная недостаточность – шум пансистолический, выслушивается слева у основания грудины и у верхушки, но не усиливается никогда к концу систолы, исследование венного пульса подтвердит клинический диагноз.

1.1.4. Врожденная изолированная митральная недостаточность – редко, шум с момента рождения, часто составная часть других пороков.

1.1.5. Митральная недостаточность при с-ме Марфана – из-за удлинения сухожильных хорд, миксоматозного перерождения створок клапана, то же при эндокардиальном фиброэластозе, эндокардиальном миофиброзе.

1.1.6. Ревматический эндокардит – причина клапанной недостаточности, систолический шум в остром периоде ревматизма, сохраняющийся после окончания острого периода болезни. Если шум исчезает после острой стадии – опасность возникновения стенозирования митрального клапана, аускультативная симптоматика которого появится позже.

1.1.7. Затяжной септический эндокардит – превращает легкую митральную недостаточность в выраженную, шум усиливается.

1.1.8. Подклапанная митральная недостаточность – разрыв или нарушение функции папиллярных мышц и сухожильных хорд, возникает после 50 лет, грубый систолический шум похож на шум при стенозе аортальных клапанов (если задняя створка), если передняя створка – шум проводится в межлопаточную область и голову, выслушивается и фиксируется на ЭКГ предсердный ритм галопа (при острой митральной недостаточности).

Острая митральная недостаточность – при инфаркте миокарда с поражением сосочковых мышц, сохраняет звучность 1 тон (при хронической – ослаблен).

1.1.9. Дилатация левого желудочка и кольца митрального клапана – при анемии, аортальном стенозе, артериальной гипертензии, кардиосклерозе, тиреотоксикозе. Лечение основного заболевания устраняет шумы.

1.1.10. Обызвествление фиброзного кольца клапана – обызвествление на рентгенограммах сердца пожилых лиц, чаще женщин, в виде интенсивной полосы в зоне митрального клапана.

1.1.11. Субаортальный стеноз мышечного типа – при втягивании передней створки клапана гипертрофированной сосочковой мышцей в полость левого желудочка – диагноз при эхокардиографии (гипертрофия межжелудочковой перегородки), вентрикулографии (левый желудочек в виде гантели), ангиография (регургитация в конце систолы).

1.1.12. Недостаточность протезированного клапана – нарушение функции протеза или расширение фиброзного кольца клапана.

## 1.2. Трикуспидальная недостаточность

1.2.1. Клапанная трикуспидальная недостаточность – ревматического генеза, при волчаночном эндомиокардите, карциноидной опухоли. После комиссуротомии по поводу трикуспидального стеноза. При травмах, бактериального генеза (сепсис), при болезни Эбштейна сочетается с дефектом межпредсердной перегородки.

1.2.2. Подклапанная трикуспидальная недостаточность – при эндокардиальном фиброэластозе, ишемии или некрозе папиллярных мышц, при расширении полости правого желудочка (легочная гипертензия, стеноз легочной артерии), при анемии, тиреотоксикозе, кардиомиопатии. Систолический шум слышен в 3–4 межреберье слева у грудины (поворот сердца и правый желудочек спереди), при меньшей недостаточности – справа у грудины. От шума при митральной недостаточности отличается усилением на вдохе (при митральной – на выдохе), непостоянством, не проводится в левую подмышечную область.

## 2. Систолический шум с максимумом во 2 межреберье справа

### 2.1. Аортальный стеноз

**Клапанный, надклапанный и подклапанный, врожденный и приобретенный, систолический шум во 2 межреберье справа. Клапанный – чаще при ревматизме, сочетается с митральным стенозом. Отложение извести и фиброз, уникуспидальные и аномальные трикуспидальные – чаще врожденные с сужением, в пожилом возрасте створки не срастаются.**

Врожденный аортальный стеноз – аномальное развитие клапана, бывает уникуспидальным, бикуспидальным, трикуспидальным;

Приобретенный аортальный стеноз – ревматический и склеротический.

Систолический шум – на ФКГ – после 1 тона, веретенообразный, заканчивается перед аортальным компонентом 2 тона, при тяжелой декомпенсации шум слабый (снижена сократительная способность миокарда), сопровождается (при выраженности) дрожанием, ощущаемым во 2 межреберье справа и при пальпации сонных артерий. Дифференцируется с систолическим дрожанием при дефекте межжелудочковой перегородки. Там же негромкий убывающий диастолический шум в начале диастолы, желудочковый ритм галопа при присоединении левожелудочковой недостаточности. При сочетании аортального стеноза с недостаточностью или артериальной гипертензией – значительная гипертрофия левого желудочка. На ЭКГ – признаки резкой гипертрофии и гиперфункции обычно лишь при сочетании с ишемией и рубцовыми изменениями в миокарде. На рентгенограмме – постстенотическое расширение восходящей аорты. Клинически боли в сердце и обмороки.

Дифференциация с пульмональным стенозом, при котором гипертрофия правого желудочка, шум на левой половине шеи, не проводится в правую подключичную артерию, на рентгенограммах – постстенотическое расширение легочной артерии;

– с острой митральной недостаточностью – бурное начало (при аортальном стенозе признаки левожелудочковой недостаточности только через 20–30 лет после начала болезни), пароксизмальное удушье, нет рентгенологических изменений аорты;

– с хронической митральной недостаточностью – часто нарушения ритма, экстрасистолии, мерцательная аритмия, раннее увеличение левого предсердия и желудочка, ослаблен 1 тон, болевой синдром появляется при левожелудочковой недостаточности (при стенозе аорты до развития сердечной недостаточности), нет рентгенологических изменений восходящей аорты;

– с атеросклерозом аорты – на ФКГ шум не доходит до начала аортального компонента 2 тона, пожилой возраст, поражение других органов.

### **3. Систолический шум с максимумом во 2 межреберье слева**

3.1. *Пульмональный стеноз* – выслушивание шума во 2 межреберье слева, расширение легочной артерии, увеличение правого желудочка, характерные изменения ЭКГ, систолический шум с дрожанием, приподнимающая пульсация правого желудочка у левого края грудины во 2–3 межреберье, эпигастральная пульсация правого желудочка, 1 тон не изменен, иногда тон изгнания, ослабевающим на вдохе. Шум нарастает к концу систолы, иррадирует вверх и влево, в том числе и на левой поверхности шеи. Ромбовидный шум на ФКГ от тона изгнания до аортального компонента 2 тона – легкий стеноз, при максимуме в позднем периоде систолы, с концом после аортального компонента 2 тона – тяжелый стеноз. При рентгенографии – постстенотическое расширение легочной артерии – дополнительное выбухание на левом контуре сердца, выбухание конуса легочной артерии до расширения ствола, обеднения легочного рисунка. Катетеризация полостей с измерением градиента давления, ангиопульмонография – уточняют диагноз.

3.2. *Дефект межпредсердной перегородки* – как изолированный, так и сочетанный с другими аномалиями, иногда до 40 лет бессимптомно (небольшой дефект), проявляться может цианозом при физическом напряжении (роды и др.). Шум систолический – на ФКГ – сразу после 1 тона, веретенообразный, заканчивается до начала 2 тона. Без дрожания, во

2 межреберье слева, диастолический шум в середине диастолы (увеличение объемной скорости через трикуспидальный клапан при сбросе слева направо), расщепление 1 тона иногда, расщепление стабильное 2 тона. При уравнивании давления в левом и правом предсердиях и превышении его в правом – появление цианоза, правожелудочковой дилатации, относительной недостаточности трикуспидального клапана с диастолическим шумом в 3–4 межреберье у края грудины слева, диастолический шум Грэхем-Стилла.

3.3. *Дефект межжелудочковой перегородки* – чаще врожденный, диаметром 1–3 см, шум слышен во 2 межреберье слева, при малых дефектах без дрожания. Сброс слева направо крови в конус легочной артерии – с систолическим шумом и дрожанием во 2 межреберье слева, с иррадиацией

в шею, похож на таковой при пульмональном стенозе. При малых дефектах шум убывающий, в 3–4 межреберьях на ФКГ, в начале систолы, в середине – прекращается, при большом дефекте – пансистолический шум. При длительном течении выравнивание давлений в желудочках, исчезает шунт, сохраняются признаки легочной гипертензии, назначение при этом мезатона – усиливает шум, амилнитрита – ослабляет (изменение градиента давления), при синдроме Эйзенменгера – 2 тон громкий и однокомпонентный (одновременное закрытие клапанов аорты и легочной артерии, из-за сообщения между желудочками и уравнивания давления в аорте и легочной артерии). Селективная ангиокардиография с введением контраста в левое предсердие – уточняет диагноз.

3.4. *Открытый артериальный проток* – классический шум – максимален в поздней систоле, продолжается без перерыва за 2 тон сердца, интенсивность уменьшается во время диастолы, либо выслушивается во время всего сердечного цикла. Чаще – во 2–1 межреберье слева, между лопатками (систолический компонент), над верхушкой – 3 тон, короткий мезодиастолический шум. При большом диаметре – одышка, отставание в развитии, усилен верхушечный толчок, мерцательная аритмия, при повышении давления в легочной артерии выше аортального – шум исчезает, остается тон изгнания, за которым мезодиастолический шум. Появление диастолического шума – пульмональная недостаточность, постановка диагноза открытого протока в это время – затруднена. Ангиопульмонография, аортография, вентрикулография – уточняют диагноз.

3.5. *Идиопатическое расширение легочной артерии* – пульсация во 2 межреберье слева, короткий систолический шум от тона изгнания легочной артерии, выбухание конуса легочной артерии на рентгенограмме, сохранение дыхательного (нормального) расщепления 2 тона.

## **II. Диастолические шумы**

Расположены между 2 и 1 тоном цикла, при аортальной и пульмональной недостаточности – в начале диастолы, поздние диастолические шумы называют пресистолическими, в середине диастолы – функциональные шумы.

### **1. Ранние диастолические шумы (после 2 тона)**

1.1. *Аортальная недостаточность* – усиление верхушечного толчка, до разлитого, со смещением влево и вниз к 7 межреберью, при тяжело недостаточности – снижение диастолического артериального давления до 60–30 мм рт.ст. и ниже, и повышение систолического до 170–220 мм рт.ст. По Короткову при этом измеряется только систолическое давление, так как постоянный артериальный тон присутствует после прекращения сдавливания. Пульс быстрый и скорый, пляска каротид, симптом Мюссе (покачивание головы в такт с сердечными сокращениями), «капиллярный пульс» – признак Квинке, очень теплые кожные покровы, двойной шум Дюрозье – признаки гиперкинетического синдрома, а не собственно аортальной недостаточности. Ослаблен 1 тон и может не выслушиваться, 2 тон усилен, диастолический шум сочетается иногда с систолическим и пресистолическим шумами, лучше слышен в 3 межреберье справа,

дующий, занимающий 1/2 – 1/3 диастолы, или во всю ее. Клапанные шумы лучше слышны слева, аортальной недостаточности – справа. Музыкальные шумы при бактериальном эндокардите, травматическом разрыве клапанов, сифилитическом аортите. Иногда диастолический шум имеет пресистолическое усиление – шум Флинта.

*Дифференциация с митральным стенозом* – аортальная форма сердца при рентгенографии, изменения ЭКГ левого желудочка при аортальной недостаточности и митральная конфигурация с гипертрофией правых отделов сердца и левого предсердия, выраженная легочная гипертензия – при митральном стенозе. Амилнитрит приводит к ослаблению или исчезновению шума Флинта, а при митральном стенозе – к усилению пресистолического шума.

## **2. Поздние диастолические (пресистолические) шумы**

2.1. *Митральный стеноз* – в том числе при тромбе или миксоте левого предсердия – шум интенсивен в начале и конце диастолы, протодиастолическая часть шума – убывающая, а пресистолическая – нарастающая, шум музыкальный, с дрожанием, «кошачьим мурлыканьем» – характерен для митрального стеноза. Пресистолическое усиление исчезает при мерцательной аритмии (выключается левое предсердие), иногда выслушивается в одной точке на верхушке, или только в положении на левом боку. Часто сочетается с систолическим шумом, сочетается с громким, хлопающим 1 тоном, в том числе и при тахикардии, 2 тон усилен, раздвоен, вторая часть на ФКГ – до тона открытия (щелчка) митрального клапана (обычно – беззвучно открывающиеся через 0,07–0,1 с после 2 тона). Тон открытия (при склерозе створок) не связан с фазами дыхания, слышен и на вдохе и на выдохе, сопровождаясь диастолическим шумом, расщепление 2 тона только на вдохе. Три тона сердца и диастолический шум создают мелодию митрального стеноза – трехчленный ритм. При неподвижности клапана тон открытия исчезает.

2.2. *При миксомах и шаровидных тромбах* – в одних сердечных циклах – мезодиастолический, в других – пресистолический (динамика шума), чего нет при митральных стенозах – стабильность картины и места, перемена положения тела меняет картину до исчезновения шума (чего нет при митральном стенозе),

2.3. *Трикуспидальный стеноз* – диастолический шум более слышен на высоте вдоха, при сохранной сократительной функции, над нижней 1/3 грудины, в 4–5 межреберье слева, значительная гипертрофия правого желудочка.

## **3. Мезодиастолические шумы**

3.1. *Митральная недостаточность* – мезодиастолический шум от 3 до начала 1 тона сердца, между 2 тоном и началом шума – бесшумный промежуток, 3 тон предшествует шуму, мезодиастолический шум меняющийся, зависящий от степени расширения левого желудочка (увеличения объемной скорости кровотока и динамики сократительной способности миокарда перечислены выше), ведущих к кардиалгии и поражению миокарда.

## **Дифференциальный диагноз при кардиомегалиях**

### **Актуальность темы**

Болезни мышцы сердца довольно часто встречаются в клинической практике. За последние годы достигнуты успехи в их диагностике благодаря применению таких методов исследования, как коронарография, эхокардиография и пункционная биопсия миокарда. Решающее значение в распознавании болезней сердечной мышцы, сопровождающихся, как правило, гипертрофией сердца, имеют клинические и электрокардиографические данные. Клинико-анатомические сопоставления показали сложность оценки поражения миокарда в ряде случаев. Это привело к появлению термина «миокардиопатия», которым некоторые авторы стали называть поражение мышцы сердца любой природы.

### **Цель занятия**

Овладеть дифференциальной диагностикой кардиомегалии, дифференциальной диагностикой и лечением поражений миокарда (врожденные и приобретенные пороки сердца, атеросклеротический кардиосклероз, экссудативный перикардит, опухоли сердца, амилоидоз сердца, поражение миокарда, при диффузных заболеваниях соединительной ткани, алкоголизме, гемохроматозе, саркоидозе и т.д.).

### **Исходный уровень знаний и умений, необходимый для достижения поставленной цели:**

1. Знать механизм сокращения мышечного волокна.
2. Обменные процессы, происходящие в миокарде (аэробный и анаэробный пути выработки энергии, калий-натриевый насос и др.).
3. Фазовый анализ сердечной деятельности.
4. Знать этиологию, патогенез и изменение гемодинамики при различных заболеваниях (перечислены выше), ведущих к кардиалгии и поражению миокарда.
5. ЭКГ-диагностика гипертрофии желудочков и предсердий (изолированное и сочетанное).
6. Знать перкуссию сердца (относительную и абсолютную тупость и изменение их).
7. Определять конфигурацию сердца, перкуссию сосудистого пучка.

### **Новая информация, которую необходимо освоить при самоподготовке:**

1. Значение первичной и вторичной гипертензии в малом и большом кругах кровообращения в развитии гипертрофии правого и левого отделов сердца.
2. Механизм развития гипертрофии при различных заболеваниях (нагрузка диастолическая или систолическая, нарушение дистрофических и обменных процессов в миокарде).
3. Особенности гемодинамических нарушений при различных поражениях миокарда. Методы их оценки и распознавания.
4. Особенности поражения миокарда и механизм кардиомегалии при различных миокардитах (вирусных, бактериальных, грибковых, паразитарных заболеваниях, идиопатическом миокардите Абрамова-Фидлера), дистрофии миокарда (тиреотоксикоз, микседема, гиперкортицизм, вегетативно-дизовариальная кардиопатия, вегетативно-эндокринная миокардиопатия, с-м перенапряжения миокарда, алкогольная миокардиопатия, анемическое сердце, при уремии, некоторых интоксикациях, воздействии радиации, при травме сердца, тонзилотенная миокардиопатия) редкие формы поражения миокарда (семейная миокардиопатия, послеродовая, асимметрическая идиопатическая гипертрофия миокарда обструктивного типа, гликогеноз и т.д.) поражение миокарда при системных заболеваниях (затяжной септический эндокардит, СКВ, системная склеродермия, узелковый периартериит, дерматомиозит, люпоидный гепатит, ревматоидный артрит, болезни, связанные с нарушением питания), поражение при лейкозах и опухолях сердца.

### **Необходимо понимать:**

1. Дифференциальную диагностику гипертрофии и поражения миокарда при ИБС, пороках сердца, гипертонии большого и малого круга кровообращения, перикардитах и т.д. – (метаболические или ионные нарушения или результат передозировки глюкоидов или глюкокортикоидов).

2. Дифференцированный подход к лечению поражения миокарда при различных заболеваниях.
3. Дифференцировать изменение конфигурации сердца (перкуторно) при различных поражениях миокарда (пороки, кардиосклероз, тиреотоксикоз).

**Должны уметь:**

1. Собрать анамнез заболевания.
2. Снять ЭКГ-рамму и определить по ней гипертрофии отделов, дистрофические или ионные нарушения в мышце сердца или передозировке гликозидов.
3. На основании жалоб, анамнеза объективных и инструментальных данных поставить предварительный диагноз.
4. Назначить дифференцированное лечение и дальнейшую тактику для того или иного поражения миокарда.

**Блок информации**

**Кардиомегалия** – значительное увеличение размеров сердца за счет его гипертрофии и дилатации, накопления в нем продуктов нарушенного обмена веществ или развития неопластических процессов

Кардиомегалия возникает при развитии миогенной дилатации сердца, сопровождается различными симптомами сердечной недостаточности и нарушением ритма. Первоначально возможно развитие парциальной кардиомегалии. Впоследствии развивается тотальная кардиомегалия.

**Классификация кардиомегалии**

**1. Гипертензии артериальные**

- 1.1. Гипертоническая болезнь
- 1.2. Вторичные гипертензии

**2. Ишемическая болезнь сердца**

- 2.1. Атеросклеротический кардиосклероз
- 2.2. Аневризма сердца
- 2.3. Синдром Бернхейма

**3. Миокардиты**

- 3.1. Миокардит ревматический
- 3.2. Миокардиты вирусные
- 3.3. Миокардиты риккетсиозные, бактериальные и спирохетозные
- 3.4. Миокардиты грибковые и паразитарные
- 3.5. Миокардиты неинфекционные аллергические и токсико-аллергические
- 3.6. Миокардит идиопатический Абрамова – Фидлера
- 3.7. Миокардитический кардиосклероз

**4. Пороки сердца**

- 4.1. Врожденные пороки сердца
- 4.2. Приобретенные пороки сердца
- 4.3. Синдром Марфана

**5. Кардиомиопатии первичные**

- 5.1. Кардиомиопатии дилатационные, или застойные
- 5.2. Кардиомиопатии гипертрофические обструктивные
- 5.3. Кардиомиопатии гипертрофические необструктивные
- 5.4. Кардиомиопатии рестриктивные

**6. Алкогольная миокардиодистрофия**

**7. Легочное сердце**

**8. Эндокринопатии**

- 8.1. Дистрофия миокарда при сахарном диабете
- 8.2. Дистрофия миокарда при тиреотоксикозе
- 8.3. Дистрофия миокарда при гипотиреозе
- 8.4. Дистрофия миокарда при акромегалии

## **9. Нервно-мышечные заболевания**

### **10. Болезни обмена веществ**

- 10.1. Гемохроматоз
- 10.2. Гликогенозы
- 10.3. Мукополисахаридоз (гаргоилизм)
- 10.4. Липоидозы (болезнь Фабри)
- 10.5. Амилоидоз сердца

### **11. Болезни нарушения питания**

- 11.1. Авитаминоз витамина В1
- 11.2. Голодание
- 11.3. Ожирение

### **12. «Спортивное» сердце**

### **13. Опухоли сердца**

- 13.1 Миксома
- 13.2 Рабдомиома
- 13.3 Прочие доброкачественные опухоли сердца
- 13.4 Злокачественные опухоли сердца
- 13.5 Вторичные опухоли сердца

### **14. Болезни перикарда**

- 14.1. Острый выпотной перикардит
- 14.2. Хронический выпотной перикардит
- 14.3. Невоспалительные выпоты в полости перикарда
- 14.4. Констриктивный перикардит
- 14.5. Опухоли перикарда и пороки развития

### **15. Болезни крови**

- 15.1. Анемии
- 15.2. Лейкозы

### **16. Дистрофия миокарда при уремии**

## **Ишемическая болезнь сердца**

«Атеросклеротический кардиосклероз» подвергается критике, за рубежом - термин «ишемическая кардиомиопатия», или «ишемическое поражение миокарда», т.к. тяжесть клинических проявлений зависит не от склероза миокарда, а от выраженности метаболических нарушений в сохранившихся мышечных элементах/ Может сочетаться с типичной стенокардией.

Расширение границ относительной сердечной тупости, за счет левого желудочка и сосудистого пучка из-за развивающегося атеросклероза аорты.

Внутрисердечные шумы: систолический шум на верхушке сердца, связанный с пролапсом митрального клапана, реже – с дисфункцией папиллярных мышц или атеросклеротическим поражением митрального клапана. Систолический шум на аорте – связанный с атеросклерозом аорты.

У некоторых больных наряду с атеросклеротическим склерозом обнаруживают ассиметричную гипертрофию межжелудочковой перегородки из-за присоединения к ИБС гипертрофической кардиомиопатии.

Типично возникновение мерцательной аритмии.

Сочетается с симптомами атеросклероза мозговых артерий, аорты, крупных периферических артерий. В анамнезе часто повторные инфаркты миокарда.

## Плановая диагностика

**Рентгенологические методы:** кальциноз аорты

**ЭКГ:** рубцовые изменения: признаки гипертрофии левого желудочка, диффузные мышечные изменения, нарушение реполяризации (сегмент *ST*, зубец *T*) во многих отведениях.

На раннем этапе расширяется зубец *P*, удлиняется интервал *P – Q*; другие нарушения проводимости, блокада левых ветвей п. Гиса, мелковолновая форма мерцательной аритмии.

**Эхокардиография:** сегментарное нарушение сократимости – асинергия: гипокинезия (снижение сократимости), дискинезия (систолическое выпячивание несокращающегося сегмента) и акинезия (отсутствие сократимости сегмента). Проба с нитроглицерином уменьшает асинергию, что подтверждает роль гипоксии.

Для оценки асинергии используют также **вентрикулографию**.

Синдром фазовой гиподинамии миокарда (поликардиография, кинетокардиография, реография и др.).

**Коронароангиография:** обнаруживает степень стеноза коронарных артерий.

## Врождённые пороки

**При врожденных пороках** - гипертрофия миокарда или тоногенная дилатация. Наибольшая степень гипертрофии при врожденных пороках с сужением на пути тока крови: стенозы аорты и легочной артерии, аномалия Эбштейна, синдром Лютембаше и др. менее выражена гипертрофия при изолированных дефектах межжелудочковой и межпредсердной перегородки, не зарощении артериального протока.

**Врожденные пороки сердца с недостаточностью кровотока** в малом круге кровообращения, (клапанный стеноз легочной артерии, триада, тетрада и пентада Фалло) обеспечивают гипертрофию правого желудочка. При осмотре - «сердечный горб», эпигастральная пульсация, при перкуссии границы относительной сердечной тупости умеренно расширены вправо и влево, но не вниз.

**Синдром Лютембаше** (крупный дефект межпредсердной перегородки в сочетании с митральным стенозом) – ведет к самой большой кардиомегалии). Рентгенологически - сердце шаровидной или овальной формы, увеличение правых камер, расширение легочной артерии, иногда достигающей гигантских размеров. Левый желудочек небольшой, левое предсердие существенно не увеличивается.

## Приобретённые пороки

Причиной пороков сердца (89,3 % случаев) - ревматизм. Поражение клапанных или подклапанных структур с формированием пороков сердца наблюдается также при атеросклерозе, инфекционном эндокардите, сепсисе, сифилисе, системных заболеваниях соединительной ткани.

**При митральных пороках** - митральная конфигурация сердца: увеличение вверх до верхнего края III ребра за счет левого предсердия и расширения легочной артерии, «талиа» сердца сглажена. Левый желудочек оттесняется влево увеличенным правым желудочком, расширяются эпигастральная пульсация и сердечный толчок.

**При митральном стенозе** левый желудочек небольшой, при митральной недостаточности он расширяется. Смещение левого желудочка книзу - при аортальных пороках, с аортальной конфигурацией сердца, подчеркнутой «талией», увеличением левого желудочка и дуги аорты. Форма «плавающей утки». «Митрализация» аортальных пороков

приводит к увеличению левого предсердия с пассивной, затем – активной легочной гипертензией, декомпенсацией правых камер сердца.

**Митральные стенозы** - часто с мерцательной аритмией. При аускультации митрального стеноза - тон открытия митрального клапана (митральный щелчок), усиленный (хлопающий) I тон на верхушке, различные диастолические шумы изгнания, симптомы легочной гипертензии. При митральной недостаточности I тон ослаблен, систолический шум регургитации. При аортальном стенозе - грубый систолический шум изгнания, хорошо проводящийся на сосуды. Это самый грубый шум из шумов приобретенных пороков. При аортальной недостаточности - диастолический шум регургитации, ослабление I тона на верхушке и II тона над аортой. Для аортальных пороков типичны симптомы ишемии внутренних органов, в том числе головного мозга и сердца.

Митральные пороки декомпенсируются медленно. Вначале - симптомы легочного застоя (одышка, кашель, кровохарканье, сердечная астма и др), потом правожелудочковая декомпенсация.

Аортальные пороки бывают компенсированы более длительное время, но их «митрализация» быстро приводит к тяжелой декомпенсации. Максимальное увеличение размеров сердца - при поливальвулярных ревматических пороках. Типично формирование *cor bovinum*.

### **Диагностика**

**ЭКГ** выявляет гипертрофию и перегрузку отдельных камер сердца, различные аритмии.

**При рентгенографии и томографии** - увеличение соответствующих отделов сердца.

**Различные радиоизотопные методы.**

**ФКГ**

**Эхокардиография.** Наиболее информативно сочетанное использование одно-, двумерной и доплерэхокардиографии.

### **Опухоли сердца**

Первичная опухоль сердца - в 0,5 – 6,4 % от числа всех вскрытий.

Миксома составляет около 50 % от всех доброкачественных опухолей сердца и представляет собой образование шаровидной или полипообразной формы, растущее из эндокарда предсердий.

Рабдомиома составляет около 20 % от числа доброкачественных новообразований сердца. Чаще у детей.

Другие доброкачественные опухоли сердца: фибромы, липомы, лейомиомы, лимфангиоэндотелиомы и др.

Саркома – злокачественная опухоль сердца. Исходит из эндокарда правых отделов сердца.

Метастазы в сердце дают опухоли легкого, молочной железы, злокачественные меланомы.

### **Дифференциальный диагноз при артериальной гипертензии**

**Актуальность темы.**

*Артериальная гипертензия-это стабильное повышение давления - систолического до величины >140 мм. рт. ст. по данным и/или диастолического до уровня >90 мм. рт. ст. по данным не менее чем двукратных измерений по методу Н.С. Короткова.*

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь

назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при артериальной гипертензии, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие артериальной гипертензии, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при артериальной гипертензии.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Базисные знания.**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования органов кровообращения; семиотику заболеваний органов кровообращения; инструментальные методы исследования (метод измерения артериального давления по Н.С.Короткову, суточное мониторирование, ЭКГ, ЭХО, рентгенологическое исследование)

### **Блок информации для изучения темы.**

#### **Критерии диагностики**

Анамнез – важен для выявления симптоматических гипертензий (болезни почек в анамнезе, отеки лица, белок в моче и лейкоцитурия), семейный анамнез (поликистоз почек, опухоли надпочечников, сахарный диабет).

Возраст – впервые обнаруженное заболевание в возрасте моложе 20 или старше 50 лет – скорее всего – симптоматическая АГ.

Частота гипертонических кризов – частые кризы с пароксизмами сердцебиения, профузных потов и головных болей характерны для опухолей мозгового слоя надпочечников (феохромочитома, феохромобластома).

Полиурия, приступы мышечной слабости, никтурия – характерны для опухолей коркового слоя надпочечников.

Острое начало гипертензии – чаще при симптоматических АГ.

Отеки лица, туловища, периорбитальные отеки – увеличивают вероятность почечной гипертензии.

Синдром Рейно, артралгии и полиартриты – при коллагенозах, подагре, системных васкулитах, криоглобулинемии.

Лунообразное лицо, гирсутизм, ожирение туловища, кожные стрии – ведут к постановке диагноза синдрома Иценко-Кушинга и исключению гипертонической болезни.

Определение в брюшной полости опухолевидного образования в проекции почек позволяет заподозрить поликистоз почки.

Ослабление артериальной пульсации характерно для аортоартериита, коарктации аорты, как причины симптоматических АГ, а при гипертонической болезни пульсация артерий выражена.

Абдоминальные шумы позволяют заподозрить стеноз почечной артерии и объяснить симптоматическую АГ.

Сосуды глазного дна при диабетическом гломерулосклерозе и опухолях мозга имеют характерные особенности, позволяющие исключить диагноз гипертонической болезни.

АГ в возрасте старше 40 лет впервые возникла – исключено наличие феохромоцитомы и первичного гиперальдостеронизма.

В анамнезе стабильная диастолического типа АГ, лихорадка, похудание – узелковый периартериит.

АГ у больных с хроническим бронхитом и легочной недостаточностью – легочная АГ.

## **Гипертоническая болезнь**

Течение – чаще доброкачественное, стабильная гипертензия к 30-35 годам, 15-20 лет течет доброкачественно, базальное АД ниже чем АД в конце рабочего дня, в состоянии покоя – нормализация АД.

К 45-50 годам – изменения на глазном дне, могут быть кризы, затем состояние улучшается, исчезают кризы, снижается АД, особенно за счет диастолического, превращаясь в систолическую гипертензию. После 50 лет возникновения доброкачественной первичной гипертензии не наблюдается.

Злокачественная гипертоническая болезнь начинается остро в 20–50 лет, сразу на высоких цифрах, диастолическое давление достигает 130–150 мм рт.ст., держится и ночью и утром, изменения сосудов глазного дна сразу в начале болезни (отек сосков зрительного нерва, сетчатки, кровоизлияния и нарушения зрения до его потери), гипертоническая энцефалопатия (головные боли, рвота, брадикардия, снижение памяти и работоспособности).

Левожелудочковая недостаточность (сердечная астма, отек легких) с появлением диастолического шума аортальной недостаточности, исчезающего после приступа (при уремии – постоянный). Отсутствие аритмий и инфарктов даже после повторных отеков легкого. Появление правожелудочковой недостаточности.

Поражение почек (протеинурия, гематурия, через несколько месяцев – азотемия, нарастающая быстро и приводящая через 3–4 мес. к смерти).

Во время ВОВ и после ее окончания злокачественное течение гипертонической болезни встречалось чаще, снизившись в 20 и более раз в настоящее время. Сейчас злокачественная гипертензия – чаще симптоматическая.

## **Симптоматические АГ**

### **1. Почечная АГ**

– должна быть подтверждена наличием функциональных и(или) морфологических признаков поражения почек.

#### **1.1. Хронический пиелонефрит**

Беден клиническими симптомами, чем напоминает гипертоническую болезнь, часто сопряжен с семейными заболеваниями почек в анамнезе, часто является продолжением острого пиелонефрита, но иногда течение скрытное («первично-хронический пиелонефрит»).

Бессимптомное течение инфекции мочевых путей отмечается у 3–7 % беременных, антибактериальная терапия – эффективна.

Изменение состава мочи (непостоянная и незначительная протеинурия, бактерии, лейкоциты, эритроциты в осадке мочи) и артериальная гипертензия – могут быть единственными признаками ХП. Но часто сочетание подъема АД с дизурическими

явлениями, жаждой, полиурией, неприятными ощущениями и болями в поясничной области, кратковременным повышением температуры тела.

Дифференциация по результатам ренографии, сканирования почек, детального анализа мочевого осадка.

При содержании в 1 мл мочи взятой катетером более 100 000 бактерий свидетельствует о вероятности пиелонефрита. Бактериоскопическое исследование по Нечипоренко в 1 мл мочи Э. – до 1000, Л. – до 2000 в норме. В свежесобранной моче в 1 большом квадрате счетной камеры обнаружение более 2 бактерий – надо думать о ХП.

Посев мочи на среды (бактериологический метод) способствует получению чистой культуры, определению чувствительности ее к антибиотикам, но долог.

Если при добавлении к моче сульфаниловой кислоты и альфа-нафтиламина, или хлорида трифенилтетразолия, выпадает красный осадок, то в 1 мл содержится более 100 000 микробных тел.

При исследовании мочи за сутки по Аддис-Каковскому (в норме и при гипертонической болезни – Э. – 2 млн., Л. – 4 млн., Ц. –100 000) превышение лейкоцитов по сравнению с эритроцитами – ХП. Обнаруживаются также «активные лейкоциты» с подвижной цитоплазмой, в изостенурической или гипостенурической моче «активные лейкоциты» увеличиваются в 2 раза больше нормальных размеров, при добавлении к ним водно-алкогольной смеси сафронина и генцианового фиолетового их цитоплазма окрашивается в бледно-голубой цвет. Бледные лейкоциты, клетки Штернгеймера-Мальбина, выявляются у 40% больных с ХП и АГ.

Исследуются также соотношение активных и неактивных лейкоцитов, применяется нагрузочный провокационный преднизолоновый тест для увеличения лейкоцитурии.

Изотопная ренография с I 131 гиппураном выявляет функциональную асимметрию почек при одностороннем пиелонефрите в экскреторную фазу ренограммы.

При сканировании почек – уменьшение размеров пораженной почки и неравномерное накопление в ней изотопа, гиперфункция контрлатеральной почки.

Выделительная (экскреторная) урография также дает асимметрию: увеличение времени максимального контрастирования и позднее выделение контраста на стороне поражения. Спазмы и изменение формы и размеров чашечек и лоханки, сморщивание пораженной почки в поздних стадиях, то же при ретроградной цистопиелографии.

При почечной ангиографии – деформация артериального русла, облитерация мелких сосудов коркового слоя («вид обгорелого дерева»).

Биопсия почки (пункционная при нестабильной АГ, операционная – при стабильной АГ) и гистоисследование биоптата. Интерстициальный склероз, атрофия канальцев, лимфогистиоцитарные инфильтраты, перигломерулярный склероз, деформация артерий с периваскулярным склерозом, чередование нормальных и измененных участков – картина ХП. При гипертонической болезни – гиалиноз клубочков и изменение мелких артерий и артериол.

ХП часто осложняет течение сахарного диабета, обструктивной уропатии (камни мочеточника, стриктура уретры, сдавление мочеточников опухолью, кистами, рубцами, пузырно-мочеточниковый рефлюкс)

### 1.2. Поликистоз, врожденные аномалии почек

АГ в 50 % случаев, выявляется в возрасте 35–45 лет, причина – пиелонефрит или сдавление кистами почечных сосудов, то же при солитарных кистах почек, эхинококкозе почек.

АГ вначале транзиторная затем постоянная, с гематурией периодически, при пальпации увеличение почек, печени.

При врожденных: удвоении почек, агенезии, дистопии, гипоплазии сращении полюсов – могут вызывать ХП, АГ. Консультация уролога.

### 1.3. Диабетическая нефропатия

Чаще АГ возникает при межкапиллярном гломерулосклерозе (синдром Киммельстилл-Уилсона), проявляющемся вначале протеинурией в течение 6–8 лет, затем постоянной, появляются отеки, подъем АД постоянный, клинически – хронический смешанный гломерулонефрит, затем диабетическая сморщенная почка, высокая артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность.

При гипертонической болезни протеинурия только во время тяжелых кризов, затем исчезает, при диабетической нефропатии имеются признаки микроангиопатий, в том числе в сосудах сетчатки, чего нет при ГБ, диабетический процесс – диффузный, ХП преимущественно односторонний.

#### *1.4. Хронический гломерулонефрит*

Протеинурия и микрогематурия имеются задолго до АГ, а при гипертонической болезни только через несколько лет после стабильно высокого АД при кризах.

У 1/3 беременных повышение АД позволяет установить связь с ранее перенесенными нефритами и пиелонефритами, повышая вероятность диагноза.

АГ при хроническом нефрите транзиторная, затем постоянная (как при гипертонической болезни), диастолическое давление не превышает 110 мм рт.ст. В утренние часы АД НИЖЕ чем по вечерам. Сохраняется долго работоспособность. Функция почек страдает через 15–20 лет после появления АГ.

Гипертрофия левого желудочка и изменения на глазном дне более выражены при гипертонической болезни.

Гипертоническая болезнь обязательно осложняется атеросклерозом аорты, сосудов мозга и сердца. Стенокардия и ЭКГ-признаки коронарной недостаточности при гипертонической болезни нарастают подобно признакам снижения клубочковой фильтрации и нарастания ХПН при хроническом нефрите.

Протеинурия с количеством белка в суточной моче более 1 г за сутки – более за первичное поражение почек. Протеинурия и гематурия при хроническом нефрите более стабильны.

От ХП отличается преобладанием эритроцитов над лейкоцитами в мочевом осадке.

При биопсии почек – отложение иммуноглобулинов в стенках клубочковых капилляров при наличии в биоптате не менее 5–6 клубочков.

## **2. Сосудистые АГ**

### *2.1. Реноваскулярные АГ*

Раннее повышение АД до 30 лет, или в пожилом возрасте (атеросклероз почечных артерий).

Асимметрия АД на конечностях, иногда абдоминальный шум, головокружения, обмороки. Аортография после изотопной ренографии, сканирования почек, выделительной урографии, повышение активности ренина в плазме крови.

2.1.1. Атеросклероз почечных артерий – чаще у мужчин среднего и пожилого возраста, поражается и аорта, почечная артерия стенозирует с одной стороны у устья и в средней части. Уменьшение размеров почки. АГ – злокачественная чаще. Синдром перемежающейся хромоты (атеросклероз артерий нижних конечностей или бифуркации аорты), поражение дуги аорты. Консультации окулиста, невропатолога, сосудистого хирурга, уролога.

2.1.2. Фибромышечный стеноз почечных артерий – чаще у женщин моложе 40 лет, поражение одностороннее чаще, несколько участков сужения с постстенотической дилатацией («нанизанные бусы или четки»), локализация в средней 1/3 пораженной артерии, отсутствие коллатералей, неизменная аорта. АГ может быть и добро- и злокачественной.

2.1.3. Аномалия развития почечных артерий – редко, диагноз на аортографии (гипоплазия или аплазия одной из почечных артерий). Признаки – высокая и стойкая АГ в молодом возрасте, длительный шум над брюшной аортой, уменьшение размеров и

нарушение функции одной почки. Гипертрофия контралатеральной почки. Иногда аневризма почечной артерии в виде расширения ее при контрастировании.

## 2.2. *Аортоартериит*

Ветви аорты поражаются вместе с самой аортой, иногда на всем ее протяжении, болеют молодые женщины преимущественно, АГ объясняется стенозированием почечной артерии (реноваскулярный компонент), либо повышением АД за счет ишемии сосудодвигательного центра, барорецепторных нарушений аорто-каротидной зоны.

Слабость, субфебрилитет, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, диспротеинемия, появление антител. Длительные сосудистые шумы, ослабление или отсутствие пульса, асимметрия АД на конечностях, синдромы безымянной и сонной артерий (обмороки, судорожные припадки, головокружения, нарушение функций зрительного и слухового анализаторов), затем стеноз почечных артерий, злокачественная гипертензия. Наличие коллатералей вокруг стенозированных артерий при ангиографии, неравномерность контуров аорты. При травматической или склеротической окклюзии – коллатерали не успевают развиться, имеется обрыв контрастного вещества в месте окклюзии, аортограмма – нормальная (нет аортита).

## 2.3. *Коарктация аорты*

Проксимальное или дистальное места впадения Боталлова протока. При проксимальном по отношению к Боталлову протоку сужении оно распространяется по левой подключичной артерии. Дистальные – ограничены по протяжению. Нижняя половина тела кровоснабжается через коллатерали между бассейнами внутренней грудной, подключичной и верхних межреберных артерий и бассейнами бедренной и нижних межреберных артерий. При локализации в восходящей части аорты коарктация – надклапанный стеноз аорты.

При дистальной локализации коарктация аорты в детстве ставится врожденный порок сердца, затем гипертоническая болезнь, но уже в подростковом возрасте растет АД, к 20–30 годам стабильно 220/120 мм рт.ст., смерть до 50 лет (сердечная недостаточность, септический эндокардит, разрыв аорты, кровоизлияние в мозг).

Постстенотические аневризмы – субфебрилитет, боли под лопаткой, в области сердца, бактериальные эндокардиты.

Хорошо развиты мышцы верхней половины тела и плохо – нижней, особенно икроножных мышц. В за грудиной ямке пульсация расширенной и удлинненной аорты, пульс на лучевой артерии большой амплитуды, асимметрия пульса при захвате левой подключичной артерии (на левой 1/2 – снижение АД и пульса). Усиленная пульсация каротид, дуги аорты, ослабление артериальной пульсации бедренной артерии, появление пульса на бедренной артерии позднее чем на лучевой и там он меньше, а на тыльной артерии стопы – не определяется. АД при коарктации повышено только на верхних конечностях. Низкое на нижних. Видны на глаз анастомозы по ходу боковой артерии груди, на шее, усиленная пульсация межреберных артерий, в 1–4 межреберьях парастернально.

На рентгенограммах – зазубренность нижнего края ребер, узурация их, отсутствие аортального выступа при рентгеновском исследовании, сужение аорты в месте перехода в нисходящую часть.

Длительный шум в предсердной области, на шее, с иррадиацией в межлопаточную область, над основанием сердца, громкий иногда с дрожанием. Характерна хорошая физическая выносливость при наличии выраженного шума и повышения АД, что не характерно для больных атеросклерозом и гипертонической болезнью.

Операция – полное излечение.

## 2.4. *Узелковый периартериит*

При поражении почечной артерии, иногда вместе с гломерулонефритом, часто манифестирует, потом лихорадка, лейкоцитоз, протеинурия и полиорганность поражений.

В поздних стадиях УП – пароксизмы удушья, правожелудочковая недостаточность, нейроретинопатия и выраженный мочевого синдром.

Пароксизмы удушья на фоне лихорадки, полинейромиозит, полиартралгия, ускорение СОЭ, боли в животе, невриты – помогают в постановке диагноза УП.

### **3. Эндокринные АГ**

#### **3.1. Первичный гиперальдостеронизм (болезнь Кона)**

В 84,5 % причина – аденома коры надпочечника, реже – диффузная и мелкоузловая гиперплазия, рак.

АГ сочетается с гиперпродукцией альдостерона (минералокортикоида) – что ведет к гипокалиемии, нефропатии и мышечной слабости. Активность ренина бывает снижена (тормозящий эффект альдостерона на юстагломерулярный аппарат). Гипокалиемия, полиурия, жажда (особенно по ночам), ослабление мышечной силы приступами (не могут поднять рук, удержать стакан, поднять голову), парезы, метаболический алкалоз, отеки.

Пробное лечение альдактоном (верошпироном) – 300–400 мг 2–4 недели – выраженный эффект: появляется в крови ренин и ангиотензин, исчезает АГ (если нет артериолосклероза почек). Дача гипотиазида 100 мг/сутки 4 недели – безуспешна по нормализации АД, но усиливает гипокалиемию.

3.1.1. Аденокарцинома надпочечников – лихорадка, боли в животе, микрогематурия, исхудание, метастазы в кости и легкие, при рентгеновском исследовании опухоль больше аденомы, смещение пораженной почки, пневморен и КТ уточняет диагноз, обнаруживаются также другие кортикостероиды.

#### **3.2. Гиперсекреция других минералокортикоидов**

Гиперсекреция дезоксикортикостерона и его предшественников (18-гидроксидезоксикортикостерон, 11-дезоксикортикостерон) – АГ, подавление активности ренина, гипокалиемия. Проба с верошпироном – положительна. Отрицательный результат урологических исследований подтверждает диагноз.

3.2.1. Адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия коры надпочечников) – недостаток 21-гидроксилазы снижает секрецию гидрокортизона и активирует производство АКТГ гипофизом, стимуляция которым коры надпочечников ведет к избыточной продукции андрогенов, а дефицит 11-гидроксилазы обеспечивает повышение АД и гипокалиемию из-за усиления образования минералокортикоида 11-дезоксикортикостерона. У женщин чаще, вирилизм проявляется гирсутизмом. От вирилизма при опухолях надпочечника отличать по увеличению при опухолях надпочечника на РКТ до 5 см, отсутствие реакции на введение 2 мг дексаметазона в виде повышения 17-кетостероидов в моче. При вирилизме от опухолей яичника – уровень 17-КС в моче не повышен, так как опухоль выделяет тестостерон.

#### **3.3. Гиперсекреция глюкокортикоидов**

Синдром Иценко-Кушинга чаще ятрогенный: лечение больных глюкокортикоидами. Повышение АД, задержка натрия, отеки, снижение активности ренина, остеопороз, гипертрихоз, сахарный диабет, специфическое ожирение отличают от гипертонической болезни.

То же при синдроме Шерешевского-Тернера.

#### **3.4. Гиперсекреция ренина**

Возникает часто при реноваскулярной гипертонии и других АГ со злокачественным течением, при первичных опухолях почки секретирующих ренин. Это гемангиоперицитомы (из клеток юстагломерулярного аппарата) и при опухоли Вильмса. АГ сосудистого и эндокринного генеза. Из-за сдавления почечной артерии растущей опухолью или секреции вазопрессорных веществ опухолью в кровь. Гемангиоперицитомы мала, растет медленно, диагноз труден. Опухоль Вильмса растет быстро. Рентгеноконтрастные исследования способствуют диагнозу. РКТ, МРТ.

### *3.5. Гиперсекреция катехоламинов*

Редкие опухоли из хромоаффинной ткани, в 90 % в надпочечниках, в каротидных тельцах, яичке, селезенке, параганглиях, стенке мочевого пузыря. В надпочечниках и мочевом пузыре – выделяют адреналин и норадреналин, в других – норадреналин. Доброкачественная – феохромоцитома, злокачественная – феохромобластома.

Характерно наличие пароксизмов АД, профузных потов, сердцебиения, парестезии, страх, головные боли, боли в животе, рвота, гипергликемия, лейкоцитоз, до нескольких часов приступ. Затем полиурия, пот, слабость. АД до 250 мм рт.ст. У пожилых отек легких, кровоизлияние в мозг, в надпочечник. Склонность к обморокам, диффузная гиперпигментация кожи. Протеинурия, микрогематурия. Суточная экскреция катехоламинов с мочой – повышена. Также повышена экскреция дофамина, ванилилминдальной кислоты, ДОФА.

Дифференциация с диэнцефальным синдромом с вегетативными пароксизмами (нет повышения уровня экскреции катехоламинов, есть повышение внутричерепного давления, нарушения жирового и др. видов обмена).

Внутривенная урография, пневморен, сцинтиграфия, УЗИ, РКТ, МРТ,- для диагностики.

Лечение оперативное.

Феохромобластома дает метастазы в регионарные забрюшинные лимфоузлы, боли, исхудание, метастазы в печень, кости, легкие.

### *3.6. Гиперсекреция тиреоидных гормонов*

Характерные симптомы – наличие зоба, экзофтальма, тремора, тахикардии иногда мерцания предсердий. Зоб от 1 до 4 ст., над ним может выслушиваться систолический шум. Симптом Грефе (отставание верхнего века от радужки при фиксации медленно перемещаемого вниз предмета), Штельвага (редкое, неполное мигание), Мебиуса (слабость конвергенции) – положительны. Выпадение волос, истончение кожи, дистрофия ногтей, АД повышено по гиперкинетическому типу (за счет подъема максимального АД), нормохромная анемия, ускорение СОЭ, снижение уровня холестерина, повышение активности щелочной фосфатазы, повышен уровень Т4 и Т3 в крови, отсутствие повышения уровня ТТГ в ответ на введение тиреолиберина, повышение поглощения I 131 (через 24 часа – 90 %, при норме 30–40 %) щитовидной железой, положительные данные УЗИ и радиоизотопного исследования.

При отсутствии зоба гипертиреоз бывает при тиреоидитах, эктопии тиреоидной ткани (в яичнике).

### *3.7. Нарушение секреции половых гормонов (климактерический синдром)*

Выключение овуляторной функции яичников, связано с уменьшением содержания эстрогенов, при этом сохраняется вначале стимулирующий эффект гипофизарных гормонов на кору надпочечников с активацией выброса глюкокортикоидов и адреналоподобных веществ, меняется чувствительность рецепторного аппарата, включаются гипоталамические механизмы, что и обеспечивает АД.

## **4. Лекарственные АД**

### *4.1. Контрацептивы*

Эстрогены ускоряют секрецию субстрата ренина, образуется много ангиотензина II, сужение сосудов, также эстрогены усиливают реабсорбцию натрия в канальцах – повышение АД. Прогестерон также может вызывать АД.

### *4.2. Ингибиторы моноаминоксидазы*

Ниаламид, нуредаль, ниамид. Аурорикс (моклобемид) – селективный ингибитор МАО менее опасен. При их назначении с амфетамином (фенамином, бензедрином,

центедрином, меридилом), тирамином – биогенным сосудосуживающим амином (в сыре, сливках, кофе, пиве, вине) – "сырный синдром" – сосудосуживающий эффект и АГ.

#### 4.3. Кортикостероидные гормоны

#### 4.4. Лакричный порошок (корень солодки)

Глицирам, ликвиритон, экстракт лакричного корня (корня солодки) – действуют подобно глюкокортикоидам, вызывая АГ. Стимулируют выработку эндогенных глюкокортикоидов.

#### 4.5. Синдром отмены (клонидина, бета-блокаторов)

При отмене клонидина (клофелина) и его синонимов (гемитона, катапрессана) – АГ. Это производные имидазолина, адреномиметический эффект – на периферические альфа1-адренорецепторы (кратковременное повышение АД может быть при быстром введении) и центральное стимулирующее на постсинаптические альфа2-адренорецепторы тормозных структур (проникая через гематоэнцефалический барьер) со стойким гипотензивным эффектом.

При лечении АГ от отмены клонидина нельзя использовать бета-блокаторы, так как АД будет увеличиваться из-за прекращения противодействия стимуляции альфа-рецепторов. Можно использовать лабеталол, обладающий и бета и адреноблокирующим эффектом.

При отмене бета-блокаторов (пропранолола – обзидана, анаприлина, индерала; метопролола – беталока; пиндолола – вискена) также АГ может быть.

### 5. Метаболические АГ (при ожирении)

АГ возникает часто и закономерно – связана с гиперволемией при нормальном периферическом сопротивлении, из-за ограничения физической нагрузки, накопления недоокисленных продуктов метаболизма, являющихся гипертензивными веществами. Измерять АД надо широкой манжеткой. Часто синдром ожирения-гиповентиляции (синдром Пиквика).

**I. Антагонисты кальция** оказывают прямое действие на стенки артериол, обусловленное селективной блокадой медленных кальциевых каналов гладких мышц. Способны вызывать натрийурез.

1. **Нифедипин (коринфар, кордафен, адалат)** внутрь по 10–40 мг 3 раза в сутки; с успехом применяют для лечения АГ у больных ИБС. Иногда в ходе лечения возникает отечность голеней. *Противопоказано* больным со стенозом устья аорты, гипертрофической кардиомиопатией и выраженным снижением сократительной функции миокарда. При гипертонических кризах применяется сублингвально.

2. **Верапамил (изоптинретард)** по 120–480 мг/сут внутрь в 3 приема или 1 раз в сутки, не применяют в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами из-за усиления кардиодепрессивного эффекта. Способствует развитию гликозидной интоксикации, снижая клиренс дигоксина. *Противопоказан* при:

1) атриовентрикулярной блокаде 2–3 степени;

2) синдроме слабости синусового узла

(больным без электрокардиостимулятора);

3) мерцательной аритмии у больных с дополнительными путями проведения. *Основные побочные действия:* запоры.

3. **Дилтиазем** 120–360 мг/сут внутрь в 3–4 приема, те же побочные эффекты.

4. **Никардипин** 30–120 мг внутрь 3 раза в сутки, сходен с нифедипином, избирательно действует на коронарные и периферические артерии.

5. **Исрадипин (ломир)** 2,5–10 мг внутрь 2 раза в сутки, сходен с никардипином, не оказывает отрицательного влияния на проводящую систему сердца. У больных старше 65 лет, начальной стадии хронической почечной недостаточности и при печеночной недостаточности, назначать в меньших дозах.

6. **Амлодипин (норваск)** 5–10 мг 1 раз.

**II. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)** оказывают гипотензивное действие, снижая ОПСС и мало влияя на сердечный выброс, ЧСС и скорость клубочковой фильтрации. Снижение концентрации ангиотензина II, за счет блокирования превращения ангиотензина I в ангиотензин II, уменьшение секреции альдостерона, повышение уровней брадикинина и простагландинов, обладающих вазодилатирующим действием, дилатация почечных сосудов. Ингибиторы АПФ эффективны у больных с гиперренинемической АГ, реноваскулярной АГ и тяжелой, рефрактерной к лечению АГ. Осторожность соблюдать, назначая ингибиторы АПФ больным с АГ, обусловленной двусторонним стенозом почечной артерии, у больных с единственной почкой. Ингибиторы АПФ может быть средством выбора в лечении гипертонических кризов у больных с поражением почек при склеродермии. Хорошо сочетаются с  $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами кальция и тиазидными диуретиками. **У больных с диабетической нефропатией и АГ** назначение ингибиторов АПФ предпочтительней. Отсутствие выраженных побочных эффектов. Обратное развитие гипертрофии ЛЖ.

1. **Каптоприл (капотен)** по 25–75 мг внутрь 2 раза в сутки (больным с сердечной недостаточностью суточную дозу разделяют на 3–4 приема). Гипертензивное действие через 60–90 минут после приема внутрь, выводится почками.

Следует избегать комбинированного приема ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков.

*Побочные эффекты:* редко сыпь, нарушения вкусовых ощущений, кашель и протеинурия. Если появляется протеинурия, превышающая 1г/сут, его необходимо отменить.

2. **Эналаприл (ренитск)** 20–40 мг/сут внутрь в 1–2 приема. При лечении больных с почечной недостаточностью дозу эналаприла необходимо уменьшать.

3. **Лизиноприл** 10–40 мг внутрь 1 раз в сутки – препарат эналаприла пролонгированного действия.

4. **Фозиноприл** 10–80 мг внутрь 1 раз в сутки.

5. **Рамиприл (тритаце)** 2,5–5–20 мг/сут внутрь в 1–2 приема.

6. **Цилазаприл (инхибейс)** 2,5–5 мг 1 раз.

7. **Приндоприл (престариум)** 4–8 мг 1 раз в/д.

### III. Диуретики

1. **Тиазидные диуретики**, средства первого ряда для больных с АГ (пожилые, черной расы и с ожирением). Гипотензивный эффект обусловлен салуретическим действием и уменьшением ОЦК, а при длительном приеме – снижением ОПСС. Тиазидные диуретики неэффективны, если скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин; в этих случаях фуросемид или метолазон. Сообщают о возникновении панкреатита на фоне лечения тиазидными диуретиками.

Хлортиазид 250–500 мг/сут, циклотиазид 1,0–2,0 мг/сут, гидрохлортиазид 12,5–50,0 мг/сут.

2. **Петлевые диуретики, фуросемид** по 20–600 мг/сут внутрь в 1–2 приема, средство выбора в лечении больных с нарушенной функцией почек (клубочковая фильтрация менее 25 мл/мин), при гипертонических кризах и у больных с АГ и задержкой жидкости, если тиазидные диуретики неэффективны. Диуретическое действие начинается примерно через 30 мин и продолжается 4–6 ч.

Этакриновая кислота по 25–200 мг/сут внутрь; буметанид – по 0,5–2 мг/сут внутрь; индапамид (арифон) – 2,5 мг 1 раз в/д.

Побочные действия петлевых диуретиков: гиповолемия, перурикемия и гипокалемия.

Противопоказания: гиповолемия, беременность и гиперчувствительность к ним.

**3. Калийсберегающие диуретики**, у больных с ИБС, нарушениями ритма сердца, плохой переносимостью препаратов калия или при заболеваниях, требующих постоянного приема сердечных гликозидов, используют в качестве дополнительных средств с диуретиками. Эффективны в лечении отечного синдрома, вызванного вторичным гиперальдостеронизмом (застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром).

Побочное действие – гиперкалиемия, не следует назначать при нарушении функции почек, приеме ингибиторов АПФ, препаратов калия, при сахарном диабете.

3.1. *Спиронолактон (верошпирон, альдактон)* 25–400 мг/сут внутрь в 1–2 приема, верошпирон – конкурентный антагонист альдостерона и ингибитор его синтеза. Применение при гиперальдостеронизме не вызывает гипергликемии и гиперурикемии. Эффективность лечения следует оценивать через 2 нед. после начала приема. *Побочные явления:* удлинение периода полувыведения дигоксина, желудочно-кишечные расстройства, сонливость, гинекомастия, импотенция и аменорея.

3.2. *Триамтерен* 50–150 мг/сут внутрь в 1–2 приема, оказывает прямое блокирующее действие на обмен ионов натрия, калия и водорода в дистальных канальцах, независимое от альдостерона. (Триампур, триам-ко – сочетание триамтерена и гидрохлортиазида).

3.3. *Амилорид* 5–10 мг внутрь 1 раз в сутки, по механизму сходен с триамтереном.

3.4. *Индапамид* 2,5–5,0 мг внутрь 1 раз в сутки – производное метилиндолина, обладает диуретическими, вазодилатирующим действием, снижает ОПСС, не влияя на сердечный выброс; не нарушает липидный обмен, не влияет на почечный кровоток. В число проявлений побочного действия гипокалемия, гиперурикемия и гиповолемия, нельзя назначать при печеночной недостаточности.

3.5. *Препараты калия.* Назначение показано: при гипокалемии, сопровождающийся клиническими проявлениями; при измененной ЭКГ покоя; если в анамнезе есть указания на нарушения ритма сердца и ИБС; получающим сердечные гликозиды и перед общим наркозом.

#### **IV. Антиадренергические средства**

##### **1. Бета-адреноблокаторы**

1.1. *Общие свойства:* обладают выраженным гипотензивным действием, преимуществом в лечении молодых с повышенной адренергической активностью и сопутствующей ИБС. Механизмы действия: уменьшение ЧСС и сердечного выброса, снижение активности ренина плазмы; изменение периферического эфферентного симпатического тонуса и не прямое действие на ЦНС.

Проявления побочного действия: отрицательные инотропный и хронотропный эффекты, подавление механизмов, противодействующих гипогликемии при сахарном диабете; усиление бронхоспазма и способность провоцировать развитие синдрома Рейно, перемежающейся хромоты и гангрены. Резкое прекращение приема: усиление стенокардии и инфаркт миокарда. Бета-блокаторы повышают уровень триглицеридов и снижают содержание холестерина, ЛПВП. Способны вызвать обратное развитие ГЛЖ. Бета-блокаторы нельзя использовать в комбинации друг с другом и со средствами, подавляющими сократимость миокарда или атриовентрикулярное проведение (например с верапамиллом).

##### *1.2. Отдельные β-адреноблокаторы*

а) *Кардиоселективные (β<sub>1</sub>-селективные) адреноблокаторы. Атенолол (тенормин)* (50–200 мг внутрь 1 раз в сутки). *Метопролол* (50–100 мг внутрь 2 раза в сутки). *Ацебутолол (сектал)* (400–1200 мг/сут внутрь в 1–2 приема). *Биспролол* 10 мг 1 раз. *Эсмолол* (500 мкг/кг/мин в/в струйно за 1 мин, далее 50–200 мкг/кг/мин в/в капельно) – кардиоселективный β-блокатор для в/в введения, период полувыведения – около 9 мин, применяют для снижения ЧСС и АД у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда, при расслаивающей аневризме аорты и гипертонических кризах.

б) **Неселективные  $\beta$ -блокаторы.** **Пропранолол (обзидан)** (внутри 40–160 мг 2–4 раза в сутки). Частые проявления побочного действия, утомляемость и импотенция. **Тимолол** (10–30 мг внутри 2 раза в сутки). **Пиндолол (вискен)** (5–30 мг 2 раза в сутки).

1.3. **Альфа-адреноблокаторы.** **Лабеталол (трандат)** (200–1200 мг внутри 2 раза в сутки),  $\beta$ - и  $\alpha$ -блокирующие свойства оказывает выраженное вазодилатирующее действие. После приема лабеталола АД снижается в течение 1–2 ч. При в/в введении эффект проявляется через 5 мин.

Побочные действия: ортостатическая гипотония, парестезии, холестатическая желтуха, тремор, появление антинуклеарных антител и падение АД во время галотанового наркоза.

## **2. Стимуляторы адренергических рецепторов центрального действия.**

Неселективное подавление адренергической активности. Стимуляция центральных адренергических структур, обеспечивает гипотензивный эффект, вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ. Метилдофа и клонидин стимулируют адренергические рецепторы в ЦНС.

2.1. **Клонидин (клофелин)** 0,2–2,4 мг/сут внутри в 2 приема, большую часть принимать перед сном, связывается с постсинаптическими  $\alpha_2$ -адренорецепторами в вазомоторном центре продолговатого мозга и гипоталамусе, стимулирует эти рецепторы, что вызывает уменьшение периферического симпатического тонуса, высвобождение норадреналина и вызывает повышение вагусного тонуса, приводит к уменьшению сердечного выброса и ЧСС в покое, используют в лечении гипертонических кризов больным пожилого возраста. Побочные действия: сухость во рту и сонливость. Лечение с 0,1 мг 2 раза в сутки (у пожилых больных 1 раз в сутки), дозу уменьшают постепенно, в течение нескольких дней или недель, чтобы избежать **тяжелого синдрома отмены**. Выпускаются **клонидиновые пластыри** площадью 3,5, 7,0 и 10,5 см<sup>2</sup>, обеспечивающие соответственно 0,1, 0,2 и 0,3 мг клонидина в сутки. Гипотензивное действие через 48–72 ч.

2.2. **Метилдофа** 500–2000 мг/сут внутри в 2–3 приема, эффект наступает через 4–6 ч. Возможно парентеральное введение.

Проявления побочного действия – импотенция и задержка в тканях ионов натрия, появление отеков, сонливость, депрессия, сухость во рту и ортостатическая гипотония, у 10 % больных антинуклеарные антитела, а у 25 % больных – положительная прямая проба Кумбса, выявляющая антирезусные антитела на эритроцитах, у 5 % больных с положительной пробой Кумбса гемолитическая анемия. Нарушение функции печени у 2 % больных. Повышается активность аминотрансфераз, иногда возникает желтуха. При резком прекращении – синдром отмены.

2.3. **Гуанабенз** (4–16 мг внутри 2 раза в сутки) – стимулятор центральных  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов (как и клонидин) и периферический адреноблокатор, снижает концентрацию холестерина в сыворотке на 10–14 %, нередко синдром отмены

## **3. Периферические адреноблокаторы.**

3.1. **Резерпин** (0,01–0,5 мг внутри 1 раз в сутки), уменьшает содержание норадреналина в ЦНС и периферических нервных окончаниях, угнетению синтеза норадреналина, эффективен с диуретиками. **Противопоказан** при признаках депрессии. Побочный эффект: сонливость, заложенность носа, увеличение веса тела, вызывает язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, импотенцию, бронхоспазм, нарушения ритмов сердца и отеки. Резерпин нельзя применять одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) или трициклическими антидепрессантами.

3.2. **Гуанетидин (изобарин, октадин, исмелин)** (25–300 мг внутри 1 раз в сутки) уменьшает запасы норадреналина, тормозит его высвобождение. Лечение начинают с 10 мг/сут, постепенно увеличивают. Максимальная доза – 300 мг/сут. Побочное действие гуанетидина – ортостатическая гипотония (37 % случаев), импотенция, преждевременная эякуляция, поносы, слабость, заложенность носа, брадикардия, отеки и азотемия. Противопоказан больным с феохромоцитомой, поскольку повышает чувствительность эффекторных клеток к катехоламинам, не назначать в сочетании с ингибиторами МАО.

3.3. *Гуанадрел* (20–30 мг внутрь 2 раза в сутки) – сходен с гуанетидином. Побочные эффекты выражены меньше.

#### **4. Альфа-адреноблокаторы**

4.1. *Празозин* назначают по 6–15 мг/сут внутрь в 2–3 приема с 1 мг, периферический постсинаптический  $\alpha_1$ -адреноблокатор. Празозин можно применять больным с нарушенной функцией почек, снижает содержание общего холестерина и ЛПНП, повышая уровень ЛПВП, *побочное действие* – ортостатическая гипотония, феномен первой дозы (ортостатический обморок).

4.2. *Теразонин* принимают по 5–20 мг/сут внутрь 1 раз в сутки.

4.3. *Доксазозин* 1–16 мг внутрь 1 раз в сутки.

4.4. *Феноксibenзамин* (10–40 мг внутрь 3 раза в сутки) и *фентоламин (реджитин)* (5 мг в/в), блокируют  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы. Используются исключительно при феохромоцитоме в предоперационном периоде и во время операции.

#### **V. Вазодилататоры прямого действия**

1. *Гидралазин*, (апрессин) назначают по 30–300 мг/сут. внутрь в 2–4 приема, начиная с 10 мг 2–4 раза в день, в комбинации с диуретиками и  $\beta$ -адреноблокаторами.

Побочные эффекты – головная боль, тошнота, тахикардия и ортостатическая гипотония. Волчаночный синдром развивается примерно у 10 % больных: при назначении препарата в больших дозах, у больных с нарушенной функцией почек или сердечной недостаточностью, больных с медленным ацелированием в печени.

2. *Миноксидил* (10–100 мг внутрь 2 раза в сутки, начиная с 5 мг/сут), повышение симпатической активности и задержка натрия и воды требуют добавления к терапии диуретиков и бета-адреноблокаторов. Побочное действие – увеличение веса, гипертрихоз, выпот в полости перикарда и изменения ЭКГ.

#### **VI. Прочие**

*Моксонидин* 0,2–0,4 мг/сут, активные имидазолиновые рецепторы, угнетения синтеза норадреналина.

*Простагландин E<sub>2</sub> (простенон)* – 1 мг, на курс 5 мг в 200 мл физ. р-ра в/в.

*Лозартан (козаар)* – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

*Эналкитен* – 30 мг/кг. Ингибиторы ренина.

**Гипертонический криз** - синдром внезапного резкого и значительного повышения АД. Диастолического - более 120 мм рт.ст.

#### **Криз:**

1. С преобладанием нейровегетативного синдрома
2. С преобладанием водно-солевого синдрома (отечная форма)
3. С гипертензивной энцефалопатией (судорожная форма)

**Патогенез** - симпатикотония, гиперкатехоламинемия, повышение в крови циклических нуклеотидов, альдостерона, задержка натрия в крови, нарастание ОЦК, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы на фоне нейро-вегетативных сдвигов. При этом нарушается капиллярный кровоток, микроциркуляция, с локальным нарушением местного кровообращения (мозгового, почечного, коронарного) и затем - общего нарушения гемодинамики.

**Патологоанатомически** - плазматическое пропитывание стенки сосуда, отек ее и периваскулярного пространства, диапедезные кровотечения, разрывы стенок сосудов, кровоизлияния, инфаркты.

а) При исходном наличии почечных нарушений - чаще активируются прессорные системы, гиперволемиа, задержка натрия. Кризы - отеочного варианта.

**Клинически** - сонливость, бледность, скованность, подавленность, одутловатость, отеки конечностей, чаще после злоупотребления солью, часто у женщин и связан с менструальным циклом.

б) При атеросклерозе почечных артерий - активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кризы - нейровегетативные.

**Клинически** - возбуждение, гиперемия лица, страх, тремор, *urina spastica*, растет систолическое АД преимущественно.

в) При судорожном варианте гипертонического криза - очаговая симптоматика гипертонической энцефалопатии: нарушения чувствительности, двигательные очаговые расстройства, афазия, снижение или потеря сознания, тонические или клонические судороги, утрата сознания. Т.е. течение по типу динамического нарушения мозгового кровообращения или с его стойкими расстройствами.

**Осложнения** - кровоизлияния в сетчатку, острая коронарная сердечная недостаточность, расслаивающая аневризма аорты.

## ПОКАЗАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Экстренное снижение АД, если появляются: выраженные изменения глазного дна (кровоизлияние, экссудаты, отек дисков зрительных нервов); поражения сердца (отек легких, ишемия или инфаркт миокарда); расстройства ЦНС (головная боль, нарушение психического состояния, судороги, кома); поражение почек (гематурия, повышение уровня креатинина крови). Необходимо снижение АД в течение 1 ч. При кризах, требующих неотложного лечения, признаки поражения «органов-мишеней» минимальны или отсутствуют. Первоначальная цель лечения - достижение диастолического АД, 100-110 мм рт. ст., не следует добиваться быстрого или чрезмерного снижения АД, чтобы избежать ишемии головного мозга и сердца.

*Показания к парентеральному введению гипотензивных средств:* необходимость снижения АД у больных с внутримозговым кровоизлиянием, расслаивающей аневризмой аорты, быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, эклампсией или злокачественной АГ, осложненной энцефалопатией, иногда целесообразно при АГ, осложненной сердечной недостаточностью или острым инфарктом миокарда, со злокачественной АГ в предоперационном периоде или перед экстренной хирургической операцией.

### Лечение:

При всех типах кризов фоновая терапия - **нифедипин (коринфар, адалат)** 10 мг под язык, за щеку, иногда через 10-20 минут - купирование с эффектом на 2-3 часа.

*При нейровегетативном варианте криза:* **дибазол** - 6-8-12 мл 1% р-ра внутривенно, **дроперидол** 1-1,5 мл внутривенно, **рауседил** 1 мл 1% р-ра внутримышечно, **пирроксан** (альфа-адреноблокатор) 1-2 мл 1,5% р-ра внутримышечно.

*При отечном варианте* - добавить **лазикс** 40-80 мг (1-3-5 мл) внутривенно, **клофелин** 0,01% р-р 0,5-1,0 мл в 10 мл физраствора внутривенно за 5-7 минут, можно при неуспехе 0,5-1,0 мл 5% р-ра **пентамина** или 2% р-ра **гексония** в сочетании с 1-2 мл **дроперидола** внутримышечно. Быстрый эффект - **аэрозоль 1,5% р-ра арфонада, или 2% р-ра гигрония.**

*При церебральной, судорожной форме* - уменьшить **клофелин** и **нифедипин** в 2 раза (в т.ч. ранее принимавшихся), 80-120 мг **лазикса**, **сульфат магния** 25% р-р 20,0 мл внутривенно медленно.

Применяется также **простенон (Е2)** 1,5-2,0 мг в 300,0 мл 5% р-ра **глюкозы** внутривенно, **моксонидин**, а также:

1. **Нитропруссид натрия (нанипрус)** - артериальный и венозный вазодилататор прямого действия, снижает АД быстро, действие прекращается в течение 5 мин, вводят в/в (50 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы), начиная с 0,5 мкг/кг/мин (примерно 10 мл/ч), достаточна скорость введения 1-3 мкг/кг/мин, максимальная скорость - 10 мкг/кг/мин. Инфузия

препарата, более 24 ч, и почечная недостаточность способствуют накоплению тиоцианата, токсического метаболита нитропруссиды. Накоплению цианидов способствует нарушение функции печени; эти метаболиты вызывают метаболический ацидоз, одышку, тошноту, рвоту, головокружение, атаксию и обмороки. При отравлении тиоцианатом применяют инфузию нитритов и тиосульфата, в тяжелых случаях - гемодиализ.

2. **Нитроглицерин** при тяжелой ИБС, выраженной печеночной или почечной недостаточности, 5-10 мкг/мин до 200 мкг/мин. Нитроглицерин, при умеренной АГ у больных с острой коронарной недостаточностью или после операции коронарного шунтирования.

3. **Лабеталол**. Струйное в/в введение 20 мг препарата и повторные в/в вливания по 20-80 мг каждые 10 мин (максимальная доза - 300 мг). При необходимости в/в инфузию со скоростью 1-2 мг/мин (максимальная суточная доза 2400 мг). Первую дозу лабеталола внутрь дают тогда, когда после прекращения инфузии начинает повышаться АД в положении лежа. Начальная доза 200 мг, далее - по 200-400 мг через 6-12 ч.

4. **Эсмолол**. Начальная доза - 500 мкг/кг в/в в течение 1 мин, далее - 50-300 мкг/кг/мин, при лечении больных с АГ и расслаивающей аневризмой аорты.

*Гипотензивные средства для приема внутрь*

**Нифедипин** под язык при кризах, требующих постепенной нормализации АД, осторожность у больных ИБС, или если на ЭКГ имеются признаки ГЛЖ. Капсулу с нифедипином (10 мг) разжевывают или рассасывают. Продолжительность действия 4-5 ч. Насыщение клонидином при приеме внутрь 0,2 мг на первый прием, далее - по 0,1 мг/ч до общей дозы 0,7 мг или снижения АД не менее чем на 20 мм рт. ст. АД измеряют каждые 15 мин в течение первого часа, каждые 30 мин в течение второго часа и далее каждый час. Через 6 ч назначают диуретик.

### **АГ во время беременности**

Следует предупреждать всех женщин детородного возраста с АГ о тератогенном и токсическом действии на плод гипотензивных лекарственных средств. К средствам, прием которых во время беременности оказался безопасным, относятся метилдофа, бета-адреноблокаторы и гидралазин. Гидралазин только парентерально для неотложной терапии АГ у беременных. Нифедипин применяют для лечения АГ у беременных без осложнений, но верапамил подавляет сократимость матки.

## **Дифференциальный диагноз и лечение артериальной гипотензии**

### **Актуальность темы.**

*Артериальная гипотензия – это стойкое снижение АД ниже физиологической нормы (ниже 100 и 60 мм рт.ст. при возрасте до 25 лет и ниже 105 и 65 мм рт.ст. при возрасте более 25 лет.*

*Определенная роль при этом отводится десинхронизации деятельности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.*

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при артериальной гипотензии, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие артериальной гипотензии, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при артериальной гипотензии.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

#### **Базисные знания.**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования органов кровообращения; семиотику заболеваний органов кровообращения.

#### **Блок информации для изучения темы.**

**1. Физиологическая артериальная гипотензия** может определяться наследственными и конституциональными факторами, протекать без жалоб и объективной симптоматики, наблюдаться у здоровых людей. Она бывает и у спортсменов высокой квалификации (чаще у женщин), жителей южных районов, при акклиматизации к высокогорным условиям и жаркому климату. Лечение не требуется.

Желателен контроль АД в разное время суток и проведение прессорных проб в плановом порядке для исключения иного генеза гипотензии.

**2. Острая артериальная гипотензия** – при менингококковом сепсисе, кровоизлиянии в надпочечники, при резкой отмене лечения глюкокортикостероидами. При этом резко снижается и артериальное и венозное давление (сосудистый коллапс).

Иногда при интенсивной физической нагрузке. При острой большой кровопотере, психической травме и эмоциональном напряжении, при синдроме учаивания, при эвакуации значительных количеств жидкости при асцитах, плевритах (перераспределение ОЦК), при отравлении медикаментами и промышленными ядами (ганглиблокаторы, нейролептики, нитраты, антидепрессанты, диуретики, гипотензивные, антиаритмики – анаприлин, новокаинамид).

Осложнение инфекционных заболеваний: гриппа, холеры, крупозной пневмонии, тифов, пищевой токсикоинфекции, дизентерии и пр.

Диагностика связана с причиной. При кровопотере определяется гематокрит. Спектрофотометрия – уточняет химическое вещество.

**3. При нейроциркуляторной дистонии** снижается общее периферическое сопротивление из-за повышения тонуса парасимпатической нервной системы. Увеличение сердечного выброса не компенсирует гипотензию, что косвенно свидетельствует о вовлечении в процесс фактора гипофункции коры надпочечников.

НЦД связывают с физическими и нервными перенапряжениями, шумовым воздействием, перенесенными вирусными инфекциями, контакте с профессиональными вредностями, как с провокаторами. Клинически – частые головные боли, пульсирующие или постоянные, головокружения, плохой сон, диспепсия, быстрая утомляемость, снижение памяти, плаксивость, обмороки. Сердцебиение, колющие боли в области верхушки сердца, исчезающие при движении, иррадиирующие в покое в левую лопатку, бледность кожи, акроцианоз, брадикардия, при перемене положения тела – тахикардия, иногда

субфебрилитет. АД в пределах 100 и 50 или 85 и 45 мм рт.ст. Часто асимметрия АД. Могут быть гипотонические кризы.

При плановой диагностике исключаются симптоматические гипотензии, на ЭКГ – снижение вольтажа зубцов, экстрасистолия, описываются изменения зубца Т в виде инверсии его, с быстрой динамикой. На глазном дне атония сосудов. Оксикортикостероиды (ОКС) мочи на нижней границе нормы. Увеличение кининов и простагландинов. Гипогликемия и гипохолестеринемия. Консультации психотерапевта и эндокринолога.

#### **4. Симптоматические артериальные гипотензии**

4.1. При *Аддисоновой болезни* (туберкулезное поражение коры надпочечников, амилоидоз, гистоплазмоз, криптококкоз). Иногда аутоиммунный вариант.

Клинически – бурая пигментация кожи, скопление пигмента в кожных складках, в местах инсоляции, на слизистой полости рта («чернильные пятна»), что связано с гиперпродукцией бета-меланинстимулирующего гормона гипофиза. У ряда больных – витилиго (депигментация) в сочетании с гиперпигментацией. Иногда кальцификация хрящей уха, исчезновение волос на лобке и в подмышечных впадинах. Тошнота, иногда рвота. Субфебрилитет, потливость, астенизация при тубинтоксикации.

При плановом обследовании – высокий гематокрит, гипогликемия, снижение уровня натрия и хлоридов крови при повышении калия, снижение уровня 17-кетостероидов в моче, на ЭКГ – удлинение интервала QT, обызвествления в коре надпочечников при рентгенографии их – иногда. Консультация эндокринолога.

4.2. При *микседеме* (недостаточности функции щитовидной железы) – проживание в районах с эндемическим зобом, в анамнезе операции на щитовидной железе, прием тиреостатиков, рентгеновское облучение, вторичная микседема – при поражении гипофиза. На фоне стабильного снижения АД – слабость, зябкость, огрубение голоса, затруднение речи, периорбитальный отек, бледные отеки конечностей с длительно сохраняющейся ямкой при надавливании, сухая холодная кожа, морщинистая, с желтоватым оттенком, выпадение волос, бровей, ранние остеоартрозы, миалгии, парестезии, замедленные движения, глухость тонов сердца и расширение его границ, диспептические явления (анорексия, тошнота, запоры, метеоризм, неприятный запах изо рта) из-за гипотонии желудочно-кишечного тракта.

При плановом обследовании – увеличение содержания бета-липопротеидов и холестерина в крови, гипохромная анемия, снижение иодсвязанного белка, гормонов Т3 и Т4, менее 10 % поглощение йода щитовидной железой. Повышен титр циркулирующих тиреоидных аутоантител при первичном гипотиреозе. На ЭКГ – брадикардия, снижение вольтажа зубцов, уплощение зубца Т. Консультация эндокринолога.

4.3. *Гипопитуитаризм, диэнцефало-гипофизарная кахексия (болезнь Симмондса)* – у женщин с сосудистыми расстройствами в зоне гипофиза, при его туберкулезном или опухолевом поражении, сифилисе, саркоидозе.

Клинически – аменорея, атрофия наружных и внутренних половых органов, выпадение волос на лобке, в подмышечных впадинах, на бровях, фригидность, полное прекращение половой функции, нарушение сало- и потоотделения, истощение, кожа сухая (вторичная микседема) – «алебастровая», исчезает жир в эпикарде, околопочечной и забрюшинной клетчатке, уменьшаются внутренние органы в размере, остеоопороз за счет декальцификации костей. Адинамия, апатия, глухие сердечные тоны, брадикардия, коллапсы, диспепсия, гипогликемия, острые боли в животе. Разрушение и выпадение зубов.

При плановом исследовании – лейкопения, нейтропения, нормохромная анемия, снижение натрия и хлора, выделения 17-кетостероидов и 11-оксикортикостероидов с мочой (после введения АКТГ может быть повышение), изменения турецкого седла при рентгенографии, уменьшение экскреции эстрогенов и гонадотропинов с мочой.

4.4. *Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана)* – у женщин после многоплодных и частых беременностей, в возрасте 30–40 лет, после родов с обильным кровотечением,

после сепсиса – из-за ишемического некроза аденогипофиза. Та же симптоматика, что при болезни Симмондса, клиника несахарного диабета, иногда смерть от острой надпочечниковой недостаточности.

При плановом обследовании проба с метапироном (внутри 500–750 мг метапирона каждые 6 часов – 2 суток) не ведет к повышению 17-ОКС в моче – снижение адренокортикотропных резервов аденогипофиза.

**4.5. Синдром Шмидта** – полиэндокринная недостаточность щитовидной железы и коры надпочечников (в анамнезе – туберкулез, сифилис).

Клинически – адинамия, астения, артериальная гипотензия, головокружения. Другие симптомы аддисонизма.

При плановом обследовании – гипокалиемия, снижение 17-кетостероидов в моче, гормонов Т3 и Т4 в крови.

### **5. Гипотензии при электролитных нарушениях**

**5.1. Синдром Торна** – нефрит с потерей солей (псевдоаддисонова болезнь), в анамнезе хроническая нефропатия с поражением канальцевого аппарата.

Клинически – анорексия, истощение, адинамия, тошнота, рвота, головокружение, гипотермия, снижение основного обмена (аддисонизм). Полиурия, полидипсия, гипостенурия. Ухудшение симптоматики при приеме щелочей с пищей.

При плановом обследовании – гипонатриемия, гипрекалиемия, гиперазотемия, ацидоз. Потери натрия с мочой.

**5.2. Синдром солевой недостаточности** – при нахождении в зоне высоких температур, при потере солей с потом, особенно при приеме одновременно большого количества воды (в пустыне).

При обследовании – гипонатриемия, гипоальбуминемия, иногда гипокальциемия.

### **6. Гипотензии при очагах хронической инфекции**

При хроническом стрептококковом декомпенсированном тонзиллите (тонзиллокардиальный синдром), часто сочетание с хроническим холециститом, дискинезиями желчевыводящих путей, дуоденитом, хроническим колитом, с хроническим аднекситом у женщин.

Клинически – местные проявления (деформация и увеличение миндалин, региональных лимфоузлов, боли при глотании), астено-неврастенический синдром (нарастающая слабость при обострении, психоэмоциональная угнетенность, головные боли, сонливость, потливость, зябкость, акроцианоз. АД снижено с ортостатическими коллапсами. Сердцебиения, перебои, колющие боли в области сердца, иногда симпатотрунцит (парестезии, локальная болезненность прекардиальной области при пальпации, кардиалгии).

При обследовании – лейкопения, лимфоцитоз, на ЭКГ – синусовая аритмия, электролитные нарушения (волна U, отрицательный зубец T). Консультация отоларинголога.

### **7. Ортостатическая артериальная гипотензия**

При недостаточности систем, компенсирующих эффект вставания, нарушении дуги барорефлекса – снижение сосудистого тонуса и избыточная дилатация сосудов.

При варикозе вен нижних конечностей, при массивном диурезе, при беременности поздних сроков, гастродуоденальном кровотечении, профузных поносах, у больных сифилисом (спинная сухотка), хроническим алкоголизмом, анемией, сахарным диабетом, при приеме медикаментов (нитроглицерина, ганглиоблокаторов, гипотензивных средств). Чаще в пожилом возрасте.

Клинически – головокружение, потемнение в глазах, ощущение пустоты в голове, дурноты при вставании по утрам с постели, потемнение в глазах, зевота. То же при длительном стоянии, физическом перенапряжении, жаркой погоде, при вирусных инфекциях. Предчувствуя обморок, могут ложиться в постель, или садиться в транспорте.

В первые минуты после вставания систолическое АД снижается на 20 и более мм рт. ст., диастолическое – незначительно, учащается ЧСС.

При обследовании – проба с норадреналином или ортостатическая проба, определение периферического сосудистого и почечного сопротивления.

## **Дифференциальный диагноз при аритмиях сердца**

### **Актуальность темы.**

*Аритмии – это нарушение сердечного ритма, под этим подразумевается нарушение частоты, последовательности, силы сокращений сердца, а так же нарушение последовательности возбуждения и сокращения предсердий и желудочков сердца.*

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному с аритмиями, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие аритмий, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при аритмиях.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Базисные знания**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования органов кровообращения; семиотику заболеваний органов кровообращения; инструментальные методы исследования (метод измерения артериального давления по Н.С. Короткову, пульса, суточное мониторирование, ЭКГ, ЭХО, рентгенологическое исследование).

Из курса фармакологии – основные группы препаратов применяемых при аритмиях.

## **Блок информации для изучения темы**

### **I. Нормальные аритмии**

#### **1. Синусовая тахикардия**

Это увеличение ЧСС от 90 до 150-180 в минуту при правильном ритме.

ЭКГ признаки: укорочение интервалов R-R; сохранение ритма – правильное чередование P и QRS во всех циклах и положительный P в I, II, aVF, V4-6.

#### **2. Синусовая брадикардия**

Уменьшение ЧСС до 59–40 в мин. при сохранении правильного синусового ритма.

ЭКГ признаки: увеличение длительности интервала R-R; сохранение синусового ритма.

### **3. Синусовая аритмия**

Неправильный синусовый ритм с периодами постепенного учащения и урежения ритма.

ЭКГ признаки: колебания продолжительности интервалов R-R более 0,15 с и связанные с фазами дыхания (учащение на вдохе); сохранность синусового ритма.

### **4. Синдром слабости сино-атриального узла**

Снижение функции автоматизма СА-узла.

ЭКГ признаки: стойкая синусовая брадикардия; периодическое появление эктопических (несинусовых) ритмов – предсердные, из АВ-соединения, мерцание и трепетание предсердий; наличие синоатриальной блокады; синдром брадикардии-тахикардии (эктопическая тахикардия, мерцание и трепетание предсердий приступами).

## **II. Гетеротопные аритмии**

### **1. Медленные (замещающие) выскальзывающие ритмы и комплексы**

Несинусовые эктопические ритмы исходящие из предсердий, А-В-соединения или желудочков.

ЭКГ признаки выскальзывающих ритмов: правильный желудочковый ритм с ЧСС не более 60 уд. в мин.; наличие в каждом зарегистрированном комплексе P-QRS-T признаков несинусового (предсердного, А-В-соединения или желудочкового) водителя ритма.

ЭКГ признаки выскальзывающих комплексов: наличие отдельных несинусовых комплексов, исходящих из предсердий, А-В-соединений, желудочков; интервал R-R перед выскальзывающим комплексом удлинен, а следующий – нормальный, или укорочен.

### **2. Ускоренные эктопические ритмы (непароксизмальная тахикардия)**

Это неприступообразное учащение ритма до 90–130 в мин, вызванное частыми импульсами из предсердий, А-В-соединений или желудочков.

ЭКГ признаки: постепенное учащение ритма; правильный ритм; наличие в каждом P-QRS-T признаков несинусового водителя ритма.

### **3. Миграция суправентрикулярного водителя ритма**

Аритмия с постепенным от цикла к циклу перемещением источника ритма от СА-узла к А-В-соединению.

ЭКГ признаки: от цикла к циклу изменение формы и полярности P; изменение продолжительности P-Q(R) в зависимости от локализации водителя ритма; нерезкие колебания интервалов R-R (P-P).

## **III. Эктопические циклы не связанные с нарушением автоматизма**

### **1. Экстрасистолии**

Это преждевременное внеочередное возбуждение из-за повторного входа или повышенной осцилляторной активности мембран в предсердиях, А-В-соединении, других участках проводящей системы желудочков сердца.

Расстояние от предшествующего экстрасистолы очередного цикла P-QRS-T основного ритма до экстрасистолы – интервал сцепления, от экстрасистолы до следующего цикла – компенсаторная пауза.

#### **1.1. Предсердная ЭС**

ЭКГ признаки: преждевременное внеочередное появление P и комплекса QRST; деформация или изменение полярности P экстрасистолы; комплексы QRST не измененные; наличие неполной компенсаторной паузы.

#### **1.2. Желудочковая ЭС**

ЭКГ признаки: преждевременное внеочередное появление комплекса QRS; расширение и деформация этого комплекса; расположение сегмента RS-T и зубца T экстрасистолы дискордантно направлению основного зубца комплекса QRS; отсутствие

перед экстрасистолой зубца Р; наличие после экстрасистолы полной компенсаторной паузы.

## **2. Пароксизмальная тахикардия**

Это внезапно начинающийся и заканчивающийся приступ учащения СС до 140–250 в мин при сохранении правильного ритма.

### **2.1. Предсердная пароксизмальная тахикардия**

ЭКГ признаки: внезапное начало и конец при правильном ритме; наличие перед комплексом QRS сниженного, деформированного, двухфазного или отрицательного Р; неизменные комплексы QRS; иногда ухудшение проводимости: а-в блокада I ст. или II ст. с выпадением (2 тип по Мобитцу).

### **2.2. Пароксизмальная тахикардия из атровентрикулярного соединения**

ЭКГ признаки: внезапное начало и конец при правильном ритме; наличие в II, III, aVF – отрицательных Р позади комплексов QRS или сливающихся с ними; неизменные желудочковые комплексы как и до приступа ПТ.

### **2.3. Желудочковая пароксизмальная тахикардия**

ЭКГ признаки: внезапное начало и конец, правильный ритм; деформация и расширение QRS более 0,12 с, дискордантное расположение сегмента RS-T и зубца Т; наличие атриовентрикулярной диссоциации (разобщение ритма желудочков (комплекса QRS) и нормального ритма предсердий (зубца Р) с одиночными нормальными QRST синусового происхождения).

## **3. Трепетание предсердий**

Это учащение сокращений предсердий до 200–400 в мин при правильном предсердном ритме.

ЭКГ признаки: наличие частых 200–400 в мин предсердных волн F пилообразной формы в отведениях II, III, aVF, V1, V2; правильный желудочковый ритм с равными интервалами F-F (кроме случаев изменения АВ блокады при регистрации); наличие нормальных желудочковых комплексов, которым предшествует определенное количество F (2:1, 3:1, 4:1 и пр.)

## **Дифференциальный диагноз при шоке.**

### **Актуальность темы.**

*Шок – патологический процесс, вызванный нарушениями нейрогуморальной регуляции из-за экстремальных воздействий, характеризующийся фазовым развитием, уменьшением кровоснабжения и гипоксией органов и тканей, и угнетением всех функций организма.*

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать шок, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при шоке, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие шока, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при шоке.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Базисные знания**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования органов кровообращения; семиотику заболеваний органов кровообращения; инструментальные методы исследования (метод измерения артериального давления по Н.С.Короткову, суточное мониторирование, ЭКГ, ЭХО, рентгенологическое исследование) Из курса фармакологии – основные группы препаратов применяемых при шоке.

### **Блок информации для изучения темы**

При шоке нарушения микроциркуляции проявляются в нарушении функции переноса кислорода и удаления тканевых метаболитов, что не всегда сопряжено с уменьшением сердечного выброса (кардиогенный шок), но может быть и с его увеличением (септический шок).

Эректильная фаза шока – возбуждение, подъем АД – не всегда, или кратковременна, затем торпидная фаза, а в случае ареактивного течения – терминальная фаза.

**1. Кардиогенный шок** – острая сердечно-сосудистая недостаточность (снижение сократительной способности миокарда, синдром «малого выброса») с нарушением клеточного метаболизма, микроциркуляции. Чаще при острых инфарктах миокарда (10–15 %), миокардитах, перикардитах, разрыве миокарда с гемоперикардом, пароксизмальных нарушениях ритма («аритмический шок»), эмболии легочной артерии.

«Ранний» шок – в первые часы инфаркта миокарда, «поздний» – через 3–7 суток, чаще при обширных и повторных ОИМ, у пожилых, у больных с предшествующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Клиника: периферические симптомы – бледность, холодный липкий пот, цианоз, затем мраморность кожи (бледные вкрапления на фоне цианоза). Из-за повышенного ЦВД вены не спадаются, заполнены в горизонтальном положении (в отличие от гиповолемического шока). Пульс частый, нитевидный, АД – систолическое снижено ниже 80 мм рт. ст., пульсовое до 25–20 мм рт. ст., но при высоком исходно АД – и при более высоких цифрах шок может быть. В начале – возбуждение, затем заторможенность, но незначительная (в отличие от травматического шока). Боль – иногда до степени «болевого шока», но не всегда, с локализацией в левой половине грудной клетки, иногда гастралгический вариант, или астматический, или церебральный. Гастралгический вариант – тяжело переносится (икота, рвота усиливают гемодинамические нарушения), ранее периферические симптомы появляются, бывают желудочные кровотечения, одышка, тахикардия, аритмии, застойные хрипы в легких, отек легких, часто приводящий к смерти. Олигурия – менее 20 мл в час (типичный симптом шока), иногда анурия, симптоматика острой почечной недостаточности («шоковая почка»).

Тромбоэмболический синдром отягощает кардиогенный шок в первые часы ОИМ, или при аритмиях (тромбозы сосудов головного мозга, легочной артерии, мезентериальных сосудов, почек).

Иногда кардиогенный шок течет волнообразно. По выраженности симптомов выделяют I степень (5 часов), II степень (10 часов) и III степень шока – с отеком легких, или «ареактивностью», приводящим к летальному исходу.

При исследовании (неотложном) – на ЭКГ признаки ОИМ, аритмии, признаки перегрузки различных отделов сердца при эмболиях, МОС снижается, а внутригрудной объем крови, периферическое сопротивление и ЦВД повышаются пропорционально тяжести шока. ЦВД снижается лишь при уменьшении ОЦК из-за депонирования ее. Импедансная плетизмография может дать эти показатели. Повышается активность КФК (особенно МВ-изофермент) через 3–4 часа после ОИМ, с максимальной активностью к концу 1 суток. Также в первые сутки повышается уровень АСТ. В первые 6 часов повышается активность миоглобина крови и мочи. Повышается уровень ЛДГ (особенно 1 изофермента), но через 1–2 суток. На 2 сутки – лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, анэозинофилия. На 3–4 сутки увеличение СОЭ. Через 4–8 часов очаг некроза выявляется на скинтиграмме, при введении пирофосфата, меченного радиоактивным технецием. Очаг некроза диагностируется и на эхокардиограмме.

**2. Токсический шок** – «синдром малого выброса», другие симптомы шока и симптомы из-за особенностей действия токсического вещества.

**2.1. Отравление ядами аноксического действия** (тканевая, гистотоксическая гипоксия) – при блокаде окисления и восстановления дыхательных ферментов. Отравление цианидами (калия, натрия, кальция), синильной кислотой и сероводородом, а также прямо или косвенно токсические психо- и нейротропные вещества (барбитураты, наркотики, транквилизаторы), алкоголь и его суррогаты, фосфорорганические вещества, хлорированные углеводороды. Отравления в быту – при съедании косточек с амигдалином (горького миндаля, персика, абрикоса, вишни, черемухи), который при контакте с желудочным соком распадается с образованием синильной кислоты. Дети могут отравиться при употреблении 15–20 косточек. В сахарной среде цианиды инактивируются.

Механизм – блокада цитохромоксидазы миокарда с развитием синдрома «малого выброса», стимуляция парасимпатического отдела нервной системы.

Кроме молниеносной формы, встречается замедленная форма отравления после продромального периода. В связи с поражением дыхательного и сосудодвигательного центров имеются 2 фазы. Первая фаза – повышение АД, углубление дыхания, кожа и слизистые гиперемированы, затем судороги. Вторая – быстрое падение АД, шок, остановка дыхания, цианоз с фиолетовым оттенком, запах горького миндаля (паралитическая фаза).

Исследование неотложное – анамнез, нарушения гемодинамики, как при кардиогенном шоке, исследование КОС – метаболический ацидоз, увеличение лактата крови, токсикологические пробы на крови, мочи, слюны для идентификации отравляющих веществ.

**2.2. Отравление препаратами первичного кардиотоксического действия** (сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы, хинин, хинидин, хлористый калий, соли бария, трициклические антидепрессанты, пахикарпин, окситоцин, героин, алкалоиды растений – аконита, заманихи, чемерицы).

Клиника: аритмии (эктопические нарушения ритма, атриовентрикулярной проводимости) с развитием аритмического шока. Боли в сердце напоминают стенокардию. Симптомы те же что и при кардиогенном шоке.

Диагностика – хороший анамнез, ЭКГ-диагностика, химическое исследование.

**2.3. Экзотоксический шок** – из-за неспецифического кардио-токсического действия (токсическая дистрофия миокарда) при отравлении любым токсическим веществом, бывает в течение первых часов (реже – суток) отравления.

Клиника: реже встречаются (чем при первичном кардиотоксическом) нарушения ритма и проводимости, отек легких, признаки сочетаются с конкретным действием токсического вещества (снотворные, щелочи, кислоты, фосфорорганика и др.) и характерно поражение других органов: печеночно-почечная недостаточность, пневмония, ДВС - синдром и токсическая дистрофия миокарда – на этом фоне. Шок носит характер гиповолемического экзотоксического.

Исследование неотложное – анамнез, токсикологические пробы, гиповолемия, снижение ЦВД. Метаболический ацидоз, повышение лактата крови. На ЭКГ – диффузные изменения миокарда (нарушения реполяризации) иногда аритмии, нарушения проводимости. Исследуются функции печени, почек.

### 3. Анафилактический шок

**3.1. Лекарственная непереносимость** – редко у детей до 10 и у пожилых старше 70 лет, чаще от 20 до 60 лет. При повторном применении любого вещества (сыворотки, вакцины, анатоксина, чаще – при парентеральном введении), пенициллин (в 26,7 % случаев), бициллин, анальгин, стрептомицин, новокаин, витамин В1, амидопирин, олететрин, поливитамины, тетрациклин. Эти препараты и их сочетания вызывают 70–75 % всех случаев лекарственного анафилактического шока. Шок может быть и при проведении внутрикожных проб на чувствительность к пенициллину. Факторами риска шока являются аллергические заболевания в анамнезе, эозинофилия крови, заболевания печени и почек, глистные инвазии, хронические инфекции, эндокринопатии, аллергические болезни у родственников.

Клиника: через несколько минут или секунд после введения, реже через 1–6–8 часов. Появляется психомоторное возбуждение (продромальный период 5–10 минут), покраснение и зуд кожи лица, рук, головы, онемение пальцев, языка, губ, головная боль, чихание, потливость, головокружение, слабость (падение АД), развивается коллаптоидный, гемодинамический вариант шока. Иногда олигурия, анурия, «шоковая почка». Боли в сердце умеренные, реже интенсивные. Умеренные боли в животе характерны, но иногда до симуляции симптомов острого живота, рвота, тошнота, понос. Из-за отека гортани и генерализованного бронхоспазма – удушье.

При асфиктическом варианте шока синдром «немного легкого» – асфиксия причина смерти. Бледность кожи чередуется с гиперемией, цианоз, экзантемы, отек кожи век и лица.

Отек легких – признак тяжелого течения, с тоническими и клоническими судорогами. При церебральном варианте – отек мозга с эпилептиформным синдромом. Осложняют течение тромбоэмболический и геморрагический синдромы. Опасность кровоизлияний в надпочечники, мозг. Острый гемолиз и «гемолитическая почка».

Типы течения шока: а) резистентное (при генерализованной полиорганной форме), б) затяжное и рецидивирующее (медленная инактивация или повторные шоки после купирования), в) прогрессирующее (медленное прогрессирование и хороший прогноз при лечении – 38,5 %), г) abortивное (быстро купирующееся – 42,3 %).

Исследование неотложное – анамнез и клиника, лейкоцитоз до лейкоцитарной реакции, сдвиг влево до миелоцитов, анэозинофилия, плазмоцитоз, зернистость нейтрофилов. На 5–7 сутки эозинофилы до 20 % повышаются, лейкоцитоз до нормы. Уменьшение фибриногена и тромбоцитов.

Снижение IgE. Ретроспективно – РПГА с медикаментом гаптенном, иммуноаллергосорбентный тест, тест Шелли – дегрануляции базофилов под действием виновного аллергена и др. Реакция Праустница-Кюстнера, реакция Овери. В моче

протеинурия, микрогематурия, зернистые цилиндры, при шоковой почке олигурия, азотемия, анурия.

На ЭКГ удлинение PQ, QT, изменение T.

**3.2. Ужаление насекомыми** (осы, пчелы, шмели и шершни) – только при повторном ужалении 1–2 насекомых (прямая токсическая реакция при ужалении более 300 насекомых). Чаще у мужчин до 20 лет.

Клиника: местная реакция, распространенная крапивница и затем уже анафилактический шок при повторном укусе. Иногда отек значителен в месте укуса особенно на лице, лимфангоит, острый гемолиз.

**3.3. Пищевая аллергия** – редко (при употреблении яичного белка, коровьего молока, сливочного масла, рыбы). Бывает у новорожденных детей при переводе на искусственное вскармливание.

Клиника: в течение 1 час появляется острый иногда геморрагический энтероколит, рвота, бронхоспазм, отек гортани, падение АД.

Диагностика – анамнез и клиника, диагностика специфического аллергена *in vitro*.

**3.4. Анафилактоидные реакции** – при введении гистаминлибераторов или активаторов системы комплемента по альтернативному пути с выделением биологически активных веществ без реакции антиген-антитело (псевдоаллергические, анафилактоидные реакции). При применении морфина, атропина, фенobarбитала, фенотиазинов, симпатомиметиков, аспирина, резерпина, антибиотиков, анестетиков, рентгеноконтрастных веществ, декстрана. Они обусловлены генетическими факторами, возникают уже при первом приеме лекарств и не увеличивают IgE. Иногда анафилактоидные реакции возникают у больных холодовой крапивницей (гистаминолиберация от холода), пигментной крапивницей (пролиферация тучных клеток в коже).

Клиника анафилактического шока.

Диагностика – повышение гистамина с мочой и в крови, других медиаторов. Нет специфических антител. Пробы на сенсибилизацию отрицательны.

#### **4. Гемокоагуляционный шок**

**4.1. Послеоперационный** – осложнение травматических операций на печени, поджелудочной железе, легких, предстательной железе, осложнения жировой эмболии, переломов костей, эмболии околоплодными водами.

Происходит активация свертывающей системы эндогенными агентами – нарушение микроциркуляции в легких, почках.

Острая легочноциркуляторная недостаточность (цианоз, одышка, застойные хрипы, инфаркты легких), затем отек легких и острая почечная недостаточность. Гепаторенальный синдром, вторичный гемолитический синдром.

Диагностика – в 1 фазу гиперкоагуляции кровь свертывается в пробирке, ранние продукты фибринолиза, агрегация тромбоцитов, фрагментация эритроцитов. В начале 2-й гипокоагуляционной фазы – разнонаправленные гипер- и гипокоагуляционные тесты (удлинение тромбинового времени, повышение ПДФ, гипофибриногенемия, снижение антитромбина III, протеина С.

**4.2. Сепсис** – иногда осложняется гемокоагуляционным шоком утяжеляющим инфекционно-токсический шок.

**4.3. Острый гемолиз** – осложняется ДВС-синдромом и гемокоагуляционным шоком. В эту же группу входит гемотрансфузионный шок при переливании несовместимой или гемолизированной крови.

Клиника: при переливании крови или после появляется головная боль, боль в поясничной области, желтуха, олигурия, падение АД, острая гемолитическая анемия с внутрисосудистым гемолизом, острой почечной недостаточностью («гемолитическая почка») другими проявлениями ДВС-синдрома.

Диагностика неотложная – повышение непрямого билирубина в крови, появление гемосидерина в моче и гемоглобина без эритроцитов (положительная бензидиновая проба), анемия и ретикулоцитоз в крови, в эритроцитах тельца Гейнца.

**4.4. При укусах ядовитых змей** – гадюки (виперотоксин), гремучие змеи (кроталотоксин), аспиды (кобры), всего 410 опасных видов змей. Яд их содержит сворачивающие кровь соединения.

Клиника: сильная и длительная боль в месте укуса, нарастает отек (при укусе гадюки больше, чем кобры), ткань становится цианотичной, кровоизлияния, лимфангоит, тканевые некрозы, тяжелый ДВС-синдром. Присоединяется острый гемолиз, острая почечная недостаточность, токсический миокардит. Возбуждение сменяется сонливостью, комой, бывают судороги (фазность симптомов). После укуса кобры – паралич двигательной мускулатуры, распространяющийся от места укуса краниально, на лицо, нарушения дыхания и глотания. Клиника зависит от места укуса (опасно в голову, крупные сосуды), размера змеи – чем больше, тем опаснее.

### **Дифференциальный диагноз отеков**

#### **Актуальность темы.**

Отек легких – грозное осложнение многих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых. Острое нарушение сократительной способности миокарда левого желудочка ведет к тому, что он не в состоянии перекачать в аорту всю кровь, поступающую из левого предсердия, в результате чего развивается застой крови выше левого атрио-вентрикулярного отверстия, т. е. в левом предсердии и малом круге кровообращения.

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное лечение больному с отеками, наметить программу ранней реабилитации.

#### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие отека, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при отеках.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Блок информации для изучения темы**

#### **Сердечная астма, отек легких**

Чувство нехватки воздуха, удушье, вынужденное сидячее положение, страх смерти, цианоз, тахикардия, ритм галопа, отек легких, с появлением влажных звучных хрипов в нижних отделах легких, затем над всей поверхностью, пенная с розовым оттенком

мокрота. Лечение – снижение давления в малом круге кровообращения. Придать сидячее положение в постели с опущенными ногами, на которые наложить жгуты для уменьшения венозного возврата, их каждые 10–15 мин ослаблять. Применяют быстродействующие мочегонные, морфин, фентанил (периферическая вазодилатация, уменьшение притока крови к сердцу), дроперидол (снижение АД, улучшение микроциркуляции), нитроглицерин сублингвально и внутривенно (снижение пред- и постнагрузки). С той же целью – фентоламин (реджитин). Для купирования отека легких – ганглиоблокаторы (пентамин, арфонад), если нет исходного падения АД, оксигенотерапия через носовые катетеры, пеногасители – этиловый спирт или 10 % раствор антифомсилана. Антигистаминные – димедрол, супрастин, тавегил – для уменьшения сосудистой проницаемости.

При отеке легких с повышенным АД:

- арфонад 50–150 мг внутривенно капельно, пентамин 1–2 мл 5 % р-ра внутривенно, нанофин 1–2 мл 2 % р-ра;
- мочегонные – лазикс 40–80–120 мг, урегит 50–100 мг внутривенно;
- опиаты;
- бронхолитики;
- антигистаминные.

Отек легких с нормальным АД:

- преднизолон 60–80 мг внутривенно, урбазон 60–90 мг внутривенно;
- наркотические анальгетики (морфин, фентанил);
- альфаадреноблокаторы (тропафен, дроперидол);
- диуретики (лазикс, урегит);
- строфантин, коргликон – разные мнения.

Изолированная ультрафильтрация крови – удаление жидкости из кровеносного русла за счет трансмембранного градиента давления, за сеанс от 30 мин до 2,5 часов – удаление от 0,2 до 5 л жидкости.

## **ПРИЧИНЫ ОТЕКОВ**

1. Отеки, возникающие под действием местных факторов.  
Лимфатический отек. Отек Квинке.
  2. Предмесструальный синдром и отеки беременных
  3. Нефротический синдром. Гломерулонефрит. Амилоидоз. Диабетическая нефропатия.
- Другие причины.

## **Дифференциальный диагноз при нарушении глотания.**

### **Актуальность темы**

Нарушение глотания является одним из наиболее опасных послеоперационных осложнений из-за угрозы острых расстройств дыхания, аспирации и развития бронхолегочных инфекционных осложнений. Это ухудшает прогноз и усложняет реабилитацию больного.

**Цель занятия:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевания, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при заболеваниях, которые сопровождаются нарушением глотания, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного нарушение глотания, провести дифференциальный диагноз заболеваний, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при нарушении глотания.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Блок информации**

Функцию глотания оценивают клинически и фиброскопически:

1. Норма — акт глотания не нарушен.
2. Частично нарушена — пассивное затекание слюны втрахею практически отсутствует или минимально выражено. Аспирационный синдром не развивается, однако небольшое количество тест-материала (например, геля, окрашенного синькой) попадает в трахею при глотании, если пробный болюс превышает 2—3 мл. При данном варианте нарушения функции глотания способность пациента выполнить тестовое глотание зависит от уровня активности, критичности и способности сосредоточиться на выполняемом действии.
3. Нарушена — пассивное затекание слюны в трахею происходит практически постоянно. Объем аспирации зависит от интенсивности слюноотделения и способности больного откашливать и сплевывать слюну и мокроту. При пробном глотании значительное количество тест-материала попадает в трахею. Больной нуждается в частой эвакуации слюны и мокроты из ротоглотки и верхних отделов трахеи, однако в течение нескольких часов может иметь место компенсированная или субкомпенсированная дыхательная недостаточность.
4. Грубо нарушена — тест-материал (например, гель, окрашенный синькой) попадает в трахею при глотании почти полностью, постоянно происходит аспирация содержимого ротоглотки в трахею, но имеются минимальные глотательные движения.
5. Отсутствует — глотание невозможно, постоянно происходит затекание содержимого ротоглотки в трахею. При попытке инициировать акт глотания движений щитовидного хряща и напряжения диафрагмы рта нет. В этой ситуации оценивать качество глотания с использованием тест-материала и фиброскопического контроля нецелесообразно.

### **Положение надгортанника**

Мы выделяем три положения паретичного надгортанника: «верхнее», «среднее», «нижнее».

При «верхнем» положении надгортанника препятствия дыханию нет и голосовая щель хорошо визуализируется даже при непрямой ларингоскопии. При «нижнем» положении надгортанника (больной на спине) он лежит на задней стенке глотки, у больного возникает храпящее дыхание, а при наличии даже небольшого отека слизистой оболочки

надгортанника и задней стенки глотки возникает стридорозный тип дыхания, требующий немедленной интубации трахеи или трахеостомии. При «нижнем» положении надгортанника осмотр голосовой щели возможен с помощью фиброскопа или при прямой ларингоскопии (в ходе интубации). При «верхнем» положении надгортанника возможен весь спектр нарушений его движения — от минимальных до полной неподвижности при попытке глотания.

«Среднее» положение надгортанника является промежуточным. Объем движений надгортанника зависит от выраженности пареза. В норме в покое он находится в «верхнем» положении, а при глотании активно опускается, полностью закрывая голосовую щель. «Среднее» положение надгортанника всегда сочетается со значительным ограничением объема движений.

При «нижнем» положении надгортанника активных движений не бывает.

### **Описание вариантов нарушений функции глотания**

Первый вариант характеризуется наличием частично сохраненной чувствительности слизистой оболочки гортани, но подвижность надгортанника и функция глотания сохранены. Эти пациенты лишь изредка поперхиваются при глотании жидкой пищи и могут обходиться без зондового кормления.

Второй вариант — негрубое нарушение функции глотания при частично сохраненной чувствительности слизистой оболочки гортани, значительно ограничивает пациентов. Их удается кормить малыми порциями (с чайной ложки) пищей консистенции сметаны, пюре, киселя. В тех случаях, когда у пациента снижена критичность и способность сосредоточиться на выполняемом действии, возникает необходимость переходить на зондовое кормление

Третий вариант — имеется грубое нарушение чувствительности слизистой оболочки гортани, при этом также грубо нарушена функция глотания, что делает необходимым зондовое кормление. Этот вариант наиболее опасен в плане недооценки тяжести состояния, так как надгортанник находится в верхнем положении и не препятствует дыханию. Вместе с тем постоянно происходит аспирация содержимого ротоглотки в трахею. На фоне нарушения чувствительности слизистой оболочки гортани и трахеи и угнетении кашлевого рефлекса аспирация проявляется уже достаточно поздно в виде дыхательной недостаточности и быстро прогрессирующей пневмонии.

Четвертый вариант характеризуется грубым нарушением чувствительности слизистой оболочки гортани, при этом нарушена функция глотания, надгортанник находится в среднем положении и обычно не препятствует дыханию. Аспирация проявляется достаточно быстро после прекращения защиты дыхательных путей в виде дыхательной недостаточности и клокочущего дыхания.

Пятый вариант — имеется грубое нарушение чувствительности слизистой оболочки гортани, при этом отсутствует функция глотания. Надгортанник лежит на задней стенке глотки, т. е. находится в «нижнем» положении, осмотр голосовой щели возможен только с помощью фиброскопа или при прямой ларингоскопии (в ходе интубации). У этих пациентов обычно дыхательная недостаточность проявляется сразу после прекращения протекции дыхательных путей (экстубации) в виде затрудненного дыхания, снижения SaO<sub>2</sub> и нарушения осознанного состояния.

Третий, четвертый и пятый варианты требуют защиты дыхательных путей от аспирации (интубация трахеи и трахеостомия) и осуществления зондового кормления или выполнения операции гастростомии (желательно с фундопликацией). Разделение по степени тяжести используется для оценки неврологической динамики и эффективности проводимой терапии.

### **Клинические и фиброскопические методы оценки и дифференциальной диагностики вариантов нарушений функции глотания**

Один из принципиальных вопросов, на который должен ответить реаниматолог: возможно ли безопасно экстубировать больного? Для решения этой проблемы необходимо определить вариант нарушений функции глотания. Это особенно затруднительно при наличии интубационной трубки. Приводимые ниже методики оценки позволяют выявлять 3—5 вариантов нарушений, требующих протекции дыхательных путей

#### **Клинический метод**

Для дифференцировки вариантов нарушений глотания следует оценить:

- способность больного широко открыть и закрыть рот (при 3—5-м вариантах выявляется весь спектр нарушений — от тризма до вялого отвисания нижней челюсти);
- способность проглотить слюну, скапливающуюся во рту, оцениваются также объем движения щитовидного хряща и напряжение диафрагмы рта как важное внешнее проявление полноценности акта глотания;
- полость рта и ротоглотки должна быть свободна от слюны и мокроты (для 3—5-го вариантов бульбарных нарушений характерно обилие секрета в ротоглотке, истечение слюны изо рта, даже через наружные носовые ходы при параличе мышц мягкого неба);
- объем движений языка, который отражает сохранность функции подъязычного нерва, иннервирующего *m. geniohyoideus* и *m. thyrohyoideus*, обеспечивающих закрытие входа в гортань надгортанником. При 3—5-м варианте больной обычно не может выдвинуть язык за линию зубов, что свидетельствует о грубых нарушениях глотания;
- реакцию больного на интубационную трубку. Отсутствие этой реакции свидетельствует о грубом нарушении чувствительности слизистой оболочки ротоглотки и входа в гортань, приводящей к нарушению глотания;
- реакцию на санацию трахеи. Отсутствие кашля на введение санационного катетера свидетельствует о снижении чувствительности слизистой оболочки трахеи.
- Грубое снижение чувствительности ротоглотки в сочетании с уменьшением или отсутствием кашлевого рефлекса (пункты 5 и 6) особенно неблагоприятно, если при таком сочетании врач экстубирует больного, то аспирация слюны, а при регургитации аспирация желудочного содержимого не будут сопровождаться кашлем. В этой ситуации аспирация происходит незаметно для пациента и медицинского персонала («немая аспирация»).

Осмотр по принятой схеме ЛОР-врачами с оценкой глоточных рефлексов, чувствительности слизистой оболочки ротоглотки и непрямой ларингоскопией дает возможность более детальной характеристики нарушений глотания. Однако у интубированного больного ЛОР-осмотр не всегда возможен в полном объеме.

ЛОР-осмотр позволяет выявить поражение мышц глотки и гортани на стороне очага. В парезе или параличе участвуют мышцы как глотки, так и гортани. В покое мягкое небо на стороне поражения может провисать, при фонации или раздражении зондом паретичная половина мягкого неба отстает в движении по сравнению с другой стороной (при двустороннем поражении мягкое небо не напрягается с двух сторон), может перетягиваться в здоровую сторону. Глоточный рефлекс на стороне поражения снижен или отсутствует. Голосовая складка при одностороннем поражении неподвижна при фонации и дыхании, занимает промежуточное положение между медианным и латеральным поражением, при двустороннем поражении обе голосовые складки

расположены подобно вышеописанному. Вдох затрудненный, шумный; голос тихий, осипший.

### **Фиброларинготрахеоскопия**

Наиболее информативным методом для оценки динамики расстройств глотания является фиброларинготрахеоскопия. Дополнение к клинической оценке результатов фиброларинготрахеоскопии позволяет оценить положение надгортанника и объем его движений при глотании, чувствительность слизистой оболочки гортаноглотки и визуализировать затекание слюны в трахею.

В тех случаях, когда имеется парез надгортанника, он малоподвижен и прикрывает вход в гортань, осмотр с помощью методики непрямой ларингоскопии крайне затруднителен, в то время как фиброскоп удается подвести непосредственно к голосовому аппарату.

Фиброскопия позволяет оценить подвижность голосовых складок при дыхании и попытке фонации, оценить объем движения черпаловидных хрящей, качество смыкания голосовой щели при глотании, выявить наличие отека и воспалительных изменений слизистой оболочки гортани, осмотреть подскладочное пространство и оценить проходимость трахеи.

**Заключение.** Предлагаемая в нашей работе шкала оценки выраженности нарушений глотания позволяет: детализировать вариант расстройства глотания; принять решение о необходимости протекции дыхательных путей: при 1-м варианте возможно кормление без зонда, 2-й вариант требует постановки зонда для кормления пациента, а 3—5-й варианты предполагают выполнение трахеостомии. Использование шкалы позволяет контролировать динамику стволковой симптоматики.

Применение оценочной шкалы также дает возможность подбирать наиболее эффективную терапию и снижает риск осложнений связанных с недооценкой тяжести состояния больного. Предлагаемая шкала способствует формализации информации и облегчает взаимопонимание между врачами

### **Диагностика опухолей пищевода**

Опухоли по отношению к стенке пищевода могут быть внутрипросветными (полипообразными) и интрависцеральными (интрамуральными). Внутрипросветные опухоли располагаются чаще в проксимальном или в дистальном отделе пищевода, интрависцеральные – в нижних двух третях его.

### **Клиника**

Наиболее частым симптомом является медленно нарастающая на протяжении многих лет дисфагия. При интрамуральных опухолях, циркулярно охватывающих пищевод, дисфагия может носить постоянный характер, иногда больные отмечают боли, ощущение давления или переполнения за грудиной. При опухолях шейного отдела пищевода может возникать регургитация опухоли с развитием асфиксии. Вследствие сдавления опухолью органов средостения могут возникать кашель, одышка, цианоз и др. расстройства.

### **Диагностика**

Основным методом диагностики доброкачественных опухолей пищевода является рентгенологическое исследование. Характерны следующие рентгенологические признаки: четко очерченный дефект наполнения овальной формы на одной из стенок пищевода, сохраненный рельеф слизистой оболочки и эластичность стенок пищевода в области дефекта, выявляемый в косом положении четкий угол между стенкой пищевода и краем опухоли (симптом «козырька»). Складки слизистой оболочки пищевода над опухолью часто выглядят уплощенными, но в отличие от рака никогда не обрываются в области дефекта наполнения, а огибают его. Пищевод в области опухоли может быть умеренно расширен, но задержки бария, как правило, не бывает, что объясняется сохранившейся эластичностью стенок пищевода. Кольцевидные и подковообразные опухоли могут иногда вызывать циркулярное сужение просвета пищевода, но и тогда складки слизистой оболочки хорошо прослеживаются.

При дифференциальной диагностике доброкачественных опухолей и кист пищевода важно учитывать функциональные признаки, которые лучше всего выявляются при рентгенотелевизионной кинематографии. Киста изменяет свою форму в различные фазы дыхания. Как и лейомиома, киста при глотании смещается со стенкой пищевода кверху. Уточнению диагноза доброкачественного новообразования пищевода и определению протяженности поражения могут способствовать пневмомедиастинум, раздувание пищевода воздухом и томография.

Основным рентгенологическим признаком полипа пищевода является дефект наполнения с четкими, чаще округлой формы контурами, расположенными центрально. Иногда дефект наполнения имеет ячеистую структуру. Контрастная масса как бы обтекает внутрипросветное образование. При полипах на широком основании рентгенологическая картина весьма сходна с картиной экзофитной раковой опухоли.

Эзофагоскопия должна проводиться всем больным, у которых заподозрена доброкачественная опухоль. Она необходима для уточнения характера доброкачественного новообразования и исключения малигнизации, позволяет четко определить ее протяженность, тщательно осмотреть слизистую оболочку пищевода и выявить патологию, которая могла остаться незамеченной при рентгенологическом исследовании. Внутрипросветные опухоли имеют вид цветной капусты. Цвет их, как правило, такой же, как и окружающей слизистой оболочки пищевода. Нередко определяется округлой или вытянутой формы образование, иногда бугристое, покрытое, как правило, неизменной слизистой оболочкой. Эндоскопия позволяет осмотреть ножку и основание полипа и убедиться в отсутствии ригидности стенок пищевода. При полипах, особенно в виде цветной капусты, показана биопсия.

При интрамуральных опухолях отмечается отчетливое выпячивание слизистой оболочки, которая в этой области бывает сглажена, обычной окраски или бледноватая. Иногда при локальном эзофагите отмечаются умеренная отечность и краснота. Как правило, даже при циркулярных опухолях удается пройти инструментом ниже и осмотреть пищевод до кардии.

### **Лечение**

Диагноз полипа пищевода служит показанием к операции его удаления из-за опасности таких осложнений, как малигнизация и кровотечение. Малигнизация полипов (даже небольших размеров) наблюдается нередко. Хирургическое вмешательство показано также при интрамуральных опухолях ввиду возможных осложнений — малигнизации, сдавления окружающих органов, а при кистах — их нагноения и перфорации. Исключение могут составить только небольшие интрамуральные опухоли, когда есть полная уверенность в доброкачественном их характере и когда хирургическое лечение представляет значительный риск в связи с сопутствующими заболеваниями. В таких случаях показано динамическое наблюдение.

Оперативное вмешательство при полипах и интрамуральных опухолях различно. При полипах небольших размеров на тонкой длинной ножке можно удалить опухоль через эзофагоскоп специальной петлей с коагуляцией ножки для предупреждения кровотечения.

Полипы на широком основании иссекают с последующим укреплением линии шва лоскутом диафрагмы на ножке. Основным принципом хирургического лечения доброкачественных интрамуральных опухолей и кист пищевода является применение органосохраняющих операций, т. е. их энуклеации. Опухоль почти всегда удаляют без повреждения слизистой оболочки пищевода. В случае случайного повреждения слизистой оболочки разрыв необходимо ушить двухрядными швами. Отдаленные результаты операций хорошие.

### **Дифференциальный диагноз при остром животе**

#### **Актуальность темы**

*Боль в животе – симптом широко распространенный, свойственен многим заболеваниям. По происхождению боли можно подразделить на три типа:*

- 1) истинная , возникающая при поражениях органов брюшной полости , висцеральной брюшины и забрюшинных структур;*
- 2) соматическая, обусловленная поражением париетальной брюшины, брыжейки, стенки живота;*
- 3) отраженная (рефлекторная)связанная с вовлечением в патологический процесс нейросегментов на уровне TVI- T XII-LI.*

**Цель занятия:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевания, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при заболеваниях, которые сопровождаются болями в животе, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие острого живота, повести дифференциальный диагноз заболеваний, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при боли в животе.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Необходимые практические умения для усвоения**

1. Осмотр, пальпация, перкуссия органов брюшной полости.
- 2.Участие в инструментальных методах исследования органов брюшной полости: а) лапароскопии, лапароцентез; б) УЗИ-диагностики органов брюшной полости и забрюшинного пространства; в) биопсии(аспирационной , гастроскопической,).
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография), интерпретация данных рентгеноконтрастного исследования пищеварительного тракта(с баревой смесью, двойное контрастирование, рентгенологические исследования сосудов, протоков ), сканограмм, томограмм (компьютерная томография)органов брюшной полости.
4. Участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ(для исключения острой сердечной патологии)
- 5.Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови.
6. Интерпретация клинических анализов мочи, копрологического исследования.
7. Интерпретация функциональных исследований – желудочной секреции, дуодульного зондирования, исследование желчи.

### **Базисные знания**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования органов пищеварительной системы; семиотику заболеваний органов пищеварительной системы.

Инструментальные методы исследования (лапароскопии, лапароцентез, УЗИ-диагностики, биопсии, обзорная рентгенография, интерпретация данных рентгеноконтрастного исследования пищеварительного тракта (с бариевой смесью, двойное контрастирование, рентгенологические исследования сосудов, протоков), сканограмм, томограмм (компьютерная томография) органов брюшной полости);

лабораторные методы исследования (клинических, биохимических, иммунологических анализов крови; клинических анализов мочи, исследование желчи; копрологического исследования);

функциональных исследований – желудочной секреции, дуодульного зондирования.

Из курса фармакологии – основные группы препаратов применяемых при заболеваниях органов пищеварительной системы.

## **Блок информации**

### **1. Острый аппендицит**

Острые боли чаще всего вечером, ночью или в ранние утренние часы. Вначале боли локализуются в эпигастральной области или имеют блуждающий характер, редко бывают интенсивными. Через 2–4 ч, постепенно усиливаясь, перемещаются в правую подвздошную область. В первые часы может быть рвота, более характерна тошнота. В день заболевания нет стула. При ретроцекальном или тазовом расположении отростка может быть кашицеобразный или жидкий стул. Температура тела повышается. Язык влажный, густо обложен. При пальпации – локальное напряжение мышц в правой подвздошной области, положительные симптомы Щеткина-Блюмберга, Ситковского, Ровсинга.

В крови: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом.

### **2. Острая боль из-за заболеваний желудка и 12-перстной кишки**

#### **2.1. Острый эрозивный гастрит**

Преобладает ощущение разлитого давления в области желудка. Усиливается после приема пищи. После рвоты – облегчение. Иногда – рвота с кровью из-за наличия эрозий. При пальпации – умеренная болезненность в подложечной области.

Диагностика – анализ крови и консультация хирурга. Эндоскопическое исследование и рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с бариевой взвесью. При эндоскопии – утолщение и гиперемия слизистой с эрозивным поражением на вершине складок. При рентгеноскопии – большое количество слизи натошак, утолщение складок, обратная перистальтика с длительным спазмом в области привратника.

#### **2.2. Язвенная болезнь и перфорация язвы**

При выраженном обострении – боли высокой интенсивности. Локализация их определяется местоположением язвы. При пальпации – боль наиболее выражена слева при язве желудка, справа от срединной линии – при язве 12-перстной кишки. Характерна четко очерченная, локальная болезненность. Защитное напряжение мышц.

При прободении язвы – резкая боль в эпигастральной области. Сначала локализуется в верхних отделах живота, при прободении язвы 12-перстной кишки – больше справа от срединной линии, затем распространяется по всей правой половине живота, захватывая правую подвздошную область, и далее – по всему животу. Возможна иррадиация болей в плечи и правую лопатку. Рвота не характерна.

### **2.3. Острая флегмона желудка**

Характеризуется внезапно возникшими болями в эпигастральной области с иррадиацией в спину, тошнотой, редкой рвотой. Больной беспокоен, занимает вынужденное положение на спине. Язык обложен, сухой. Живот втянут, ограниченно участвует в дыхании, напряжен в эпигастральной области. Печеночная тупость сохранена, иногда отмечается притупление в отлогих частях живота. Перистальтика сохранена. Лихорадка, тахикардия. Характерен высокий лейкоцитоз.

Диагностика – рентгенологические исследования, фиброгастроскопия.

### **2.4. Заворот желудка**

Сильные боли в эпигастральной области, чувство распирания, возникают внезапно после подъема больших тяжестей или после длительного голодания и последующей обильной еды. Больной крайне беспокоен, кричит от болей, мечется в постели. Язык сухой, несмотря на обильное слюноотечение. Рвоты нет. Живот баллонообразно вздут в эпигастральной области, мягкий, перистальтика не выслушивается. Пульс частый, слабого наполнения, артериальное давление снижено, температура тела нормальная.

Диагностика – рентгенологические исследования с глотком бария.

### **2.5. Дуоденостаз**

Острые боли связаны с внезапным повышением внутриполостного давления в просвете 12-перстной кишки из-за ущемления конечного отрезка ее горизонтальной части вместе с мезентериальными сосудами дуоденоюнальной связкой Трейтца.

Встречается у худых лиц с висцероптозом и характеризуется острейшими «морфинными» болями в правом подреберье и эпигастрии, иногда рвотой. Больной стремится занять положение вниз головой. Иногда – сосудистый шум в подложечной области.

Нередко дуоденостаз сочетается с дискинезиями желчевыводящих путей. Менее остро – при дуоденитах, язвах 12-перстной кишки.

Диагностика – рентгенологические исследования, фибродуоденоскопия.

### **2.6. Дивертикул 12-перстной кишки**

Схваткообразные боли обусловлены возникновением спазмов, чаще – на фоне дивертикулита.

Диагностика – рентгенологические исследования.

### **2.7. Болезнь Менетрие**

Острые боли возникают иногда при пролапсе слизистой желудка в 12-перстную кишку. Связаны с частичным ущемлением слизистой оболочки. Кроме резко выраженной гипертрофии слизистой желудка и тонкого кишечника встречаются признаки тетании, возможны отеки, асцит, в плевральных полостях выявляется жидкость. В крови: типичны гипокальциемия, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия. Изменения в моче отсутствуют.

### **2.8. Рак желудка**

Острые боли обусловлены прободением злокачественной опухоли.

Клиническая картина имеет много общего с клиникой перфорации язвы. Болеют, как правило, лица старше 50 лет. Начало заболевания не столь бурное, как при язвенной перфорации. В анамнезе – похудание, снижение аппетита, в последние месяцы – слабость. При пальпации – обнаруживается опухоль.

Диагностика: при лапароскопии выявляется опухоль с перфорацией и поступлением желудочного содержимого в брюшную полость.

## **Дифференциальный диагноз при желудочно-кишечном кровотечении**

### **Актуальность темы**

*Желудочно-кишечные кровотечения – являются осложнением более 100 заболеваний и синдромов. По локализации кровотечения подразделяют по отделам ЖКТ, степень тяжести кровотечения – комплексное клиническое понятие совмещающее лабораторные и клинические показатели.*

**Цель занятия:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевания, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при заболеваниях, которые осложняются желудочно-кишечными кровотечениями, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие острого живота, провести дифференциальный диагноз заболеваний, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при кровотечении.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Необходимые практические умения для усвоения**

1. Осмотр, пальпация, перкуссия органов брюшной полости.
2. Участие в инструментальных методах исследования органов брюшной полости: а) лапароскопии, лапароцентез; б) УЗИ-диагностики органов брюшной полости и забрюшинного пространства; в) эндоскопические исследования (фиброэзофагогастродуоденоскопия), биопсии (аспирационной, гастроскопической).
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография), сканограмм, томограмм (компьютерная томография) органов брюшной полости.
4. Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови.
6. Интерпретация клинических анализов мочи, копрологического исследования.

### **Базисные знания**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования органов пищеварительной системы; семиотику заболеваний органов пищеварительной системы, из курса хирургии – кровотечения из ЖКТ, методы хирургического лечения.

Инструментальные методы исследования (эндоскопические методы (фиброэзофагогастродуоденоскопия), УЗИ-диагностики, биопсии, обзорная рентгенография, сканограмм, томограмм (компьютерная томография) органов брюшной полости, рентгенологические исследования сосудов (аортография).

лабораторные методы исследования (клинических, биохимических, иммунологических, коагулограмма; клинических анализов мочи; копрологического исследования);  
Из курса фармакологии – основные группы препаратов применяемых при кровопотери.

## **Блок информации для изучения темы**

### **1. Кровотечения при заболеваниях пищевода**

#### **1.1. Язвы пищевода**

Чаще пептические, встречаются при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, в нижней 1/3 пищевода, не связаны с агрессивностью кислотно-пептического фактора в желудке.

Клиника: изжога, боли за грудиной, рефлексорная стенокардия, дисфагия, кровотечения не часты.

Диагностика – эзофагоскопия.

#### **1.2. Варикозное расширение вен пищевода при портальной гипертензии**

Варикозное расширение вен пищевода и желудка при циррозах печени (портальная гипертензия, коллатерали).

Клиника: увеличенная полная печень, спленомегалия, расширение вен передней брюшной стенки, геморроидальных вен. Кровотечение – остро, массивное, – рвота со сгустками крови, затем обильный дегтеобразный зловонный стул – мелена. После кровотечения – признаки печеночной недостаточности (желтуха, печеночный запах изо рта, асцит нарастает).

Диагностика – фиброэзофагогастроскопия, гематокрит, коагулограмма, функция печени (билирубин, щелочная фосфатаза, АЛТ, глюкоза, белковые фракции).

#### **1.3. Рак пищевода**

Клиника: дисфагия, истощение, срыгивание пищи с примесью крови или массивные фатальные геморрагии.

Диагностика – рентгеновские методы и эзофагоскопия.

#### **1.4. Синдром Маллори-Вейса**

Продольные разрывы слизистого иногда подслизистого слоя в нижней 1/3 пищевода и кардиального отдела желудка – при сильной продолжительной рвоте (морская, воздушная болезнь, беременность, алкогольное опьянение).

Клиника: кровавая рвота, затем мелена, часто находят хронический гастрит и грыжу пищеводного отверстия.

Диагностика – эзофагогастроскопия.

#### **1.5. Спонтанный разрыв пищевода, синдром Бурхаве (Boerhaave)**

Редкое заболевание. Часто после переедания, рвоты, кашля, эпилептического приступа, при родах возникает разрыв пищевода рядом с кардией, полный или частичный. Есть мнение, что это то же заболевание, что и синдром Маллори-Вейса.

Клиника: острая боль за грудиной и дисфагия, бледность, холодный липкий пот, потеря сознания. Затем – пневмо- и гидропневмоторакс, подкожная эмфизема, гнойный медиастинит.

Диагностика – рентгеновские методы.

### **2. Кровотечения при заболеваниях желудка и 12-перстной кишки**

#### **2.1. Язвенная болезнь**

В фазе обострения – из острой язвы и из хронической, обильное кровотечение при каллезных язвах малой кривизны желудка, при пенетрирующих язвах.

Клиника: неожиданно, часто вечером или ночью, если были боли – они прекращаются (симптом Бергманна), появляются признаки коллапса. Кровавая рвота, мелена, резкая слабость, бледность кожи и слизистых, страх смерти.

Диагностика: экстренная фиброгастродуоденоскопия, рентгеноскопия желудка и 12-перстной кишки, анемия, снижение гематокрита, лейкоцитоз, пальцевое исследование прямой кишки (мелена), определение ОЦК.

## **2.2. Острые (симптоматические) язвы желудка**

Встречаются при сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, травматическом шоке, уремии, ожоговой болезни, лейкозах. Лекарственные язвы (НПВП, кортикостероиды, цитостатики) даже после однократного приема. Язвенная болезнь, алкоголь – усиливают вероятность кровотечения.

Клиника: неожиданный коллапс, рвота кровью, мелена.

Диагностика – фиброгастроскопия, исследование крови.

## **2.3. Рецидивирующая пептическая язва после операций по поводу язвенной болезни**

Те же симптомы, что и до операции, сильная изжога, язвы в культе или соустье.

## **2.4. Эрозивный геморрагический гастрит и дуоденит**

Часто у злоупотребляющих алкоголем, больных лейкозами, почечной и сердечной недостаточностью, часто в пилороантральном отделе и луковице 12-перстной кишки, после физического напряжения, натуживания возникает кровотечение.

## **2.5. Доброкачественные опухоли желудка**

Клиника и диагностика те же.

## **2.6. Полипы желудка**

Условно доброкачественные, полипоз (аденоматоз) – склонен к раковой трансформации. Множественные полипы при синдроме Пейтц-Егерса и в тонком и в толстом кишечнике, на слизистой аппендикса, сопровождаются пигментацией кожи и слизистой зева. Массивные кровотечения редки.

## **2.7. Гигантский гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие)**

Разрастание до 4 см в высоту и до 1 см в ширину складок слизистой желудка, локализованно и диффузно, чаще у мужчин.

Клиника: тяжесть в эпигастрии, тошнота, гипопротейнемические отеки, боли при пролабировании и ущемлении складок в привратнике, у 1/3 – кровотечения.

Диагностика та же, дифференцировать с опухолью желудка.

## **2.8. Дивертикулы желудка и 12-перстной кишки**

Чаще у пожилых, истинные и ложные (не через все слои, а внутрь мышечного слоя), при повышении внутрижелудочного давления и нарушенной трофике слизистой. Пульсионные – на фоне врожденных дефектов, тракционные – после воспалительных процессов.

Клиника: бессимптомно или симптомы гастрита, опухоли, язвенной болезни, при дивертикулите – боли изнурительные в эпигастрии, за грудиной, плохо переносится твердая пища, повышение температуры тела. При изъязвлении – кровотечение.

Диагностика – рентгеновские методы в основном.

## **2.9. bezoary желудка**

Инородные образования (растительные – фитобезоары) – при приеме в пищу хурмы, овощей, висмута, попадании волос, до каменной плотности, возможны пролежни.  
Клиника: боли в эпигастрии, тошнота, рвота, отрыжка тухлым, похудание. При пролежнях – кровотечения, непроходимость, пальпируется плотная опухоль.

#### **2.10. Злокачественные опухоли желудка**

При злокачественных опухолях (рак, саркома) в далеко зашедших случаях при наличии клиники опухоли.

#### **2.11. Туберкулез желудка**

Чаще в пилорическом отделе.

Клиника: слабость, исхудание, боли, частый жидкий стул с кровью, рвота при стенозе привратника.

Диагностика – поиск микобактерий в кале, реакция Манту, снижение кислотности, язвенная форма, туморозная форма, диффузносклеротическая – соответственно и рентгеновская картина. ФГС с биопсией.

#### **2.12. Саркоидоз желудка**

На фоне типичных легочных изменений, диагностика гистологическая.

#### **2.13. Эозинофильная гранулема желудка**

Ретикулогистиоцитоз: ограниченная и инфильтративная форма, сочетание с аллергическими проявлениями, эозинофилия крови, гипопропротеинемия, анемия, Диагностика: ФГС с биопсией.

#### **2.14. Синдром Дъелафуа**

Внезапное кровотечение из поверхностных эрозий слизистой, на дне эрозии – аррозированный сосуд (врожденные пороки – аневризмы, гемангиомы), в кардиальном отделе.

#### **2.15. Дистопированная поджелудочная железа**

В стенке желудка панкреатическая ткань узлами – схваткообразные боли, тошнота, рвота, метеоризм, диагностика – рентгеновская и ФГС не всегда эффективны – сканирование с селенметионином, или изотопом фосфора.

### **3. Кровотечения из желудка, вызванные заболеваниями других органов и систем**

#### **3.1. Гастронома поджелудочной железы (синдром Золлингера-Эллисона)**

Злокачественная опухоль поджелудочной железы, продуцирует гастрин, упорные язвы желудка и 12-перстной кишки, боли постоянные в эпигастрии, эзофагиты, рвота, упорные поносы, стеаторея, похудание, язвы не заживают, у 1/3 – кровотечение.

Диагностика – базальная секреция желудочного сока до 25 ммоль/л (ночью – до 100 ммоль/л), в желудке при рентгеновском исследовании – ниши, слизь, гипертрофия складок и гипотония стенок, ФГС. При УЗИ поджелудочной железы, КТ-сканировании – опухоль.

#### **3.2. Гиперпаратиреоз (болезнь Реклингхаузена)**

Аденома паращитовидной железы – сочетание язвенных кровотечений с нефролитиазом и остеопорозом.

### **3.3. Множественный эндокринный аденомаоз I типа (синдром Вермера)**

Аутосомнодоминантное заболевание – доброкачественная опухоль аденогипофиза, поджелудочной железы с пептическими язвами тонкой кишки и кровотечениями, спонтанные гипогликемии.

### **3.4. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы**

Кровотечение возникает при ущемлении, инвагинация пищевода, пролабировании слизистой желудка. Часто при рефлюкс-эзофагите.

Клиника: изжога, срыгивание пищи, болезненное глотание, при натуживании или подъеме тяжести – интенсивная боль в эпигастрии, рвота с кровью, дисфагия, загрудинные коронароподобные боли.

Диагностика – рентгеновское исследование в положении Тренделенбурга, проба Вальсальвы, ФГС, эзофаготономография – запись давлений.

### **3.5. Синдром Гренблад-Страндберга**

Системное заболевание эластической ткани кожи, глаз – аутосомно-доминантное, чаще по женской линии.

Клиника: на коже шеи, слизистой рта, желудка – папулы желтоватые, ромбовидной или овальной формы, хориоретинит, артериальные гипертензии, перемежающаяся хромота. Кровотечения желудочно-кишечные могут быть смертельными.

Патанатомически – кальцификация сосудов, пролиферация эластических волокон, их замещение кальцием.

### **3.6. Синдром Черногубова-Элерса-Данло**

Наследственная мезенхимальная дисплазия, поражение коллагена. Клиника: сверхрастяжимость кожи, подвижность суставов (каучуковый человек), кожа и сосуды ранимы, кровотечения. Часто гематомы, грыжи, расслаивающие аневризмы, разрывы легких, кровотечения в кишечник.

## **4. Кровотечения при заболеваниях тонкого кишечника**

### **4.1. Злокачественные опухоли – рак, саркома, карциноид**

Чаще в начальном отделе тощей и терминальном отделе подвздошной кишки, в 1/3 – возникают кровотечения.

Диагностика – илеоскопия, селективная ангиография, рентгеновское исследование.

### **4.2. Дивертикулы**

Встречаются в любом отделе, часто множественные, диагностика трудна. Эндоскопия, радиоизотопное исследование, илеоскопия, селективная ангиография.

### **4.3. Дивертикул Меккеля**

Находится на подвздошной кишке. Страдают молодые мужчин.

Клиника: кровотечения незначительные (умеренная мелена или скрытая кровь в кале).

Иногда диагностика только при лапаротомии.

### **4.4. Острые язвы кишечника**

Первичные пептические, идиопатические и вторичные – симптоматические.

Диагностика трудна.

### **4.5. Туберкулез кишечника**

Вторичный при туберкулезе других органов.

Образуются бугорки, язвы, грануляции в аппендиксе, дистальном отделе подвздошной и слепой кишок. При перфорации возникает кровотечение.

#### **4.6. Болезнь Крона**

Терминальный илеит – сопровождается кровотечениями, перфорациями, свищами, стриктурами.

### **5. Кровотечения при заболеваниях толстого кишечника**

#### **5.1. Полипоз толстой кишки**

Полипы аденоматозные, кистозные, гиперпластические, фиброзные – в анальном канале. Встречаются во всех отделах. Диффузный полипоз – предрак.

Полипоз в сочетании с остеомами черепа, эпидермоидными кистами и опухолями кожи, нарушение строения зубов – синдром Гарднера (львиное лицо при локализации в придаточных пазухах).

Синдром Кронхейта-Канада – диффузный полипоз с протеинореей, потерей альбумина со слезью, облысением головы, выпадением лобковых и подмышечных волос, похуданием, меленой.

Диагностика – ректороманоскопия, пальцевое исследование ректально, фиброколоноскопия, рентгеновское исследование.

#### **5.2. Доброкачественные опухоли**

Ворсинчатые полипы, липомы, лейомиомы, фибромы.

Клиника: явления частичной кишечной непроходимости, тенезмы, боли, анемия.

#### **5.3. Рак толстой кишки**

Кровотечение из аррозированных сосудов, выделение крови перед актом дефекации.

Диагностика – пальцевое исследование, ректороманоскопия, ирригоскопия, колоноскопия, прицельная биопсия.

#### **5.4. Неспецифический язвенный колит**

Клиника: боли в левой подвздошной области, понос, выделение крови и гноя из прямой кишки. Лихорадка, артралгии, экземоподобное поражение кожи, признаки гепатита.

#### **5.5. Дивертикулы толстой кишки**

В пожилом возрасте. Чаще поражаются дивертикулами сигмовидная и нисходящая ободочная кишки. Процесс иногда распространяется на всю толстую кишку. Неосложненный дивертикулез протекает бессимптомно. Типичные осложнения – дивертикулит, пенетрация или перфорация с развитием перитонита, внутренние свищи, сужение просвета кишки. Причины кровотечения – травма слизистой оболочки дивертикула, изъязвление или возникновение колита.

Диагностика – при ирригоскопии обнаруживаются характерные выпячивания вдоль контура кишки. Фиброколоноскопия, селективная ангиография.

### **6. Гемобилия при заболеваниях печени и желчных путей**

Особая форма кишечного кровотечения, когда его источник обнаруживается в желчевыводящей системе. Причины – травма печени, воспалительные процессы, опухоли, камни и сосудистые расстройства, иногда – некоторые заболевания поджелудочной железы (воспаления, кисты, рак, добавочная железа). Выраженность кровотечения: от скудных выделений крови до массивных кровопотерь. Могут быть и ятрогенной природы.

Аневризма внутри- и внепеченочных кровеносных сосудов при прорыве в желчные пути может стать источником массивной геморрагии.

Клиника: характерны боль, желтуха и геморрагии на коже, у 3/4 отмечаются боли в верхнем квадранте живота с иррадиацией в лопатку. При крупной аневризме прощупывается пульсирующее образование, над которым прослушивается сосудистый шум.

Диагностика – очень трудна. Необходима дуоденоскопия, радионуклидное исследование, эхография и гепатоартериография.

## **7. Геморрагические диатезы**

Могут быть самостоятельным заболеванием. Также сопровождают лейкозы, гипопластическую анемию, гемофилию и другие болезни крови.

При гемофилии желудочные и кишечные кровотечения бывают спонтанными или обусловлены приемом ulcerогенных препаратов. Опасны не только профузные, но и диффузные капиллярные кровотечения. Стенка кишечника на большом протяжении пропитывается кровью, что вызывает развитие анемической комы. Подобные тяжелые желудочно-кишечные кровотечения возникают при болезни Виллебранда. Кишечные кровотечения могут возникнуть при редком синдроме Мортенсена – эссенциальной тромбоцитемии. При этом типичны тромбозы сосудов. При тромбозе селезеночной и воротной вен – гепатомегалия.

Диагностика – радионуклидное сканирование с мечеными эритроцитами, компьютерная томография и эндографическое сканирование. Болезнь Виллебранда устанавливается определением уровня антигена, связанного с фактором Виллебранда, либо по совокупности многих признаков (при неполном типировании).

При синдроме Мортенсена обнаруживают полиглобулию с резким увеличением содержания тромбоцитов. Миелограмма.

## **8. Кровотечения при заболеваниях сосудов**

### **8.1. Синдром мезентериальной сосудистой недостаточности**

Брюшная жаба – приступы ишемических болей в животе при возникновении недостаточности сосудистого русла. Очаги преходящей ишемии, в случае тромбоза – некрозы с кровоизлияниями в кишечную стенку.

Распространенный атеросклероз, реже – неспецифический аортоартериит. Стенозы могут возникать и в сосудах толстой кишки.

Объективный признак ишемической болезни кишечника – своеобразный систолический шум в надчревной области.

Гиперкоагуляция крови. Формируются хронические язвы кишечника или желудка.

Клиника: внезапные сильнейшие нелокализованные боли в животе, тошнота, рвота (иногда – с примесью крови), вздутие кишечника, одно- или двукратный жидкий кровянистый стул. Испуг, холодный пот. Кожа цианотична, черты лица заострены.

Диагностика – аортография и селективная артериография, ирригоскопия.

### **8.2. Болезнь Рандю-Ослера**

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, проявляется кровотечениями из множественных сосудистых расширений в слизистых оболочках. Желудочно-кишечные кровотечения редки. Характерны носовые кровотечения. Мелкие ангиоматозные высыпания на слизистых носа, рта, губ, языка и на коже лица. Иногда – гепатомегалия с множественными ангиомами.

Диагностика – эндоскопическое исследование.

### **8.3. Синдром Бина**

Кавернозный ангиоматоз. Характеризуется наличием кавернозных гемангиом на коже. Они синюшного цвета, мягкие на ощупь. Могут возникать и в желудочно-кишечном тракте, что приводит к кровотечениям. Тип наследования не установлен.

### **8.4. Синдром Казабаха-Мерритта**

Кровотечения в просвет кишечника. Сочетаются гигантские гемангиомы с выраженной тромбоцитопенией.

Клиника: ангиоматоз, геморрагический синдром. Гемангиомы располагаются на коже туловища и конечностей. Множественный ангиоматоз с локализацией в печени, легких, кишечнике, головном мозгу.

В период кровотечения определяется резко выраженная тромбоцитопения со значительными нарушениями ретракции кровяного сгустка, гипо- и афибриногенемией. Соответственно массивности кровотечения развивается железодефицитная анемия.

### **8.5. Болезнь Дего**

Диссеминированный ангиит, редко кожно-слизисто-кишечный синдром. На одном из этапов болезни – острейшие боли в животе, лихорадка, кровавая рвота, мелена.

Отличается неуклонным прогрессированием и смертью в среднем через 2 года от начала.

На коже заметны типичные фарфорово-белые элементы с западающим центром.

Гистологическое доказательство болезни – облитерирующий тромбангиит кожи и слизистых.

### **8.6. Геморрой**

Самый частый признак – кровотечение из прямой кишки. Величина кровопотери зависит от глубины разрывов слизистой или подслизистой оболочки, в последнем случае может выделяться и артериальная кровь. Кровопотеря может быть весьма значительной.

Кровотечения, но не столь обильные, вызывает и изъязвление геморроидальных узлов.

Длительные геморроидальные и обильные эпизодические кровотечения могут приводить к развитию анемии.

Диагностика – пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопия.

## **Дифференциальный диагноз при нарушениях функции кишечника**

### **Актуальность темы**

*Нарушения функции кишечника проявляется острой или хронической диареей. Под острой диареей понимается внезапно наступившее ненормальное учащение опорожнения кишечника с ускоренным прохождением кишечного содержимого через кишечник, что проявляется изменением характера кала от кашицеобразного до водянистого. Диарея острая может быть при инфекционных, эндокринных, опухолевых заболеваниях и др. Эти же изменения, наблюдающиеся длительное, более 1–2 месяцев, называются хронической диареей.*

**Цель занятия:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевания, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при заболеваниях, которые сопровождаются симптомом диареи, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие заболевания, повести дифференциальный диагноз заболеваний, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при диарее.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Необходимые практические умения для усвоения**

1. Осмотр, пальпация, перкуссия органов брюшной полости.
2. Участие в инструментальных методах исследования органов брюшной полости: а) фиброгастроскопия, ректороманоскопия; б) УЗИ-диагностики органов брюшной полости и забрюшинного пространства; в) биопсии (аспирационной, гастроскопической).
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография), сканограмм, томограмм (компьютерная томография) органов брюшной полости.
4. Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови, серологические реакции (РПГА, РНГА, РСК), иммунофлюоресцентный метод.
6. Интерпретация клинических анализов мочи, копрологического исследования, бакисследования.
7. Интерпретация функциональных исследований – желудочной секреции, дуоденального зондирования, исследование желчи.

### **Базисные знания**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования органов пищеварительной системы; семиотику заболеваний органов пищеварительной системы.

Инструментальные методы исследования (УЗИ-диагностики, биопсии, обзорная рентгенография, сканограмм, томограмм (компьютерная томография) органов брюшной полости);

лабораторные методы исследования (клинических, биохимических, иммунологических, серологических анализов крови; клинических анализов мочи, исследование желчи; копрологического исследования, бакисследование);

функциональных исследований – желудочной секреции, дуоденального зондирования.

Из курса фармакологии – основные группы препаратов применяемых при заболеваниях органов пищеварительной системы.

## **Блок информации для изучения темы**

Диарея острая может быть при инфекционных заболеваниях с выявленным возбудителем, с невыявленным возбудителем, вызываться глистами и простейшими, быть симптомом эндокринных заболеваний, опухолевых заболеваний, неизвестной этиологии и патогенеза. Эти же изменения, наблюдающиеся длительное, более 1–2 месяцев, называются хронической диареей. Это наблюдается при хронизации острой бактериальной, протозойной инфекциях, глистной инвазии, опухолях органов желудочно-кишечного тракта, хронических неспецифических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при токсических, лекарственных воздействиях, нарушении питания и авитаминозах, при непереносимости углеводов, может быть и функциональная диарея.

## **ОСТАЯ ДИАРЕЯ**

### **1. Диарея при инфекционных заболеваниях с известным возбудителем**

#### **1.1. Брюшной тиф, паратиф**

В анамнезе возможность водного, или фекально-орального заражения.

Клиника: 2 недели инкубационного периода, длительное повышение температуры тела (более 4–5 суток), без выявляемых симптомов. Затем возникает спутанность сознания, головная боль, относительная брадикардия, вздутие живота при пальпации, пальпируется уплотненная селезенка, выявляется бронхит. С первых суток болезни возможно появление на небных дужках красных, затем изъязвляющихся пятен, на 8-10 день суток на коже живота, спины, груди – розеолезные высыпания. Запор сменяется поносом.

На 3 неделе могут возникнуть осложнения: прободения кишок, кишечные кровотечения, геморрагический диатез, паротит, тромбофлебит, плеврит.

Диагностика: в крови лейкопения с увеличением лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, посев крови на желчь уже на 1 неделе позволяет высеять возбудителя. На 2–3 неделе возбудитель выявляется в посевах кала и мочи. На 2 неделе – положительная реакция Видаля (агглютинации).

#### **1.2. Сальмонеллез** диагностируется также по эпиданамнезу.

Контакт с животными, больными людьми, употребление инфицированной пищи, при недостаточной кулинарной обработке.

Клиника: инкубационный период – 12-24 часа, внезапно возникает понос, рвота, повышение до 38-39 град. температуры, кал в виде рисового отвара, или обильный, пенистый, с резким запахом, тенезмы отсутствуют, живот вздут, болезнен в эпигастрии, вокруг пупка, в илеоцекальной области, обезвоживание.

Диагностика: в крови небольшой лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг влево. В испражнениях выделяется возбудитель, реакция Видаля положительна как и при брюшном тифе.

**1.3. Дизентерия** – также важен эпиданамнез, нарушение санитарных норм.

Клиника: инкубационный период 2-3 суток, острое начало, тенезмы, кровянисто-слизистый понос, коллапс, апатия, оглушенность, температура до 38-39 град., частота стула до 20–40 в сутки, пальпируется болезненная спазмированная сигмовидная кишка.

Диагностика: в копрограмме лейкоциты, слизь, эритроциты; берется соскоб из прямой кишки с немедленным посевом на пластинку с питательной средой, при ректороманоскопии – стекловидноотечная слизистая, кровянистое окрашивание, дифтероидные пленки, в крови лейкоцитоз со сдвигом влево, иногда лейкопения, нейтропения.

#### **1.4. Холера**

Важен эпиданамнез.

Клиника: инкубационный период 2–3 суток, острое начало с сильного поноса и рвоты, испражнения в виде рисового отвара, обильные, частота стула свыше 20 раз в сутки, резкий эксикоз, повышение остаточного азота, ацидоз, гипохлоремия, осиплый голос, снижение температуры до 35–34 град., судороги и боли в икроножных мышцах, головная боль.

Диагностика: в крови повышение эритроцитов, увеличение гемоглобина (сгущение крови), надо повторно исследовать свежий кал микроскопически и бактериологически.

#### **1.5. Эшерихиоз**

Заражение фекально-оральное.

Клиника: инкубационный период 4–5 суток, кишечная форма в виде энтерита; при легких формах стул 3–5 раз в сутки, кал желтого цвета, жидкий, со слизью, субфебрильная температура. При средне- и тяжелых формах – рвота, лихорадка, жидкий стул до 20 раз в сутки, пенистый, водянистый, со слизью, живот вздут (напоминает у взрослых острую дизентерию).

Диагностика при бакисследовании испражнений, выявление патогенных штаммов кишечной палочки.

#### **1.6. Стафилококковый энтероколит**

Источник человек с гнойным поражением (кожи, кишечника, глотки), путь передачи воздушный, воздушно-капельный, воздушно-пылевой, с пищей, предметами ухода.

Клиника: инкубационный период несколько дней, начало – молниеносное, частый стул, водянистым содержимым кишечника, снижение АД, коллапс, нормальная температура тела (болеют чаще пожилые).

В кале при бакисследовании – золотистый стафилококк, нарастает титр антистрептолизина и агглютининов в парных сыворотках, взятых с интервалом в 7–10 суток, внутрикожная проба с стафилококковым антигеном положительная (через 24 часа инфильтрат более 15 мм).

#### **1.7. Ботулизм**

Заражение ботулотоксином при употреблении мясных и рыбных консервов чаще, из консервированных грибов.

Клиника: инкубационный период от нескольких часов до 2–5 суток, затем появляется тошнота, рвота, понос до 10 раз в сутки, без обезвоживания. Через 1–2 суток неврологическая симптоматика – «сетка, туман» перед глазами, диплопия, птоз век, нистагм, паралич мягкого неба, осиплость голоса, афония, температура тела не повышается.

#### **1.8. Иерсиниоз**

Клиника: схваткообразные боли в животе, жидкий со зловонным запахом кал, слизь, кровь, стул до 10 раз в сутки, через 2 недели – инфекционно-аллергический полиартрит.

### **1.9. Псевдотуберкулез** (скарлатиноподобная лихорадка)

Источник - грызуны, оральный путь поступления. Сезонность (март-май).

Клиника: инкубационный период 8–10 суток, начало острое с ознобов, потов, повышения температуры тела, болей в животе и суставах, гиперемия шеи, лица (симптом капюшона), глотки, инъекция склер, гиперемия ладоней и стоп (симптом перчаток и носков), бледный носогубный треугольник, белый дермографизм. Со 2–5 суток сыпь скарлатиноподобная на 2–7 суток, тошнота и рвота, иногда поносы, терминальный илеит с симптоматикой острого аппендицита, артралгии, острый полиартрит, гепатит. Диагностика: в крови – умеренный и высокий лейкоцитоз, лимфопения, эозинофилия, СОЭ до 40–50 мм/час, РНГА положительна со 2–3 суток. Посевы крови, кала, смывов из зева по методике Патерсона и Кука (длительное выдерживание на холоде), заражение лабораторных животных.

### **1.10. Листерия**

Путь заражения алиментарный.

Клиника: инкубационный период 2–4 недели, ангинозно-септическая, глазо-железистая и нервная формы чаще, но и гастроэнтеритическая тоже.

Диагностика: кровь, смывы из зева, спинномозговая жидкость исследуется бактериологически. Серологически – реакция агглютинации, и связывания комплемента с листериозным антигеном, внутрикожная проба.

### **1.11. Кампилобактериоз** (вibriоз)

Алиментарный путь заражения, производственная вредность (уход за овцами и пр.)

Клиника: инкубационный период 1–2 суток, у взрослых спорадически, у детей на 1 году жизни. Лихорадка, интоксикация, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, кал обильный, жидкий, пенистый со слизью, кровью.

Ретроспективная диагностика – РСК, РПГА, выделение возбудителя из спинномозговой жидкости, испражнений, крови.

### **1.12. Отравление токсинами клостридий (*C. perfringens*)**

Заражение при употреблении мясных, рыбных продуктов домашнего приготовления.

Клиника: боли в области пупка, понос до 20 раз в сутки, водянистые, пенистые, похожие на рисовый отвар испражнения, рвота, обезвоживание с судорожным синдромом, может быть кровавый понос из-за некротического энтерита.

### **1.13. Легионеллез**

Аэрогенный путь заражения, в июле-сентябре.

Клиника: начало остро с повышения температуры, потрясающего озноба, мышечных болей, разбитости, сухого кашля, болей в груди, одышки (пневмонии, плевриты). Геморрагический синдром, брадикардия сменяется тахикардией, гипотензия, глухость тонов сердца, боли в животе, рвота, жидкий стул. ОПН, уремическая кома.

Диагностика: в крови нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, лимфо- и тромбоцитопения, повышение СОЭ, в моче белок, эритроциты, лейкоциты, цилиндры. Бакиследование иммунофлюоресцентным методом (5 серогрупп легионелл) мокроты, бронхиальных смывов, биоптатов легких, плевральной жидкости. Серологически реакция микроагглютинации и непрямой иммунофлюоресценции.

### **1.14. Сибирская язва**

Кожная, кишечная, легочная формы.

Клиника: инкубационный период 2–3 суток; при кожной форме - красное пятно на коже (ворота инфекции), папула, везикула, пустула, язва – в течение нескольких часов динамика. Зуд и жжение в этой зоне, вокруг язвы и струпа – отек и гиперемия, вторичные пустулы. При кишечной форме – интоксикация, лихорадка, боли в эпигастрии, понос и рвота, примесь крови к испражнениям, вздутие, болезненность живота, симптомы раздражения брюшины.

Диагностика: бакисследование пустул, везикул, испражнений с соблюдением правил работы с особо опасными инфекциями.

### **1.15. Менингококковая инфекция**

Воздушно-капельный путь передачи, пик в феврале-апреле.

Клиника: инкубационный период 4–6 суток, симптомы острого назофарингита, гнойного менингита, менингококцемии, иногда поносы, чаще у детей. Озноб, лихорадка, нестерпимая головная боль, двигательное возбуждение к концу 1 суток – менингеальные знаки, на 2–5 сутки герпетическая или петехиальная сыпь.

Диагностика: спинномозговая пункция – высокий нейтрофильный цитоз, много белка, уменьшение сахара и хлоридов, бакисследование мазка – окраска фуксином, метиленовым синим сразу после взятия и до лечения антибиотиками.

### **1.16. Ротавирусная инфекция**

Фекально-оральный путь передачи. Чаще болеют дети, зимой, эпидемически, сочетаясь с другими респираторными заболеваниями,

Клиника: инкубационный период 1–2 суток, начало острое- обильный жидкий стул, испражнения водянистые с резким запахом без примесей, урчание в животе громкое, позывы к дефекации императивные, боли в подложечной области рвота, общая интоксикация, субфебрилитет. Осложнения: обезвоживание, иногда острая почечная недостаточность и гемодинамические расстройства. При пальпации грубое урчание в правой подвздошной области, болезненность.

Диагностика: анализ кала на ротавирусную инфекцию иммунофлюоресцентным методом, лейкоцитоз сменяется лейкопенией, СОЭ не изменена.

### **1.17. Энтеровирусные инфекции**

Этиология: вирусы Коксаки и ЕСНО.

Воздушно-капельный путь передачи, источник – человек, от вирусносителей – фекально-оральный путь.

Клиника: инкубация 3–4 суток, миалгии, герпетическая ангина, перикардит, кореподобная экзантема, острый катар верхних дыхательных путей, менингит, миелит, энцефалит, энтероколит (иногда диарея – основной синдром), острый мезаденит.

### **1.18. Грипп, аденовирусные заболевания**

Диагностика: иммунофлюоресцентное исследование мазков из носоглотки, в крови лейкопения, нейтропения, эозинопения, моноцитоз.

### **1.19. Вирусные гепатиты**

Клиника: при диспептических вариантах преджелтушного периода гепатитов А и В - учащение стула до 5 раз в сутки, плохой аппетит, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и области печени; гриппоподобное течение преджелтушного периода.

### **1.20. Опоясывающий лишай**

Клиника: лихорадка, интоксикация, везикулы по ходу нервных стволов, жгучие боли перед высыпаниями на коже, нестерпимые – после высыпания, расстройство стула.

Диагностика: идентификация вируса иммунофлюоресцентным методом.

### **1.21. Полиомиелит**

Фекально-оральный путь передачи, чаще болеют дети до 10 лет.

Клиника: инкубация – 5–12 суток; начало острое -симптомы ОРЗ, серозный менингит (непаралитическая форма) или паралитический полиомиелит. Первые 3 суток – повышение температуры, насморк, фарингит, расстройство стула, затем после нормализации температуры – головная боль, рвота, сонливость, боли в спине, конечностях, клонические и тонические судороги, потливость, температура до 39–40 град., нерезко выраженные менингеальные симптомы,

через 5 суток – параличи, проксимальные группы мышц чаще.

Диагностика: вирус выделяется на культурах тканей, РСК, реакция преципитации с антигеном – позднее подтверждение.

### **1.22. Лихорадка Марбург**

Природные очаги в Судане, Заире, Кении, ЮАР, вирусная болезнь.

Воздушнокапельный и контактный путь, опасно попадание крови больного на кожу.

Клиника: инкубация 2–16 суток; затем высокая температура, озноб, интоксикационные симптомы. Через 3–4 суток появляются боли в животе, жидкий водянистый стул, с примесью крови, желудочно-кишечные кровотечения; понос продолжается около недели, рвота длится до 5 суток; нарастает обезвоживание, геморрагический синдром – в коже, конъюнктивах, слизистой полости рта – кровоизлияния, носовые, маточные и др. кровотечения. У половины больных кровотечениям предшествует кореподобная везикулярная сыпь. В конце 1 недели – дегидратация, судороги, потеря сознания.

Диагностика: вирус, противовирусные антитела определяются иммунофлюоресцентным методом, в крови лейкопения, тромбоцитопения, анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная зернистость нейтрофилов.

### **1.23. Лихорадка Ласса**

Зооноз (крысы) из Африки.

Клиника: инкубация 3–17 суток; заболевание не лечится антибиотиками, длится 2–3 недели. Начало постепенное, лихорадка, интоксикация, головные боли, через 5 суток температура тела 40 град. На 3 сутки характерные некротически-язвенные желтовато-серого цвета, с зоной яркой гиперемии и дифтеритическими налетами, изменения дужек миндалин, мягкого неба. На 5 сутки – боли в эпигастрии, тошнота, рвота, обильные испражнения водянистые, обезвоживание, поражение почек (до острой почечной недостаточности), миокарда (миокардит), легких (пневмонии, отек легких), выраженный геморрагический синдром.

Диагностика: в крови лейкопения со сдвигом влево, тромбоцитопения, уменьшение протромбина, повышение активности аминотрансфераз, вирус выделяется из крови, испражнений иммунофлюоресцентным методом. Высокий уровень IgM.

### **1.24. Ящур**

Вирусная болезнь, путь передачи алиментарный.

Клиника: инкубации 3–8 суток, острое начало с озноба, лихорадки до 40 град., интоксикации, боли в мышцах, афтозные поражения слизистой рта и кожи кистей. Затем жжение во рту, слюнотечение, затруднено глотание, острый гастроэнтерит; покраснение глаз; болезненность при мочеиспускании; кожа в межпальцевых складках и около ногтей с пузырьками и язвами. В ротовой полости- мелкие пузырьки с желтым содержимым, мутным, отек и гиперемия слизистой, язвочки.

Диагностика: заражение мышьями, морских свинок для диагностики, серологически (РСК,РНГА) – нарастание антител к вирусу ящура.

### **1.25. Гистоплазмоз** (микоз)

Заражение ингаляционно, в местах обитания гриба, в России – спорадические случаи.

Клиника: диарея, параллельно - спленомегалия, гепатомегалия, генерализованная лимфаденопатия, лихорадка с потами и похуданием.

Серологически – РСК с гистоплазмином.

**2. Диарея с неизвестным возбудителем** – при энтероколите без патогенной кишечной флоры.

Клинически – симптомы дизентерии.

## **3. Диарея вызванная глистами и простейшими**

### **3.1. Амебиоз**

Алиментарный и контактный путь передачи.

Клиника: инкубация 3–6 недель, острое начало, боли в животе, тенезмы, пальпаторная болезненность в области слепой и восходящей кишок, субфебрилитет. Кал – жидкий, стекловидная слизь и кровь, иногда по типу «малинового желе».

Диагностика: возбудитель в окрашенных и неокрашенных мазках свежих испражнений, ректороманоскопия – отдельные язвы с подрывными краями.

### **3.2. Балантидиоз** ( протозойная болезнь)

Язвенное поражение толстой кишки, летальность 12 процентов без диагноза и лечения.

Алиментарный путь заражения, чаще у свинок.

Клиника: энтероколит – боли, понос, тенезмы, интоксикационные симптомы (снижение аппетита, головная боль, слабость), лихорадка, ознобы, в испражнениях слизь и кровь, гепатомегалия, в тяжелых случаях стул до 20 раз в сутки, кал с гнилостным запахом, признаки истощения.

Диагностика: при ректороманоскопии – язвы неправильных очертаний, утолщенными и неровными краями, дно их неровное с кровянисто-гнойным налетом, в крови анемия, эозинофилия, снижение белка, альбуминов, ускорение СОЭ.

### **3.3. Лямблиоз**

Клиника: инкубация 10–15 суток, жидкий, водянистый кал у трети больных, боли в эпигастрии, тошнота, рвота, урчание в животе, снижение аппетита, понос несколько дней, самочувствие хорошее, затем симптомы исчезают.

Диагностика: лямблии в дуоденальном содержимом, и свежих испражнениях.

### **3.4. Трихинеллез**

Клиника: понос, боли в животе, рвота, лихорадка, через 7 дней – отечность век, мышечные боли, болезненность мышц при пальпации.

Диагностика: анализ биоптатов мышц (не ранее чем через месяц), серологические методы, в крови эозинофилия от 20 до 80 процентов. Анализ свинины.

### **3.5. Аскаридоз**

Клиника: астения, нарушение сна, субфебрилитет, снижение аппетита, тошнота, при миграции личинок – одышка, боль в груди, кровохарканье, кашель. Отеки лица, зуд, крапивница. У детей боли в животе, поносы, анемия, летучие эозинофильные инфильтраты в легких.

Диагностика: эозинофилия крови, яйца аскарид в кале.

### **3.6. Шистозоматоз** (бильгарциоз)

Встречается в тропиках, субтропиках, паразитирует в венах толстой кишки, мочевого пузыря, печени, селезенки. Заражение при купании через кожу – церкарии (хвостатые личинки) в кровь, моллюски – промежуточный хозяин.

Клиника: инкубация 4–6 недель, энтероколит – при японском варианте шистозоматоза и при кишечной форме. Кроме расстройства стула, ознобы, лихорадка, боли в суставах, уртикарная сыпь, интоксикация, поражение печени, селезенки, легких.

**Диагностика:** многократные исследования кала на яйца глистов, лапароскопия с исследованием печени и селезенки (узелки бело-желтого цвета), при цистоскопии «песчаные пятна» слизистой, деформация устья мочеточников. В крови эозинофилия.

#### **4. Диарея при эндокринных заболеваниях**

##### **4.1. Недостаточность коры надпочечников**

Клиника: пигментация кожи и слизистых (бурая окраска складок кожи, сосков, слизистой), гипотония, слабость, адинамия.

Диагностика: низкий уровень 17-ОКС крови, уменьшение 17-ОКС и 17-кетостероидов с мочой, гиперкалиемия, гипогликемия.

##### **4.2. Недостаточность паращитовидных желез**

Клиника: титанический симптомокомплекс, повышение чувствительности к шуму, вегетативные дисфункции, epileptiformные припадки.

Диагностика: снижение общего кальция крови ниже 2,25 ммоль/л, повышение фосфора.

##### **4.3. Тиреотоксикоз**

Клиника: чувство жара, потливость, тахикардия до 150 в 1 мин, повышение пульсового давления за счет систолического, похудание, экзофтальм, увеличение щитовидной железы диффузное, тремор, расширение глазных щелей, учащенный жидкий и кашицеобразный стул.

#### **5. Диарея связанная с опухолевым процессом**

##### **5.1. Карциноид тонкой кишки**

Клиника: поносы рано, водянистые испражнения, многократные приливы с пурпурной окраской лица, шеи, груди, до 2–3 мин, приступы удушья.

Диагностика: повышенное выделение с мочой

5-гидроксииндолуксусной кислоты (распад 5-гидрокситриптамина).

##### **5.2. Глюкагонома**

Клиника: мигрирующая эритема кожи, анемия, сахарный диабет, диарея, похудание, глоссит, ломкость ногтей.

Диагностика: УЗИ поджелудочной железы.

**5.3. Синдром Золлингера-Эллисона** – гастринпродуцирующая опухоль поджелудочной железы, стенки 12-перстной кишки и пр.,

Клиника: изжога, поносы, желудочно-кишечные кровотечения, множественные язвы желудка и 12-перстной кишки.

Диагностика: повышена секреция желудочного сока, уровень гастрина в крови натошак, проводят сканирование поджелудочной железы с меченым изотопом метионином, УЗИ.

#### **6. Диарея неизвестной этиологии и патогенеза, неспецифический язвенный колит**

### **6.1. Диарейный синдром при неспецифическом язвенном колите**

Клиника: частый жидкий стул с кровью и гноем, схваткообразные боли в животе, в области сигмовидной и прямой кишок.

### **Дифференциальный диагноз при гепатомегалии и гепатолиенальном синдроме**

#### **Актуальность темы**

*Гепатомегалия – истинное увеличение размеров печени. Пальпирующаяся печень при пороках ее положения, по сути дела, не является увеличением печени, а лишь симулирует этот симптом.*

**Цель занятия:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при заболеваниях, которые сопровождаются гепатомегалией, наметить программу ранней реабилитации.

#### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие гепатомегалии, гепатоспленомегалии, провести дифференциальный диагноз заболеваний, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при гепатомегалии, гепатоспленомегалии.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

#### **Необходимые практические умения для усвоения**

1. Осмотр, пальпация, перкуссия органов брюшной полости.
2. Участие в инструментальных методах исследования органов брюшной полости: а) лапароскопии, лапароцентез; б) УЗИ-диагностики органов брюшной полости и забрюшинного пространства; в) биопсии (аспирационной, гастроскопической, печени под контролем УЗИ).
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография), интерпретация данных рентгеноконтрастного исследования пищеварительного тракта (с бариевой смесью, двойное контрастирование, рентгенологические исследования сосудов, протоков), сканограмм, томограмм (компьютерная томография) органов брюшной полости.
4. Участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ (для исключения острой сердечной патологии).
5. Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови.
6. Интерпретация клинических анализов мочи, копрологического исследования.

7. Интерпретация функциональных исследований – желудочной секреции, дуоденального зондирования, исследование желчи.

### **Базисные знания**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования органов пищеварительной системы; семиотику заболеваний органов пищеварительной системы.

Инструментальные методы исследования (лапароскопии, лапароцентез, УЗИ-диагностики, биопсии, обзорная рентгенография, интерпретация данных рентгеноконтрастного исследования пищеварительного тракта(с бариевой смесью, двойное контрастирование, рентгенологические исследования сосудов, протоков ), сканограмм, томограмм (компьютерная томография)органов брюшной полости);

лабораторные методы исследования (клинических, биохимических, иммунологических анализов крови; клинических анализов мочи, исследование желчи; копрологического исследования);

функциональных исследований – желудочной секреции, дуоденального зондирования.

Из курса фармакологии – основные группы препаратов применяемых при заболеваниях органов пищеварительной системы.

### **Блок информации**

Этиологическая классификация гепатомегалий:

1. нарушение кровообращения: активная гиперемия, инфаркт, лимфостаз, застой желчи
2. Нарушения обмена веществ: жировой гепатоз, амилоидоз, гемосидероз, гликогеноз, липоидозы (Гоше. Ниманна-Пика, Хенда-Шюлера-Крисчена), ксантоматоз
3. Заболевания паренхимы печени: острые и хронические гепатиты, цирроз печени, специфические заболевания печени (туберкулез, сифилис, амебиаз)
4. Инфильтративные процессы в печени : злокачественные опухоли (карцинома, саркома), доброкачественные опухоли (гемангиома, киста. Аденома), лейкоз (ХМЛ, ХЛЛ, болезнь Вальденстрема), ЛГР, ретикулез
5. Гематологические заболевания: пернициозная анемия. гемолитическая желтуха (анемия), полицитемия
6. Местные поражения печени : опухоли, абсцессы, эхинококк, гумма

Наиболее яркие клинические проявления болезней печени – гепатомегалия, желтуха, портальная гипертензия, печеночная кома.

### **Если ведущий признак – гепатомегалия.**

В некоторых случаях она оказывается единственным симптомом, в большинстве же случаев она встречается в сочетании с признаками поражения других органов и систем. Диагностическая работа по выяснению причин гепатомегалии начинается с расспроса больного о его контакте с больными вирусным гепатитом, о пребывании в областях особенно широкого распространения некоторых болезней желчных путей и печени. Важно выяснить возможную связь гепатомегалии с пищевыми и профессиональными интоксикациями, с приемом некоторых лекарственных средств, с вредными привычками, перенесенными болезнями, травмами, операциями, переливаниями крови. Необходимо установить болезни родственников, так как гепатомегалия может быть признаком наследственных болезней. После беседы и физического исследования больного составляют план дальнейшего диагностического поиска. Для выяснения причины болезни в одних случаях достаточно определить анатомическую структуру и функциональное состояние самой печени, в других – дополнительно исследовать анатомическое строение и функциональное состояние других органов и систем или изучить особенности обмена некоторых веществ в организме больного. Морфологическое состояние самой печени

оценивают посредством сцинтиграфии и эхографии. Если этих методов недостаточно, применяют лапароскопию. Широко распространенная игловая (слепая) биопсия печени менее информативна и более опасна. Функциональное состояние печени (выделительную функцию) вполне адекватно определяют по выделению радиоактивного бенгальского розового. Состояние гепатоцита и его мембраны оценивают по активности трансаминаз, лактатдегидрагеназы, гаммаглутаматтранспептидазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы и других энзимов, выраженность воспалительного синдрома – по содержанию белков, белковых фракций в крови и реакций неспецифической лабильности коллоидов.

#### **Болезни, протекающие с гепатомегалией.**

Вследствие увеличения давления в правом предсердии или при первичной слабости правого желудочка, при сердечной недостаточности (стенозе левого венозного отверстия, пороках аорты, гипертонии, кардиосклерозе, недостаточности или закупорке коронарных сосудов сердца) развивается застой в печени, который приводит к гепатомегалии.

#### **Гепатолиенальный синдром.**

К этой группе болезней относятся различные формы гепатитов и циррозов печени, холангиты, а также болезни, собранные под общим названием синдром Банти. Для всех этих заболеваний характерны положительные результаты белковых и функциональных проб печени. В части случаев отмечается синдром гиперспленизма. Обычно появляется желтуха, повышение давления в портальной вене.

#### **Дифференциальный диагноз при желтухах**

##### **Актуальность темы**

*Желтухой называется синдром, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина. В клинике он диагностируется по окрашиванию покровов тела в различные оттенки желтого цвета. Желтуха может быть самым ранним, а иногда и единственным видимым признаком многих внутренних болезней.*

**Цель занятия:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при желтухах, наметить программу ранней реабилитации.

##### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие гепатомегалии, гепатоспленомегалии, повести дифференциальный диагноз заболеваний, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при желтухах.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.

7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### Необходимые практические умения для усвоения

1. Осмотр, пальпация, перкуссия органов брюшной полости.
2. Участие в инструментальных методах исследования органов брюшной полости: а) лапароскопии, лапароцентез; б) УЗИ-диагностики органов брюшной полости и забрюшинного пространства; в) биопсии (аспирационной, гастроскопической, печени под контролем УЗИ).
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография), интерпретация данных рентгеноконтрастного исследования пищеварительного тракта (с бариевой смесью, двойное контрастирование, рентгенологические исследования сосудов, протоков), сканограмм, томограмм (компьютерная томография) органов брюшной полости.
4. Участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ (для исключения острой сердечной патологии)
5. Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови.
6. Интерпретация клинических анализов мочи, копрологического исследования.
7. Интерпретация функциональных исследований – желудочной секреции, дуоденального зондирования, исследование желчи.

### Блок информации

**Желтухой** называют окрашивание кожи и слизистых оболочек, склер в желтоватый цвет вследствие накопления в тканях избыточного вещества билирубина. Желтуха является клиническим синдромом, характерным для ряда заболеваний внутренних органов.

Выделяют 3 вида желтух: *гемолитическая* (надпеченочная), *паренхиматозная* (печеночная) и *обтурационная* (подпеченочная, механическая).

Таблица 1. Основные критерии дифференциального диагноза желтух

 Признаки	Надпеченочная (гемолитическая) желтуха	Печеночная (паренхиматозная) желтуха	Подпеченочная (механическая) желтуха
<i>Причины</i>	Повышенный гемолиз	Печеночная недостаточность	Обтурация общего желчного протока
<i>Анамнез</i>	Предшествующие обострения, семейный характер	Контакт с больными вирусным гепатитом, инъекции, гемотрансфузии, прием гепатотоксических средств, алкоголизм	Могут быть предшествующие обострения
<i>Тип развития</i>	Быстрый, с анемией, иногда лихорадка и озноб	После периода тошноты и потери аппетита. Постепенное начало	Быстрое прогрессирование после приступа болей при обтурации камнями. Постепенное развитие при новообразовании

<i>Зуд кожи</i>	Отсутствует	Нет или небольшой	Есть
<i>Цвет кожи</i>	Лимонно-желтый, светлый	Желтый	Зелено-желтый, темный
<i>Увеличение печени</i>	Нет или небольшое	Равномерное, слегка или значительно выраженное. Иногда не увеличена	Нехарактерно
<i>Увеличение селезенки</i>	Обычно есть	Иногда есть	Нет
<i>Желчный пузырь</i>	Не пальпируется	Не пальпируется	Может пальпироваться
<i>Уробилиногенурия</i>	Есть	Обычно есть	Обычно нет
<i>Билирубинурия</i>	Нет	Переменяющаяся	Обычно есть
<i>Кал</i>	Темный	Светлый	Светлый
<i>Гипербилирубинемия</i>	Есть, реакция непрямая	Есть, реакция двуфазная	Есть, реакция прямая
<i>Функциональные пробы печени</i>	Не изменены	Сильно изменены	Слегка изменены
<i>Щелочная фосфатаза сыворотки</i>	В норме	Может быть слегка повышена	Заметно повышена
<i>Тесты гемолиза</i>	Положительные	Отрицательные	Отрицательные

**Обтурационная желтуха** развивается в результате частичной или полной непроходимости желчевыводящих путей с нарушением пассажа желчи в кишечник. Чаще она обусловлена холедохолитиазом, стриктурой большого дуоденального сосочка, опухолью головки поджелудочной железы и желчевыводящих путей.

В течение механической желтухи выделяют 3 стадии:

- 1) *холестатическая* – при закупорке желчных протоков нарушается отток желчи;
- 2) *цитолитическая* – застой желчи вызывает гепатоцитоз;
- 3) *смешанная* – присоединяются явления холангита и глубокие стриктурно-функциональные изменения в печени.

**Клиническая картина** в начальной стадии обтурационной желтухи зависит прежде всего от той причины, которая ее вызвала. При закупорке желчного протока камнем желтуха появляется непосредственно после болевого приступа, при раке головки поджелудочной железы обычно имеется различной длительности преджелтушный период, во время которого нередко опоясывающие боли в верхней половине живота, диспепсические расстройства. Желтуха появляется вне связи с болевым приступом и, появившись, она носит быстро прогрессирующий характер. Наряду с этим обнаруживаются признаки панкреатической недостаточности, проявляющиеся расстройством пищеварения, появлением поносов с большим количеством непереваренного жира. При желтухе, обусловленной раком головки поджелудочной железы и дистального отдела желчного протока, наряду с умеренным увеличением размеров печени увеличивается и желчный пузырь (симптом Хурвуазье).

Для желтухи при раке фатерова соска характерны волнообразное течение, кишечное кровотечение при распаде опухоли и восходящий холангит. При желтухе, возникшей на

почве рубцовой стриктуры желчного протока после ранее перенесенной холецистэктомии, при расспросе можно установить наличие длительно существовавшего наружного желчного свища. После самостоятельного закрытия такого свища обычно появляются ознобы с повышением температуры тела до высоких цифр с последующей желтухой, которая носит или перемежающийся характер – при неполной закупорке, или прогрессирующий – если возникла полная непроходимость желчных путей.

В поздних стадиях обтурационной желтухи нередко установить ее причину очень трудно.

**Дифференциальный диагноз обтурационной желтухи** проводится со многими заболеваниями, при которых может быть синдром желтухи, и прежде всего с гепатитом и гемолитической желтухой. Иными словами, необходимо сначала установить, какая желтуха: надпеченочная (гемолитическая), печеночная (гепатит) или подпеченочная (обтурационная – при закупорке желчных путей).

При **гемолитической желтухе** кожный покров приобретает лимонно–желтую окраску, желтуха выражена умеренно, кожного зуда нет. Печень нормальных размеров или несколько увеличена. Селезенка умеренно увеличена. Моча имеет темный цвет за счет повышенной концентрации уробилиногена и стеркобилиногена. Реакция мочи на билирубин отрицательная. Кал интенсивно темно–бурого цвета, концентрация стеркобилина в нем резко повышена.

В анализе крови повышение уровня непрямого билирубина, концентрация прямого билирубина не повышена. Анемия, как правило, умеренно выражена, имеется ретикулоцитоз. СОЭ несколько увеличена. Печеночные пробы, холестерин крови в пределах нормы. Уровень сывороточного железа крови повышен.

При **паренхиматозной желтухе** кожный покров шафраново–желтого цвета с рубиновым оттенком. Кожный зуд выражен незначительно. Через 3–4 недели от начала желтухи кожа приобретает желтовато–зеленоватый оттенок вследствие накопления в тканях биливердина. Печень увеличена и уплотнена, болезненна (при вирусном гепатите), может быть и уменьшена, безболезненна при пальпации (при циррозе печени). Доступная пальпации увеличенная селезенка почти наверняка позволяет исключить механический характер желтухи. Нередко при паренхиматозной желтухе, обусловленной циррозом печени, появляются симптомы портальной гипертензии.

В анализах крови определяют увеличение СОЭ, повышение уровня прямого и непрямого билирубина, холестерин не повышен. Уровень железа сыворотки крови в норме или несколько повышен. Уровень трансаминаз крови повышен, особенно значительно при паренхиматозной желтухе, обусловленной вирусным гепатитом.

В моче концентрация уробилина и уробилиногена резко повышена. Билирубинурия имеет перемежающийся характер. Функциональные пробы печени имеют важное дифференциальное значение только на ранних стадиях развития желтухи.

При **механической желтухе** кожный покров приобретает желтовато–зеленую окраску, а при обтурирующих желчевыводящие пути опухолях – характерный землистый оттенок. При очень длительной механической желтухе кожный покров приобретает черновато–бронзовую окраску.

Испражнения имеют светлую окраску, а при полной непроходимости желчных путей ахолические. Моча приобретает темную окраску (цвета пива).

В анализе крови отмечаются увеличение СОЭ, лейкоцитоз (при остром холецистите в сочетании с холезохолитиазом). Концентрация прямого и непрямого билирубина в крови резко повышена. При холедохолитиазе, особенно при так называемых вентильных камнях, билирубинемия носит ремиттирующий характер, билирубинурия и уробилинурия имеют перемежающийся характер. Уровень холестерина в крови повышен, концентрация сывороточного железа в норме или даже несколько снижена. Трансаминазы крови умеренно увеличены.

Кроме вышеперечисленных клинических и лабораторных методов диагностики желтух, важная роль в постановке правильного диагноза принадлежит рентгенологическим, радиологическим, ультразвуковым методам исследования.

**Лечение** оперативное и направлено на устранение препятствия для нормального оттока желчи.

## **Дифференциальный диагноз при заболеваниях желчных путей и поджелудочной железы.**

Значимость заболеваний желчных путей и поджелудочной железы определяется их широкой распространенностью, в том числе среди лиц молодого, трудоспособного возраста, что объясняет их большую социальную значимость. Установление верного диагноза способствует адекватной и своевременной терапии и тем самым улучшению прогноза. Кроме того, полноценное лечение желчнокаменной болезни при помощи современных хирургических методов является профилактикой панкреатита, как острого, так и хронического. Все выше изложенное указывает на важность осуществления квалифицированной дифференциальной диагностики при заболеваниях желчных путей и поджелудочной железы и умения назначать индивидуальную терапию при данной патологии.

**Цели занятия:** на основе знаний патогенеза диареи уметь осуществлять дифференциальный диагноз заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы, а также назначать дифференцированную терапию при выявленной патологии. Знать: - клиническую картину основных заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы; - квалифицированно составлять план лабораторно-инструментального обследования больного с патологией желчного пузыря и/или поджелудочной железы с целью уточнения нозологической природы заболевания; - механизм действия различных групп лекарственных препаратов и уметь подбирать индивидуальную схему лечения при заболеваниях желчного пузыря и поджелудочной железы.

Хронический холецистит и дискинезии желчевыводящих путей. Хронический бескаменный холецистит – это хроническое рецидивирующее воспаление стенки желчного пузыря, сопровождающееся нарушением его моторно-тонической функции. 152 На долю бескаменного холецистита приходится до 15 % всей гастроэнтерологической патологии. Согласно современным представлениям хронический холецистит и дискинезия желчевыводящих путей рассматриваются, как ранние эволюционные формы желчнокаменной болезни. Функциональные расстройства желчного пузыря способствуют развитию хронического панкреатита, дисбактериоза кишечника и нарушению моторики толстой кишки. Патология билиарной система является, как правило, уделом женского организма и, в первую очередь, молодых женщин детородного возраста, что придает рассматриваемой проблеме еще большую социальную значимость. Этиология и патогенез. Ведущую роль в развитии хронического холецистита играет инфекция. Особенно часто инфекционный процесс поражает область шейки желчного пузыря, возбудитель инфекции обычно поступает гематогенным и лимфогенным путями, реже - восходящим, т.е. из двенадцатиперстной кишки. Возможно также повреждение стенки желчного пузыря панкреатическими ферментами, попадающими туда вследствие повышения давления в ампуле общего желчного протока. Такие формы холециститов относятся к ферментативным. Отмечается роль вирусного гепатита в патогенезе хронического воспаления билиарной системы. У лиц среднего и старшего возраста негативную роль играют расстройства кровообращения в стенке желчного пузыря, развивающиеся на фоне выраженного атеросклеротического поражения артерий желчного пузыря, реже - при системных поражениях сосудов. В отдельную группу следует выделить холециститы, обусловленные паразитарной инвазией, в том числе описторхоз. Существенную роль в патогенезе хронического холецистита играет нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (дискинезия), которое может, как способствовать развитию хронического воспалительного процесса, так и быть следствием его (вторичная дискинезия), Дискинезия (нарушение моторно-эвакуаторной функции) желчевыводящих путей - это несогласованное, чрезмерное или недостаточное сокращение желчного пузыря

и сфинктеров Одди, Люткенса, Мирици. Согласно отечественной терминологии дискинезии классифицируются в зависимости от наличия или отсутствия морфологических изменений в стенке желчного пузыря. Дискинезия может быть первичной (функциональной), без морфологических изменений в стенке желчного пузыря, т.е. вызванной изменениями функционального состояния ЦНС, гормональными нарушениями, висцеральными рефлексом при заболеваниях органов брюшной полости и вторичной, связанной с морфологическими изменениями в стенке желчного пузыря в результате воспалительных процессов в ней (холецистите). По характеру нарушений моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря различают гипо- и гиперкинетическую форму дискинезии. Дискинезиями страдают, преимущественно, женщины. 153 85%-90% дискинезий желчевыводящих путей у пациентов пожилого и старческого возраста относятся к гипомоторному типу, и только 10-15 % - к гипермоторному. Велико влияние сопутствующей патологии. Так у больных сахарным диабетом, ожирением наблюдается снижение сократительной функции желчного пузыря. У больных язвенной болезнью ДПК формируется гипермоторная дискинезия желчевыводящих путей. Клиника и диагностика. Клинические проявления дискинезии желчного пузыря и хронического холецистита многообразны и не имеют достоверных симптомов и специфических черт. Классическим считается "симптом правого подреберья" (Н. А. Скуя) - болевые ощущения в верхней правой половине живота, если они не являются симптомом другого заболевания. Общепринято считать, что характер жалоб при хроническом холецистите определяет тип дискинезии. Классически считается, что при гиперкинетической дискинезии отмечаются достаточно интенсивные приступообразные боли в правом подреберье, напоминающие колику. Для гипокинетической дискинезии характерно ощущение тяжести, распирающего в области правого подреберья, выраженный диспепсический синдром. Хотя характер жалоб может варьировать. Диагноз хронического холецистита выставляется клинкоэхографически. Основным диагностическим критерием хронического холецистита является ультразвуковая эхолокация желчного пузыря. О степени выраженности воспалительного процесса свидетельствует толщина и плотность стенки - желчного пузыря. Усиление эхоструктуры желчного пузыря (уплотнение) расценивается, как признак органических изменений в стенке желчного пузыря, характерных для хронического холецистита; а утолщение стенки желчного пузыря более 3 мм, двойной контур расцениваются, как обострение хронического воспалительного процесса в нем. В соответствии с международными рекомендациями результаты УЗИ свидетельствуют о воспалении в желчном пузыре при:

1. Толщине стенки желчного пузыря более 4 мм у лиц без патологии печени, почек, сердечной недостаточности, при этом высказывается предположительное заключение, а при толщине стенки более 5 мм – утвердительное.
2. Наличие сонографического симптома Мерфи;
3. Увеличении размеров желчного пузыря более, чем на 5 см от верхней границы нормы для пациентов данного возраста.
4. Наличие тени от стенок желчного пузыря;
5. Наличие паравезикальной эхонегативности (жидкость), что более типично для острого процесса. (Ю.Х.Мараховский, 1997г.).

Иногда утолщение стенки желчного пузыря может быть проявлением выраженных деструктивных изменений вследствие длительного, с частыми обострениями, хронического воспалительного процесса в нем. Под маской холецистита идут бесконечные дискинезии желчных путей, которых гораздо больше. Поэтому для постановки диагноза хронического холецистита требуется тщательное сопоставление и скрупулезный анализ анамнестических, клинических и эхографических данных. Для диагностики типа дискинезии целесообразно использовать методы фракционного хроматического дуоденального зондирования (ФХДЗ) с метиленовым синим и ультразвуковую эхолокацию с холеретической пробой.

Дуоденальное зондирование, как метод, в целом позволяет:

1. Изучение химизма желчи, в том числе холато-холестеринового коэффициента и других индексов литогенности.

2. Выяснение типа дискинезии и функции сфинктерного аппарата.

3. Наличие или отсутствие паразитарной инвазии.

4. Обнаружение слущенного эпителия, свернувшейся слизи (хлопья), сдвиг рН в кислую сторону, снижение концентрационной способности желчного пузыря, взятие желчи на бакпосев для установления относительных признаков хронического воспаления в желчном пузыре. ФХДЗ С целью отличия пузырной желчи от порции А и С во время зондирования накануне обследования в 19-00 больному дается внутрь 0,15 гр. метиленовой сини в желатиновой капсуле. Производится точный учет оттока желчи по минутам с регистрацией пяти фаз (фракций) желчеотделения. 1 фаза - холедоховая. Сфинктер Одди находится в расслабленном состоянии. В среднем за 15 - 20 мин получают 15 - 20 мл желчи из общего желчного протока и двенадцатиперстной кишки. 2 фаза – фаза закрытого сфинктера Одди – от введения холекинетического средства (сорбит) до появления желчи. Продолжительность 3-6 минут. Удлинение 2 фазы свидетельствует о гипертонусе сфинктера Одди. 3 фаза - выделение желчи порции А - от открытия сфинктера Одди после введения холекинетика до появления желчи порции В. Продолжительность в норме 3-5 минут, то есть до тех пор, пока сокращение желчного пузыря не преодолет тонус пузырного протока. Выделяется в среднем 3 - 4 мл светлой желчи из пузырного и общего желчного протоков. 4 фаза - получение желчи порции В (пузырная фаза). Характеризует расслабление сфинктера Люткенса (в месте перехода в пузырный проток) и опорожнение желчного пузыря. Продолжительность зависит от двигательной активности желчного пузыря, а количество получаемой желчи - от его тонуса. В норме время эвакуации желчи составляет 20 - 30 минут, в течение которых выделяется от 30 - 50 мл со скоростью 2 - 3,5 мл/мин. 5 фаза - получение желчи порции С, в результате открытия сфинктера Мирицци. В норме время эвакуации составляет 10 - 20 минут, в течение которых выделяется 10 - 30 мл. желчи со скоростью 1 - 1,5 мл в мин. Наступает от окончания эвакуации пузырной желчи. Скорость истечения печеночной желчи в норме в 2 - 3 раза медленнее пузырной. После окончания 5 фазы производится повторная стимуляция пузырного рефлекса (30 мл. 33% раствора сернокислрой магнeзии) для получения остаточной желчи. В норме ее количество не превышает 35 мл. 155 Однако, в клинической практике получение 5-ти фракций желчи достаточно сложно, 2 и 3 фазы обычно не различимы. Поэтому время от введения холекинетического средства до появления пузырной желчи считают временем появления пузырного рефлекса, равным 10-12 минутам. Удлинение времени появления пузырного рефлекса расценивается как гипертонус сфинктера Одди. Гипокинетическая форма дискинезии устанавливается на основании удлинения времени эвакуации пузырной желчи более 30 минут, снижения скорости ее выделения менее 2 мл/мин и наличия остаточной желчи более 35 мл. Гиперкинетическая форма дискинезии устанавливается на основании ускорения времени эвакуации пузырной желчи менее 15 минут, возрастания скорости ее выделения более 3,5 мл/мин, отсутствием остаточной желчи или ее количеством менее 35 мл. Ультразвуковая эхолокация желчного пузыря с холеретической пробой. При динамическом УЗИ с желчегонным завтраком определяется объем желчного пузыря натощак и каждые 15 мин. после желчегонного завтрака в течение 45 мин. В качестве желчегонного завтрака используется 2 сырых яичных желтка. При степени сокращения желчного пузыря за 45 минут менее, чем на 1/3 от своего первоначального объема, устанавливается гипокинетическая форма дискинезии. При степени сокращения желчного пузыря за 45 минут более, чем на 1/2 от своего первоначального объема, устанавливается гиперкинетическая форма дискинезии. Данные методы исследования целесообразны в клиническом использовании в силу своей доступности, достоверности и безвредности для больного.

Варианты антибактериальной терапии при обострении хронического холецистита

1. Ципрофлоксацин – препарат из группы. 500 - 750 мг - 2 раза в день, 7-10 дней. Одновременный прием антацидов вызывает снижение всасывания, поэтому интервал времени между приемом этих препаратов должен быть не менее 4 часов.

2. Препараты тетрациклинового ряда: Доксициклин в терапевтических дозах.

3. Эритромицин 200 - 400 мг x 4 раза в день, 7-14 дней или ровамицин 1,5 МЕ x 2 раза в день per os.

4. Септрин (бактрим, бисептол, сульфатон) по 480 - 960 мг x 2 раза в сутки с интервалом 12 часов, 10 дней. Возможна коррекция терапии в зависимости от клинического эффекта и результатов исследования дуоденального содержимого.

5. На выходе из обострения - желчегонные; аллохол 2 табл. 3 - 4 раза в день после еды и другие препараты, усиливающие холерез и холекинез.

Моторика желчного пузыря корректируется в зависимости от типа дискинезии. При гипокинезии рекомендуются тюбажи. Мотилиум 10 мг. – 3-4 раза в день, цизаприд по 5 – 10 мг x 3 раза в день до еды. Показана лечебная физкультура, активный двигательный режим, плавание. При гиперкинезии показано назначение миотропных спазмолитиков: но-шпа, галидор, дицетел. Дицетел назначается по 1 таблетке x 3 –4 раза в день во время еды. Особенно целесообразен прием дицетела при сопутствующем синдроме раздраженной толстой кишки с явлениями спастического колита. Рекомендуется неселективный холиноблокатор бускопан, который не имеет центральных побочных эффектов атропина. Его спазмолитическое действие превышает таковое у но-шпы в 50 раз, принимаются таблетки по 0,01 г x 3 раза в день; суппозитории на ночь.

При выраженном болевом синдроме 1-2 мл. (до 5 мл) в/в или в/м.

Показания к назначению желчегонных препаратов.

1. В фазе ремиссии хронического бескаменного холецистита – холеретики в сочетании с ферментами для коррекции кишечных расстройств. Стимулируют переваривание жиров, нормализуют стул, оказывая послабляющее действие, способствуют лучшему всасыванию жирорастворимых витаминов, купируют диспепсию, метеоризм.

2. В фазе затухающего обострения – терапевтический эффект холеретиков связан с тем, что они, повышая секрецию желчи, усиливают ток ее по желчным ходам, что уменьшает интенсивность воспалительного процесса и предупреждает распространение восходящей инфекции (никотин, аллохол, циквалон, желчегонные травы, гепатофальк планта 2 капс. 3 раза в день перед едой).

3. Для сохранения мицелярности желчи с целью профилактики ЖКБ – холеретики с повышенным содержанием желчных кислот (дехолин, либил, холензим, дегидрохолевая кислота и др.).

4. Холекинетики – при гипокинезии желчного пузыря и стазе желчи (сульфат магния, сорбит, ксилит, олиметин, холосас).

Противопоказания к назначению желчегонных.

1. Выраженное обострение воспалительного процесса в желчном пузыре и желчных протоках. Назначаются через 3-5 дней после купирования обострения.

2. Хронический активный гепатит (чтобы избежать стимуляции больной клетки).

3. При гиперкинетической дискинезии желчного пузыря противопоказаны холекинетики.

4. Хронический панкреатит в стадии обострения.

5. Состояние после холецистэктомии, как в первый месяц после операции, когда отмечается усиление тонуса сфинктера Одди в силу внезапного устранения рефлекторного влияния со стороны желчного пузыря на сфинктер, так и в последующем, поскольку после холецистэктомии наблюдается гиперсекреторный тип печеночной секреции, увеличение холереза, учащение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что расценивается, как компенсаторный фактор.

Однако, при наличии неприятных ощущений в правом подреберье, наличии застойных явлений во внепеченочных желчных путях показаны в качестве желчегонного средства минеральные воды, при этом уменьшается вязкость желчи, увеличивается её водный компонент, что предупреждает раздражение сфинктера Одди, развитие дуоденального папиллита, билиарного панкреатита. При необходимости возможно назначение никодина, циквалона, как желчегонных, обладающих антибактериальным действием. Адекватная терапия хронического холецистита и коррекция моторноэвакуаторных нарушений желчного пузыря дают определенную возможность предупредить развитие желчнокаменной болезни. Хронический панкреатит - это длительное воспаление ПЖ, характеризующееся постепенным изменением ее основных анатомических структур с развитием прогрессирующей функциональной экзо- и эндокринной недостаточности, даже если причина устранена. По данным аутопсии, частота ХП варьирует от 0,04 до 5%. В год регистрируется в среднем 8,5-10 новых случаев на 100 000 населения. А распространенность составляет от 26,7 до 50 на 100 000 населения и зависит от страны, расы и пищевых привычек. Этиология ХП. Несомненными этиологическими факторами ХП являются алкоголь (преимущественно у мужчин) и патология билиарной системы (преимущественно у женщин). Более редкими причинами развития ХП являются гиперпаратиреоз, гиперлипидемия, прием лекарственных препаратов (аспирин, диуретики, азатиоприн, тетрациклин, эстрогены и др.), травмы ПЖ, в том числе послеоперационные, белковая недостаточность, уремия, инфекции, муковисцидоз ( у детей). Кроме того, выделяются наследственные формы ХП с аутосомнодоминантным типом наследования. В 10-40% больных установить причину ХП не удастся - идиопатический панкреатит. Частота ХП у интенсивно пьющих на аутопсии составляет 45-50%. Высокобелковая диета (с низким или высоким содержанием жиров), никотин усиливают повреждающее действие алкоголя на ПЖ. Алкогольный панкреатит относится к группе кальцифицирующих панкреатитов. В его основе лежит активное выделение ацинарными клетками высокобелкового секрета и низкой секреции протоковыми клетками жидкости и бикарбонатов. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые затем кальцинируются и обтурируют панкреатические протоки. Важное значение в развитии ХП имеет внутривенная рипанкреатическая активность ферментов панкреатического сока в результате регургитации в протоки ПЖ желчи и дуоденального содержимого (желчно-каменная болезнь, холецистит, билиарная и дуоденальная гипертензия). ХП развивается у 1-2% больных с нелеченным гиперпаратиреозом и объясняется гиперкальциемией. Кальций является потенциальным стимулятором панкреатических ферментов и способствует увеличению содержания кальция в панкреатическом соке и его преципитации внутри протоков. Доказано также, что многие химические агенты, в том числе и лекарственные препараты, например, аспирин, могут активизировать ферменты в протоках ПЖ, что сопровождается повреждением ее ткани. Классификация хронического панкреатита Согласно Марсельско-Римской классификации ХП (1989), принятой в европейских странах, выделяются следующие формы ХП: - хронический кальцифицирующий панкреатит; - хронический обструктивный панкреатит; - хронический фиброиндуративный панкреатит; - хронические кисты и псевдокисты ПЖ. Наиболее частой формой ХП является хронический кальцифицирующий панкреатит, на долю которого приходится от 49 до 95% всех панкреатитов. Высказывают предположение о 2 разновидностях хронического кальцифицирующего панкреатита. Первая разновидность характеризуется наличием камней правильной формы с высокой степенью кальцификации и имеет четкую связь с алкоголем или неполноценным питанием. Для второй характерно наличие мелких нерастворимых протеиновых пробок со слабой степенью кальцификации. Эта разновидность не имеет связи с алкоголем и неполноценным питанием и является врожденным вариантом. Хронический кальцифицирующий панкреатит характеризуется неравномерным лобулярным поражением ПЖ, различающимся по интенсивности в

соседних дольках. В протоках обнаруживаются кальцинаты, стеноз и атрезия, а также атрофия ацинарной ткани. Для данной формы характерно рецидивирующее течение с эпизодами обострения, на ранних этапах напоминающими острый панкреатит. Второй по частоте формой ХП является обструктивный панкреатит. Общей типичной характеристикой данной формы является наличие обструкции панкреатических протоков на любом уровне. Наиболее часто обструкция локализуется на уровне ампулярного отдела, при этом имеется вначале внутренняя гипертензия выше места обструкции, затем развивается дилатация протоковой системы. В клинической картине доминирует постоянный болевой синдром. Причинами обструктивного панкреатита являются опухоли, стеноз фатерова сосочка, стриктуры при травматическом панкреатите или после резекции желудка по Бильрот 1, ваготомии, холедохолитиаз, врожденная аномалия. При обструктивном панкреатите могут образовываться камни в протоках ПЖ. Однако, в отличие от алкогольного панкреатита, внутривнутрипротоковые белковые кальцинаты развиваются редко, а структурные и функциональные изменения уменьшаются при исчезновении обструкции, например, после папиллотомии по поводу аденомы фатерова сосочка. Хронический индуративно-фиброзный панкреатит характеризуется развитием очагов воспаления в паренхиме с преобладанием в инфильтрате мононуклеарных клеток и участков фиброза, которые замещают паренхиму ПЖ. При этой форме отсутствуют поражение протоков и кальцинаты в ПЖ. В клинической картине доминирует постоянный болевой синдром. Клиническая картина. Складывается в большинстве случаев из абдоминальных болей, нарушений процессов пищеварения и признаков сахарного диабета. Болевой синдром является ведущим в клинике ХП. Боли, обусловленные воспалительным процессом в ПЖ, связаны с отеком, инфильтрацией паренхимы и повышением внутритканевого давления, а также со сдавлением нервных окончаний. Эти боли носят постоянный характер, локализуются в центре эпигастрия, иррадируют в спину, не зависят от приема пищи, обычно спонтанно затихают или незначительно уменьшаются через 5-7 дней после начала обострения, лучше купируются анальгетиками, спазмолитиками и препаратами, снижающими панкреатическую секрецию. Боли при наличии обструкции панкреатических протоков, а также при развитии псевдокист и кист связаны с повышением давления в протоках. Боли, как правило, опоясывающего характера, приступообразные, возникают во время еды, нередко сопровождаются тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения. Эти боли уменьшаются после приема спазмолитиков и препаратов, снижающих панкреатическую секрецию. Боли, возникающие в результате развития панкреатического неврита, при котором в воспалительный и фибротический процесс вовлекаются внутривнутрипанкреатические нервные окончания и увеличивается количество сенсорных окончаний в зоне воспаления, носят интенсивный постоянный характер с иррадиацией в спину, продолжаются более недели, заставляют больного принимать вынужденное положение сидя, обхватив руками колени с наклоном вперед, чтобы снизить давление на нервные окончания. Они не купируются спазмолитиками и уступают только мощной анальгезирующей терапии. У части больных боли могут быть обусловлены повышением давления в билиарной системе вследствие сдавления общего желчного протока или стеноза большого дуоденального сосочка. Они локализуются в правом верхнем квадранте живота с иррадиацией в правую лопатку, усиливаются после приема пищи. Иногда они сочетаются с симптомами рецидивирующего холангита. У 15% больных боли отсутствуют. Признаки панкреатической экзогенной и эндогенной недостаточности развиваются при потере 80-90% функционирующей паренхимы ПЖ. В ряде случаев прогрессирующее снижение экзокринной функции ПЖ приводит к уменьшению болевого синдрома. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ ведет к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, что также является причиной болевого синдрома у значительной части больных. Эти боли обусловлены повышением давления в ДПК. Болевой синдром уменьшается после приемом пищи, локализуется по ходу ДПК. Болевой синдром уменьшается после

отрыжки, отхождения газов и рвоты. Урчание по ходу ДПК, а также появление тошноты при ее пальпации характерны для дуоденальной гипертензии. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ характеризуется нарушением процессов кишечного пищеварения и всасывания, развитием избыточного микробного роста в тонкой кишке. В результате этого у больных появляются поносы, стеаторея, боли в животе, отрыжка, тошнота, эпизодическая рвота, потеря аппетита, похудание. Позднее присоединяются симптомы гиповитаминоза. В основе внешнесекреторной недостаточности лежит атрофия ацинарных клеток, в результате чего снижается синтез пищеварительных ферментов, обструкция главного панкреатического протока, нарушение поступления ферментов в ДПК, снижение продукции бикарбонатов эпителием протоков, приводящее к закислению содержимого ДПК до pH 4 и ниже. В результате этого происходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот. Ранним признаком внешнесекреторной недостаточности является стеаторея. Последняя возникает при снижении панкреатической секреции на 10% по сравнению с нормой. Легкая степень, как правило, не сопровождается клиническими симптомами. При выраженной стеаторее появляются поносы от 3 до 6 раз в сутки, кал кашицеобразный, зловонный, с жирным блеском. Однако если больной уменьшит количество потребляемых жиров или в терапии используются панкреатические ферменты, стеаторея уменьшается. Значительно реже у больных ХП наблюдаются водянистые поносы. Они возникают вследствие недостаточной секреции бикарбонатов, нарушения гидролиза углеводов, в результате дефицита амилазы, что приводит к бактериальному расщеплению углеводов с образованием осмотически активных компонентов и развитием осмотической диареи. У значительной части больных отмечается похудание вследствие нарушения процессов переваривания и всасывания. Дефицит жирорастворимых витаминов наблюдается редко и преимущественно у больных с тяжелой и продолжительной стеатореей. У части больных развивается дефицит витамина B12 в результате нарушения отщепления последнего от внутреннего фактора панкреатическими ферментами. Однако клинические признаки B12 дефицита встречаются редко. Расстройства углеводного обмена при ХП выявляются примерно у 1/3 больных и только у половины из них наблюдаются клинические симптомы сахарного диабета. В основе развития данных нарушений лежит поражение всех клеток островкового аппарата, в результате чего возникает дефицит не только инсулина, но и глюкагона. Это объясняет особенности течения панкреатического сахарного диабета: склонность к гипогликемии, потребность в низких дозах инсулина, редкое развитие кетоацидоза, сосудистых и других осложнений. Другие проявления ХП включают в себя желтуху, обусловленную сдавлением общего желчного протока увеличенной головкой ПЖ, асцит или плевральный выпот при подтекании панкреатического секрета из разрушенных протоков, псевдокист. Редко встречаются атипичные варианты ХП с развитием липонекроза подкожной клетчатки или химического полиартрита мелких суставов. У 4% больных с длительным течением ХП (более 20 лет) развивается аденокарцинома ПЖ. При осмотре больного наряду с дефицитом массы тела на коже груди и спины могут выявляться мелкие красные пятна правильной формы (симптом красных «капелек»), сухость кожи, шелушение, глоссит, стоматит, обусловленные гиповитаминозом. При пальпации живота обычно выявляется болезненность в эпигастриальной области в проекции ПЖ или левом подреберье, часто - в треугольнике Шоффара. Описан ряд болевых точек, однако диагностическое значение их невелико. В течении ХП можно выделить следующие этапы развития заболевания: Начальный этап протяженностью в среднем 1-5 лет, наиболее частым проявлением заболевания в этот период является боль. Развернутая картина болезни выявляется чаще позднее и продолжается в большинстве случаев 5-10 лет. Основные проявления заболевания - боль, признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ, элементы инкреторной недостаточности ПЖ (гипергликемия, гипогликемия). Стихание активного патологического процесса или развитие осложнений чаще возникает через 7-15 лет от начала заболевания. У 2/3 больных наблюдается стихание

патологического процесса за счет адаптации больного к ХП (алкогольная абстиненция, санация билиарной системы и соблюдение диеты), у 1/3 развиваются осложнения. Осложнения. Смертность при ХП достигает 50% при 20-25-летнем сроке заболевания. 15-20% пациентов погибают от осложнений, связанных с атаками панкреатита. К наиболее частым осложнениям относятся холестаз (15-20%), инфекционные осложнения (воспалительные инфильтраты, гнойный холангит, перитониты, септические состояния), крупные псевдокисты (10-20%), кровотечения из пищевода, гастродуоденальной зоны (3-5%), аденокарцинома ПЖ (1,5-2%).

Диагностика ХП. Диагностика ХП основывается на данных анамнеза (болевы приступы, злоупотребление алкоголем, ЖКБ, описторхоз), наличия экзокринной и эндокринной недостаточности и структурных изменений ПЖ.

Лабораторные исследования. Исследование ферментов - амилазный тест. Исследование  $\alpha$ -амилазы сохраняет важное значение в распознавании ХП. Длительная, почти постоянная гиперамилаземия, достигающая больших величин, наблюдается, как правило, при кистозной форме ХП. Вне обострения или при умеренном обострении ХП определение суммарной амилазы обычно дает нормальный результат. Повышение амилазы крови при нормальном уровне амилазы в моче может наблюдаться при почечной недостаточности. Уязвимость амилазного теста - неспецифичность. Поэтому в диагностике заболеваний ПЖ в последнее время получили распространение определение других ферментов. Это определение липазы, фосфолипазы А-2, трипсина и эластазы. Однако определение липазы, фосфолипазы является надежным методом для острого панкреатита, но не для ХП. Трипсин, как и амилаза, является чувствительным, но не достаточно специфичным тестом. Эластаза сыворотки крови повышается при обострении ХП, причем это повышение держится дольше, чем гиперамилаземия. Эластаза-1 - специфический панкреатический фермент, определяется в фекалиях, так как сохраняет свои энзимные свойства при прохождении по кишечнику. Более того, на ее активность в фекалиях и сыворотке крови мало влияет прием панкреатических ферментов. Снижение ее в фекалиях ниже 100 ед/г наблюдается у 75% больных ХП, при тяжелых формах - у 100%. Эластаза-1 рассматривается как чувствительный индикатор внешнесекреторной недостаточности.

ПАБК тест - бентираминовый тест. Вводимый внутрь трипсиид парааминобензойной кислоты в тонкой кишке расщепляется при помощи хемотрипсина. Процент отщепления улавливается по выделению этого соединения с мочой. Мочу исследуют на протяжении 8 часов. Прием панкреатических ферментов следует прервать за 5 дней до исследования. Прием ряда лекарственных препаратов (левомицетин, фуросемид, поливитамины и др.) может приводить к ложнонегативным результатам. Тест ПАБК получил широкое распространение. В настоящее время предложена его модификация - определение аминокислоты не в моче, а в крови, что существенно повышает чувствительность теста. Исследование кала. Человек за сутки выделяет в среднем в нормальных условиях около 250 г кала. Заведомая полифекалия характерна для внешнесекреторной недостаточности железы, когда вес кала превышает 400 г. Характерным проявлением ХП является стеаторея. Нормальным показателем считается выделение за сутки 7 г жира на диете, содержащей 100 г жира. Явные признаки недостаточности липазы свидетельствуют о поражении 70- 90% паренхиматозных элементов ПЖ. Наличие нейтрального жира в испражнениях (стеаторея) в сочетании с непереваренными мышечными волокнами (креаторея) свидетельствует о панкреатической недостаточности. Инструментальные методы диагностики. К этим методикам относятся ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), магниторезонансное исследование (МРИ), ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ). К прямым исследованиям ПЖ примыкают эндоскопия ДПК, желудка. Сохраняет свое значение обзорная рентгенография брюшной полости для выявления кальцинатов в ПЖ. Обзорная рентгенография: типичным рентгенологическим признаком ХП служит расеянный кальциноз железы с характерной локализацией вблизи 2 поясничного позвонка. УЗИ относится к необходимым исследованиям, проводимым при подозрении на ХП.

Исследование можно считать полноценным, если удалось визуализировать протоки ПЖ. В пользу ХП свидетельствуют увеличение экзогенной плотности железы, появление неровной плотности и изменение размеров. У части больных отмечается уменьшение ПЖ, выявление кальцинатов и различных деформаций протоков ПЖ. Многочисленные исследования показывают, что чувствительность УЗИ при ХП составляет 85%. Необходимо также отметить, что если полагаться только на данные УЗИ, то это может привести к гипердиагностике ХП. КТ применяется в основном в случаях подозрения на карциному ПЖ, это связано с дороговизной метода. Примерно в 15% КТ превосходит по своим возможностям УЗИ при неосложненной форме. Это превосходство особенно проявляется при псевдоопухолевых и кистозных формах, при карциномах ПЖ. Диагностическая эффективность составляет 85%, особенно при повторных исследованиях. Эндоскопическое исследование ДПК, желудка и пищевода. Исследование выявляет ряд признаков, свидетельствующих о возможных патологических процессах в ПЖ - деформация или выбухание задней стенки желудка (симптом панкреатического “порога”), свидетельство увеличенной в размерах ПЖ; болезненность при проведении дуоденоскопа в постбульбарную часть ДПК; выявление признаков дуоденального папиллита - частого спутника ХП. ЭРХПГ - комбинированное рентгенэндоскопическое исследование. При этом методе исследования через эндоскоп под контролем зрения в фатеров сосочек вводится тонкий катетер, а через катетер - рентгенконтраст. Контрастируются протоки ПЖ, общий желчный проток, печеночные протоки. Наибольшая информация поступает при раке ПЖ, если при этом поражается вирсунгов проток. При ЭРХПГ можно обнаружить сужение или расширение главного протока ПЖ, что характерно для тяжелых форм ХП. Показанием к назначению данного метода являются подозрение на карциному, псевдоопухолевая форма ХП, а также ХП, протекающие с упорным болевым синдромом. Осложнениями ЭРХПГ являются развитие острого панкреатита, активизация инфекционного процесса в желчных путях. Отсутствие конструктивной информации наблюдается у 20-40% больных. Основной целью ЭРХПГ является уточнение состояния протоков ПЖ и протоков билиарной системы. Дифференциальная диагностика ХП. Исключение синдромосходных заболеваний остается необходимым этапом диагностики ХП. К ним в первую очередь относятся гастродуоденальные язвы, заболевания тонкой кишки, поражения нижнегрудного отдела позвоночника, а также карциномы желудка, ПЖ, почек, поперечноободочной кишки. Определенные сложности представляет диагностика ХП с внешнесекреторной недостаточностью и заболеваниями тонкой кишки, протекающими с синдромом мальабсорбции (целиакия, лимфома, узелковая лимфоидная гиперплазия тонкой кишки, болезнь Уиппла). В пользу ХП свидетельствуют сравнительно легкая коррекция поносов ферментными препаратами, положительный амилазный тест в начале обострения заболевания, изменение структуры железы по данным УЗИ. Каждый больной с упорными болями и похуданием обследуется под онкологическим углом зрения. Особенно сложна дифференциальная диагностика ХП с карциномой ПЖ. В первую очередь это касается гиперпластических вариантов ХП. Лечение ХП. Основной задачей лечения ХП является снижение внешнесекреторной функции ПЖ. Этот принцип должен сохраняться не только в период обострения, но и в период ремиссии заболевания, что позволит снизить частоту и тяжесть рецидива заболевания. Основным стимулятором панкреатической секреции является секретин и панкреозимин. Продукцию секретина, в свою очередь, стимулируют соляная кислота, желчные кислоты, жиры, особенно животного происхождения. К прямым стимулятором панкреатической секреции относятся алкоголь, гиперлипидемия, ряд лекарственных препаратов (аспирин, нитрофуран и др.). Поэтому при лечении ХП должны учитываться данные положения. Задачи по снижению внешнесекреторной функции решаются с помощью: 1. Диетотерапии; 2. Назначения: антиферментных препаратов; 3. Блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина или ингибиторов протонного насоса, антацидов; 4. Ферментов поджелудочной железы. Диетотерапия. При тяжелых обострениях ХП с гиперферментемией назначают голод на 3-5 дней. По

показаниям используется парентеральное питание: внутривенное введение жидкости до 3 л/сут (реополиглюкин - 400 мл/сут, гемодез - 300 мл/сут, 10% р-р альбумина 100 мл/сут, 5-10% р-р глюкозы 500 мл/сут). При дуоденостазе проводят непрерывную аспирацию желудочного содержимого. По мере стихания болевого синдрома через 3-5 дней от начала обострения диета постепенно расширяется. Вначале разрешается прием жидкости, затем - овсяная или рисовая каша на воде, обезжиренная белковая пища (яичный белок, вареная нежирная рыба, телятина, курица), черствый белый хлеб. Основанием для назначения белка является то, что он стимулирует синтез ингибиторов протеаз, увеличивает активность репаративных процессов. При легком обострении ограничивают количество принимаемой пищи и назначают кашу на воде, макаронные изделия, обезжиренную белковую пищу. При всех случаях ХП ограничивают прием пищевых продуктов, способных стимулировать панкреатическую секрецию (жиры, особенно после термической обработки, кислоты, твердую, густой консистенции пищу, в том числе творог, сыр), исключают прием алкоголя, газированных напитков, помидоров. Приемы пищи должны быть частыми и небольшими по объему (не более 300 мл на прием, в среднем - 2500-3000 ккал/сут). В состав суточного рациона должны включаться жиры - 80 г/сут (70% растительных, 30% - животных), белки - 80-120 г/сут (яичный белок, нежирные сорта рыбы, курица в отварном виде или приготовленные на пару), угле165 воды - 600 г/сут, лучше в виде полисахаридов. Пища должна быть легкоусвояемой, механически и термически щадящей. Количество поваренной соли не должно превышать 6-8 г/сут, т.к. последняя возбуждает желудочную секрецию и стимулирует образование секретина. При наличии системных поражений вследствие циркуляции панкреатических ферментов в крови для подавления их активности используют антиферментные препараты. Показаниями к их назначению являются гиперферментемия, болевой синдром. Для достижения эффекта препараты рекомендуется применять в достаточно больших дозах и только после определения индивидуальной переносимости. Трасилол применяют в дозе 100 000 ЕД/сут, контрикал - 20 000 - 40 000 ЕД/сут, гордокс - 50 000 ЕД/сут, апротинин - 50 000 ЕД/сут, ингитрил - 30-100 ЕД/сут не более 7 дней. Эффективность ингибиторов протеаз оценивается большинством исследователей крайне противоречиво (от высокой эффективности до отрицания какого-либо эффекта при острых панкреатитах и обострениях ХП). При тяжелых обострениях ХП выраженный антиферментный эффект оказывает внутривенное введение плазмы, 5-фторурацила (10-15 мг/кг 2-3 дня), сандостатина. Сандостатин - синтетический октапептид, является производным гормона соматостатина. Он подавляет секрецию пептидов в желудочно-кишечном тракте: гастрин, инсулин, холецистокинина; секрецию ферментов поджелудочной железы: амилазы, липазы, трипсина. Сандостатин вводится подкожно в дозе 0,05-0,1 мг 1 или 2 раза в день. Следующим важным звеном коррекции экзокринной недостаточности ПЖ и купирования болевого синдрома является ферментативная терапия. Назначаются ферменты ПЖ с высоким содержанием трипсина, не содержащие желчных кислот. Это креон, панцитрат, ликреаз. В их составе отсутствуют желчные кислоты и экстракты слизистой оболочки желудка, стимулирующие панкреатическую секрецию. Кроме того, они выпускаются в микрокапсулированной (панцитрат) и микрогранулированной (креон) форме, способствующей быстрому достижению высоких концентраций трипсина в тонкой кишке. Преимуществом вышеперечисленных ферментных препаратов является и то, что они заключены в энтеросолюбильную оболочку, устойчивую к действию соляной кислоты, но быстро растворяются в ДПК при pH 5,0-5,75. В период полного голодания эти препараты назначаются по 1 капсуле каждые 3 часа или по 2 капсулы 4 раза в день, а после возобновления приема пищи по 1 капсуле в начале и в конце каждого приема. Кроме вышеизложенных, можно использовать мезим-форте, панкреон, трифермент, фестал Н по 2 др. 3-4 раза в день. Все эти препараты содержат амилазу, липазу, протеазы. Следует исключить прием ферментов, содержащих панкреатин и желчегонный компонент (панкурмен), панкреатин, гемицеллюлозу и компоненты желчи (дигестал, ипентал, мезим,

панкрал, панетал, фестал, энзистал), панкреатин, желчную кислоту, аминокислоты, соляную кислоту (панзинорм форте). 166 Одновременно с ферментами целесообразно использовать блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (ранитидин 150 мг х 2 раза в сутки, фамотидин 20 мг х 2 раза в сутки) в сочетании с буферными антацидами (маалокс, протаб, гестид, фосфалюгель) по 30 мл через 1,5 часа после приема пищи. Цель назначения блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина и антацидов - поддержание рН в течение суток не ниже 4,0. Второй задачей лечения ХП является купирование болевого синдрома. Для быстрого субъективного улучшения назначается поэтапная аналгезирующая терапия: холино- и спазмолитики, спазмоанальгетики, например, атропин 0,1% - 0,5 мл 3 раза в день подкожно. При назначении атропина следует помнить о его побочных эффектах и противопоказаниях. Для купирования болевого синдрома может быть использован 50% р-р анальгина 2 мл с 2 мл 2% р-ра папаверина или 5 мл баралгина в/м в сочетании с антигистаминными препаратами. При отсутствии эффекта в течение 3-4 часов назначаются анальгетики центрального действия (трамал, трамадол, синтрадон) или синтетические аналоги эндогенных опиоидных пептидов (даларгин 1 мг 2 раза в день в/м). Даларгин снижает выраженность болевого синдрома, нарушения моторной функции желудка и ДПК. Нередко дополнительно используется в/в введение лекарственных коктейлей или литических смесей, например, р-р новокаина 0,25% - 100 мл, р-р эуфиллина 2,4% - 10 мл, баралгин 5 мл, супрастин - 2 мл, изотонический р-р хлорида натрия 250-500 мл. В случаях выраженного болевого синдрома, если описанные мероприятия не дают положительных результатов проводят нейролептанальгезию (1-2 мл 0,005% р-ра фентанила, 1-2 мл 0,25% р-ра дроперидола в 10 мл изотонического р-ра хлорида натрия). Из наркотических анальгетиков обычно используют 1 мл 1-2% р-ра промедола, он обладает обезболивающим и спазмолитическим действием. Если в течение недели болевой синдром существенно не уменьшается или рецидивирует, а также если для его купирования больной требует введения наркотических анальгетиков, следует думать о наличии осложнений, требующих хирургического вмешательства, о наличии опухоли ПЖ или развитии наркотической зависимости. В последнее время в фармакопее ХП для купирования воспаления и болевого синдрома широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (вольтарен, диклонат), парацетамол. Болевой синдром купируется назначением ферментных препаратов, содержащих трипсин, за счет механизма отрицательной обратной связи: повышение уровня протеаз в просвете ДПК вызывает снижение высвобождения и синтеза холецистокинина (главного стимулятора ферментов ПЖ), что приводит к снижению стимуляции экзокринной функции, уменьшению внутрипротокового и тканевого давления. Следующей задачей при лечении ХП является восстановление оттока желчи и панкреатического секрета. При воспалении дуоденального сосочка всем больным назначают перорально полусинтетические пенициллины до 2 г/сут, или тетрациклин 0,25 х 4 раза в сутки, или зиннат 250 мг х 2 раза в су167 тки, или ципрофлоксацин 250 мг/сут. Курс лечения 5-7 дней, возможны 2-3 курса с чередованием препаратов. При лечении ХП важна и нормализация моторики желчного пузыря и ДПК, которая проводится назначением прокинетики - мотилиум (10 мг 3 раза в день), координакс (15-40 мг/сут), цизаприд (10 мг 3 раза в день). Прокинетики назначаются при гипокинезиях, атониях. При гипермоторных нарушениях назначают спазмо- или холинолитики (галидор, бускопан, но-шпа, спазмомен и др.). При обоих типах нарушений моторики назначается дебридат (100-200 мг 3 раза в сутки). Больным ХП, протекающим с явлениями экзокриной недостаточности (стеаторея, при которой теряется за сутки с калом более 15 г жира, стеаторея с поносами или уменьшением массы тела) необходимо назначать длительную ферментную терапию. Для полноценного пищеварения требуется назначение 20000-30000 Ед липазы с каждым приемом пищи, что эквивалентно 1-2 капсулам панцитрата, 2-3 капсулам креона, 4 таб. мезим форте или 3 таб. панкреатина. Более эффективны микроаблетированные или микрогранулированные формы ферментов. Пациентам с внешнесекреторной недостаточностью ферменты должны назначаться

пожизненно, а дозы могут снижаться или увеличиваться в зависимости от диеты. Увеличение дозы ферментов более 30 000 Ед липазы с каждым приемом пищи не повышает эффективности терапии. У большинства больных ХП с экзогенной недостаточностью развивается синдром избыточного бактериального роста в кишечнике. Поэтому целесообразно проводить лечение дисбактериоза по следующим схемам: эрцефурил 1 капс. х 4 раза 7 дней, при гнилостной диспепсии - сульфаниламиды (например, сульгин 0,25 х 4 раза в сутки 5 дней) или одновременный прием тетрациклина и метронидазола, оба препарата по 0,25 х 4 раза в сутки 5-7 дней с последующим назначением интетрикса 1 капс. х 4 раза в сутки 7 дней. После антибактериальной терапии больной переводится на биопрепараты - лактобактерин, бификол и др. по 10-15 доз/сут не менее 3 недель. Данное лечение сочетается с ферментами, кишечными адсорбентами, модуляторами моторики кишечника. Показания к хирургическому лечению при ХП: - выявление при ЭРХПГ очаговых повреждений, таких как стриктуры или обтурирующий проток камень; - панкреатические кисты и псевдокисты, абсцессы; - билиарная гипертензия. Рак поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы (РПЖ) примерно в 15-20% случаев возникает на фоне длительно текущего панкреатита. Лица, часто и много употребляющие мясо, болеют раком чаще. Курение увеличивает риск возникновения РПЖ в 2 раза.

Диагностические критерии РПЖ.

1. Боли в верхней половине живота.
2. Похудание, иногда значительное.
3. Механическая желтуха при раке головки железы.
4. Диспепсические расстройства (снижение аппетита, тошнота, отрыжка, рвота).
5. Расстройство функции кишечника (запоры, поносы, метеоризм).
6. Повышение температуры тела (иногда интермиттирующая лихорадка с ознобами).
7. Увеличение печени с симптомом Курвуазье при раке головки железы.
8. Данные УЗИ, КТ, РХПГ, диагностической лапароскопии и лапаротомии.

Клиническая картина РПЖ зависит от локализации злокачественного роста. При раке головки ПЖ боль локализуется в правой половине эпигастрия, рано развивается стойкая нарастающая по своей интенсивности желтуха (порой безболевая). При опухоли хвоста ПЖ боль локализуется в левом подреберье, характерны симптомы диабета. Боли обычно стойкие, резистентные к терапии, нарастающие и со временем требующие применения наркотиков. Нередко рак поджелудочной железы вначале протекает как хронический панкреатит. Возможны зуд кожи, запоры, стеаторея, повышение температуры, тромбофлебит, понос, потеря аппетита, тошнота, рвота, похудание. Если не производится радикальная операция, то больные после установления диагноза живут лишь несколько месяцев.

## Дифференциальный диагноз при нефротическом синдроме

**Актуальность темы.**

*Нефротический синдром – клинико-лабораторный симптомокомплекс, представленный протеинурией (более 3,5 г белка/сутки), нарушением белкового и липидного обмена (гипопротеинемия, диспротеинемия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия, гиперлипидурия) и массивными до анасарки отеками.*

*Нефротический синдром может быть полным (все симптомы) и неполным (при отсутствии отеков).*

**Цель занятия:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и

уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при заболевании с мочевым синдромом, нефротическим синдромом, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие мочевого синдрома, нефротического синдрома с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз заболеваний с мочевым синдромом.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Необходимые практические умения для усвоения.**

1. Осмотр, пальпация, перкуссия почек.
2. Участие в инструментальных методах исследования почек: цистоскопии, УЗИ, биопсии почек.
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография, ретроградная урография, почечная ангиография, экскреторная урография), сканограмм(радиоизотопная ренография), томограмм (компьютерная томография)почек.
- 4.Измерение АД, участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ.
- 5.Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови.
6. Интерпретация клинических анализов мочи, проб Каковского – Аддиса, Нечипоренко, Томпсена.
7. Интерпретация функциональных исследований – проб Зимницкого, Реберга.

### **Базисные знания**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования системы мочеотделения; семиотику заболеваний системы мочеотделения; инструментальные методы исследования (цистоскопии, УЗИ, обзорная рентгенография, ретроградная урография, почечная ангиография, экскреторная урография, радиоизотопная ренография компьютерная томография, биопсии почек), лабораторные методы исследования(клинических, биохимических, иммунологических анализов крови; клинических анализов мочи, проб Каковского – Аддиса, Нечипоренко, Томпсена, Зимницкого, Реберга)

### **Блок информации для изучения темы**

#### **1. Протеинурия**

Высокая протеинурия– суточная потеря белка более 3 г

Умеренная протеинурия – суточная потеря белка 0,5 – 3 г

Отличать от ложноположительных реакций (при наличии в моче иодистых контрастных веществ, продуктов метаболизма пенициллина, цефалоспоринов и сульфаниламидов) и протеинурии внепочечного генеза (распад форменных элементов при длительном стоянии мочи).

## **2. Эритроцитурия**

Выраженная – макрогематурия – дифференцировать:

- 1) с гемоглинурией (при массивном гемолизе при гемолитической анемии, переливании несовместимой крови, малярии, отравлении гемолитическими ядами (грибы, фенол, бертолетова соль и пр.), при пароксизмальной ночной гемоглинурии.
- 2) с миоглинурией (при распаде мышечной ткани - синдром длительного раздавливания, инфаркты мышц при окклюзии крупной артерии, алкогольная полимиопатия, при длительной гипертермии (особенно с судорогами), семейной миоглинурии)
- 3) с уропорфирией (гемохроматоз, порфирия)
- 4) с меланинурией (меланосаркома)
- 5) с окрашиванием мочи (свекла, фенолфталеин)

**3. Лейкоцитурия** – проявление иммунного или инфекционного воспаления почек и мочевыводящих путей.

## **1. Почечные заболевания**

**1.1. При остром гломерулонефрите** – при его затяжном течении: более 6 мес, с переходом в хронический нефрит иногда, медленное нарастание отеков до анасарки, нефротический синдром, артериальная гипертензия и гематурия незначительны.

Диагностика: потеря белка с мочой 20-25 г/сутки за счет альбумина (селективная) и неселективная. В моче гиалиновые и зернистые цилиндры, реже восковые, кристаллы холестерина. Общий белок сыворотки крови снижается до 30–25 г/л, повышены альфа-2 и бета-глобулиновые фракции, гамма-глобулины снижены, повышение холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, II,IV типы гиперлипидемии. В крови анемия, снижение кальция, фосфора и калия крови, гиперкоагуляция за счет снижения активности антикоагулянтов, активации кинин-калликреиновой системы. Проводят биопсию почки.

**1.2. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит** – экстракапиллярный, злокачественный, подострый, «с полулуниями» – характерен быстрым развитием почечной недостаточности. Острое начало с болей в пояснице, макрогематурии, протеинурии, затем отеки, анасарка, стойкая злокачественная артериальная гипертензия с ретинопатией, отслойкой сетчатки, слепотой, геморрагической сыпью.

Диагностика: в крови азотемия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия. На ЭКГ – дистрофия, гипертрофия левого желудочка. Биопсия почки – Диагностика: ходят полулуния Джиганнуцци.

## **1.3. Хронический гломерулонефрит**

- 1) Рецидив нефротического синдрома после латентного периода, непрерывная активность, «терминальный нефротический синдром», артериальная гипертензия, ХПН.
- 2) Липоидный нефроз (идиопатический нефротический синдром) у детей, массивные отеки, АД и функция почек сохранены.
- 3) Болезнь Берже – IgA- нефропатия, локальный мезангиальный нефрит, гематурия. У детей и взрослых до 30 лет, чаще у мужчин, рецидивы на фоне фарингита.

**1.4. Нефропатия беременных** – первичная или вторичная (хронический нефрит, эссенциальная гипертензия). Первичная – поражение почек, поздний токсикоз, проходящий после родов или прерывания беременности, иногда нефротический синдром – неселективная протеинурия, диспротеинемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия.

**1.5. Семейный нефротический синдром** – наследственный, проявляется в возрасте 2–5 лет, отеки, неселективная протеинурия, через 5–10 лет ХПН.

**1.6. С-м Альпорта** – наследственный нефрит, у мужчин, поражение почек и глухота у родственников, микрогематурия и протеинурия (мочевой синдром), затем нефротический синдром, ХПН в подростковом возрасте. Двусторонний неврит слуховых нервов, аномалия хрусталика: лентиконус, сферофакия.

**1.7. Синдром поражения ногтей и надколенников** – наследственное заболевание с нефротическим синдромом, с переходом в хронический пролиферативный гломерулонефрит и ХПН. Ногти мягкие, тонкие, изогнутые, пигментированные, иногда отсутствуют на больших пальцах рук; коленные чашечки уменьшены или отсутствуют, артрит, сколиоз.

**1.8. Синдром Гудпасчера** – легочно-почечный синдром, у мужчин чаще в молодом возрасте, начало с легочных симптомов, кашля, кровохарканья, одышки, инфильтратов, затем протеинурия, гематурия, ХПН. Нефротический синдром не часто, как и артериальная гипертензия.

## **Дифференциальный диагноз при почечной гипертензии**

### **Актуальность темы**

**Цель занятия:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при почечной гипертензии, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие почечной гипертензии с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз при почечной гипертензии.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Необходимые практические умения для усвоения.**

1. Осмотр, пальпация, перкуссия почек.
2. Участие в инструментальных методах исследования почек: цистоскопии, УЗИ, биопсии почек.
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография, ретроградная урография, почечная ангиография, экскреторная урография), сканограмм (радиоизотопная ренография), томограмм (компьютерная томография) почек.
4. Измерение АД, участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ.
5. Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови.
6. Интерпретация клинических анализов мочи, проб Каковского – Аддиса, Нечипоренко, Томпсона.
7. Интерпретация функциональных исследований – проб Зимницкого, Реберга.

## **Блок информации**

### **Гипертензии почечного генеза:**

1. при хроническом диффузном гломерулонефрите; в анамнезе часто указание на почечную патологию, есть хоть минимальные изменения со стороны мочи — небольшая гематурия, протеинурия, цилиндрурия. При гипертонической болезни такие изменения бывают только в далеко зашедших стадиях. Артериальное давление стабильное, может не быть особенно высоким, кризы редки. Помогает биопсия почек;
2. при хроническом пиелонефрите: заболевание бактериальной природы, есть признаки инфекции. Характерны дизурические расстройства. В анамнезе — указание на острое воспаление с ознобами, лихорадкой, болями в пояснице, иногда — почечная колика.

При пиелонефрите страдает концентрационная функция почек (но только при двустороннем поражении), возникают ранняя жажда и полиурия. В анализе мочи лейкоцитурия, небольшая или умеренная протеинурия. Проба Нечипоренко — количество лейкоцитов в 1 мл мочи; в норме — до 4000. Определенное значение имеет посев мочи — выявляется большое количество колоний. Может иметь место бактериурия.

При пиелонефрите имеется скрытая лейкоцитурия. Пиелонефрит, даже двусторонний, всегда несимметричен, что выявляется при радиоизотопной ренографии (определяется раздельная функция почек). Основным методом диагностики — экскреторная урография, при этом определяется деформация чашечно-лоханочного аппарата, а не только нарушение функции;

3. поликистозная почка также может быть причиной повышения артериального давления. Это врожденное заболевание, поэтому нередко указание на семейный характер патологии. Поликистоз часто протекает с увеличением размеров почек, которые при этом четко пальпируются, рано нарушается концентрационная функция почек, появляются ранняя жажда и полиурия. Помогает метод экскреторной урографии;

4. вазоренальная гипертония. Связана с поражением почечных артерий, сужением их просвета.

**Причины:** у мужчин часто как возрастной атеросклеротический процесс, у женщин чаще по типу фиброзно-мышечной дисплазии — своеобразного изолированного поражения почечных артерий неясной этиологии. Часто возникает у молодых женщин после беременности. Иногда причиной являются тромбоз или тромбоэмболия почечных артерий (после оперативных вмешательств, при атеросклерозе).

### **Дифференциальный диагноз при мочевоом синдроме.**

#### **Актуальность темы.**

*Мочевой синдром — представлен протеинурией (ниже нефротического диапазона), микрогематурией, небольшой цилиндрурией и лейкоцитурией. Указанные нарушения часто обнаруживаются совершенно случайно, они могут быть стойкими или преходящими. Самочувствие больных длительное время остается удовлетворительным, отсутствуют экстаренальные симптомы (отеки, артериальная гипертония, изменения глазного дна).*

*Нефротический синдром — клинко-лабораторный симптомокомплекс, представленный протеинурией (более 3,5 г белка/сутки), нарушением белкового и липидного обмена (гипопротеинемия, диспротеинемия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия, гиперлипидурия) и массивными до анасарки отеками.*

*Нефротический синдром может быть полным (все симптомы) и неполным (при отсутствии отеков).*

**Цель занятия:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному при заболевании с мочевым синдромом, нефротическим синдромом, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

9. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие мочевого синдрома, нефротического синдрома с максимальным выявлением этиологического фактора.
10. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
11. Уметь провести детализацию диагноза (форма, наличие осложнений, степень тяжести, фаза течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
12. Уметь провести дифференциальный диагноз заболеваний с мочевым синдромом.
13. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
14. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
15. Уметь сформулировать прогноз больного.
16. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Необходимые практические умения для усвоения.**

1. Осмотр, пальпация, перкуссия почек.
2. Участие в инструментальных методах исследования почек: цистоскопии, УЗИ, биопсии почек.
3. Чтение рентгенограмм (обзорная рентгенография, ретроградная урография, почечная ангиография, экскреторная урография), сканограмм (радиоизотопная ренография), томограмм (компьютерная томография) почек.
4. Измерение АД, участие в ЭКГ исследовании, расшифровка ЭКГ.
5. Интерпретация клинических, биохимических, иммунологических анализов крови.
6. Интерпретация клинических анализов мочи, проб Каковского – Аддиса, Нечипоренко, Томпсона.
7. Интерпретация функциональных исследований – проб Зимницкого, Реберга.

### **Базисные знания**

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

Из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования системы мочевыделения; семиотику заболеваний системы мочевыделения; инструментальные методы исследования (цистоскопии, УЗИ, обзорная рентгенография, ретроградная урография, почечная ангиография, экскреторная урография, радиоизотопная ренография компьютерная томография, биопсии почек), лабораторные методы исследования (клинических, биохимических, иммунологических анализов крови; клинических анализов мочи, проб Каковского – Аддиса, Нечипоренко, Томпсона, Зимницкого, Реберга)

## Блок информации для изучения темы

### 1. Протеинурия

Высокая протеинурия – суточная потеря белка более 3 г

Умеренная протеинурия – суточная потеря белка 0,5 – 3 г

Отличать от ложноположительных реакций (при наличии в моче иодистых контрастных веществ, продуктов метаболизма пенициллина, цефалоспоринов и сульфаниламидов) и протеинурии внепочечного генеза (распад форменных элементов при длительном стоянии мочи).

### 2. Эритроцитурия

Выраженная – макрогематурия – дифференцировать:

1) с гемоглинурией (при массивном гемолизе при гемолитической анемии, переливании несовместимой крови, малярии, отравлении гемолитическими ядами (грибы, фенол, бертолетова соль и пр.), при пароксизмальной ночной гемоглинурии).

2) с миоглинурией (при распаде мышечной ткани - синдром длительного раздавливания, инфаркты мышц при окклюзии крупной артерии, алкогольная полимиопатия, при длительной гипертермии (особенно с судорогами), семейной миоглинурии)

3) с уропорфирией (гемохроматоз, порфирия)

4) с меланинурией (меланосаркома)

5) с окрашиванием мочи (свекла, фенолфталеин)

**3. Лейкоцитурия** – проявление иммунного или инфекционного воспаления почек и мочевыводящих путей.

### 1. Почечные заболевания

**1.1. При остром гломерулонефрите** – при его затяжном течении: более 6 мес, с переходом в хронический нефрит иногда, медленное нарастание отеков до анасарки, нефротический синдром, артериальная гипертензия и гематурия незначительны.

Диагностика: потеря белка с мочой 20-25 г/сутки за счет альбумина (селективная) и неселективная. В моче гиалиновые и зернистые цилиндры, реже восковые, кристаллы холестерина. Общий белок сыворотки крови снижается до 30–25 г/л, повышены альфа-2 и бета-глобулиновые фракции, гамма-глобулины снижены, повышение холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, II,IV типы гиперлипидемии. В крови анемия, снижение кальция, фосфора и калия крови, гиперкоагуляция за счет снижения активности антикоагулянтов, активации кинин-калликреиновой системы. Проводят биопсию почки.

**1.2. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит** – экстракапиллярный, злокачественный, подострый, «с полулуниями» – характерен быстрым развитием почечной недостаточности. Острое начало с болей в пояснице, макрогематурии, протеинурии, затем отеки, анасарка, стойкая злокачественная артериальная гипертензия с ретинопатией, отслойкой сетчатки, слепотой, геморрагической сыпью.

Диагностика: в крови азотемия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия. На ЭКГ – дистрофия, гипертрофия левого желудочка. Биопсия почки – Диагностика: ходят полулуния Джиааннуцци.

### 1.3. Хронический гломерулонефрит

1) Рецидив нефротического синдрома после латентного периода, непрерывная активность, «терминальный нефротический синдром», артериальная гипертензия, ХПН.

2) Липоидный нефроз (идиопатический нефротический синдром) у детей, массивные отеки, АД и функция почек сохранены.

3) Болезнь Берже – IgA- нефропатия, локальный мезангиальный нефрит, гематурия. У детей и взрослых до 30 лет, чаще у мужчин, рецидивы на фоне фарингита.

**1.4. Нефропатия беременных** – первичная или вторичная (хронический нефрит, эссенциальная гипертензия). Первичная – поражение почек, поздний токсикоз, проходящий после родов или прерывания беременности, иногда нефротический синдром – неселективная протеинурия, диспротеинемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия.

**1.5. Семейный нефротический синдром** – наследственный, проявляется в возрасте 2–5 лет, отеки, неселективная протеинурия, через 5–10 лет ХПН.

**1.6. С-м Альпорта** – наследственный нефрит, у мужчин, поражение почек и глухота у родственников, микрогематурия и протеинурия (мочевой синдром), затем нефротический синдром, ХПН в подростковом возрасте. Двусторонний неврит слуховых нервов, аномалия хрусталика: лентиконус, сферофакия.

**1.7. Синдром поражения ногтей и надколенников** – наследственное заболевание с нефротическим синдромом, с переходом в хронический пролиферативный гломерулонефрит и ХПН. Ногти мягкие, тонкие, изогнутые, пигментированные, иногда отсутствуют на больших пальцах рук; коленные чашечки уменьшены или отсутствуют, артрит, сколиоз.

**1.8. Синдром Гудпасчера** – легочно-почечный синдром, у мужчин чаще в молодом возрасте, начало с легочных симптомов, кашля, кровохарканья, одышки, инфильтратов, затем протеинурия, гематурия, ХПН. Нефротический синдром не часто, как и артериальная гипертензия.

## Дифференциальный диагноз при анемических состояниях

### Анемии: железодефицитная анемия, В<sub>12</sub>(фолиево)-дефицитная анемия

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований, принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному анемией, наметить программу ранней реабилитации.

#### Задачи занятия:

1. Научить студентов диагностике и лечению анемий.
2. Научить студентов дифференцировать анемии другие заболевания.
3. Закрепить знания студентов по вопросам лечения анемий согласно современным взглядам на эту проблему.

#### Блок информации

##### Введение в гематологию. Гематология как наука.

##### 1. Кроветворение.

###### *Органы кроветворения.*

Кроветворение (гематопоз) представляет собой тонко регулируемый процесс последовательных дифференцировок родоначальных клеток, приводящий к образованию зрелых клеток крови всех 8 линий (миелоидные- это эритроциты, базофильные, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, мегакарициты, моноциты – макрофаги и лимфоидные: Т- и В- лимфоциты). Кроветворные органы в эмбриогенезе – это желточный мешок, эмбриональная печень, селезенка и костный мозг; у взрослых – это костный мозг, селезенка, тимус, лимфатические узлы и Пейеровы бляшки. Кроветворение у высших позвоночных и человека происходит в полости всех трубчатых и плоских костей в пространстве между синусами в так называемом кроветворном микроокружении и представляет собой непрерывное образование лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов. Каждая клетка имеет свой срок жизни: эритроцит живет 100-120 дней, нейтрофил 4-10 часов, тромбоциты 8-9 дней, лимфоциты неоднородны- одни клетки живут часы, другие – годы. Процесс кроветворения интенсивен- 300 млн клеток в минуту. При стабильном кроветворении соотношение между продуцируемыми клеточными линиями поддерживается на одном и том же уровне. Однако при возмущающих действиях продукция тех или иных клеток резко меняется – после кровопотери резко увеличивается продукция эритроцитов, при воспалении – гранулоцитов. Кроветворная система, прежде всего костный мозг, обеспечивает образование огромного количества клеток нужного вида, в нужное время в нужном месте.

Огромная клеточная продукция в кроветворной системе привела к мысли о существовании в ней специальных предшественников – стволовых кроветворных клеток название по аналогии со стволом дерева, из которого развиваются ветви- которые способны созревать до стадии зрелых неделящихся клеток, являющиеся бессмертными, способными в результате неограниченного деления образовывать дочерние клетки, полностью идентичные родительской и являющиеся полипотентными – т.е. все клетки крови 8 разных линий дифференцировки имеют общего предшественника. Дальше происходит созревание полученных дочерних колоний, клетки покидают стволовой отдел и переходят в отдел поли-олигопотентных предшественников, которые также постепенно созревают, теряют пролиферативную активность и переходят в отдел монопотентных клеток, приобретая линейно специфичные маркеры. Здесь уже четко можно выделить предшественников конкретных линий дифференцировки. В дальнейшем также

происходит постепенное созревание клеток и переход их в отдел морфологически узнаваемых клеток, которые можно изучать в обычном мазке крови или костного мозга при классической окраске по Романовскому либо другой необходимой окраске.

В зависимости от того, какой клеточный ряд страдает – эритроцитарный, лейкоцитарный, тромбоцитарный – возникают различные нозологии. Мы будем изучать их постепенно.

Сегодня нас интересует эритроцит. Первая морфологически определяемая клетка эритроидного ростка – эритробласт. Он имеет ядро и крупные размеры. По мере созревания, размеры ядра и клетки уменьшаются. Эритробласт превращается в пронормоцит, а он, в свою очередь, в нормоциты – базофильные, полихроматофильные и оксифильные – в зависимости от насыщения гемоглобином. Насыщение Нв идет поэтапно и полностью насыщен Нв оксифильный нормоцит. При этом происходит инволюция ядра и оксифильный нормоцит превращается в эритроцит – безъядерную клетку. При многих анемиях в кровь в большом количестве поступают незрелые полихроматофильные эритроциты, содержащие базофильную субстанцию – ретикулум – которая выявляется при окраске бриллиантовым крезильным синим – и называются они ретикулоциты.

Клеточные основы кроветворения. Регуляция кроветворения. Схема кроветворения.

**Методы исследования в гематологии.** Пункционная диагностика: стерильная пункция. Трепанобиопсия. Радионуклидные методы исследования. Гистохимия. Молекулярная биология.

### **1.3. Железодефицитная анемия.**

Наиболее часто встречающаяся в практике врача любой специальности патология системы крови – это анемия и анемический синдром. Патогенез, диагностика и лечение анемий хорошо изучены, однако врачи допускают большое число ошибок от несвоевременной и неправильной диагностики до неадекватного лечения, что может радикально изменить картину крови и костного мозга, и правильный диагноз станет невозможным. Механизмы развития и причины возникновения анемии весьма разнообразны, в связи с чем в каждом конкретном случае врач должен быть ориентирован на выявление заболевания, лежащего в основе данного гематологического синдрома, т.е. причины анемии.

Анемия – это снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови, нередко сопровождающееся снижением числа эритроцитов в единице объема крови. Нормы Нв у женщин 120-140 г/л, мужчин – 140-160 г/л. От истинной анемии следует отличать гидремию (гемодилуцию, гиперволемию), обусловленную разжижением крови и увеличением объема плазмы (при беременности, сердечной недостаточности, трансфузии кровезаменителей, острой кровопотере). Гемодилуция сопровождается снижением количества эритроцитов и содержания Нв в единице объема при полном сохранении их общей массы. Анемия может маскироваться при состояниях, сопровождающихся сгущением крови (обильная рвота, профузная диарея). Диагностические критерии анемии: У мужчин эритр. меньше 4,0 млн, Нв меньше 140 г/л, гематокрит меньше 40%

У женщин эритр. меньше 3,8 млн, Нв меньше 120 г/л, гематокрит меньше 36%

На первом этапе диагностического поиска основной целью является определение патогенетического варианта анемии, т.е. основного механизма, обуславливающего снижение эритроцитов и гемоглобина. На следующем этапе - диагностика заболевания или патологического процесса, лежащего в основе данного анемического синдрома, другими словами, выявление причины анемии у конкретного больного. Эти этапы диагностики базируются на данных лабораторного исследования и интерпретации полученных результатов.

Выделяют 3 основные группы патогенетических факторов развития (вспомним схему кроветворения):

**Анемии вследствие кровопотери:**

-острая постгеморрагическая анемия

-хроническая постгеморрагическая анемия

### **Анемии, обусловленные недостаточностью эритропоэза:**

1. Гипохромные анемии (нарушение синтеза гемоглобина):

-железодефицитная анемия

-анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов

2. Нормохромные анемии (костномозговая недостаточность):

-анемии хронических заболеваний

-анемия при ХПН

-апластическая анемия

-анемии при опухолевых или метастатических поражениях костного мозга

3. Гиперхромные мегалобластные анемии (нарушение созревания эритроцитов):

-анемии, обусловленные дефицитом витамина В12

-фолиеводефицитные анемии

### **Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические).**

Такое деление основано на эритроцитарных индексах.

Микроцитарные гипохромные: MCV менее 80 микрометров<sup>3</sup> (объем эритроцита) норма 80-95, MCH менее 26 пг среднее содержание Hb в 1 эритроците в абсолютных единицах, норма 27-31 пг, зависит от интенсивности синтеза Hb и размера эритроцитов. MCHC отражает истинное насыщение эритроцитов Hb, зависит от интенсивности синтеза Hb и не зависит от величины клетки, норма 30-38%

Гематокрит отражает долю эритроцитов в общем объеме крови.

Нормоцитарные нормохромные анемии.

Макроцитарные гиперхромные анемии.

Кроме того, можно считать цветовой показатель – отражает относительное содержание гемоглобина в эритроците, норма 0.86-1,05.

С целью рационального диагностического поиска у больных АН, выявления причин, использования соответствующих лечебных и профилактических программ целесообразна группировка АН на основании ведущего патогенетического механизма их развития (не причины), т.е. выделение различных патогенетических вариантов этого заболевания.

В практических целях целесообразно выделить следующие патогенетические варианты АН:

- железодефицитная,
- железоперераспределительная,
- сидероахрестическая,
- В<sub>12</sub>-дефицитная и фолиеводефицитная,
- гемолитическая,
- АН при костномозговой недостаточности,
- АН, связанная с уменьшением массы эритроцитов,
- АН с сочетанным патогенетическим механизмом.

По данным ВОЗ, анемия имеется у 2,5 млрд жителей планеты. Наиболее распространенной во всем мире является группа анемий, обусловленных недостаточностью эритропоэза. Нарушение обмена железа на уровне его поступления в организм, утилизации или реутилизации из состарившихся эритроцитов является ключевым моментом большинства из них. Железодефицитная анемия составляет 90% всех анемий и ею страдает 1 млрд 800 млн жителей. Чаще всего железодефицитная анемия встречается у женщин детородного возраста, у беременных и кормящих грудью, у детей младших возрастных групп и в период быстрого роста. В развитых странах – это 15-20% случаев всех анемий среди женщин детородного возраста, в России – 92% женщин имеют дефицит железа. ЖДА – это спутник социально неблагополучных стран, поскольку у основной части населения питание качественно не сбалансировано.

**Железодефицитная анемия** – это клинико-гематологический симптомокомплекс, характеризующийся нарушением образования гемоглобина вследствие дефицита железа в сыворотке крови и костном мозге, развивающегося в результате несоответствия между

поступлением и расходом (потребление, потеря) железа, и развитием трофических нарушений в органах и тканях.

Для понимания сущности железодефицитных анемий необходимо иметь представление об обмене железа в организме.

**Железо** – это жизненно важный для человека микроэлемент, являющийся необходимым биохимическим компонентом в ключевых процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток. Исключительная роль железа определяется важными биологическими функциями белков, в состав которых входит этот биометалл. Это гемоглобин эритроцитов, миоглобин мышц. Кроме того, запасы железа локализуются в клетках головного мозга, печени, селезенке, костном мозге, ферментах окислительной группы. В норме у взрослого здорового человека суммарный запас железа составляет 3-5 грамм. 60-65% железа находится в гемоглобине. Обмен железа в организме достаточно экономичен. Он состоит из нескольких этапов: всасывание в ЖКТ, транспорт, внутриклеточный метаболизм и депонирование, утилизация и реутилизация, экскреция из организма.

**Абсорбция железа.** Железо поступает с пищей в организм посредством всасывания в желудочно-кишечном тракте (преимущественно двенадцатиперстная и проксимальные отделы тонкой кишки) примерно 1-2 мг в сутки. Интенсивность всасывания железа определяется потребностью в нем: при дефиците всасывание может резко увеличиться в 5-6 раз. Наиболее богатыми источниками этого элемента являются красное мясо и некоторые сорта красного вина. Белое мясо (кролик и курица) являются источником аминокислот, но не железа. Мясо молодых животных сидеропенично. Мало содержит железо и молоко. Растительная пища по содержанию железа беднее в 4-6 раз и всасывается оно в 3-5 раз хуже, чем из мяса. Поэтому молочная или молочно-растительная диета (вегетарианцы, старики) заранее предполагают развитие ЖДА. Железо в пище содержится в основном в трехвалентной форме, но лучше всасывается двухвалентное железо.

Дефицит железа в пище – это первый блок в схеме поддержания нормального гомеостаза железа.

Попав в желудок, железо подвергается своеобразной обработке, соединяясь с гастротферрином – белком, синтезируемым в желудке при наличии аскорбиновой кислоты. Под воздействием соляной кислоты желудочного сока железо высвобождается из пищи и превращается из трехвалентного в двухвалентное. При дефиците белка гастротферрина (атрофия слизистой желудка) возникает второй блок в обеспечении баланса железа в организме. Третий блок и основной – это поражение слизистой тонкого кишечника различного генеза – основного места всасывания микроэлемента. Перед попаданием в плазму крови железо вновь окисляется до трехвалентного железа эндооксидазой (церулоплазмин) и связывается в этой форме с трансферрином из цитоплазмы эритроцитов. Это специфический транспортный белок, который синтезируется в печени. Норма его 2,6 +/- 0,05 г/л, что говорит о том, что 250-400 мкг железа всасывается из 100 мл плазмы. Одна молекула трансферрина переносит две молекулы железа. Этот комплекс (трансферрин-железо) присоединяется к трансферриновым рецепторам эритробластов и ретикулоцитов, проникает в клетку путем эндоцитоза, внутри клетки в процессе эндосомального окисления железо освобождается от трансферрина и поступает в митохондрии, где в дальнейшем используется для синтеза гема, цитохромов и других железосодержащих соединений. Четвертый блок в обмене железа – это патология трансферрина. Пятый блок – уровень трансферриновых рецепторов, которые могут быть заблокированы бактериальными токсинами либо токсинами другой природы. Если отдача железа произошла нормально внутри клетки, то оно должно быть включено в состав гема – главную составляющую гемоглобина. В этом процессе принимает участие витамин В<sub>6</sub>, при нарушении этого процесса происходит шестой блок в обмене железа и развиваются сидероахрестические анемии. Этот процесс происходит непрерывно. При нормальных процессах усвоения железа его определенный избыток откладывается в

клетках печени, селезенки, костного мозга в виде ферритина и гемосидерина – это железосодержащие белки, которые связывают избыточное железо и откладываются практически во всех тканях организма, но особенно интенсивно в печени, селезенке. Мышцах, костном мозге.. Уровень ферритина характеризует основной запасной фонд железа. При возникающей потребности железо легко отщепляется от ферритина, присоединяется к трансферрину и начинается новый кругооборот железа в организме. При ЖДА, понятно, уровень ферритина снижен. В норме запас железа 500-1 г в виде ферритина (примерно 15-20%).

Потери железа из организма происходят главным образом через кишечник – 1,5 мг в сутки - всасывается 1-2 мг, теряется 1-1,5 мг - посредством слущивания эпителия, часть выделяется с желчью. Теряется с эпидермисом, мочой, потом, при стрижке ногтей, волос, у женщин – с менструальными кровопотерями (30 мл потеря крови ежемесячно, это 15 мг железа, за сутки женщина теряет 0,8-1,5 мг железа). Исходя из этого, суточная потребность в железе у женщин детородного возраста увеличивается до 2-4 мг. Теряется железо также с лактацией. Ятрогенными потерями является донорство, экстракорпоральные методы очищения крови, постоянный забор крови на исследования у хронических больных. В течение жизни даже у мужчины образуется отрицательный баланс в обмене железа – за 10 лет дефицит может достигать 600 мг. За 30 лет менструаций невосполнимые потери у женщин – 1,8-2 г. Сначала железо теряется из депо (ферритин), далее из транспорта (уменьшается сывороточное железо, насыщение трансферрина железом), далее происходит потеря запасов тканевого железа, лишь после этого нарушается синтез гемоглобина. Таким образом, гипохромия и гипохромная анемия – показатели того, что все запасы исчерпаны. А отсутствие гипохромной анемии не говорит об отсутствии сидеропении у пациента, это надо прицельно искать.

Поскольку ЖДА являются гипохромными, то у каждого больного с гипохромной АН следует в первую очередь заподозрить ЖДА. Однако факт наличия гипохромной АН сам по себе не исключает других ее патогенетических вариантов (не все гипохромные АН являются железodefицитными!). Так, например, гипохромная АН может возникать при изменении синтеза гемоглобина в результате нарушения включения в его молекулу железа при нормальном или даже повышенном его уровне в сыворотке крови (так называемые *сидероахрестические АН*).

**Наиболее адекватными тестами для оценки метаболизма железа в организме являются:**

- определение уровня сывороточного железа (мужчины 11,6-31,3 мкмоль/л, женщины 9-30 мкмоль/л) Этот анализ следует выполнять обязательно до назначения больным лекарственных препаратов, содержащих железо, или трансфузий эритроцитов, которые часто проводят пожилым больным с наличием АН до установления механизма и причины ее развития.

**Наряду с определением содержания железа в сыворотке крови важным лабораторным показателем ЖДА является общая железосвязывающая способность сыворотки, отражающая степень «голодания» сыворотки и насыщения белка трансферрина железом.**

Данный показатель при ЖДА всегда повышен. ОЖСС в норме 46-90 мкмоль/л

- Трансферрин 2-4 мг/л

- НТЖ 15-45% - при ЖДА показатель снижен.

- Ферритин сыворотки крови (мужчины 15-200 мкг/л, женщины 12-150 мкг/л)

**Снижение уровня железосодержащего белка ферритина, характеризующего величину запасов железа в организме, является существенным диагностическим критерием ЖДА.** Поскольку истощение запасов железа является обязательным этапом формирования ЖДА, то снижение содержания ферритина – один из специфических признаков железodefицитного характера гипохромных АН. Данный метод, однако, широко не используется в лабораторной практике в связи с его дороговизной.

Наряду с количественными показателями гемоглобина и эритроцитов важна оценка морфологической картины эритроцитов, которые при ЖДА характеризуются наличием широкого просветления в центре. Кроме того, в мазке крови больных ЖДА встречается большое количество *микроцитов* с меньшим содержанием гемоглобина, а при специальной окраске выявляется резкое снижение количества эритроцитов с гранулами железа (сидероцитов). Морфологическая картина эритроцитов, как правило, отражаемая в анализах крови, дополняет количественные данные, а в ряде случаев, например при ошибочном подсчете эритроцитов и завышенном цветовом показателе, приобретает решающее значение в диагностике гипохромной АН.

- *Дополнительными методами определения запасов железа в организме может быть подсчет числа эритроидных клеток костного мозга, содержащих гранулы железа (сидеробластов)*. Количество сидеробластов при ЖДА значительно снижено, вплоть до полного их отсутствия.

Дефицит железа в организме подразделяют на три стадии:

1. прелатентный дефицит железа (дефицит резервного железа, истощение депо железа). Сопровождается увеличенной абсорбцией железа в ЖКТ. Клинические симптомы отсутствуют. Лабораторные показатели в пределах нормы.

2. латентный или скрытый дефицит железа – преданемия и сидеропения (дефицит транспортного железа, снижение железа в сыворотке и насыщение трансферрина железом). Сопровождается сидеропеническими симптомами. В лаборатории выявляется снижение ферритина, сыв.железа в плазме, увеличение трансферрина. Показатели красной крови в пределах нормы.

3. манифестный железodefицит или железodefицитная анемия. Проявляется гипоксическим и сидеропеническим синдромами.

По степени тяжести: легкая анемия (110 г%;л). среднетяжелая (90-70 г/л). тяжелая анемия (менее 70 г/л)

**Основными критериями ЖДА являются следующие:**

**1. Низкий цветовой показатель.**

**2. Гипохромия эритроцитов, микроцитоз.**

**3. Снижение уровня сывороточного железа.**

**4. Повышение общей железосвязывающей способности сыворотки.**

**5. Снижение содержания ферритина в крови.**

Железодефицитная анемия проявляется общими симптомами анемии, причиной которой, в частности, является дефицит Hb и недостаточное снабжение тканей кислородом. В соответствии со степенью тяжести анемии отмечают следующие общеанемические симптомы:

- бледность кожи и слизистых
- быстрая утомляемость при физической работе
- тошнота
- снижение успеваемости в учебе и ослабление способности концентрироваться
- одышка
- тахикардия
- головная боль, головокружение, ортостатический коллапс.

Кроме того, при значительном дефиците железа в тканях (коже, слизистых, внутренних органах) происходит снижение синтеза миоглобина и ферментов, что проявляется сидеропеническим синдромом:

1. поражение кожи, придатков кожи и слизистых, поражение желудочно-кишечного тракта (сухость, ломкость и слоистость ногтей, поперечная исчерченность, ложкообразная форма, расслаивание кончиков волос, выпадение волос, хронические заеды, выраженный глоссит, ангулярный стоматит, нарушение глотания – сидеропеническая дисфагия – образование пищеводных перегородок, симптоматика гастрита, недержание мочи при кашле, смехе, ночной энурез у девочек, специфическая бледность кожи с алебастровым

или зеленоватым оттенком – барышни 18 века, симптом голубых склер дистрофия роговицы глаза, извращение вкуса (сырой картофель, мясо, уголь, песок, мел, известь, глина) и обоняния (запах бензина, ацетона, мокрого асфальта). Интересный ранний симптом – окрашивание мочи в розовый цвет при поедании свеклы. Если железо в норме, то печень с помощью железосодержащих ферментов способна обесцветить краситель. Мышечная слабость.

2. Поражение нервной системы – нарушается миелинизация нервных стволов (вспомните, клетки мозга – это депо железа): повышенная утомляемость, шум в ушах, головокружение, головные боли, снижение интеллектуальных возможностей, снижение концентрации внимания, трудоспособности, существенно образом меняется качество жизни

3. Поражение сердечно-сосудистой системы (тахикардия, диастолическая дисфункция)

4. Неспецифическое снижение иммунитета, сокращенный синтез иммуноглобулинов,больные подвержены ОРЗ

Верификация ЖДА как одного из патогенетических вариантов АН определяет дальнейшее направление диагностического поиска и в то же время позволяет исключить другие патогенетические варианты АН у стариков, в частности часто встречающуюся в данной возрастной группе В<sub>12</sub>-дефицитную и фолиеводефицитную АН. После верификации железодефицитного характера АН необходимо выявить причину развития ЖДА у конкретного больного.

### **Основные причины ЖДА.**

#### **1. Хронические кровопотери различной локализации:**

- желудочно-кишечные (гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, эрозивно-язвенные поражения желудка, опухоли желудка и толстой кишки, терминальный илеит, неспецифический язвенный колит, дивертикулиты, кровоточащий геморрой и др.);

- носовые (наследственная геморрагическая телеангиэктазия и другие геморрагические диатезы);

- зубные протезы – десневые кровотечения

- почечные (IgA-нефропатия, геморрагический нефрит, опухоли почек, перманентный внутрисосудистый гемолиз, пиелонефрит, поликистоз, геморрагический цистит);

- маточные (меноррагии миома, эндометриоз, опухоли, наличие ВМС)

- ятрогенные и искусственные кровопотери (частые кровопускания и заборы крови для исследований, лечение гемодиализом, донорство).

- кровотечения в замкнутые полости и ткани – изолированный легочный сидероз, эндометриоз, гломические опухоли ( в замыкающих артериях в артерио-венозных анастомозах)

#### **2. Нарушение всасывания железа:**

- энтериты различного генеза;

- синдром недостаточности всасывания;

- резекции тонкой кишки;

- резекция желудка с выключением двенадцатиперстной кишки.

- хронический панкреатит

#### **3. Повышенная потребность в железе:**

- В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, леченная витамином В<sub>12</sub>.

- конкурентное потребление железа бактериями при дисбактериозах

- -беременность, лактация, интенсивный рост подростков, гемодиализ.

4. Нарушение транспорта железа (гипопротеинемии различного генеза – снижение трансферрина при нефротическом синдроме, печеночной дисфункции, синдроме мальабсорбции, алиментарной недостаточности). Генетическая атрансферринемия.

#### **5. Алиментарная недостаточность.**

- тяжелая соматическая патология, резко ограничивающая физическую активность больных, возможность приобретения и приготовления пищи;

- психические расстройства (депрессии, сенильные деменции), сопровождающиеся недостаточным приемом пищи или отказом от нее;
- социально-экономический статус (одинокопроживающие, отсутствие материальных средств);
- недостаточное употребление продуктов, содержащих железо, наряду с предпочтительным потреблением злаковых, хлеба или молочных продуктов (содержат фосфаты, угнетающие всасывание железа).

### Лечение

Лечение ЖДА требует прежде всего воздействия на основной патологический процесс (удаление опухоли кишечника, лечение язвенного поражения желудка, энтерита, коррекция питания и т.д.). В этих ситуациях заместительная терапия препаратами железа может быть вспомогательным методом лечения, например при подготовке больного к операции. Однако в основном заместительная терапия препаратами железа приобретает патогенетическое значение. Нельзя диетой вылечить железодефицитную анемию.

**Основой патогенетической терапии ЖДА является применение лекарственных препаратов железа внутрь или парентерально.** В подавляющем большинстве случаев при отсутствии специальных показаний препараты железа следует назначать внутрь. Основными требованиями, которым должны отвечать лекарственные препараты железа для назначения внутрь являются следующие:

- **содержание достаточного количества двухвалентного железа;**
- наличие в препарате дополнительных веществ (аскорбиновая кислота и др.), улучшающих всасывание железа;
- **хорошая переносимость и минимальные побочные эффекты;**
- **удобный режим дозирования;**
- **приемлемая стоимость.**

Для восстановления уровня гемоглобина у больных ЖДА необходимо, чтобы суточная доза двухвалентного железа (всасывается только двухвалентное железо) составляла 150–300 мг. 2-3 мг/кг веса. *Удобными для приема внутрь и в связи с этим предпочтительными являются препараты с высоким содержанием двухвалентного железа – сульфат и fumarat железа.* Суточная доза указанных препаратов составляет 1–2 таблетки. Для лучшей переносимости препараты железа следует принимать во время еды. Необходимо учитывать, что под влиянием некоторых содержащихся в пище веществ (фосфорная кислота, соли кальция, фитин, танин), а также при одновременном применении ряда медикаментов (тетрациклиновые антибиотики, препараты кальция, альмагель и др.) всасывание железа может снижаться. Чаще всего используют сорбифер, актиферрин, мальтофер, ферретаб, гемофер, тардиферон – в 1 таб 80-100 мг железа

**Показаниями к парентеральному введению препаратов железа являются наличие патологии кишечника с нарушением всасывания (энтериты, резекция тонкой кишки, синдром слепой петли), непереносимость препаратов железа при приеме внутрь, необходимость более быстрого насыщения организма железом, например перед планируемыми оперативными вмешательствами.** Для парентерального введения используют ектофер (внутримышечно), фербитол (внутримышечно), феррум-ЛЕК (внутримышечно и внутривенно), ферковен (внутривенно), феррлецит (внутримышечно). Не следует вводить в сутки более 100 мг железа (содержимое одной ампулы препарата), так как эта доза дает полное насыщение трансферрина.

**Побочные явления** на фоне применения препаратов железа внутрь включают диспепсические расстройства (анорексия, металлический вкус во рту), запоры, реже поносы. При парентеральном введении препаратов железа могут возникать флебиты, потемнение кожи в местах инъекций, загридинные боли, гипотония, аллергические реакции (лихорадка, крапивница, анафилактический шок).

Диета больных ЖДА с учетом роли алиментарного фактора должна включать продукты, богатые железом, однако важно учитывать не столько содержание железа в том или ином

пищевом продукте, сколько степень всасывания железа. Наибольшее количество железа содержится в мясных продуктах. При этом важно учитывать, что содержащееся в них железо всасывается на 25–30%. Всасывание железа, имеющегося в других животных продуктах (рыба, яйца), ниже (10–15%), а из растительных продуктов (зелень, бобовые и др.) всасывается всего 3–5% содержащегося в них железа. Коррекция дефицита железа при ЖДА только с помощью пищевого железа достигается редко, о чем пациенты должны быть информированы.

Лечение длительное. Повышение уровня Нв отмечается обычно не сразу, на 3 неделе терапии, позже исчезают микроцитоз и гипохромия. Субъективно самочувствие улучшается в первые же дни, отмечается выброс ретикулоцитов – ретикулоцитарный криз – на 5-8 день (показатель 20-100% при норме 2-10%). Терапия эффективна, если ежедневно Нв повышается на 2 г/л и более. Обычно к концу 1 месяца Нв нормализуется, однако насыщение депо не происходит. Поэтому при нормализации Нв дозу уменьшают вдвое и принимают еще 4-8 недель. Далее переходят на поддерживающие курсы по 10 дней ежемесячно до конца менструаций у женщин и в течение 1 года у мужчин.

Рефрактерность железодефицитной анемии обусловлена неадекватностью назначаемой терапии либо тяжелым, чаще онкологическим поражением ЖКТ. Если все же терапия препаратами железа неэффективна, то необходимо уточнить диагноз.

Профилактически по 1 месяцу 2-3 раза в год препараты железа должны принимать:

- дети и женщины в условиях жаркого климата
- дети и взрослые со сниженным аппетитом
- многорожавшие женщины или с коротким интервалом между родами
- женщины с признаками латентного железодефицита (есть сидеропения, но нет анемии)
- все недоношенные дети
- лица с кишечным лямблиозом
- девочки-подростки в период интенсивного роста
- активные доноры
- лица с обширной резекцией тонкого кишечника.

#### **1.4. В<sub>12</sub>-дефицитные и фолиеводефицитные анемии.**

**Пернициозная анемия описана в 1849 г. Аддисоном. В 1872 г. Бирмер дал ей определение как злокачественной пернициозной анемии. В основе данного патогенетического варианта лежит дефицит витамина В<sub>12</sub>, реже – фолиевой кислоты, возникающий вследствие различных причин.** Ранее это заболевание являлось фатальным и приводило к смерти больного спустя короткое время после выявления. Поэтому и называлась злокачественная анемия. Имеется отчетливая связь между развитием В<sub>12</sub>-дефицитной АН и возрастом. Среди населения стран Северной Европы (Швеция, Норвегия, Великобритания) частота данной АН составляет в целом 0,1%, а среди больных пожилого возраста достигает 1%. В то же время частота не диагностированной В<sub>12</sub>-дефицитной АН у лиц старше 60 лет в США составляет 1,9%, т.е. приблизительно у 800 тыс. пожилых американцев В<sub>12</sub>-дефицитная АН остается нераспознанной. В России частота этой анемии в 100 раз ниже, вероятно, из-за частого необусловленного применения витамина В<sub>12</sub> в терапии различных заболеваний.

Главное открытие в области патогенеза, нашедшее в современной терапии анемии, было сделано в 20-40 г.г. 20 века. Почти одновременно были обнаружены внешний и внутренний факторы.

Внешний фактор, содержащийся во многих продуктах, сегодня называется витамином В<sub>12</sub>, а внутренний – по имени ученого, открывшего его существование – фактором Касла. Витамин В<sub>12</sub> – это комплекс (кобаламин), включающий в себя атом кобальта. В организме существуют два кобаламиновых кофермента: один участвует в синтезе и регенерации миелина, другой – в метаболизме нуклеиновых кислот. Витамин В<sub>12</sub> содержится в продуктах питания, богатых белком: мясе, яйцах, молоке, сыре, бобовых, печени, почках. В полости рта этот витамин связывается с белками слюны, которые

защищают его от действия желудочного сока. В кишечнике вит.В12 освобождается от этой связи и связывается с фактором Касла, который синтезируется обкладочными клетками желудка: комплекс вит.В12-внутренний фактор медленно всасывается в подвздошной кишке. В плазме крови вит.В12 связывается с транскобаламином, большая часть которого содержится в печени. Выделение кобаламина происходит с желчью, часть – с мочой. Часть вит.В12 всасывается обратно. Запас вит.В12 у человека – 2-5 мг, а в сутки всасывается 6-9 мкг. Этого запаса хватает на 3-5 лет нормальной жизни после полного прекращения поступления вит.В12 (например, при резекции желудка, когда прекращается выработка фактора Касла).

В результате дефицита витамина В12 происходит нарушение синтеза ДНК в кроветворных клетках (где вит. В12 является катализатором), **развивается неэффективный мегалобластический эритропоэз** (в норме существует только у плода) с продукцией нестойких мегалоцитов и макроцитов. Наиболее делящейся, а следовательно, наиболее чувствительной к нарушениям синтеза ДНК являются полипотентные клетки-предшественницы, являющиеся материнскими клетками для трех ростков кроветворения – тромб., гранулоц., эритроц. Поэтому нарушения при дефиците вит.В12 касаются как количества, так и качества клеток всех трех рядов. На основании морфологии эритроцитов эти АН обозначаются как макроцитарные, однако данный признак является морфологическим и не соответствует патогенетическому принципу рабочей группировки АН. В<sub>12</sub>-дефицитная АН является частым патогенетическим вариантом АН у больных пожилого и старческого возраста, особенно в сочетании с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы.

Кроме того, вит.В12 участвует в обмене жирных кислот, при его дефиците накапливается токсичная метилмалоновая кислота, которая сопровождается поражением периферической нервной системы, иногда клиникой поражения боковых и задних столбов спинного мозга.

#### **Критерии В<sub>12</sub>-дефицитной АН:**

- **высокий цветовой показатель; это гиперхромная анемия.**
- **макроцитоз, мегалоцитоз;**
- **эритроциты с остатками ядер (тельца Жолли, кольца Кебота);**
- **ретикулоцитопения;**
- **гоперсегментация нейтрофилов;**
- **лейкопения (нейтропения);**
- **тромбоцитопения;**
- **повышение содержания железа в сыворотке;**
- **мегалобластическое кроветворение в костном мозге;**
- **неврологические нарушения и психические расстройства.**

Основными причинами развития В<sub>12</sub>-дефицитной АН у больных пожилого и старческого возраста являются:

- атрофический гастрит, приводящий к отсутствию внутреннего фактора, обеспечивающего всасывание витамина В<sub>12</sub>;
- **рак фундального отдела желудка;**
- операции на желудке (гастрэктомия), кишечнике (резекция тонкой кишки, наложение кишечных анастомозов с формированием «слепой петли»);
- энтериты с нарушением всасывания;
- **панкреатиты с внешнесекреторной недостаточностью;**
- **дивертикулез толстой кишки;**
- **инвазия широким лентецом;**
- **дисбактериоз кишечника;**
- **хронические заболевания печени (гепатиты, циррозы);**
- **неправильное использование некоторых медикаментов (ПАСК, неомицин, метформин);**

• алиментарная недостаточность (редкая причина).

**Существенное значение в развитии витаминВ12 дефицитной анемии имеет наследственная предрасположенность. В появлении атрофического гастрита важна роль иммунных механизмов, обнаруживаются антитела к внутреннему фактору Касла, к антигенам париетальных клеток.**

Симптоматика В<sub>12</sub>-дефицитной АН развивается постепенно, в связи, с чем больные адаптируются к низкому уровню гемоглобина и поздно обращаются к врачу. На фоне прогрессирующего анемического синдрома происходит декомпенсация часто имеющихся сопутствующих заболеваний (ИБС, сердечная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия), которые становятся резистентными к лечению. В ряде случаев больные госпитализируются в связи с нестабильной стенокардией или подозрением на инфаркт миокарда.

Клиническая картина складывается из поражения системы кроветворения и нервной системы.

**1. Костномозговое поражение.** Развивается трехростковая цитопения. Эритроидные предшественники становятся очень крупными (мегалобласты), в них содержится много гемоглобина, к. мозг насыщен эритроидными клетками, которые очень интенсивно окрашены в синий цвет – синий к.мозг. Однако этот эритропоэз неэффективен – большинство клеток гибнет, не выходя из к. мозга. Это феномен внутрикостномозгового гемолиза, чем обусловлено появление гипербилирубинемии за счет непрямой фракции и субиктеричность кожи и склер. Вышедшие в кровь эритроциты большие, насыщены Нв (гиперхромны), нет центрального просветления. Можно обнаружить остатки ядерных субстанций: кольца Кебота, тельца Жолли, базофильную пунктацию эритроцитов – элементы РНК. Снижено количество эритроцитов. Нейтрофилы также более крупные, обнаруживается гиперсегментация ядер и снижение количества клеток, относительный лимфоцитоз. Умеренная тромбоцитопения при сохранной функции тромбоцитов, поэтому нет геморрагического синдрома. Железо нормальное или даже повышенное.

**2. Поражение нервной системы:** периферическая полинейропатия- ватность в ногах, ощущение постоянного холода, ползающих мурашек, онемения конечностей, нарушение чувствительности, боли в голених – этот симптомокомплекс называется фуникулярным миелозом и является следствием демиелинизации и дегенеративных изменений нервных волокон в спинном мозге и периферических нервах... Редко отмечаются парезы и параличи, нарушения глубокой чувствительности, вибрационной и болевой чувствительности, нарушение функции тазовых органов, обоняния и вкуса, атрофия мышц. Могут быть судорожные припадки, галлюцинации, нарушения памяти и ориентации в пространстве. Эти симптомы вызваны гипоксией мозга на фоне тяжелой анемии.

Клинически это всегда очень тяжелые пациенты с пастозным одутловатым лицом, рыхлой пергаментной кожей, иктеричностью склер. Жалоб немного (в отличие от ЖДА) при глубокой анемии. Никакая другая анемия не дает так мало жалоб. Может быть небольшая спленомегалия. Признаки глоссита – малиновый увеличенный язык. Признаки полиневропатии.

**Основным методом диагностики В<sub>12</sub>-дефицитной АН является исследование костного мозга, при котором выявляется мегалобластический эритропоэз.** Данное исследование должно проводиться до назначения витамина В<sub>12</sub>. Так как под маской вит.В12 дефицитной анемии могут быть острые и хронические лейкозы, предлейкоз – дисплазия кроветворения, инфекции, раки. Картина к. мозга при дефиците вит.В12 очень ярка. Однако даже одна инъекция вит.В12 может смазать картину к.мозгового кроветворения и диагноз будет ошибочным. Нельзя начинать терапию вит.В12 без подтверждения стеральной пункцией наличия мегалобластического кроветворения.

При невозможности выполнить диагностическое исследование костного мозга (отказ больных и др.) допустимо пробное назначение витамина В<sub>12</sub> с последующим

обязательным исследованием количества ретикулоцитов через 3–5 дней (не позже), приобретающим диагностическое значение. Если АН связана с дефицитом витамина В<sub>12</sub>, то под влиянием нескольких инъекций препарата происходит трансформация мегалобластического кроветворения в нормобластическое, что отражается в периферической крови значительным увеличением количества ретикулоцитов по сравнению с исходным (ретикулоцитарный криз). С целью раннего выявления АН целесообразно чаще проводить исследование крови у больных с вышеуказанными факторами риска. При этом следует обращать внимание не только на содержание гемоглобина и эритроцитов, но и на размеры эритроцитов (макроцитоз, мегалоцитоз), а также на гиперсегментацию нейтрофилов. Возможно исследовать содержание вит.В<sub>12</sub> в сыворотке и эритроцитах, но эти методики дороги и доступны только специализированным центрам.

Заподозрить В<sub>12</sub>-дефицитную АН следует у пожилых и стариков с макроцитарной АН, сочетающейся с лейко- и тромбоцитопенией (или без них), особенно перенесших гастрэктомию, резекцию тонкого кишечника, а также имеющих психоневрологическую симптоматику, множественный дивертикулез кишечника.

### **Лечение**

**При подтверждении диагноза В<sub>12</sub>-дефицитной АН показано длительное лечение препаратами витамина В<sub>12</sub> (цианкобаламин, гидроксикобаламин).** Вначале препарат вводится ежедневно внутримышечно до нормализации показателей гемоглобина в дозе 500 мкг-1000 мкг в сутки, а в последующем проводится поддерживающая терапия (1–2 раза в месяц). Отсутствие поддерживающей терапии может приводить к рецидиву заболевания. При необходимости следует проводить лечение основного заболевания (энтерит, дегельминтизация). **Применение фолиевой кислоты больным В<sub>12</sub>-дефицитной АН не показано, так как не бывает сочетанного дефицита и необоснованное назначение фолатов может ухудшить имеющуюся неврологическую симптоматику.** Назначение препаратов железа может быть целесообразным при сочетанном дефиците железа, что у стариков встречается не столь редко. Кроме того, на фоне лечения витамином В<sub>12</sub> и активизации нормобластического кроветворения может возникать повышенная потребность в железе, в связи с чем также целесообразно назначение препаратов железа внутрь. В случаях рефрактерной сердечной недостаточности при наличии признаков мозговой и миокардиальной гипоксии (нестабильная стенокардия) показаны трансфузии эритроцитов. Отсутствие эффекта от терапии вит. В<sub>12</sub> свидетельствует о неправильном диагнозе.

**1.5. Фолиеводефицитные анемии** по своим гематологическим признакам (макроцитоз, мегалобластический эритропоэз) напоминают В<sub>12</sub>-дефицитные АН, но встречаются значительно реже и имеют несколько иной спектр причин. Основными источниками фолиевой кислоты являются печень, дрожжи, мясо.шоколад, сырые овощи, фрукты и зелень. При недостаточном поступлении с пищей дефицит фолиевой кислоты в отличие от дефицита витамина В<sub>12</sub> развивается довольно быстро (через 3–4 мес) из-за недостаточного запаса ее в депо. Суточная потребность 200 мкг. Всасывается в тонком кишечнике, где связывается со специальными транспортными белками и транспортируется в печень. Запас фолатов в организме 5-10 мг.

**Основными причинами фолиеводефицитных АН следует считать:**

- алиментарную недостаточность (частая причина, мало сырых овощей и фруктов, полное парентеральное питание, алкоголизм, длительная кулинарная обработка пищи);
- энтериты с нарушением всасывания; амилоидоз, диабетическая энтеропатия. Резекция тонкого кишечника, недоношенные дети на искусственном вскармливании
- прием некоторых медикаментов, угнетающих синтез фолиевой кислоты (метотрексат, триамтерен, триметоприм, противосудорожные, барбитураты, метформин);
- хроническая алкогольная интоксикация;

- повышенную потребность в фолиевой кислоте (злокачественные опухоли, гемолиз, эксфолиативный дерматит)

- конкурентное потребление микрофлорой кишечника при глистной инвазии

- цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак-уменьшение запасов в печени.

Болеют чаще лица молодого возраста, беременные женщины. Клиника, картина крови и к.мозга похожа на дефицит вит. В<sub>12</sub>, нет специфической неврологической патологии. Уточнить дефицит фолатов можно с помощью иммуноферментных анализов определения уровня фолатов в сыворотке и эритроцитах, но эти методики очень дороги.

### **Лечение**

В тяжелых случаях показано парентеральное применение фолиевой кислоты. В других ситуациях достаточно назначение фолиевой кислоты внутрь в суточной дозе 5 мг. При неустрашимых причинах (опухоль, гемолиз) показано длительное применение фолиевой кислоты. Необходима осторожность при назначении фолиевой кислоты больным с эпилепсией, распространенным опухолевым процессом, а также при высокой вероятности дефицита витамина В<sub>12</sub> (возможное усиление неврологических и психических нарушений). Пищевой рацион должен обязательно содержать продукты, богатые фолиевой кислотой (мука грубого помола, гречневая и овсяная крупа, цветная капуста, зелень, фасоль, печень). В последнее время в ряде стран разработаны программы, включающие обогащение продуктов питания (главным образом мучных и зерновых) фолиевой кислотой из расчета 140 мг фолиевой кислоты на 100 г продукта. Предполагается, что эта мера позволит снизить содержание в крови гомоцистеина. Известно, что почти у 30% людей в возрасте 67–90 лет отмечается повышение концентрации гомоцистеина, что связывают с риском сердечно-сосудистых заболеваний. С учетом этого можно полагать, что устранение дефицита фолиевой кислоты будет способствовать нормализации уровня гомоцистеина, а следовательно, и снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов.

### **7. Обучающие клинические задачи с эталоном хода решения и ответа.**

**Задача №1.** 40-летний больной доставлен с диагнозом: желудочно-кишечное кровотечение, постгеморрагическая анемия. В течение нескольких лет периодически отмечает капли крови в кале. Был работоспособен. В последние 2-3 месяца стал отмечать слабость, одышку при физической нагрузке. Объективно: бледность кожи и слизистых, систолический шум на верхушке, ЧСС 100 в 1 мин, АД 110/70 мм рт ст. Со стороны внутренних органов без патологии. Нв 60 г/л, эритроц. 2,0 млн, ЦП 0,6. Л 8200, гемограмма без особенностей, тромбоциты 180000, ретикулоциты 20%. Каковы предположения относительно диагноза и наиболее правильного обследования?

#### **Эталон решения задачи №1.**

В пользу предположения о ЖДА говорит анамнез больного (длительные кровопотери, вероятно, вследствие геморроя, низкий цветовой показатель, умеренный ретикулоцитоз, нормальное содержание лейкоцитов и тромбоцитов). Против острой постгеморрагической анемии свидетельствуют отсутствие гемодинамических нарушений, постепенное развитие клинической симптоматики, низкий цветовой показатель. Для предположения подтверждения о ЖДА необходимо исследование метаболизма железа. В дальнейшем необходимо обследование ЖКТ, консультация хирурга, назначение ферротерапии.

#### **Контрольная клиническая задача для домашнего письменного решения.**

Больная С.Д., 46 лет. Жалуется на слабость, сухость во рту, чувство жжения в области языка, кровоточивость десен, неприятные ощущения в области эпигастрия, периодические поносы, чувство ползания мурашек, пошатывание при ходьбе.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 6 месяцев, после перенесенного обострения хронического гастрита появилась слабость, выраженная бледность кожных покровов, пошатывание при ходьбе.

Объективно: сознание ясное. Активированы сухожильные рефлексы на нижних конечностях, нарушена чувствительность по типу «перчатки», «гольфы». Видимые

слизистые бледные. Склеры слегка желтушные. Кожные покровы субиктеричны. Подкожно-жировой слой избыточный. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела 36,6 оС. АД 145/90 мм рт ст. Пульс 68 в 1мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5 см от среднеключичной линии. Перкуторно над легкими легочный. Несколько приглушенный звук, дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Язык гладкий, «лакированный». Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

#### **При обследовании:**

1. При исследовании периферического анализа крови выявлены следующие изменения: Нв 67 г/л, эритроциты 1,4 млн, тромбоциты 67 тыс, Л 2,3 тыс, МСН (содержание Нв в 1 эритроците - норма 27-31 пикограмм) 44 пикограмм, МСНС (средняя концентрация Нв в 1 эритроците. Норма 32-36%) 38%, МСV (средний объем эритроцитов, норма 82-92 мкм<sup>3</sup>) 110 мкм<sup>3</sup>, ретикулоциты 0,1‰ (норма 1-10‰), в лейкограмме – полисегментированные нейтрофилы, в эритроцитах – тельца Жолли (остаток ядра), кольца Кебота (остатки ядерной мембраны).

2. ЭГДС: хронический атрофический гастрит.

3. Исследование желудочного сока: натошак-объем 30 мл, общая кислотность 10 ед, свободная соляная кислота 0. В осадке – эпителий, повышенное количество слизи, лейкоциты единичные и в группах по 3-5.

4. Биохимический анализ крови с оценкой метаболизма железа. Имеются следующие результаты:

1) сыв. Железо 44,5 мкмоль/л (женщины норма 14-26, мужчины 16-30)

2) трансферрин 2,6 г/л (норма 2,6+/- 0,05)

3) ОЖСС 45 мкмоль/л (норма 40-70)

4) НТЖ 30% (норма мужчины 30-35%, женщины 25-30%)

5) ферритин сыворотки 140 мкг/л (норма мужчины 80-200, женщины 40-100), ферритин эритроцитов 6,4 мкг/г/Нв (норма 5,9+/- 0,75)

7) билирубин прямой 9 мкмоль/л, непрямой 56 мкмоль/л

8) АлТ 10,5 Ед/л (норма 1-40), АсТ 13,8 Ед/л (норма 5-34)

#### **Вопросы:**

1. Как Вы интерпретируете эти данные? Требуется ли в этом случае дальнейшее гематологическое исследование (например, костного мозга)?

2. Необходимая терапия в этом случае.

3. Характерный гематологический признак этого заболевания

#### **Гемолитические анемии.**

Это групповое название заболеваний, для которых общим является укорочение продолжительности жизни, усиленное разрушение эритроцитов или эритрокариоцитов. В последнем случае нередко употребляется термин «неэффективный эритропоэз», подчеркивающий гибель созревающих клеток красного ряда в костном мозге.

Разрушение эритроцитов – гемолиз - происходит как в сосудистом русле (внутрисосудистый гемолиз), так и вне его – внесосудистый гемолиз. Основная масса эритроцитов разрушается в макрофагах селезенки (иногда ее называют кладбищем эритроцитов), меньше – печени и костного мозга. Нормальная продолжительность жизни эритроцитов – 120 дней. При повышенном кроверазрушении активация эритропоэза – за счет выброса и воздействия эритропоэтина – может возрасти в сотни раз, что находит отражение в росте числа ретикулоцитов на 2-3 порядка. В ситуации, когда напряженный эритропоэз не обеспечивает компенсацию гемолиза (кроверазрушения) и возникает гемолитическая анемия.

#### **Гемолитически анемии делятся на врожденные и приобретенные.**

##### **1 группа: наследственные гемолитические анемии:**

А. связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов:

- микросфероцитоз (Минковского-Шоффара)
- овалоцитоз
- стоматоцитоз
- акантоцитоз

В. связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов:

- дефицит Г-6-ФД
- другие энзимопатии

С. связанные с нарушением синтеза глобина

- талассемии

Д. Связанные с нарушением структуры цепей глобина:

- серповидно-клеточная анемия
- другие гемоглобинопатии

## **2 группа: приобретенные**

А. иммунные гемолитические анемии:

- аутоиммунные с антителами против антигенов эритроцитов периферической крови:
  1. с неполными тепловыми агглютинами
  2. с тепловыми гемолизинами
  3. с полными холодowymi агглютинами
  4. пароксизмальная холодовая гемоглобинурия
- аутоиммунные с антителами против антигенов эритрокариоцитов костного мозга
- аутоиммунные с антителами против антигенов стволовой клетки: аутоиммунные панцитопении
- гиперспленизм

В. внутрисосудистый гемолиз

1. Гемолиз при механическом повреждении эритроцитов:

- при протезировании сосудов или клапанов сердца
- маршевая гемоглобинурия
- 2. отравление гемолитическими ядами (уксусная кислота, укусы змей)
- 3. болезнь Маркиафавы – Микели (пароксизмальная ночная макроглобулинурия)
- 4. при ДВС-синдроме
- 5. гипофосфатемия

**Острый гемолитический криз** может развиваться у больного с любой формой гемолитической анемии не только в дебюте заболевания, но и при длительном течении болезни. Сопровождается лихорадкой, ознобом и болями в пояснице (поражение почек), в животе (болезненность селезенки и печени), нарушениями сознания, шоком, потемнением мочи, быстрым снижением гемоглобина. Быстро нарастает желтуха, в основном за счет непрямой фракции билирубина.

В крови обнаруживается очень высокий ретикулоцитоз, появляются нормобласты, анизопокилоцитоз, при внутрисосудистом гемолизе могут наблюдаться фрагментированные эритроциты.

В костном мозге быстро увеличивается относительное содержание клеток эритроидного ряда, отмечаются признаки неэффективного эритропоэза (когда клетки не созревают и гибнут в костном мозге до выхода в кровь). Этот феномен объясняется тем, что при активации эритропоэза высокая пролиферация эритрона дает большое количество молодых, но не совершенных клеток, которые в силу обстоятельств и дефектности не дозревают до взрослого состояния и погибают на стадиях морфологически распознаваемых клеток. При этом пирамида соотношения взрослых и молодых клеток переворачивается в обратную сторону: много молодых и мало зрелых клеток.

Факторами, провоцирующими криз, часто становятся вирусные и бактериальные инфекции, прием медикаментов, токсические воздействия. Это состояние требует срочной госпитализации больного.

При всем разнообразии клинико-гематологической картины заболевания можно выделить ряд признаков, указывающих на гемолиз:

1. иктеричность кожи и склер (лимонный цвет)
2. темный цвет мочи (повышение содержания в ней уробилина)
3. плейохромия желчи и кала, повышение содержания стеркобилина в кале
4. увеличение печени и селезенки
5. нормохромная анемия, выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз, может быть микроцитоз, шизоцитоз, полихроматофилия, в мазке крови могут быть нормобласты
6. реактивно усиленный эритропоэз: ретикулоцитоз, эритробластоз и раздражение клеток красного ряда в костном мозге
7. гипербилирубинемия за счет непрямой (свободной) фракции
8. повышение уровня сывороточного железа.

### **Наследственные гемолитические анемии.**

Это внесосудистый (или внутриклеточный механизм) разрушения. Эта группа анемий обусловлена наличием врожденных эритроцитарных дефектов:

#### **1. мембранопатии:**

имеются наследственные дефекты в цитоскелете эритроцитов, сопровождающиеся нарушением формы эритроцитов.

Среди них выделяют **овалоцитоз** – редкое аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, при котором эритроциты имеют характерную овальную форму. Часто у носителей патологического гена нет клинических проявлений. Болеют гомозиготы.

Несколько чаще встречается и тяжелее протекает **сфероцитоз** (в России чаще используется термин микросфероцитоз или болезнь Минковского-шоффара). При этой патологии эритроциты уменьшаются в размере за счет своей сферичности. Центральное просветление в эритроцитах отсутствует. Средний диаметр низкий. Толщина эритроцитов повышена. Содержание гемоглобина в них нормальное или даже повышено. Было выделено более 100 лет назад. Часто встречается в Европе, на 1 млн жителей – 200-300 случаев болезни. Аутосомно-доминантный тип наследования. При этой болезни имеются изменения в структуре белков клеточной мембраны, что приводит к ее натяжению с образованием сфер вместо двояковогнутых дисков, что, в свою очередь, сопровождается нарушением способности эритроцитов к деформации. Такие эритроциты секвестрируются в селезенке, приводя к ее увеличению. Обычно анемия выражена умеренно, но могут наблюдаться гемолитические кризы, обусловленные, например, инфекцией, парвовирусом В19, при которых имеется картина острого гемолиза с выраженной анемизацией. Построению диагностической гипотезы способствует выявление деформации скелета: башенный череп, полидактилия, связанных с компенсаторным и постоянным расширением плацдарма кроветворения в период роста костей. Один из характерных признаков болезни – изменение осмотической резистентности эритроцитов при микросфероцитозе. 1907 г. – тест Шоффара. При микросфероцитозе осмотическая резистентность понижена. Т.е. гемолиз начинается при концентрации натрий хлор, близкой к физиологической.

Еще одной морфологически распознаваемой мембранопатией является **стоматоцитоз**, который характеризуется уменьшением центрального просветления в эритроците до размеров щели. Причиной является нарушение проницаемости мембраны эритроцитов для одновалентных катионов калия и натрия при сохраненной проницаемости для двухвалентных катионов и анионов. Это заболевание может быть следствием врожденного дефекта или приема алкоголя.

Дефектных клеток в периферической крови может быть 10-20-75%.

**Клиническая картина мембранопатий однотипна.** Умеренно выраженная анемия (вне криза), постоянный ретикулоцитоз, наличие морфологически измененных клеток в мазке, гипербилирубинемия постоянная и постоянная желтушность, что приводит к развитию желчнокаменной болезни. При расспросе удается выявить нескольких больных в одной

семье, часто это люди с преходящей бессимптомной желтухой, холелитиазом. Пенетрантность гена невысока, поэтому в семье не всегда есть больные. В диагностике помогают отрицательная проба Кумбса (т.е. антител нет), пониженная осмотическая резистентность эритроцитов, выявление наследственности в заболевании, увеличенная селезенка. Лечение: дефект мембраны мы убрать не можем, но можем увеличить срок их жизни. Патогенетическим методом лечения именно этой группы анемий является спленэктомия, которая всегда должна сочетаться с холецистэктомией. Недооценка возраста больного (30-40 лет) при обращении к хирургу по поводу холецистита, наличие преходящих желтух приводит к тому, что проводится холецистэктомия без удаления селезенки, что в дальнейшем ведет к релапаротомии. Показания к спленэктомии: постоянная или кризовая анемия, значительная гипербилирубинемия даже при отсутствии анемии, появление болей в правом подреберье, отставание детей в развитии. Нет серьезных оснований для спленэктомии у лиц с полной компенсацией геморлиза, который выявляют лишь при семейном обследовании. Без серьезных оснований не спленэктомизируют детей моложе 10 лет. Гемотрансфузии проводят лишь по жизненным показаниям, назначение кортикостероидов не показано. Прогноз болезни хороший при проведении спленэктомии.

#### **Энзимопатии.**

Разделяют на дефекты гликолитического пути (путь распада глюкозы в эритроцитах до молочной кислоты) и дефекты гексозомонофосфатного шунта обмена глюкозы (распад глюкозы до веществ, необходимых для восстановления глутатиона, который является основным веществом в эритроците, противостоящим действию окислителей).

Дефект ферментов гексозомонофосфатного цикла снижает способность эритроцитов противостоять действию окислителей, что приводит к окислению гемоглобина, образованию перекисей жирных кислот мембраны эритроцита и к острой гибели эритроцитов. Основной дефект гексозомонофосфатного пути – это **дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы**. Эта аномалия сцеплена с X-хромосомой и проявляется либо у мужчин, либо у гомозиготных женщин. Гемолиз развивается в тот момент, когда эритроциты контактируют с лекарственными препаратами, вызывающими образование перекиси водорода, окисление гемоглобина и мембран эритроцитов. Это противомаларийные препараты салицилаты, сульфаниламиды, нитрофураны (фурадонин), фенацетин, производные витамина К (викасол), производные тубазида, фтивазида, амидопирин, далагил. Аналогичным эффектом обладают конские бобы. Разрушается обычно 25% циркулирующих эритроцитов, редко - больше. Процесс гемолиза преимущественно реализуется среди старой популяции эритроцитов, так как молодые эритроциты содержат достаточное количество Г-6-ФД. Гемолитические кризы, не связанные с приемом лекарств, наблюдаются при лихорадках, острых вирусных и бактериальных инфекциях, при диабетическом ацидозе. Заболевание возникает неожиданно, может быть невыраженная желтуха, гематурия, но может быть и острое нарушение функции почек. Моча черного цвета, что связано с внутрисосудистым гемолизом. Анемия сопровождается ретикулоцитозом, могут появляться тельца Гейнца (гем теряется из состава гемоглобина при окислении и в осадок выпадают цепи глобина). Диагноз энзимопатий ставится на основании определения активности фермента в эритроцитах. Качественная реакция – проба Бернштейна – обесцвечивание бриллиантового крезильного синего в присутствии Г-6-ФД. Количественный метод Бойтлера. Лечение симптоматическое: антиоксиданты, профилактика почечной недостаточности. Трансфузии отмытых эритроцитов строго по показаниям. Отмена лекарств сразу же при появлении клиники гемолиза.

#### **Гемоглобинопатии.**

**Талассемия** является одной из наиболее распространенных гемоглобинопатий и одной из самых частых наследственных аномалий у человека. Это патология, связанная с нарушением баланса в скорости синтеза различных цепей глобина, причем сами по себе

эти цепи являются нормальными. Глобин – белковая часть гемоглобина – состоит из 574 аминокислот, собранных в 4 попарно одинаковые цепи. Гемоглобин здорового взрослого человека состоит из трех компонентов: гемоглобина А, гемоглобина А2 и гемоглобина F. НвА – 98%, НвА2-2%, НвF-1-2%. Цепи, входящие в состав гемоглобина, обозначают буквами греческого алфавита: альфа, бета, гамма и сигма. Это строго определенный порядок аминокислот. Альфа-цепь состоит из 141 кислоты, остальные – из 146 аминокислот. Нв А – это 2 альфа и 2 бета цепи, НвА2 – две альфа и две сигма цепи, НвF- 2 альфа и 2 гамма цепи. Талассемии наследуются аутосомно-доминантно. Выделяют бета-талассемию и альфа-талассемию, что соответствует снижению синтеза определенной цепи глобина. Чаще встречается бета-талассемия, при которой нет м-РНК, необходимой для синтеза бета-цепей. Происходит накопление избытка альфа-цепей, приводящее к повреждению мембраны клетки. Значительная часть альфа-цепей, связанных с гемом, разрушается в костном мозге с образованием гипербилирубинемии. Если нарушен синтез бета-цепей, то не образуется нормальный НвА, а увеличивается содержание аномальных Нв – А2 и F. В результате нарушается снабжение тканей кислородом в связи с высоким сродством к нему фетального гемоглобина, вследствие этого повышается уровень эритропоэтинов и гиперплазия кроветворной ткани. Резкое усиление эритропоэза приводит к повышению всасываемости железа и гиперсидерозу паренхиматозных органов. Бета-талассемия широко распространена в Средиземноморье, Таиланде, Китае, Азербайджане, Грузии, Таджикистане, среди бухарских евреев. При альфа-талассемии нарушается синтез альфа-цепи, которая входит в состав всех фракций гемоглобина и соотношение между фракциями не меняется. Клиника значительно легче. У гетерозиготных больных имеются признаки нетяжелой микроцитарной анемии (малая талассемия), при гомозиготности развивается большая талассемия. Клинические проявления заболевания во всех формах сходны. Имеются выраженные изменения лицевого скелета, черепа. Длинных трубчатых костей (что сопровождается их переломами). Физическое и половое развитие ребенка сильно замедляется, характерен низкий рост. Постоянный гемолиз способствует гемосидерозу печени (цирроз), миокарда (сердечная недостаточность), развитию холелитиаза. Характерна спленомегалия. В крови относительно нормальное число эритроцитов при существенном снижении концентрации Нв. Выражена гипохромия эритроцитов, мишеневидность клеток – в центре эритроцита имеются концентрические кольца просветлений и затемнений. Повышен уровень билирубина. Сыв.железа и ферритина. в костном мозге – неэффективный эритропоэз. Диагноз ставится по электрофоретическому исследованию гемоглобина. При гомозиготной форме бета-талассемии (большой талассемии) – увеличено содержание фетального гемоглобина от 20 до 90%, содержание гемоглобина А2 чаще увеличено, но незначительно. Увеличение гемоглобина А2 характерно для гетерозиготной бета-талассемии – до 3,5-8%, фетальный гемоглобин увеличивается незначительно – до 7%. Гетерозиготную талассемию надо дифференцировать от ЖДА. Лечение талассемий: фолиевая кислота для купирования неэффективного эритропоэза, гемотрансфузии, десферал. Применяют также спленэктомия – в возрасте 10-12 лет.

#### **Серповидно-клеточная анемия.**

Эта патология связана с наследственным нарушением структуры одной из цепей глобина, когда глутаминовая аминокислота замещена валином в положении 6 бета-цепи, что приводит к усилению связи одной молекулы Нв с другой, когда к молекуле Нв не присоединен кислород, что обеспечивает низкую растворимость. Это гемоглобинопатия S. Встречается практически только у африканских негров. Заболевание описано в 1910 г. Феномен серповидности является следствием пониженной растворимости гемоглобина S, отдавшего кислород, что приводит к образованию геля. При микроскопии выявляются кристаллы величиной 1-5 мкм, напоминающие по форме серповидные эритроциты, которые не проходят через капиллярное русло, вызывая инфаркт органов. Попадая в селезенку эритроциты разрушаются. Различают гетерозиготную и гомозиготную форму.

Гомозиготы имеют тяжелую гемолитическую анемию, инфаркты органов и раньше редко доживали до взрослости. Гетерозиготы обычно здоровы, криз развивается при снижении парциального давления кислорода: подъем в горы, полет на самолете, тяжелая физическая нагрузка. У гомозигот тяжелые кризы протекают на фоне инфекции. Жалобы предъявляются на боли в костях, лихорадку, болей в животе, спине, инсульты. Изменения кроветворения приводят к фенотипическим изменениям. Гепатоспленомегалия, легочная гипертензия. Холелитиаз. Диагноз ставится морфологически: в мазке крови серповидные клетки с заостренными краями. Подтверждают диагноз электрофорезом гемоглобина: у гомозигот в крови содержится только HbS+HbF, а у гетерозигот встречается как HbS, так и HbA, причем последнего больше. Для выявления гомозиготности используют ДНК-диагностику. Лечение: гемотрансфузии, плазмаферез, антикоагулянты, терапия ДВС-синдрома., трансплантация костного мозга.

### **Приобретенные гемолитические анемии.**

#### **Иммунные гемолитические анемии.**

Эта группа заболеваний связана с появлением в крови больного антител против антигенов клеток эритропоэза.

1. Иммунные: новорожденных при несовместимости матери и плода по резус-фактору, по ABO-системе, посттрансфузионная несовместимость по резусу и системе ABO.
2. Гетероиммунные: лекарственные, инфекционные (чаще вирус)
3. Аутоиммунные: с неполными тепловыми агглютинами, с тепловыми гемолизинами, с холодowymi агглютинами, холодовая гемагглютининовая болезнь, пароксизмальная холодовая гемоглобинурия.

**Изоиммунные** гемолитические анемии: антитела или эритроциты, содержащие антигены, против которых у больного имеются антитела, попадают в организм больного извне: ситуация, когда у матери резус-фактор отрицательный, а у плода положительный. Среди **аутоиммунных** гемолитических анемий выделяют анемии, связанные с тепловыми антителами и холодowymi агглютинами. При этой форме анемий антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена. В основе лежит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену. АИГА может быть как самостоятельной болезнью, так и осложнением любой другой (гемобластозов. Онкологии, заболеваний печени. Соединительной ткани, НЯКом). Провоцировать болезнь может инфекция, травма, беременность, роды. Различие в клинической картине между формами АИГА обусловлено тем. Что механизм гибели эритроцитов зависит прежде всего от характера антител. Наличие антител определяют с помощью прямой пробы Кумбса (наличие антител на поверхности эритроцитов приводит к связыванию добавляемых антител и преципитации) или непрямой пробы Кумбса (выявляются антитела, находящиеся в крови больного, и преципитирующие эритроциты сенсibilизированного барана). Выраженность прямой пробы Кумбса коррелирует с количеством антител. Фиксированных на поверхности эритроцитов, меньше – со степенью гемолиза. Непрямая проба Кумбса. Выявляющая антитела к эритроцитам в крови, не всегда свидетельствует об иммунном гемолизе, это могут быть аллоантитела при беременности, гемотрансфузиях. **АИГА с тепловыми антителами:** чаще у женщин. Самая частая форма анемий. Начинается остро, манифестируется гемолитическим кризом, нередко тяжелым, часто-летальность. Hb за считанные часы снижается до 20-30 г/л. Преобладает синдром лихорадки, желтухи, гепатоспленомегалия. В ан. крови – сфероцитоз, полихроматофилия, высокий ретикулоцитоз, лейкоцитоз, возможна тромбоцитопения, ускорение СОЭ, гипербилирубинемия, положительная прямая проба Кумбса при 37оС. Дифф. диагноз всегда идет с гепатитом, но при АИГА практически нет трансаминазной активности. Стерильный пунктат неинформативен, раздражение эритрона, может быть мегалобластность

**Болезнь холодových антител:** гемолитическая анемия, вызванная антителами (холодовые агглютинины), вступающими в реакцию при температуре ниже 37°C и даже ниже 30°C. Клинически проявляется острой формой (нередко связанной с инфекцией-микоплазмы. Мононуклеоз) или хронической (идиопатическая, при ХЛЛ, другой лимфопролиферации). В клинической картине наряду с признаками гемолитической анемии (обычно умеренной), нередко выявляется криоглобулинемия: акроцианоз, боли в кончиках пальцев при снижении T окружающей среды (синдром Рейно). Характерная особенность холодной формы АИГА – аутоагглютинация эритроцитов, которая наблюдается сразу во время взятия крови при комнатной т. Эта агглютинация обратима и полностью исчезает при подогревании. При исследовании белковых фракций крови обнаруживается М-градиент – патологический протеин, отдельная фракция белка, которая и является холодowymi антителами.

Для лечения АИГА назначают большие дозы стероидов (100 мг преднизолона в сутки), что позволяет достичь ремиссии заболевания. В случае рецидива заболевания или невозможности быстрого прекращения стероидной терапии показана спленэктомия. В случае неэффективности данных методик – применяют циклоспорины, цитостатики. Используют плазмаферез. Гемотрансфузии строго по жизненным показаниям из-за усиления гемолиза и связанных с ним осложнений. При холодowych АИГА исключают холодowe воздействия.

Лекарственные формы АИГА: лечение начинают с отмены препарата, вызвавшего гемолиз. Стероиды неэффективны. Проводят плазмаферез в первые часы заболевания.

#### **Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – синдром Маркиафава-Микели.**

Это редкая форма гемолитической анемии. Это клоновое опухолевое заболевание системы крови, являющееся результатом соматической мутации на ранних этапах клеточной дифференцировки, при котором поражается клетка, предшественница миелопоэза, вследствие чего появляется патологическая популяция эритроцитов, легко разрушающихся комплементом при определенных условиях окружающей среды и имеющие большую чувствительность к воздействию антител. При этой патологии также страдает и гранулоцитарный и тромбоцитарный ряд. Тромбоциты. Лейкоциты и эритроциты имеют один и тот же дефект мембраны, который ускоряет их разрушение. Наиболее хрупкими клетками при ПНГ являются, как ни странно, ретикулоциты.

Клиническая картина складывается из острого гемолитического внутрисосудистого криза с болями в животе, пояснице, ногах, появлением мочи цвета «мясных помоев», рвотой. Поносом. Головной болью. В моче – гемоглобинурия и гемосидеринурия. В крови – ретикулоцитоз, признаки ДВС-синдрома, склонность к тромбозам. Гемоглобинурия более выражена во время сна, поэтому черная моча отмечается утром. Потери железа с мочой могут быть причиной железодефицита. Течение заболевания кризовое, гемолитические кризы провоцируются инфекцией, приемом препаратов железа, вакцинацией, физической нагрузкой, менструацией. Диагноз ставится на основании выявления сниженной кислотной устойчивости эритроцитов (тест Хема) и гемолиза при добавлении глюкозы (тест Гартмана). Лечение преднизолоном 20-40 мг/сут эффективно у 50% больных, переливают отмые эритроциты, препараты железа при дефиците железа, профилактика тромбозов – гепарин.

#### **Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов:**

1. при протезировании сосудов или клапанов сердца: в основе механическая травма эритроцитов за счет резкого сжатия мелких кровеносных сосудов
2. отравление гемолитическими ядами: все эритроциты разрушены. Кровь гомогенная, вязкая – лаковая кровь.
3. Маршевый гемолиз: у солдат при длительных переходах, марафонцев. Разрушение эритроцитов механически в сосудах стоп. Высвобождающийся клеточный детрит запускает каскад свертывания – развивается ДВС-синдром.

4. Снижение уровня фосфатов в крови при алкоголизме в период абстиненции, у больных на гемодиализе, принимающих антациды. При сахарном диабете. При парентеральном питании, гемофильтрации. Дыхательном алкалозе – при этом эритроциты теряют способность к деформации.

При внутрисосудистом гемолизе важным признаком является обнаружение повышенного содержания свободного гемоглобина в плазме крови. Наряду с повышением непрямого билирубина можно обнаружить гемоглобинурию и гемосидерурию (чего не бывает при внутриклеточном гемолизе). Увеличение селезенки нехарактерно.

#### **Апластическая анемия.**

Одной из специфических форм анемий является апластическая анемия, когда в костном мозге прекращается образование клеток всех трех ростков кроветворения – эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Апластическая анемия – заболевание с невыясненными этиологией и патогенезом, характеризующееся трехростковым прекращением кровообразования в костном мозге. Одной из версий является нередкая связь развития аплазии у больных с вирусными гепатитами, парвовирусом В19. Приемом анальгина, воздействием высокочастотных электромагнитных колебаний. Апластическая анемия возникает вследствие поражения стволовых клеток и нарушения их пролиферации и созревания в результате воздействия клеточных и гуморальных иммунных механизмов. В крови таких больных обнаруживается большое количество Т-супрессоров.

Апластическая анемия проявляется утомляемостью, одышкой при физической нагрузке, лихорадкой, инфекционной патологией, геморрагическим синдромом, в ан.крови панцитопенией. Характерно снижение числа ретикулоцитов. Морфология клеток крови не изменена. СОЭ ускорена. Лейкопения обусловлена нейтропенией и сопровождается относительным лимфоцитозом. Появление молодых клеток крови, бластов, в периферии для аплазии нехарактерно. Глубокая тромбоцитопения, функциональная неполноценность тромбоцитов, дефект плазменных факторов, повышение проницаемости сосудистой стенки вызывают тяжелый геморрагический синдром. При исследовании клеток костного мозга кроветворная ткань отсутствует и заменена жировой. Высокий процент лимфоцитов в костном мозге. Проводится дифференциальный диагноз с гемобластомами. Важнейшим элементом диагностики является трепанобиопсия. В гистологическом препарате выявляется запустевание костного мозга, преобладает жир.

У детей выявляются два варианта врожденной апластической анемии:

1. анемия Фанкони – глубокие пороки развития скелета, внутренних органов, участки гиперпигментации кожи, задержка развития. Выявляется в возрасте 5-12 лет.
2. Врожденная красноклеточная аплазия или синдром Даймонда - Блекфана - манифест в первые 6 мес жизни, нередко на фоне стафилококковой инфекции. Есть также пороки развития органов и скелета. Ведущий гематологический признак – макроцитарная арегенераторная анемия.

#### **Три степени тяжести анемий:**

1. сверхтяжелая: острое начало, связь с вирусной инфекцией, приемом лекарств. Вакцинацией. Глубокая панцитопения в периферической крови, единичные гранулоциты в мазках крови, нет ретикулоцитов. В костном мозге резко снижены миелокарициты. повышено кол-во плазмоцитов. В трепанате – только жир.
2. Тяжелая форма: глубокое угнетение гемопоэза, но в пунктате костного мозга признаки относительно сохранного гемопоэза в виде пролиферирующих элементов гранулоцитарного и эритроидного ростков.
3. Нетяжелая форма: менее глубокое угнетение кроветворения, в костном мозге есть очаги с нормальной клеточностью.

**Лечение:** терапия должна быть комплексной и этапной. Основные методические подходы – это гемостимулирующая, иммунокорректирующая и заместительная терапия. Без лечения 90% больных умирают в течение полугода.

1. трансплантация аллогенного костного мозга: совместимого по системе HLA, проводят после подавления иммунитета высокими дозами циклофосфида. Наиболее эффективная терапия, восстановление гемопоэза происходит вследствие приживления пересаженных костномозговых клеток.

2. Антитимоцитарный и антилимфоцитарный иммуноглобулины-антитимоцитарный иммуноглобулин – доза 40 мг;кг;сут в;в 5 дней, среди осложнений сывороточная болезнь, оппортунистические инфекции. + назначается циклоспорин или сандимун. Вначале назначают АЛГ 0,75 мг;кг;сут в;в 8 дней, далее один циклоспорин 6 мг;кг внутрь 2 раза в день. Основанием для этой терапии является предположение об иммунной ингибиции стволовых клеток и данные о том, что препараты этой группы в больших дозах избирательно элиминируют зрелые Т-лимфоциты, которые ингибируют гемопоэз. Поэтому эта программа используется у больных с высокими показателями Т-лимфоцитов в периферии и костном мозге. Противопоказанием к терапии АЛГ служит тяжелый геморрагический синдром и аллергия к белковым препаратам.

3. Спленэктомия: эффект связан со снижением тормозящего влияния селезенки на кроветворение и снижение иммунного цитолиза форменных элементов после удаления из организма этого иммунокомпетентного органа. Показания: недостаточный эффект от предыдущих терапевтических программ в возрасте до 50 лет при сохранении у больных очагов активного гемопоэза. Оптимальные сроки операции у взрослых – первые 6 мес болезни. Спленэктомию выполняют при клинико-гематологической компенсации больного.

4. Переливание компонентов крови

5. Андрогены: не могут заменить вышеуказанную терапию

6. У пожилых больных можно использовать кортикостероидную терапию преднизолоном до 60 мг;сут с анаболическими гормонами и трансфузиями компонентов крови.

Лечение должно осуществляться только в специализированных клиниках.

## **Дифференциальный диагноз при гемобластозах**

### **Гемобластозы. Острый лейкоз. Эритремия**

#### **Гемобластозы.**

Современные взгляды на этиологию и патогенез гемобластозов. Значение наследственного фактора, влияние радиации, химических веществ, изменений обмена триптофана, вирусная теория. Патогенез. Прогнозируемая клеточная смерть. Законы опухолевой прогрессии. Основные клинико-гематологические синдромы. Хромосомный анализ в гематологии.

**Острые лейкозы.** Вопросы классификации. Клиническая картина. Основные клинические синдромы. Критерии диагноза. Лабораторно-морфологическая диагностика. Иммунофенотипирование, цитогенетика, молекулярная биология. Стадии болезни. Течение и осложнения. Факторы риска. Исходы болезни. Этапы и общие принципы лечения острых лейкозов. Критерии оценки эффективности терапии. Трансплантация костного мозга. Особенности отдельных форм острых лейкозов.

**Гемобластомами называют группу опухолей, возникающих из кроветворных клеток.** Опухолью мы называем плохо контролируемую организмом плюс-ткань, которая возникла из одной мутировавшей клетки, не является следствием воспаления или накопления неметаболизированных продуктов. Гемобластозы, при которых костный мозг повсеместно заселен опухолевыми клетками, называют лейкозами. В прошлом лейкозы нередко называли лейкемией по одному важному, но не обязательному признаку: появлению в крови опухолевых лейкоцитов.

Кроме лейкозов, в группу гемобластозов входят внекостномозговые разрастания кроветворных клеток, чаще всего – гематосаркомы. Реже встречаются морфологически зрелоклеточные лимфоцитарные опухоли, представленные лимфоцитами и пролимфоцитами, мало или совсем не поражающие костный мозг. Опухолевые клетки этих опухолей могут со временем распространяться по системе кроветворения и вторично поражать костный мозг. На этом этапе часто уже невозможно клинически отличить гематосаркому от острого лейкоза, лимфоцитарную опухоль от хронического лимфолейкоза.

#### **Общий патогенез гемобластозов.**

Поскольку кровь представляет собой главную транспортную систему организма. А кроветворные клетки даже в нормальных условиях присутствуют не только в к/мозге, л/узлах, селезенке, но и в крови, то и опухолевые клетки, сохраняя эту особенность своих нормальных предшественниц, могут распространяться по системе кроветворения, ее органам в самом начале болезни. Эта специфическая особенность гемобластозов ведет к тому, что их клиническая картина, их анатомическая основа несут черты системного поражения и характеризуются весьма разнообразными признаками. Часть этих признаков непосредственно связана с обязательными проявлениями опухолей из кроветворных клеток, т.е. первична: вытеснение нормального кроветворения, заполнение кровеносного русла лейкозными клетками, их местные разрастания. В свою очередь эти решающие первичные признаки вызывают разнообразные вторичные изменения в организме, связанные с той или иной степенью уменьшения числа нормальных клеток в крови, угнетением их функций. Внешние проявления гемобластозов чаще вызваны своими вторичными проявлениями: одышка, сердцебиение при анемии, кровоточивость из-за нехватки тромбоцитов, инфекции в связи с агранулоцитозом и иммунодефицитом. Именно обилие вторичных проявлений гемобластозов лежит в основе диагностических сложностей в начале болезни. Клетки большинства опухолей из кроветворной ткани “умеют” метастазировать и будучи злокачественными, и доброкачественными, так как они обладают способностью к переносу и имплантации еще до того, как станут опухолевыми. Многочисленные и разнообразные исследования гемобластозов показали, что вся опухолевая масса клеток является потомством одной мутировавшей клетки, т.е. клоном.

Прорывом в выяснении патогенеза лейкозов был 1985 год. А.И. Воробьев ввел в лейкозологию общие положения опухолевой прогрессии.

#### **Закономерности опухолевой прогрессии человеческих гемобластозов представлены рядом правил:**

1. гемобластозы проходят две стадии: моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую (злокачественную) – появление субклонов
2. важнейшей особенностью гемобластозов является угнетение нормальных ростков кроветворения
3. закономерна смена морфологически зрелых клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфомах, бластными
4. иммуноглобулин секретирующая лимфатическая или плазматическая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровождается качественными изменениями поведения опухоли и ее бластной трансформацией
5. опухолевые клетки могут терять ферментную специфичность цитоплазматических включений и становиться морфологически и цитохимически неидентифицируемыми
6. форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпевает изменения от круглой к неправильной и большей по площади
7. все внекостномозговые гемобластозы способны метастазировать в к/мозг, т.е. лейкемизироваться
8. метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают появление нового субклона, ведут себя в разных органах по разному и имеют разную чувствительность к цитостатическим комбинациям

9. в условиях современной цитостатической терапии появление резистентности опухоли к ранее эффективному лечению означает качественно новый этап ее развития, в рецидиве опухоль иногда вновь оказывается чувствительной к прежней цитостатической терапии. Лейкоз может последовательно проходить разные этапы прогрессии. Злокачественные опухоли кроветворной системы обнаруживают закономерности опухолевой прогрессии. У доброкачественных опухолей длительно отсутствует период опухолевого роста.

Угнетение нормального гемопоэза при гемобластозах является важнейшим звеном их патогенеза. Это происходит за счет механического вытеснения лейкозными клетками нормальных (проблема занятого места) и за счет конкуренции за питание нормальной и патологической групп клеток.

В онкогенезе важно также участие механизмов апоптоза. Апоптоз – это своеобразный механизм и морфология гибели клетки, отличная от некроза. **Некроз** – это разбухание клетки, разрушение мембраны и выход лизосомальных ферментов наружу с развитием воспаления. **Апоптоз** – это сморщивание клетки, конденсация и фрагментация хроматина, образование апоптотических телец и фагоцитоз остатков клеток без развития воспаления. Процесс гибели клеток по механизму апоптоза непрерывно совершается в центрах фолликулов л/узлов, в к/мозге, направляя без воспалительных реакций на переваривание в фагоцитах неостребованные клетки. Этот процесс имеет генетическую регуляцию. Существует система генов, отправляющих клетку в апоптоз. В норме апоптозу подвергаются клетки, подвергшиеся действию ионизирующей радиации, ряда цитостатиков, все мутантные клетки. Есть гены, останавливающие этот процесс. И если происходит появление мутантных генов, тормозящих апоптоз, клеточная гибель блокируется и опухолевые измененные клетки получают бессмертие, нарастает злокачественность за счет появления новых мутантных субклонов, которые в обычных условиях должны отправляться в апоптоз.

#### **Этиология.**

В основе опухолевого роста всех гемобластозов лежит клональность: каждый лейкоз, каждая гематосаркома или лимфоцитома всей массой своих клеток обязаны мутации в их родоначальной одной клетке. Казалось бы, причина гемобластозов должна быть очевидной: мутации являются следствием действия на клетку мутагенных факторов, поэтому можно ждать увеличения частоты лейкозов при интенсификации мутационных воздействий. Однако подобный вывод справедлив лишь для некоторых лейкозов.

Роль ионизирующей радиации в увеличении частоты ХМЛ, ОЛ, лимфосаркомы и множественной миеломы была доказана при изучении последствий взрыва атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки, при наблюдении за последствием облучения с лечебной целью. Минимальную дозу однократного облучения, которое вело к удвоению частоты лейкозов по сравнению с контрольной группой, составляет 20-40 рад. Нет никаких доказательств безвредности и лейкозогенного эффекта доз ниже указанного порога. Наряду с дозой, существенную роль в онкогенезе играет и мощность облучения, т.е. количество энергии в единицу времени. Повреждающий эффект растет по мере увеличения мощности. Повреждающий эффект будет возрастать по мере сокращения времени, в течение которого человек облучался. Индуцированные радиацией лейкозы преимущественно возрастают в той возрастной группе, где они преобладают и в контроле: ОЛЛ – у детей, ХМЛ, ОМЛ – у взрослых.

Аналогичную роль в лейкозогенезе играют и химические мутагены, прежде всего цитостатики: мустарген, циклофосфан, хлорбутин, мелфалан. Азатиоприн, метотрексат, 6-МП, этопозид. Возможны вторичные лейкозы.

Значению вирусов в лейкозогенезе посвящено много литературы. Однако каких либо признаков прямого вирусного переноса лейкоза от больного к здоровому, эпидемиологических свидетельств такой возможности нет. Можно с большой долей вероятности говорить о роли вируса Эпштейна-Барра в развитии лимфомы Беркитта, вируса HTLV-1 в возникновении ОЛЛ. Однако мутационная природа лейкоза, его

клональность при этом не меняются. Вирус выступает в роли стимулятора повышенной частоты деления в среде клеток, из которых после мутации развивается лейкоз.

Роль наследственности весьма велика применительно к конкретным формам опухолевого роста. Часто встречается наследование в группе сублейкемический миелоз, эритремия. Нередко среди родственников этих больных встречается ОМЛ. Велика роль наследования в группе хронических зрелоклеточных опухолей. Специфическая роль наследственности выступает при генетических дефектах конкретного ростка кроветворения (наследственные нейтропении – ОМЛ, наследственные дефекты иммунной системы – ОЛЛ. Дефекты хромосом – Даун, Клайнфельтер – ОМЛ)

#### **Диагностика.**

Для изучения различных новообразований широко применяется хромосомный анализ. Клональное происхождение лейкозов и лимфатических опухолей четко прослеживается при изучении их кариотипа - все аномальные клетки одного больного имеют идентичные или сходные хромосомные изменения. В неопухолевых тканях этого же пациента кариотип клеток не изменен. Специфические аномалии кариотипа маркируют те участки хромосом, в которых локализуются гены, участвующие в канцерогенезе. Для опухолевых клонов характерны числовые (увеличение числа или утрата целых хромосом) и структурные перестройки кариотипа: транслокации-обмен хромосомными участками, делеции – утрата хромосомного материала или инверсии – поворот сегмента в пределах одной хромосомы на 180°. Перестроенные хромосомы называют маркерными. Отсюда вывод: для точной диагностики опухолей кроветворной ткани необходим цитогенетический анализ – исследование хромосом, зафиксированных на стадии метафазы митоза. Систематизация хромосом в каждой отдельной метафазе дает кариотип клетки. Анализируют не менее 20 метафаз. Если они все имеют нормальные хромосомы, можно считать что кариотип не изменен. Однако это не позволяет отвергать предполагаемый диагноз гемобластоза, так как малигнизированные клетки могут не делиться в момент взятия образца. Генетические изменения могут быть вне пределов разрешающей способности светового микроскопа, но их можно обнаружить с помощью молекулярных методов.

#### **Флюоресцентная *in situ* гибридизация (FISH).**

Эта методика позволяет метить и изучать конкретные участки ДНК и получать сведения о числовых и структурных перестройках кариотипа. В основе лежит способность однострочной ДНК связываться (гибридизоваться) с комплементарной ДНК. Сначала исследуемый материал (цитогенетический препарат) и нанесенную на него меченую пробу (зонд) денатурируют для получения однострочной ДНК, затем проводят гибридизацию, после чего выявляют метку под флуоресцентным микроскопом, поскольку зонд предварительно был соединен с флуоресцирующим красителем. Этот метод более чувствителен, так как анализ возможен и в интерфазе.

#### **Полимеразная цепная реакция (ПЦР).**

Метод основан на специфическом многократном копировании (амплификации) определенных участков ДНК с помощью фермента ДНК\_полимеразы. Работа ведется не с цитогенетическим материалом, а с ДНК или РНК, выделенными из клеток, которые нуждаются в исследовании. Обычно при гемобластозах анализу подвергается кровь или костный мозг. Если в исследуемом материале имеется участок ДНК, перестроенный в результате хромосомной транслокации, это можно обнаружить, проведя ПЦР с использованием специальных молекулярных зондов (праймеров). Эти праймеры должны быть комплементарны ДНК, ограничивающей искомый участок с обеих сторон. За счет многократного копирования, исследуемый материал обогащается той ДНК, праймеры к которой были использованы, при условии, что клетки с искомой перестройкой присутствуют в материале. Метод очень чувствителен: можно обнаружить клетки с аномалиями, даже если их количество не превышает  $1 \times 10^6$ . Результат получается быстрее, чем при стандартном цитогенетическом анализе. Однако ПЦР дороже

стандартного цитогенетического исследования и требует специального дорогостоящего оборудования. При опухолях системы крови хромосомный и молекулярно-генетический анализ прочно вошел в комплекс важнейших диагностических и прогностических методов, без которых немислима работа современной гематологической клиники.

Показания к назначению цитогенетических анализов следующие:

1. опухоль-не опухоль, т.е. там, где затруднен клинический диагноз.
2. Доброкачественная опухоль или злокачественная
3. Какой конкретный тип опухоли
4. Мониторинг лечения лейкозов.

Значение цитогенетики в том, что специфические хромосомные аномалии маркируют участки генома, играющие кардинальную роль в малигнизации и прогрессии, и служат ориентиром при исследовании молекулярных механизмов канцерогенеза.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что лейкозы имеют генетическую, мутационную основу. При этом речь идет о специфических мутациях, касающихся определенных хромосом и определенных участков в них, т.е. определенных генов, ответственных за пролиферацию клеток с одной стороны и за отдельные этапы дифференцировки конкретных ростков в кроветворении, с другой. Такие специфические мутации возникают лишь в условиях неспецифической повышенной мутабельности еще неопухолевых клеток, вызванной либо действием радиации, либо химическими факторами, либо вирусными инфекциями, либо наследственными болезнями или наследственными дефектами кроветворной ткани. В свою очередь, опухолевая нестабильность генотипа, характеризующая уже возникшие мутантные опухолевые клетки, приводит к повторным мутациям, обуславливающим отбор автономных субклонов и опухолевую прогрессию.

### **Острые лейкозы.**

Все лейкозы делятся на острые и хронические. Определяющим признаком является не скорость течения процесса, а форма клеток, составляющих опухоль: если основная масса этих клеток представлена бластами, то речь идет о лейкозе остром. При хронических лейкозах основной массой опухолевых клеток являются зрелые и созревающие элементы. В основном ОЛ получили названия по нормальным бластам соответствующих ростков кроветворения: лимфобластный, миелобластный, эритробластный, монобластный, мегакариобластный. Однако клетки опухоли только частично соответствуют своим нормальным предшественникам. Ряд лейкозов не может быть связан с каким-то определенным исходным клеточным элементом или имеет признаки нескольких ростков. Также существуют ОЛ, клетки которых, будучи бластными, не имеют признаков принадлежности к какому-либо ростку кроветворения. В этом случае речь идет о недифференцируемом ОЛ. Принадлежность бластных клеток к тому или иному ростку кроветворения определяется либо при обычной окраске, либо при кариологическом, гистохимическом, иммунофенотипическом исследовании. Разработка методов дифференциальной терапии ОЛ потребовала дальнейшей детализации их форм. В 1976 г. была разработана FAB-классификация ОЛ (франко-американско-британская). Здесь приводится классификация А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант, 2000 г.

### **ОМЛ (острый миелоидный лейкоз)**

- острый миелобластный лейкоз М1
- острый миелобластный лейкоз с перестройками М2
- острый промиелоцитарный лейкоз М3
- острый миеломонобластный лейкоз М4
- острый миеломонобластный лейкоз с патологической костномозговой эозинофилией М4Ео
- острый монобластный лейкоз недифференцированный М5а
- острый монобластный лейкоз дифференцированный М5b
- острый монобластный лейкоз новорожденных

- острый эритромиелоз М6
- острый мегакариобластный лейкоз М7
- острый мегакариобластный лейкоз с миелофиброзом М7
- острый миелобластный лейкоз с миелофиброзом

#### **Острый малопрцентный лейкоз: миелодиспластические синдромы**

- рефрактерная анемия
  - a. с кольцевыми сидеробластами
  - б. Без кольцевых сидеробластов
- рефрактерная цитопения
  - a. с мультилинейной дисплазией
- рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ)
- синдром 5 q –
- неклассифицируемый МДС
  1. Вторичные миелобластные лейкозы (после ПХТ) М1-М7
  2. Острый макрофагальный лейкоз

#### **Острые лимфобластные лейкозы:**

1. Острый В-лимфобластный лейкоз взрослых L1, L2 иммунофенотипические варианты: ранний пре-В, пре-В. В
2. Острый В-лимфобластный лейкоз детей
3. Острый плазмобластный лейкоз
4. Острый Т-лимфобластный лейкоз взрослых
5. Острый Т-лимфобластный лейкоз детей
6. Острый Т-лимфобластный лейкоз с апластическим синдромом
  - I. Острые бифенотипические лейкозы М0
  - II. Острые недифференцируемые лейкозы М0

Как нозологическая форма, ОЛ был выделен в середине 19 века Вирховым. Острые лейкозы – это гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови – гемобластозов. Острые лейкозы характеризуются поражением к/мозга морфологически незрелыми-бластными-кроветворными клетками. В дальнейшем или с самого начала может иметь место инфильтрация бластными клетками различных тканей и органов. Все ОЛ клональны, т.е. возникают из одной мутировавшей кроветворной клетки, которая может относиться как к очень ранним, так и к коммитированным в сторону различных линий кроветворения клеткам-предшественницам. Принадлежность бластных клеток к той или иной линии кроветворения, степень их дифференцировки в какой-то мере определяет клиническое течение ОЛ, программу терапии, эффективность проводимого лечения и соответственно прогноз заболевания.

До появления современных цитостатических препаратов и программ лечения, ОЛ был быстро прогрессирующим и фатальным во всех случаях заболеванием со средней продолжительностью жизни пациентов 2,5-3 мес. Причиной смерти оказывались тяжелые инфекционные осложнения и геморрагический синдром из-за тромбоцитопении и агранулоцитоза, которые являются следствием подавления и вытеснения нормальных ростков кроветворения опухолевыми. ОЛ довольно редкое заболевание (3% от всех злокачественных опухолей человека). Заболеваемость – 5 случаев на 100 тыс населения в год. 75% всех случаев диагностируется у взрослых, соотношение миелоидных и лимфоидных лейкозов 6:1. В детском возрасте 80-90% всех ОЛ-это лимфоидные лейкозы, а после 40 лет соотношение обратное-у 80% больных выявляются острые нелимфобластные лейкозы. Острые миелоидные лейкозы – это болезни пожилых людей, средний возраст 60-65 лет, при ОЛЛ средний возраст 10 лет.

**Начало** ОЛ не имеет клинической картины, больные чувствуют себя совершенно здоровыми вплоть до повсеместного расселения опухолевых клеток по кроветворной системе и развития органных нарушений, связанных с опухолевыми разрастаниями. Появление лейкозных клеток в костном мозге приводит к угнетению нормального

кроветворения. Обычно развиваются инфекции (вследствие агранулоцитоза), геморрагический синдром (тромбоцитопения), анемия и анемический синдром. Все эти признаки могут быть поводом для обращения к врачу, но сами по себе не имеют диагностической ценности и не являются ранними признаками опухолевого роста. Диагноз ОЛ может быть установлен только морфологически – по обнаружению несомненно бластных клеток в крови или костном мозге. **Клиническим началом** ОЛ м.б. любое состояние (ангина, бронхит, боли в суставах...). При любом неясном или затянувшемся заболевании необходимо проводить исследование крови. Следует считать обязательным пункционное исследование костного мозга во всех случаях повторно обнаруживаемых непонятных цитопений и наличия пусть даже единичных бластных клеток в крови: ни при каких реактивных состояниях бластные клетки в количестве нескольких % не встречаются. Лучше одновременно делать и трепанобиопсию. Исследование трепаната позволяет получить точное представление о клеточности к/мозга, его составе, архитектоники костной ткани. В ан.крови анемия нормохромная или гиперхромная. Тромб.снижены или в норме, Л могут быть снижены, но возможен гиперлейкоцитоз и бластоз. Соз в норме или ускорено. Диагноз ОЛ устанавливается при наличии в пунктате к/мозга 20 и более% бластных клеток. После установления диагноза необходимо определить принадлежность бластных клеток к миелоидной или лимфоидной линии кроветворения. В 70% случаев это возможно уже при проведении обычной окраски по Романовскому-Гимзе. Для более точного определения необходимо выполнение других диагностических методов: цитохимического исследования. Иммунофенотипирования, цитогенетических, молекулярно-биологических и культуральных исследований. До создания современных цитостатических препаратов (50-60г.г.20 века) не было необходимости в жестком дифференцировании типов ОЛ, так как не была разработана современная дифференцированная терапия ОЛ. С середины 70-х годов началась эра многокомпонентной и дифференцированной терапии ОЛ, что позволило констатировать тот факт, что ОЛ потенциально излечим. Таким образом, установление точного диагноза ОЛ является принципиальным для выбора тактики лечения и прогноза заболевания и базируется на данных комплексного исследования. Для этого при стерильной пункции содержимое пунктата делят на три части: 1. Для морфоцитохимического исследования с подсчетом числа миелокариоцитов и мегакариоцитов 2. Для иммунофенотипирования 3. Для цитогенетического исследования. Морфологическая оценка пунктата является базовой при диагностике ОЛ. Без подсчета миелограммы нельзя интерпретировать данные цитохимического и иммунологического исследований. Цитохимические исследования основаны на использовании специфических химических реакций для определения в клетках различных веществ. Наиболее распространены цитоэнзиматические исследования, дающие возможность выявления в клетках активности различных ферментов. В основе лежит метод, при котором специфический субстрат, взаимодействуя с ферментом, образует продукт реакции, который соответственно окрашивается. По окраске судят о локализации фермента и его активности. Цитохимическими маркерами бластов гранулоцитарного ряда служат пероксидаза, липиды (выявляемые суданом черным) и ASD-хлорацетатэстераза (неспецифическая эстераза). Иммунофенотипирование-это подробное изучение антигенов мембраны и цитоплазмы злокачественных клеток для того, чтобы определить, к какой линии гемопоэза относятся эти клетки и на какой стадии их нормальное развитие остановлено. На поверхности гемопоэтических клеток определено около 100 антигенов, названных CD – кластеры дифференцировки, к которым созданы моноклональные антитела. Иммунофенотип – это набор CD маркеров. Проводится сопоставление иммунофенотипа опухолевых клеток с иммунофенотипом нормальных кроветворных клеток. Цитогенетические исследования позволяют выявить закономерные изменения, характерные для отдельных вариантов ОЛ. При нормальном кариотипе диагноз острого лейкоза невозможен.

**Стадии ОЛ.**

Выделение стадий преследует сугубо практические цели: выбор терапевтической тактики и прогноз.

1. дебют или манифестация острого лейкоза – угнетение нормального кроветворения с развитием соответствующих синдромов, высокий бластоз к/мозга. Как только устанавливается вариант заболевания и выделяются прогностические признаки, начинается химиотерапия. Принципы ХТ:

- принцип дозы-интенсивности – использование адекватных доз в сочетании с четким соблюдением временных межкурсовых интервалов
- принцип использования комбинаций цитостатиков с целью получения наибольшего эффекта и уменьшения вероятности развития лекарственной резистентности
- принцип этапности терапии

Все эти мероприятия направлены на искоренение (эрадикацию) лейкоза, профилактику рецидива и ликвидацию местного рецидива.

2. Полная ремиссия – в пунктате к/мозга не более 5% бластов, в крови Л не менее 1,5 тыс, тромбоцитов не менее 1 тыс, внекостномозговые пролифераты отсутствуют

3. Выздоровление – полная ремиссия на протяжении 5 лет и более

4. Неполная ремиссия- отчетливое гематологическое улучшение

5. Рецидив – к/мозговой или местный: любая локализация лейкемических инфильтратов.

6. Терминальная стадия – все цитостатики неэффективны, процесс прогрессирует, нарастает цитопения, появляются некрозы на слизистых, спонтанные кровоизлияния, очаги саркомного роста в коже, миокарде, почках.

**Внекостномозговые поражения при ОЛ:** это поражение л/узлов (чаще при ОЛЛ), поражения ЖКТ, средостения, печени, кожи, поражение яичек, инфильтрация десен, почек, миокарда, лейкозный пульмонит, поражение нервной системы (метастазы в мозговые оболочки, вещество мозга и нервные стволы). Частота нейролейкемий при ОЛЛ – 80%. Проявления: менингеальный синдром, изменения поведения ребенка, застой на глазном дне, ригидность затылочных мышц, симптом Керрига, нарушение функции ЧМН, бластоз в ликворе. Могут быть также внутримозговые опухоли, изолированное поражение ЧМН

### **Прогноз.**

Самым первым и принципиальным фактором прогноза или риска для всех больных с любой формой ОЛ является адекватная ХТ. Это когда используются программы и препараты, специально предусмотренные для каждой конкретной формы ОЛ, когда дозы цитостатических препаратов в этих программах соответствуют расчетным на м<sup>2</sup>, когда интервалы между курсами и этапами лечения соответствуют предусмотренным в программе, когда проводится необходимая сопроводительная терапия (антибактериальная, заместительная компонентами крови, применение ростовых факторов), когда результаты оцениваются по четким критериям ремиссии, рецидива заболевания и соответственно проводится лечение. Неадекватная ХТ не дает шансов выжить большинству пациентов. Эффекты от неадекватной ХТ не могут быть исправлены дальнейшим лечением., т.к. предлеченность ведет к отбору устойчивых к ХТ субклонов и их дальнейшему прогрессированию.

Универсальные факторы риска – это возраст (старше 60 лет), гиперЛ-тоз (более 30 тыс в дебюте), высокий уровень ЛДГ (более 700), период предшествующей дисплазии кроветворения, тяжелая сопутствующая патология, морфология бластов (моно-мегакарио-эритробластный ОМЛ), цитогенетические маркеры.

### **Лечение.**

**Первая программная ХТ была предложена в начале 60-х годов – и это событие – начало современной эры ХТ ОЛ.**

Целью терапии является эрадикация лейкемического клона, восстановление нормального кроветворения, достижение длительной безрецидивной выживаемости больных или выздоровление.

Лечение представляет собой многоэтапный и многокомпонентный процесс. Сопровождающийся большим числом осложнений, связанных непосредственно с самим лечением. Для всех ОЛ существует 4 основных этапа терапии: индукция ремиссии, консолидация, поддерживающая терапия и профилактика нейролейкемии.

Период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции ремиссии. Именно в период индукции ремиссии на фоне применения цитостатических препаратов происходит драматическое уменьшение количества лейкоэмических клеток.

Вторым этапом терапии ОЛ является консолидация ремиссии (если она получена) – закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта. В большинстве случаев консолидация является наиболее агрессивным и высокодозным в плане цитостатических препаратов этапом в лечении ОЛ. Задачей этого периода является по возможности полное уничтожение лейкоэмических клеток, остающихся после индукции ремиссии.

После консолидации ремиссии (обычно 1-2 курса) следует период поддерживающей терапии. При разных вариантах ОЛ существует разная длительность и интенсивность поддерживающей терапии, но принцип ее одинаков для всех видов ОЛ: продолжение цитостатического воздействия в малых дозах на возможно оставшийся опухолевый клон.

Важнейшим элементом в лечении ОЛ является профилактика нейролейкемии. Этот элемент распределяется на все периоды лечения. В период индукции выполняется контрольно-диагностическая пункция, а затем – профилактическое введение цитостатических препаратов интратекально (цитозар, метотрексат, преднизолон). Противоречивым остается облучение головы. У детей исследователи либо отказались, либо снизили дозы до 1.8 Гр. Облучение необходимо, если плохо переносятся интратекальные введения и обязательно при лечении нейролейкемии.

Если у больного после 2 месяцев терапии ремиссия не достигнута. То констатируется резистентная форма ОЛ.

Вторым принципиальным положением лечения ОЛ является необходимость использования полноценной вспомогательной терапии – терапии выхаживания больных в период миелотоксического агранулоцитоза, аплазии кроветворения. Вспомогательная терапия подразделяется на два основных эшелона: профилактика осложнений и их лечение.

#### **Основные профилактические меры:**

1. обеспечение адекватного сосудистого доступа
2. профилактика синдрома массивного лизиса опухолевых клеток – водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол
3. профилактика флебитов
4. профилактика тошноты и рвоты
5. профилактика геморрагических осложнений (заместительные трансфузии тромбоцитов – их уровень должен быть не менее 20 тыс)
6. профилактика и лечение анемического синдрома (трансфузии эритроцитов При Нв менее 75 г/л и признаках гипоксемии)
7. профилактика электролитных нарушений
8. профилактика коагуляционных нарушений на фоне длительного применения бета-лактамов, применение СЗП и гепарина при гиперкоагуляциях
9. профилактика инфекционных осложнений – селективная деконтаминация кишечника, обработка полости рта

Лечение осложнений требует гораздо больших затрат. К наиболее грозным осложнениям относятся различной степени тяжести инфекции (септицемия, локальная инфекция). Главный принцип лечения – эмпирическая поэтапная антибиотикотерапия с обязательными предварительными бактериологическими исследованиями для

обеспечения возможности дальнейшего изменения спектра используемых АБ уже в соответствии с посевами.

Без применения тромбомассы грозны геморрагические осложнения.

С середины 90-х годов используются ростовые гемопоэтические факторы. Это цитокины и их свойства: сокращение периода нейтропении, защита нормальных клеток-предшественниц от цитостатиков, прямое ингибирующее действие на лейкемические клетки. Применение Г-КСФ достоверно сокращает период нейтропении и частоту грибковых инфекций в период индукции.

#### **Отдельные формы.**

##### **ОПЛ. 1957 г.**

Особая форма бластных клеток с крупной обильной зернистостью, тяжелым геморрагическим синдромом (ДВС-синдром) и быстрота течения. 10% всех миелоидных лейкозов. Причина – транслокация 15 на 17., где ген рецептора ретиноевой кислоты альфа. Происходит продукция патологического белка химерного гена, что приводит к блоку дифференцировки клеток на уровне промиелоцита. Этот блок может быть снят в условиях высоких концентраций ретиноевой кислоты, что достигается при терапии полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА)

**Эритромиелоз.** Пунктат костного мозга – загадка. Резкое увеличение клеток красного ряда. Картина как при гемолитических и В12-дефицитных анемиях. Однако наряду с клетками красного ряда в крови появляются бласты.

Программная терапия ОМЛ: 7+3.

Трансплантация к/мозга является лишь этапом лечения для определенного числа пациентов и не заменяет химиотерапию. ТКМ (аллогенная и аутологичная) может рассматриваться в качестве альтернативы стандартной современной ХТ для больных в первой ремиссии и считается единственным подходом, который может предоставить больным во 2 ремиссии пережить 5-летний рубеж. ТКМ только у лиц моложе 40 лет и соматически сохранных.

**ОЛЛ.** Пик 2-4 года. Инфекции реже. Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Редко геморрагический синдром. Часто метастазы в нервную систему, головной мозг, яички. В-клеточные варианты более благоприятны, чем Т-клеточные у детей, у взрослых наоборот. Лечение-программа Хельцер 2-3 года, базисный препарат-преднизолон или дексаметазон, обязательна профилактика нейролейкемии. ТКМ однозначна у больных во второй ремиссии.

## **Дифференциальный диагноз при лимфаденопатии и спленомегалии.**

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований, принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному геморрагическим диатезом, наметить программу ранней реабилитации.

### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие патологии свертывающей системы крови, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (этиологическая принадлежность, наличие осложнений, характер течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз с целым рядом заболеваний, сопровождающихся геморрагическим синдромом: апластической анемией, гемобластозами, В12-дефицитной и железodefицитной анемиями, болезнью Маркиафавы-Микели, миелодисплазиями, гемолитико-уремическим синдромом, болезнью Мошковица, ВИЧ-инфекцией, вирусными инфекциями, злокачественными опухолями с метастазами, хроническим гепатитом, системной красной волчанкой..
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

### **Блок информации**

#### **Геморрагические диатезы.**

Система гемостаза – это биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состава крови, а с другой – предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях, способствующее удержанию клеточных элементов крови в сосудистом русле и сохранению нормального объема циркулирующей крови. Принято считать, что нормальный гемостаз достигается за счет кооперации и взаимодействия двух самостоятельных систем свертывания крови: гуморальной (плазменной), состоящей из прокоагулянтных белков, и клеточной, состоящей из тромбоцитов. Конечным результатом активации гуморальной системы свертывания крови является формирование фибринового сгустка или красного тромба, в то время как реакция тромбоцитов, сопровождаемая клеточной адгезией и агрегацией, приводит к образованию тромбоцитарной пробки или белого тромба.

Реализуется гемостаз в основном тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами: стенками кровеносных сосудов (в основном их интимой), клетками крови и плазменными ферментными системами. Система подчинена сложной нейро-гуморальной регуляции, в ней четко функционируют механизмы положительной и отрицательной обратной связи, вследствие чего клеточный гемостаз и свертывание крови вначале подвергаются самоактивации, а затем нарастает антитромботический потенциал крови с созданием условий для самоограничения процесса свертывания. Именно поэтому локальная активация системы в местах тромбообразования не трансформируется при правильном функционировании системы во

всеобщее свертывание крови. Нарушения гемостаза ведут к серьезным клиническим последствиям. Дисбаланс в одном направлении может сопровождаться чрезмерным кровотечением, в другом – образованием тромба.

Гемостатический процесс начинается с травмы или разрыва сосуда, а заканчивается образованием тромбоцито-фибриновой сетки (гемостатическая пробка). Она служит механическим затвором, предотвращающим дальнейшую кровопотерю, и очагом для восстановления тканей. Функция гемостатического механизма включает взаимодействие между стенкой сосуда, тромбоцитами, коагуляционными белками крови и фибринолитической системой. Особенно интимно связаны между собой эндотелий кровеносных сосудов и тромбоциты, в связи с чем они объединяются в общий механизм – сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Он же обозначается как первичный гемостаз, поскольку микрососудам и тромбоцитам принадлежит первичная роль в остановке кровотечений в зоне микроциркуляции, тогда как формирование фибриновых коагуляционных сгустков происходит позже, обеспечивая большую плотность и лучшее закрепление тромбов в поврежденных сосудах, в связи с чем нередко обозначается как вторичный коагуляционный гемостаз.

### **Первичный гемостаз:**

Прежде всего, нормальный эндотелий, выстилающий просвет сосудов изнутри, действует как мощная антикоагулянтная поверхность, которая не активирует белки свертывания и не привлекает к себе клеточные компоненты, синтезируя простаглицлин – ингибитор агрегации тромбоцитов. Но после стимуляции или травмы эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность, синтезируя многие прокоагулянтные вещества. Незамедлительной реакцией на травму является вазоконстрикция, снижение кровотока, что улучшает взаимодействие между тромбоцитами, факторами свертывания крови и поврежденным участком. Травмированные клетки эндотелия выделяют в кровь факторы, активизирующие агрегацию тромбоцитов (фактор Виллебранда, АДФ), фибринолиз (тканевой активатор фибринолиза), плазменный гуморальный гемостаз (тканевой тромбопластин).

Тромбоциты играют важнейшую роль в процессе тромбообразования. Это небольшого размера 3,6 мкм дискообразной формы безъядерные фрагменты мегакариоцитарной цитоплазмы, циркулирующие в периферической крови. Образуются в к/мозге из самых крупных костномозговых клеток – мегакариоцитов, цитоплазма которых расщепляется системой мембранных каналов на тромбоцитарные поля и в них образуются отдельные тромбоциты за счет растворения цитоплазмы. Участие тромбоцитов в гемостазе определяется в основном следующими их функциями:

1. Ангиотрофической – поддерживают нормальную структуру эндотелия микрососудов и их устойчивость к травмам
2. Вазоконстриктивной – секретируют vasoактивные вещества (адреналин, серотонин)
3. Образуют первичную тромбоцитарную пробку вследствие адгезии (приклеивания тромбоцитов к поврежденному эндотелию или к чужеродной поверхности) и агрегации (способности склеиваться друг с другом. Агрегация имеет 2 фазы – обратимая и необратимая, когда между тромбоцитами лизируются мембраны и образуется единый конгломерат)
4. Участвуют в гуморальном плазменном гемостазе с образованием конечного фибринового сгустка путем выработки в процессе агрегации тромбоцитарного фактора 3 (фосфолипида).

Таким образом, обнажение субэндотелиальных структур в результате повреждения приводит к адгезии тромбоцитов, которая стимулируется плазменными кофакторами (фактором Виллебранда, мембранным гликопротеином 1б, ионами Ca). Параллельно адгезии протекает процесс агрегации тромбоцитов (стимулируется катехоламинами, серотонином, АДФ, тромбоксаном A2) и наложение агрегатов на участок повреждения сосуда. При адгезии и агрегации тромбоциты вырабатывают тромбоцитарный фактор 3,

который еще более усиливает агрегацию клеток. Формируется первичная тромбоцитарная пробка, которой достаточно для того, чтобы начался гемостаз и незамедлительно остановилось развившееся кровотечение. Но сама по себе она не может поддерживать гемостаз.

Постоянная гемостатическая пробка формируется при образовании тромбина посредством активации плазменного гемостаза и взаимодействия его с тромбоцитарным. Тромбин инициирует дальнейшее свертывание крови, вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов и отложение фибрина на тромбоцитарных агрегатах в месте сосудистой травмы. Формируется фибрино-тромбоцитарная пробка.

**Плазменный гемостаз** – это фактически несколько взаимосвязанных между собой реакций, протекающих при участии протеолитических ферментов. На каждой стадии данного биологического каскада профермент (предшественник) превращается в соответствующий фермент-протеазу, который катализирует превращение следующего профермента в активную протеазу. 13 таких белков- факторов свертывания – составляют систему свертывания. Обозначаются римскими цифрами. Часть из них являются ферментными – активными факторами, непосредственно участвующими в процессе свертывания крови, часть – неферментными – мощными кофакторами свертывания. Активность факторов 1-13 можно измерить в плазме. Плазма приготавливается с добавлением вещества связывающего кальций (цитрат натрия).

1 фактор – фибриноген – гепатоцит

2 фактор – протромбин – гепатоцит/витамин К

3 фактор – тканевой тромбопластин – эндотелиальные клетки

4 фактор – ионы Са

5 фактор – проакцелерин/тромбоциты, эндотелий – **кофактор превращения факторов в протеазу**

7 фактор – проконвертин /гепатоциты, витамин К

8 фактор – антигемофильный глобулин А /печень - **кофактор**

9 фактор – фактор Кристмаса – антигемофильный глобулин В /печень, витамин К

10 фактор – фактор Стюарт -Прауэра – гепатоциты/витамин К

11 фактор плазменный предшественник тромбопластина/гепатоцит

12 фактор – фактор Хагемана – гепатоцит

13 фактор – фибринстабилизирующий фактор/гепатоцит-тромбоциты

- прекалликреин /гепатоцит

- высокомолекулярный кининоген/гепатоциты- **кофактор**

**Основным этапом** плазменного гемостаза является образование фибрина из фибриногена (фактор 1). От фибриногена под воздействием тромбина отделяются фрагменты – фибринопептиды, в результате образуются мономеры, димеры фибрина, а затем полимерное волокно фибрина, которое стабилизируется 13 фактором. Переход неактивного фактора 2 – протромбина в активный фактор 2а – тромбин, который активирует синтез фибрина, происходит под воздействием протромбиназы (комплекс из активного 10 фактора, 5 фактора. Ионов Са, фосфолипида). Активация протромбиназы происходит посредством двух механизмов: внешнего и внутреннего.

При **внешнем механизме** активации (это основной путь) в кровоток поступает тканевой тромбопластин (фактор 3) из поврежденных тканей. Соединение тканевого тромбопластина с ионами Са активирует 7 фактор, вследствие чего образуется протромбиназа – комплекс: 10а фактор, 5а фактор, ионы Са, фосфолипид мембраны тромбоцита - и инициируется преобразование протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин. Этот процесс занимает 20 секунд. Основные факторы: 3Ф, 7Ф, ионы Са, 10Ф, 5Ф

**Внутренний механизм** активации протромбиназы более сложный. Тканевой тромбопластин не участвует. При контакте с поврежденным эндотелием активизируется фактор 12, инициирующий каскад сложных реакций активации 11Ф-9Ф-8Ф, протекающих на мембранных матрицах активированных тромбоцитов. Конечный результат –

образование 10 активного фактора, участвующего в образовании протромбиназного комплекса – протромбиназы: 10Ф, 5Ф, ионов Ca, фосфолипида. Здесь оба пути активации соединяются, под воздействием протромбиназы из протромбина образуется тромбин, преобразующий фибриноген в фибрин.

Таким образом, вся система свертывания сводится к образованию протромбиназного комплекса.

Протромбин – наиболее распространенный фактор свертывания крови в плазме. Зависим от витамина К. Синтезируется гепатоцитами. Протромбиназа расщепляет протромбин на тромбин и аминокислотный остаток. Тромбин вызывает гидролиз фибриногена до фибрина. Фибриноген – это гликопротеин, синтезируется гепатоцитами, тромбоцитами. Индуцируется образование повреждением, воспалением, стрессом.

Заключительный этап формирования тромба в процессе гемостаза – это **ретракция** – процесс сокращения кровяного сгустка, при котором происходит уменьшение его объема и выделение сыворотки. В процессе ретракции участвуют тромбоциты, тромбин и фибриноген.

Свертывание контролируется **антитромботическими механизмами**, которые представлены физиологическими антикоагулянтами, образующимися в эндотелиальных клетках и гепатоцитах. Важнейшие из физиологических антикоагулянтов: антитромбин 111 – 80% всей антикоагулянтной активности, основной плазменный кофактор гепарина, протеин С и S, гепарин. При их дефиците – тромбозы. АТ 111 блокирует оба механизма плазменного гемостаза, инактивируя тромбин, активные 10Ф, 12Ф, 11Ф, 9Ф (7Ф – только в присутствии гепарина). Это первичные антикоагулянты. Вторичные антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови. Это продукты деградации фибрина, фибриноген, растворимые комплексы фибрин-мономеров. В норме их содержание минимально, при патологии резко возрастает, что приводит к гипокоагуляции, т.к. ПДФ биологически активны, работают как антикоагулянты и антиагреганты.

Важнейшим антитромботическим механизмом является **фибринолиз**. Он направлен на расщепление фибрина и удаление его из сосудистого русла. Фибрин расщепляется под действием пламина (это мощный протеолитический фермент, который образуется из плазминогена, связанного с фибрином и синтезируемого как гликопротеин печенью, эозинофилами и почками). Плазминоген может активироваться активатором плазминогена тканевого типа, выделяемого эндотелиальными клетками, также урокиназой или стрептокиназой. В крови есть ингибиторы активаторов плазминогена, которые ограничивают фибринолиз и препятствуют деградации фибриногена.

#### **Нарушения гемостаза.**

Нарушения механизма нормального гемостаза клинически проявляются или кровотечением, или тромбозом. Кровотечение способно возникнуть из-за нарушения любого процесса, задействованного в образовании гемостатической пробки и ее стабилизации. Дефекты компонентов нормального физиологического механизма гемостаза могут быть наследственными или приобретенными и классифицируются в зависимости от места действия гемостатического механизма: дефекты сосудов, дефекты тромбоцитов (количественные и качественные), дефекты факторов свертывания крови, дефекты фибринолиза.

**Дефекты сосудов** наследственного характера представляют собой структурную патологию сосудистой стенки (например, аномалия коллагена), приобретенные – являются результатом воспалительных или иммунных нарушений, поражающих кровеносные сосуды (васкулиты при инфекциях различной природы, системных заболеваниях соединительной ткани, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – болезнь Мошковица, геморрагические васкулиты).

**Нас интересует наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера).** Характеризуется очаговым истончением стенок и расширением просвета микрососудов, недоразвит субэндотелий из-за малого содержания в нем коллагена.

Кровоточивость связана с малой резистентностью и легкой ранимостью сосудистой стенки в локусах ангиэктазии и с малой адгезивно-агрегационной функцией тромбоцитов в этих участках. Три типа телеангиэктазий: ранний в виде пятнышек. Промежуточный в виде паучков и поздний. Узловатый в виде ярко-красных круглых или овальных узелков Д 5-7 мм, выступающих над поверхностью кожи или слизистых на 1-3 мм. Они бледнеют при надавливании и затем вновь наполняются кровью. Расположены на губах, крыльях носа, щеках, над бровями, на внутренней поверхности щек. Языке, деснах, слизистой оболочке носа, далее обнаруживаются на любых участках, даже на волосистой части головы и кончиках пальцев. Могут быть на слизистых оболочках легких, гортани. Желудочно-кишечного тракта, почечных лоханках, мочеточниках, влагалище. Чаще всего носовые кровотечения, затем профузные из других органов, следствие анемия – сначала ЖДА, далее полное истощение к/мозга и аплазия.

Дефекты тромбоцитов – это изменение их количества (меньше 100000/мкл – тромбоцитопения) или качества (тромбоцитопатия). Приобретенные нарушения тромбоцитов встречаются значительно чаще, чем врожденные. Лабораторными тестами при дефектах тромбоцитов являются следующие:

1. подсчет количества тромбоцитов – норма 150-400 тысяч и изучение в мазке их размера.(тромбоциты бывают малые и гигантские).
2. Время кровотечения – оно соответствует времени между нанесением небольшой стандартной поверхностной раны на мочке уха (проба Дьюке – норма 1-4 мин) или ладонная поверхность предплечья, кончика пальца – метод Айви (норма 3-8 мин) и образованием стабильного тромбоцитарного тромба, о чем свидетельствует прекращение кровотечения. Норма разная в зависимости от модификации теста. Время кровотечения удлиняется при тромбоцитопении менее 100 тысяч, при качественной дисфункции тромбоцитов любого типа.
3. Количественное исследование агрегации тромбоцитов. Используются агрегометры, где есть кювета, куда помещается плазма с тромбоцитами. Через кювету пропускают свет, по оптической плотности выясняют, одиночные в плазме тромбоциты или же конгломераты. Агрегацию можно инициировать, вводя в эту кювету вещества. стимулирующие агрегацию-АДФ, адреналин. Ристоцетин, тромбин.
4. Ретракция кровяного сгустка – нарушается при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях
5. Исследование мегакариоцитов в костном мозге и трепанате
6. Электронная микроскопия (изучение ультраструктуры тромбоцитов для верификации тромбоцитопатий)

#### **Тромбоцитопатии.**

Качественные нарушения функции тромбоцитов, имеющие клиническое значение, могут быть врожденными или приобретенными в результате воздействия лекарственных средств или вследствие системного заболевания. Однако тяжелые спонтанные кровотечения у таких пациентов встречаются редко. Чаще всего опасны хирургические вмешательства, травма, экстракция зуба и другие виды гемостатического стресса. У больных с качественной тромбоцитарной дисфункцией легко возникают синяки и периодические кровотечения из слизистых. Тромбоцитопатию следует подозревать на основании анамнеза, патологического времени кровотечения при неизменных тестах плазменного гемостаза, нормальном количестве тромбоцитов. Измерение агрегационной функции тромбоцитов у таких больных обычно позволяет поставить специфический диагноз.

Лечение: травы

Врожденные нарушения:

1. дефицит/недостаточность мембранных гликопротеинов  
- тромбастения Гланцмана – отсутствие мембранного рецептора фибриногена в результате нарушается связывание фибриногена с мембраной тромбоцита

- синдром Бернара-Сулье – дефект гликопротеина 1b, нарушается адгезия тромбоцитов к сосудистому матриксу. Тромбоциты имеют гигантские размеры.
- 2. врожденные аномалии плазменных белков:
  - болезнь Виллебранда
  - наследственная афибриногемия
- 3. Недостаточность гранул (которые содержат АДФ, АТФ, кальций, серотонин):
  - дефицит плотных гранул – синдром Германского-Пудлака +альбинизм
  - синдром серых тромбоцитов
  - первичные дефекты высвобождения гранул

Приобретенные нарушения:

1. прием лекарственных препаратов (аспирин и другие НПВС, дипиридамол, карбенициллин и другие бета-лактамы)
2. уремия
3. врожденный порок сердца с цианозом
4. миелопролиферативные нарушения
5. миелодиспластические синдромы
6. острый лейкоз
7. ДВС
8. Парапротейнемии (миелома. Болезнь Вальденстрема)
9. Экстракорпоральное кровообращение
10. Тяжелая патология сердечных клапанов

### **Тромбоцитопении.**

Формально под этим понимают уменьшение содержания тромбоцитов ниже нормальных пределов 150-400 тысяч. Однако удовлетворительный гемостаз при хирургических вмешательствах наблюдается при их количестве 50 тысяч и спонтанное кровотечение возникает редко. Пока число тромбоцитов не снизится до 10-20 тысяч и менее. Клинические признаки тромбоцитопении: повышенная склонность к внутрикожным кровоизлияниям, кровоточивость десен, меноррагии, возникновение петехий в различных местах. Более тяжелый гемостатический дефект проявляется носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, геморрагическими пузырьками на слизистых (влажная пурпура). После регистрации тромбоцитопении необходимо определить ее этиологию. Существуют 4 основные патогенетические категории:

1. тромбоцитопения разведения: развивается при массивном кровотечении при возмещении кровопотери растворами кристаллоидов, плазмой. Эр. массой. Специфической терапии не требует.
2. Тромбоцитопения распределения: отражает степень секвестрации тромбоцитов увеличенной селезенкой. Спленомегалия увеличивает количество тромбоцитарной массы, секвестрирующей в ней – синдром гиперспленизма.

Нас это мало интересует в плане геморрагических диатезов. Как только выяснится, что тромбоцитопения не связана с разведением или дефектом распределения клеток, клиницист должен дифференцировать нарушение продукции и потребления тромбоцитов. Тромбоцитопения потребления является результатом ускоренной утилизации периферических тромбоцитов и сокращенного периода полужизни циркулирующих тромбоцитов без адекватной компенсации их убыли костным мозгом. В норме тромбоцит живет 8-10 дней, ежедневно к/мозг замещает 10-13% тромбомассы. Развитие большинства тромбоцитопений потребления обусловлено иммуноопосредованной деструкцией тромбоцитов (имунная тромбоцитопеническая пурпура взрослых, имунная тромбоцитопеническая пурпура детей, индуцированная приемом лекарственных средств – гетероиммунные - хинидин, золото, гепарин, посттрансфузионная пурпура), внутрисосудистой активацией системы свертывания (ДВС-синдром, злокачественные образования) или распространенным поражением эндотелия.

Продуктивная тромбоцитопения возникает, когда к/мозг не в состоянии поставить тромбоциты в количестве, необходимом для их нормального кругооборота, т. е. в связи с недостаточностью гемопоэтических клеток в результате неоплазии, плохого питания, миелофиброза, замещения к/мозга некроветворной тканью (апластическая анемия, МДС, острые лейкозы, миелофиброзы, цитостатическая химиотерапия, лучевая терапия, прием лекарственных препаратов – эстрогены, тиазиды, прием алкоголя, дефицит вит.В12 и фолатов, ПНГ, вирусная инфекция) – это все вторичные тромбоцитопении.

В ответ на усиленную потребность в циркулирующих тромбоцитах здоровый к/мозг повышает количество мегакариоцитов, их размер, скорость созревания. Продуцируемые при этом тромбоциты, т.н. стрессовые тромбоциты, часто крупнее и обладают большей гемостатической эффективностью по сравнению с нормальными. Этим объясняется тот факт, что у больных с тромбоцитопенией потребления обычно не развиваются угрожающие жизни кровотечения.

Для четкого дифференцирования тромбоцитопений необходимо исследование к/мозга – если это вторичные тромбоцитопении, то подсчет миелограммы все расставит по своим местам. Если это иммунная тромбоцитопения – то число мегакариоцитов нормальное или даже повышенное. При вторичной тромбоцитопении значительно уменьшено количество нормальных мегакариоцитов или они вообще отсутствуют, а имеются значимые морфологические аномалии других ростков кроветворения.

Чаще всего встречается иммунная тромбоцитопеническая пурпура взрослых – хроническая аутоиммунная тромбоцитопения. Происходит выработка антител против собственного неизмененного антигена тромбоцитов. Чаще женщины в возрасте 20-30 лет. ИТП представляет собой изолированную тромбоцитопению умеренной или тяжелой степени. ИТП может быть самостоятельной проблемой, а может ассоциироваться с системным аутоиммунным заболеванием – СКВ, лимфопролиферативными нарушениями (ХЛЛ, болезнь Ходжкина).

Чаще всего наблюдаются петехии, пурпура, кровоточивость десен, менорагия. Начало симптомов может быть острым или подострым. В анамнезе нет эпизодов инфекции. Наличие геморрагических пузырьков на слизистой оболочке, носовые и жел-киш. Кровотечения менее характерны, но могут быть предвестниками сильных кровотечений. Селезенка может активно элиминировать тромбоциты, покрытые антителами, однако спленомегалия нетипична. Поэтому если есть увеличение селезенки, это должно насторожить врача.

ИТП возникает в результате сенсibilизации антиромбоцитарными антителами класса IgG против компонентов тромбоцитарной мембраны, что приводит к существенному сокращению времени их жизни вследствие фагоцитоза селезеночными макрофагами. Антиромбоцитарные антитела образуются в селезенке. Антитела могут образовываться и к мембране мегакариоцитов, что уменьшает их продукцию в к/мозге. Для постановки диагноза исследуют костный мозг, в идеале – находят антитела к тромбоцитам и начинают лечение. Патогенетическая терапия складывается из кортикостероидной терапии, спленэктомии и лечения иммунодепрессантами. Начинают всегда с преднизолона 1 мг/кг веса. Эффект появляется в первые дни – прекращается геморрагический синдром. Тромбоциты начинают расти значительно позже. Первые порции тромбоцитов идут на подкормку эндотелия. Лечение продолжают до получения полного эффекта, затем начинается этап снижения дозы преднизолона и медленной отмены. Чаще после отмены бывает рецидив, требуется возврат к исходным дозам. У 10% отмечается резистентность. Через 3-4 мес при нестабильном эффекте от терапии ГКС – спленэктомия или назначение иммунодепрессантов. У 75% больных спленэктомия приводит к выздоровлению. Если и спленэктомия неэффективна, то назначают цитостатики в сочетании с гормонами. Эффект иммунодепрессивной химиотерапии оказывается через 1,5-2 мес после чего отменяют глюкокортикоиды. Применяют циклоспорин, циклофосфан, винкристин, альфа-интерферон, азатиоприн. Переливание

компонентов крови – только по строгим показаниям, так как происходит иммунизация и усиление тромбоцитолитического процесса.

Эффект кортикостероидов заключается в ингибировании взаимодействия между тромбоцитами с антителами и макрофагами селезенки, что нарушает фагоцитоз. При длительном применении ГКС подавляют образование антитромбоцитарных антител. Используется также введение внутривенно иммуноглобулина, который насыщает рецепторы селезеночных макрофагов и снижает скорость фагоцитоза тромбоцитов.

Иммунная тромбоцитопения детей – это острая гетероиммунная тромбоцитопения. Возникает чаще всего после вирусной инфекции. Антитела вырабатываются против антигенов вирусных белков.

Посттрансфузионная пурпура – результат аллоиммунизации – развивается через 1 неделю после гемотрансфузий.

Тромбоцитопения при опухолях – вследствие микроскопических Мтс в сосуды. (аденокарцинома желудка. Легких, грудных желез).

Часто бывает при эклампсии и преэклампсии во время беременности. При этом имеет место поражение системного и плацентарного микрососудистого русла.

**Патология коагуляционного гемостаза.** Также бывает наследственной и приобретенной. Наследственные нарушения свертывания крови. Имеются сообщения о наследственном дефиците каждого из факторов свертывания крови. Наследственный дефицит любого фактора может стать причиной возникновения геморрагического синдрома. Наиболее характерны 3 наследственных нарушения:

1. **дефицит 8 фактора – гемофилия А.** Это наиболее характерный тип гемофилии (80-85% всех случаев). В среднем страдают 30-100 человек из 1 млн. Основное нарушение при ГА – отсутствие или снижение коагулянтной активности 8 фактора в плазме, хотя молекулы этого фактора присутствуют. 8 фактор циркулирует в плазме, будучи связанным с фактором Виллебранда, который стабилизирует его активность и регулирует синтез. Гемофилия наследуется сцеплено с X-хромосомой, в которой выявляются множественные мутации гена 8 фактора. Болеют мужчины. Все сыновья гемофиликов – здоровы, а дочери являются носителями дефектной хромосомы. Сыновья женщин-носителей гена гемофилии имеют шанс его наследовать в 50% случаев. Мужчины имеют XY аллели, а женщины –XX, поэтому у них нет кровоточивости (есть здоровая X-хромосома от матери). Состояние носительства (по периферической крови) и пренатальной диагностики (по ворсинкам хориона на 8-12 неделе беременности) определяются только с помощью анализа гена 8Ф. Женщины могут болеть только тогда, когда у них отец-гемофилик, а мать-носитель этого гена. В норме активность фактора 50-200%. У больных с уровнем активности 8Ф менее 1% спонтанные и тяжелые осложнения, связанные с кровотечением, проявляются в раннем детстве. Обычно наблюдаются кровоизлияния в суставы (гемартроз) и мышцы (гематомы). Они иногда приводят к летальным последствиям без соответствующей терапии. У больных с умеренной патологией (1-5% 8Ф) кровотечение развивается после незначительной травмы, спонтанно или после хирургического вмешательства. Для всех гемофиликов характерно выраженное кровотечение после экстракции зуба. Также часто бывает гематурия и жел-киш. Кровотечение, особенно если есть дефект слизистой. Посттравматические или хирургические кровотечения опасно для жизни, поскольку приводит к образованию обширных гематом. Они могут сдавливать нервы, вызывать тяжелую окклюзию сосудов, гангрену. Даже незначительная травма ротовой полости может стать причиной обширного кровотечения и смерти от удушья. Любая травма считается опасной для жизни и требует незамедлительного лечения. Рецидивирующие гемартрозы приводят к деформации суставов, деструкциям костей, костным новообразованиям, анкилозам, склонности к патологическим переломам. Диагноз ставят по измерению активности 8Ф. Лечение: возмещение недостатка фактора концентратами 8Ф, криопреципитатом и социально-психологической поддержке. Гораздо легче

профилактировать осложнения. Поэтому 8Ф надо вводить 2-3 раза в неделю с профилактической целью, не дожидаясь кровотечений. Дозу рассчитывают индивидуально в зависимости от активности 8Ф у больного и места кровотечения. При хирург. Лечении – фактор должен быть 100%. Осложнения терапии: образование антител против вводимого 8Ф. Что приводит к тяжелым кровотечениям. Гепатит В,С, ВИЧ, цитомегаловирус. Наркомания (частое использование анальгетиков). Лечение стоит дорого – 15-90 тыс долларов в год, поэтому легче профилактировать, а больные социально незащищены.

2. **Гемофилия В (болезнь Кристмаса)** – дефицит 9 фактора, возникающий в результате X-сцепленной мутации в гене 9Ф. Частота кровотечений ниже в 5 раз, чем при гемофилии А. Клиника и генная диагностика таже. Лечение: концентрат 9 фактора и СЗП.

3. **Болезнь Виллебранда.** Это гетерогенная группа заболеваний, проявляющиеся клинически кровоизлияниями в кожу и слизистые (носовые кровотечения. Экхимоз, меноррагия, послеродовые кровотечения, гематурия, кровотечения после травмы, хирург. лечения, экстракции зубов), обусловлены количественной и качественной патологией ФВ. Наследуется аутосомно-доминантно, страдает 1% населения, болеют и женщины, и мужчины. ФВ связан с 8Ф, выполняет 2 функции: обеспечивает адгезию тромбоцитов- это мост между клеткой и коллагеном эндотелия и 2 функция- стабилизирует молекулу 8Ф. Ген 8Ф находится на 12 хромосоме. Диагноз ставят по активности ФВ, также могут страдать тромбоциты, в которых синтезируется ФВ. Может быть снижена активность 8Ф. Лечение: десмопрессин, рекомбинантный концентрат 8Ф, криопреципитат, эстрогены. Десмопрессин способствует выделению ФВ из депо, эстрогены увеличивают синтез ФВ. Концентрат 8Ф не содержит ФВ, поэтому его не используют. Могут быть приобретенные нарушения активности ФВ. Это гипертиреоз, миело- и лимфопролиферация, острый респираторный дистресс-синдром, СКВ, пролапс митрального клапана, аденокарцинома, легочная гипертензия, миелома, ангиодисплазия.

#### **Приобретенные дефициты факторов свертывания.**

1. дефицит вит. К – мальабсорбция (поступает с пищей с зелеными овощами и синтезируется в кишечнике), неадекватное питание. Заболевание панкреас, обструкция желчевыводящих путей, лечение антибиотиками и антикоагулянтами.

2. Коагулопатии при болезнях печени

3. Синдром массивных трансфузий после переливания больших объемов консервированной крови

4. ДВС\_синдром.

#### **Общие принципы диагностики геморрагических диатезов.**

1. анамнез – определение вида кровоточивости (местная или генерализованная), тяжесть и частота проявлений (кожа, слизистые или гемартрозы, гематомы мышц). Важно установить, возникло ли кровотечение спонтанно, есть ли связь с приемом лекарств, травмой, удалением зуба. Семейный анамнез. Социальный анамнез: прием алкоголя, аспирин и других дезагрегантов. Медицинский анамнез: наличие заболеваний. Которые могут вызывать кровоточивость.

2. Осмотр больных: вид и локализация геморрагий (кожа. Рот, глотка. Глаза. Суставы).

- петехии – красные пятна размером с булавочную головку. Могут быть рассеяны по коже и слизистым по всему телу. Эти пятна образованы внесосудистыми эритроцитами – клетки вышли из сосуда вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки (сосудистая пурпура) или патологии тромбоцитов (они в норме закрывают просветы между эндотелиальными клетками). Может снижаться число тромбоцитов или нарушаться их функция. При нажатии петехии не бледнеют.

- Пурпуры – слияние петехий

- Экхимоз или синяк – большой многоцветный плоский участок кожи с внутри или подкожным кровоизлиянием. Может быть результатом травмы сосуда, при патологии тромбоцитов.\гематома – большое скопление крови, вышедшей из сосудов и

инфильтрующей подкожные ткани и мышцы. Кожа над инфильтратом возвышается и становится синей. Гематома – проявление коагулопатий.

- Гемартроз – кровоизлияние в сустав. Это гемофилия.
- Гематурия – кровь в моче – гемофилия, дефицит вит.К, болезнь почек
- Носовые кровотечения
- Телеангиэктазии и ангиомы – изменения сосудов, приводящие к появлению красных пятен или бляшек. При надавливании исчезают.

3. Лабораторные тесты: кровь в кале и моче, полный анализ крови, печеночные пробы, исключить почечную недостаточность

4. Скрининг-тесты на кровоточивость: количество тромбоцитов, мазок периферической крови, время кровотечения (качественное нарушение тромбоцитов или болезнь Виллебранда), адгезия. Агрегация тромбоцитов. Ретракция кровяного сгустка. АЧТВ. Протромбиновое время, фибриноген, продукты деградации фибриногена, активность 8,9 Ф, ФВ.

**АЧТВ** – активированное частичное тромбопластиновое время: позволяет измерить активность факторов внутреннего пути свертывания – 12, прекалликреин, высокомолекулярный кининноген, 11, 9, 8 и факторов общего пути – 10, 5, 2, 1. Для проведения пробы используется активирующий агент – заменитель фосфолипидов мембран тромбоцитов, кальций и плазма больного. Норма 25-38 сек. Возрастает при дефиците факторов.

**Протромбиновое время:** позволяет оценить внешний путь – 7 фактор и факторы общего пути – 10,5,2,1. Не учитывает состояние факторов внутреннего пути. Норма 10-14 сек. Увеличивается при дефиците факторов, при приеме антикоагулянтов. Для контроля за антикоагулянтной терапией используют протромбин в МНО-международное нормализованное отношение. Рассчитывают по уравнению.

### **Дифференциальный диагноз геморрагических состояний.**

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований, принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному геморрагическим диатезом, наметить программу ранней реабилитации.

#### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие патологии свертывающей системы крови, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (этиологическая принадлежность, наличие осложнений, характер течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз с целым рядом заболеваний, сопровождающихся геморрагическим синдромом: апластической анемией, гемобластозами, В12-дефицитной и железodefицитной анемиями, болезнью Маркиафавы-Микели, миелодисплазиями, гемолитико-уремическим синдромом, болезнью Мошковица, ВИЧ-инфекцией, вирусными инфекциями, злокачественными опухолями с метастазами, хроническим гепатитом, системной красной волчанкой..

5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

## **Блок информации**

### **Геморрагические диатезы.**

Система гемостаза – это биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состава крови, а с другой – предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях, способствующее удержанию клеточных элементов крови в сосудистом русле и сохранению нормального объема циркулирующей крови. Принято считать, что нормальный гемостаз достигается за счет кооперации и взаимодействия двух самостоятельных систем свертывания крови: гуморальной (плазменной), состоящей из прокоагулянтных белков, и клеточной, состоящей из тромбоцитов. Конечным результатом активации гуморальной системы свертывания крови является формирование фибринового сгустка или красного тромба, в то время как реакция тромбоцитов, сопровождаемая клеточной адгезией и агрегацией, приводит к образованию тромбоцитарной пробки или белого тромба.

Реализуется гемостаз в основном тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами: стенками кровеносных сосудов (в основном их интимой), клетками крови и плазменными ферментными системами. Система подчинена сложной нейро-гуморальной регуляции, в ней четко функционируют механизмы положительной и отрицательной обратной связи, вследствие чего клеточный гемостаз и свертывание крови вначале подвергаются самоактивации, а затем нарастает антитромботический потенциал крови с созданием условий для самоограничения процесса свертывания. Именно поэтому локальная активация системы в местах тромбообразования не трансформируется при правильном функционировании системы во всеобщее свертывание крови. Нарушения гемостаза ведут к серьезным клиническим последствиям. Дисбаланс в одном направлении может сопровождаться чрезмерным кровотечением, в другом – образованием тромба.

Гемостатический процесс начинается с травмы или разрыва сосуда, а заканчивается образованием тромбоцито-фибриновой сетки (гемостатическая пробка). Она служит механическим затвором, предотвращающим дальнейшую кровопотерю, и очагом для восстановления тканей. Функция гемостатического механизма включает взаимодействие между стенкой сосуда, тромбоцитами, коагуляционными белками крови и фибринолитической системой. Особенно интимно связаны между собой эндотелий кровеносных сосудов и тромбоциты, в связи с чем они объединяются в общий механизм – сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Он же обозначается как первичный гемостаз, поскольку микрососудам и тромбоцитам принадлежит первичная роль в остановке кровотечений в зоне микроциркуляции, тогда как формирование фибриновых коагуляционных сгустков происходит позже, обеспечивая большую плотность и лучшее закрепление тромбов в поврежденных сосудах, в связи с чем нередко обозначается как вторичный коагуляционный гемостаз.

### **Первичный гемостаз:**

Прежде всего, нормальный эндотелий, выстилающий просвет сосудов изнутри, действует как мощная антикоагулянтная поверхность, которая не активирует белки свертывания и не привлекает к себе клеточные компоненты, синтезируя простаглицлин – ингибитор агрегации тромбоцитов. Но после стимуляции или травмы эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность, синтезируя многие прокоагулянтные вещества. Незамедлительной реакцией на травму является вазоконстрикция, снижение кровотока, что улучшает взаимодействие между тромбоцитами, факторами свертывания крови и

поврежденным участком. Травмированные клетки эндотелия выделяют в кровь факторы, активизирующие агрегацию тромбоцитов (фактор Виллебранда, АДФ), фибринолиз (тканевой активатор фибринолиза), плазменный гуморальный гемостаз (тканевой тромбопластин).

Тромбоциты играют важнейшую роль в процессе тромбообразования. Это небольшого размера 3,6 мкм дискообразной формы безъядерные фрагменты мегакариоцитарной цитоплазмы, циркулирующие в периферической крови. Образуются в к/мозге из самых крупных костномозговых клеток – мегакариоцитов, цитоплазма которых расщепляется системой мембранных каналов на тромбоцитарные поля и в них образуются отдельные тромбоциты за счет растворения цитоплазмы. Участие тромбоцитов в гемостазе определяется в основном следующими их функциями:

5. Ангиотрофической – поддерживают нормальную структуру эндотелия микрососудов и их устойчивость к травмам

6. Вазоконстриктивной – секретируют вазоактивные вещества (адреналин, серотонин)

7. Образуют первичную тромбоцитарную пробку вследствие адгезии (приклеивания тромбоцитов к поврежденному эндотелию или к чужеродной поверхности) и агрегации (способности склеиваться друг с другом. Агрегация имеет 2 фазы – обратимая и необратимая, когда между тромбоцитами лизируются мембраны и образуется единый конгломерат)

8. Участвуют в гуморальном плазменном гемостазе с образованием конечного фибринового сгустка путем выработки в процессе агрегации тромбоцитарного фактора 3 (фосфолипида).

Таким образом, обнажение субэндотелиальных структур в результате повреждения приводит к адгезии тромбоцитов, которая стимулируется плазменными кофакторами (фактором Виллебранда, мембранным гликопротеином 1б, ионами Са). Параллельно адгезии протекает процесс агрегации тромбоцитов (стимулируется катехоламинами, серотонином, АДФ, тромбоксаном А2) и наложение агрегатов на участок повреждения сосуда. При адгезии и агрегации тромбоциты вырабатывают тромбоцитарный фактор 3, который еще более усиливает агрегацию клеток. Формируется первичная тромбоцитарная пробка, которой достаточно для того, чтобы начался гемостаз и незамедлительно остановилось развившееся кровотечение. Но сама по себе она не может поддерживать гемостаз.

Постоянная гемостатическая пробка формируется при образовании тромбина посредством активации плазменного гемостаза и взаимодействия его с тромбоцитарным. Тромбин инициирует дальнейшее свертывание крови, вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов и отложение фибрина на тромбоцитарных агрегатах в месте сосудистой травмы. Формируется фибрино-тромбоцитарная пробка.

**Плазменный гемостаз** – это фактически несколько взаимосвязанных между собой реакций, протекающих при участии протеолитических ферментов. На каждой стадии данного биологического каскада профермент (предшественник) превращается в соответствующий фермент-протеазу, который катализирует превращение следующего профермента в активную протеазу. 13 таких белков- факторов свертывания – составляют систему свертывания. Обозначаются римскими цифрами. Часть из них являются ферментными – активными факторами, непосредственно участвующими в процессе свертывания крови, часть – неферментными – мощными кофакторами свертывания. Активность факторов 1-13 можно измерить в плазме. Плазма приготавливается с добавлением вещества связывающего кальций (цитрат натрия).

1 фактор – фибриноген – гепатоцит

2 фактор – протромбин – гепатоцит/витамин К

3 фактор – тканевой тромбопластин – эндотелиальные клетки

4 фактор – ионы Са

5 фактор – проакцелерин/тромбоциты, эндотелий – **кофактор превращения факторов в протеазу**

7 фактор – проконвертин /гепатоциты, витамин К

8 фактор – антигемофильный глобулин А /печень - **кофактор**

9 фактор – фактор Кристмаса – антигемофильный глобулин В /печень, витамин К

10 фактор – фактор Стюарт -Прауэра – гепатоциты/витамин К

11 фактор плазменный предшественник тромбопластина/гепатоцит

12 фактор – фактор Хагемана – гепатоцит

13 фактор – фибринстабилизирующий фактор/гепатоцит-тромбоциты

- прекалликреин /гепатоцит

- высокомолекулярный кининоген/гепатоциты- **кофактор**

**Основным этапом** плазменного гемостаза является образование фибрина из фибриногена (фактор 1). От фибриногена под воздействием тромбина отделяются фрагменты – фибринопептиды, в результате образуются мономеры, димеры фибрина, а затем полимерное волокно фибрина, которое стабилизируется 13 фактором. Переход неактивного фактора 2 – протромбина в активный фактор 2а – тромбин, который активирует синтез фибрина, происходит под воздействием протромбиназы (комплекс из активного 10 фактора, 5 фактора. Ионов Са, фосфолипида). Активация протромбиназы происходит посредством двух механизмов: внешнего и внутреннего.

При **внешнем механизме** активации (это основной путь) в кровоток поступает тканевой тромбопластин (фактор 3) из поврежденных тканей. Соединение тканевого тромбопластина с ионами Са активирует 7 фактор, вследствие чего образуется протромбиназа – комплекс: 10а фактор, 5а фактор, ионы Са, фосфолипид мембраны тромбоцита - и инициируется преобразование протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин. Этот процесс занимает 20 секунд. Основные факторы: 3Ф, 7Ф, ионы Са, 10Ф, 5Ф

**Внутренний механизм** активации протромбиназы более сложный. Тканевой тромбопластин не участвует. При контакте с поврежденным эндотелием активизируется фактор 12, инициирующий каскад сложных реакций активации 11Ф-9Ф-8Ф, протекающих на мембранных матрицах активированных тромбоцитов. Конечный результат – образование 10 активного фактора, участвующего в образовании протромбиназного комплекса – протромбиназы: 10Ф, 5Ф, ионов Са, фосфолипида. Здесь оба пути активации соединяются, под воздействием протромбиназы из протромбина образуется тромбин, преобразующий фибриноген в фибрин.

Таким образом, вся система свертывания сводится к образованию протромбиназного комплекса.

Протромбин – наиболее распространенный фактор свертывания крови в плазме. Зависим от витамина К. Синтезируется гепатоцитами. Протромбиназа расщепляет протромбин на тромбин и аминокислотный остаток. Тромбин вызывает гидролиз фибриногена до фибрина. Фибриноген – это гликопротеин, синтезируется гепатоцитами, тромбоцитами. Индуцируется образование повреждением, воспалением, стрессом.

Заключительный этап формирования тромба в процессе гемостаза – это **ретракция** – процесс сокращения кровяного сгустка, при котором происходит уменьшение его объема и выделение сыворотки. В процессе ретракции участвуют тромбоциты, тромбин и фибриноген.

Свертывание контролируется **антитромботическими механизмами**, которые представлены физиологическими антикоагулянтами, образующимися в эндотелиальных клетках и гепатоцитах. Важнейшие из физиологических антикоагулянтов: антитромбин 111 – 80% всей антикоагулянтной активности, основной плазменный кофактор гепарина, протеин С и S, гепарин. При их дефиците – тромбозы. АТ 111 блокирует оба механизма плазменного гемостаза, инактивируя тромбин, активные 10Ф, 12Ф, 11Ф, 9Ф (7Ф – только в присутствии гепарина). Это первичные антикоагулянты. Вторичные антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови. Это продукты деградации фибрина,

фибриноген, растворимые комплексы фибрин-мономеров. В норме их содержание минимально, при патологии резко возрастает, что приводит к гипокоагуляции, т.к. ПДФ биологически активны, работают как антикоагулянты и антиагреганты.

Важнейшим антитромботическим механизмом является **фибринолиз**. Он направлен на расщепление фибрина и удаление его из сосудистого русла. Фибрин расщепляется под действием плазмина (это мощный протеолитический фермент, который образуется из плазминогена, связанного с фибрином и синтезируемого как гликопротеин печенью, эозинофилами и почками). Плазминоген может активироваться активатором плазминогена тканевого типа, выделяемого эндотелиальными клетками, также урокиназой или стрептокиназой. В крови есть ингибиторы активаторов плазминогена, которые ограничивают фибринолиз и препятствуют деградации фибриногена.

### **Нарушения гемостаза.**

Нарушения механизма нормального гемостаза клинически проявляются или кровотечением, или тромбозом. Кровотечение способно возникнуть из-за нарушения любого процесса, задействованного в образовании гемостатической пробки и ее стабилизации. Дефекты компонентов нормального физиологического механизма гемостаза могут быть наследственными или приобретенными и классифицируются в зависимости от места действия гемостатического механизма: дефекты сосудов, дефекты тромбоцитов (количественные и качественные), дефекты факторов свертывания крови, дефекты фибринолиза.

**Дефекты сосудов** наследственного характера представляют собой структурную патологию сосудистой стенки (например. аномалия коллагена), приобретенные – являются результатом воспалительных или иммунных нарушений, поражающих кровеносные сосуды (васкулиты при инфекциях различной природы, системных заболеваниях соединительной ткани, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – болезнь Мошковица, геморрагические васкулиты).

**Нас интересует наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера).** Характеризуется очаговым истончением стенок и расширением просвета микрососудов, недоразвит субэндотелий из-за малого содержания в нем коллагена. Кровоточивость связана с малой резистентностью и легкой ранимостью сосудистой стенки в локусах ангиэктазии и с малой адгезивно-агрегационной функцией тромбоцитов в этих участках. Три типа телеангиэктазий: ранний в виде пятнышек. Промежуточный в виде паучков и поздний. Узловатый в виде ярко-красных круглых или овальных узелков Д 5-7 мм, выступающих над поверхностью кожи или слизистых на 1-3 мм. Они бледнеют при надавливании и затем вновь наполняются кровью. Расположены на губах, крыльях носа, щеках, над бровями, на внутренней поверхности щек. Языке, деснах, слизистой оболочке носа, далее обнаруживаются на любых участках, даже на волосистой части головы и кончиках пальцев. Могут быть на слизистых оболочках легких, гортани. Желудочно-кишечного тракта, почечных лоханках, мочеточниках, влагалище. Чаще всего носовые кровотечения, затем профузные из других органов, следствие анемия – сначала ЖДА, далее полное истощение к/мозга и аплазия.

Дефекты тромбоцитов – это изменение их количества (меньше 100000/мкл – тромбоцитопения) или качества (тромбоцитопатия). Приобретенные нарушения тромбоцитов встречаются значительно чаще, чем врожденные. Лабораторными тестами при дефектах тромбоцитов являются следующие:

7. подсчет количества тромбоцитов – норма 150-400 тысяч и изучение в мазке их размера.(тромбоциты бывают малые и гигантские).

8. Время кровотечения – оно соответствует времени между нанесением небольшой стандартной поверхностной раны на мочке уха (проба Дьюке – норма 1-4 мин) или ладонная поверхность предплечья, кончика пальца – метод Айви (норма 3-8 мин) и образованием стабильного тромбоцитарного тромба, о чем свидетельствует прекращение кровотечения. Норма разная в зависимости от модификации теста. Время кровотечения

удлиняется при тромбоцитопении менее 100 тысяч, при качественной дисфункции тромбоцитов любого типа.

9. Количественное исследование агрегации тромбоцитов. Используются агрегометры, где есть кювета, куда помещается плазма с тромбоцитами. Через кювету пропускают свет, по оптической плотности выясняют, одиночные в плазме тромбоциты или же конгломераты. Агрегацию можно инициировать, вводя в эту кювету вещества, стимулирующие агрегацию-АДФ, адреналин. Ристоцетин, тромбин.

10. Ретракция кровяного сгустка – нарушается при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях

11. Исследование мегакариоцитов в костном мозге и трепанате

12. Электронная микроскопия (изучение ультраструктуры тромбоцитов для верификации тромбоцитопатий)

### **Тромбоцитопатии.**

Качественные нарушения функции тромбоцитов, имеющие клиническое значение, могут быть врожденными или приобретенными в результате воздействия лекарственных средств или вследствие системного заболевания. Однако тяжелые спонтанные кровотечения у таких пациентов встречаются редко. Чаще всего опасны хирургические вмешательства, травма, экстракция зуба и другие виды гемостатического стресса. У больных с качественной тромбоцитарной дисфункцией легко возникают синяки и периодические кровотечения из слизистых. Тромбоцитопатию следует подозревать на основании анамнеза, патологического времени кровотечения при неизменных тестах плазменного гемостаза, нормальном количестве тромбоцитов. Измерение агрегационной функции тромбоцитов у таких больных обычно позволяет поставить специфический диагноз.

Лечение: травы

Врожденные нарушения:

4. дефицит/недостаточность мембранных гликопротеинов

- тромбастения Гланцмана – отсутствие мембранного рецептора фибриногена в результате нарушается связывание фибриногена с мембраной тромбоцита

- синдром Бернара-Сулье – дефект гликопротеина 1b, нарушается адгезия тромбоцитов к сосудистому матриксу. Тромбоциты имеют гигантские размеры.

5. врожденные аномалии плазменных белков:

- болезнь Виллебранда

- наследственная афибриногенемия

6. Недостаточность гранул (которые содержат АДФ, АТФ, кальций, серотонин):

- дефицит плотных гранул – синдром Германского-Пудлака +альбинизм

- синдром серых тромбоцитов

- первичные дефекты высвобождения гранул

Приобретенные нарушения:

11. прием лекарственных препаратов (аспирин и другие НПВС, дипиридамол, карбенициллин и другие бета-лактамы

12. уремия

13. врожденный порок сердца с цианозом

14. миелопролиферативные нарушения

15. миелодиспластические синдромы

16. острый лейкоз

17. ДВС

18. Парапротейнемии (миелома. Болезнь Вальденстрема)

19. Экстракорпоральное кровообращение

20. Тяжелая патология сердечных клапанов

### **Тромбоцитопении.**

Формально под этим понимают уменьшение содержания тромбоцитов ниже нормальных пределов 150-400 тысяч. Однако удовлетворительный гемостаз при хирургических

вмешательствах наблюдается при их количестве 50 тысяч и спонтанное кровотечение возникает редко. Пока число тромбоцитов не снизится до 10-20 тысяч и менее. Клинические признаки тромбоцитопении: повышенная склонность к внутрикожным кровоизлияниям, кровоточивость десен, меноррагии, возникновение петехий в различных местах. Более тяжелый гемостатический дефект проявляется носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, геморрагическими пузырьками на слизистых (влажная пурпура). После регистрации тромбоцитопении необходимо определить ее этиологию. Существуют 4 основные патогенетические категории:

3. тромбоцитопения разведения: развивается при массивном кровотечении при возмещении кровопотери растворами кристаллоидов, плазмой. Эр. массой. Специфической терапии не требует.

4. Тромбоцитопения распределения: отражает степень секвестрации тромбоцитов увеличенной селезенкой. Спленомегалия увеличивает количество тромбоцитарной массы, секвестрирующейся в ней – синдром гиперспленизма.

Нас это мало интересует в плане геморрагических диатезов. Как только выяснится, что тромбоцитопения не связана с разведением или дефектом распределения клеток, клиницист должен дифференцировать нарушение продукции и потребления тромбоцитов.

Тромбоцитопения потребления является результатом ускоренной утилизации периферических тромбоцитов и сокращенного периода полужизни циркулирующих тромбоцитов без адекватной компенсации их убыли костным мозгом. В норме тромбоцит живет 8-10 дней, ежедневно к/мозг замещает 10-13% тромбомассы. Развитие большинства тромбоцитопений потребления обусловлено иммуноопосредованной деструкцией тромбоцитов (имунная тромбоцитопеническая пурпура взрослых, имунная тромбоцитопеническая пурпура детей, индуцированная приемом лекарственных средств – гетероиммунные - хинидин, золото, гепарин, посттрансфузионная пурпура), внутрисосудистой активацией системы свертывания (ДВС-синдром, злокачественные образования) или распространенным поражением эндотелия.

Продуктивная тромбоцитопения возникает, когда к/мозг не в состоянии поставить тромбоциты в количестве, необходимом для их нормального кругооборота, т. е. в связи с недостаточностью гемопоэтических клеток в результате неоплазии, плохого питания, миелофиброза, замещения к/мозга некроветворной тканью (апластическая анемия, МДС, острые лейкозы, миелофиброзы, цитостатическая химиотерапия, лучевая терапия, прием лекарственных препаратов – эстрогены, тиазиды, прием алкоголя, дефицит вит.В12 и фолатов, ПНГ, вирусная инфекция) – это все вторичные тромбоцитопении.

В ответ на усиленную потребность в циркулирующих тромбоцитах здоровый к/мозг повышает количество мегакариоцитов, их размер, скорость созревания. Продуцируемые при этом тромбоциты, т.н. стрессовые тромбоциты, часто крупнее и обладают большей гемостатической эффективностью по сравнению с нормальными. Этим объясняется тот факт, что у больных с тромбоцитопенией потребления обычно не развиваются угрожающие жизни кровотечения.

Для четкого дифференцирования тромбоцитопений необходимо исследование к/мозга – если это вторичные тромбоцитопении, то подсчет миелограммы все расставит по своим местам. Если это имунная тромбоцитопения – то число мегакариоцитов нормальное или даже повышенное. При вторичной тромбоцитопении значительно уменьшено количество нормальных мегакариоцитов или они вообще отсутствуют, а имеются значимые морфологические аномалии других ростков кроветворения.

Чаще всего встречается имунная тромбоцитопеническая пурпура взрослых – хроническая аутоиммунная тромбоцитопения. Происходит выработка антител против собственного неизмененного антигена тромбоцитов. Чаще женщины в возрасте 20-30 лет. ИТП представляет собой изолированную тромбоцитопению умеренной или тяжелой степени. ИТП может быть самостоятельной проблемой, а может ассоциироваться с

системным аутоиммунным заболеванием – СКВ, лимфопролиферативными нарушениями (ХЛЛ, болезнь Ходжкина).

Чаще всего наблюдаются петехии, пурпура, кровоточивость десен, менорагия. Начало симптомов может быть острым или подострым. В анамнезе нет эпизодов инфекции. Наличие геморрагических пузырьков на слизистой оболочке, носовые и жел-киш. Кровотечения менее характерны, но могут быть предвестниками сильных кровотечений. Селезенка может активно элиминировать тромбоциты, покрытые антителами, однако спленомегалия нетипична. Поэтому если есть увеличение селезенки, это должно насторожить врача.

ИТП возникает в результате сенсбилизации антитромбоцитарными антителами класса IgG против компонентов тромбоцитарной мембраны, что приводит к существенному сокращению времени их жизни вследствие фагоцитоза селезеночными макрофагами. Антитромбоцитарные антитела образуются в селезенке. Антитела могут образовываться и к мембране мегакариоцитов, что уменьшает их продукцию в к/мозге. Для постановки диагноза исследуют костный мозг, в идеале – находят антитела к тромбоцитам и начинают лечение. Патогенетическая терапия складывается из кортикостероидной терапии, спленэктомии и лечения иммунодепрессантами. Начинают всегда с преднизолона 1 мг/кг веса. Эффект появляется в первые дни – прекращается геморрагический синдром. Тромбоциты начинают расти значительно позже. Первые порции тромбоцитов идут на подкормку эндотелия. Лечение продолжают до получения полного эффекта, затем начинается этап снижения дозы преднизолона и медленной отмены. Чаще после отмены бывает рецидив, требуется возврат к исходным дозам. У 10% отмечается резистентность. Через 3-4 мес при нестабильном эффекте от терапии ГКС – спленэктомия или назначение иммунодепрессантов. У 75% больных спленэктомия приводит к выздоровлению. Если и спленэктомия неэффективна, то назначают цитостатики в сочетании с гормонами. Эффект иммунодепрессивной химиотерапии оказывается через 1,5-2 мес после чего отменяют глюкокортикоиды. Применяют циклоспорин, циклофосфан, винкристин, альфа-интерферон, азатиоприн. Переливание компонентов крови – только по строгим показаниям, так как происходит иммунизация и усиление тромбоцитолитического процесса.

Эффект кортикостероидов заключается в ингибировании взаимодействия между тромбоцитами с антителами и макрофагами селезенки, что нарушает фагоцитоз. При длительном применении ГКС подавляют образование антитромбоцитарных антител. Используется также введение внутривенно иммуноглобулина, который насыщает рецепторы селезеночных макрофагов и снижает скорость фагоцитоза тромбоцитов.

Иммунная тромбоцитопения детей – это острая гетероиммунная тромбоцитопения. Возникает чаще всего после вирусной инфекции. Антитела вырабатываются против антигенов вирусных белков.

Посттрансфузионная пурпура – результат аллоиммунизации – развивается через 1 неделю после гемотрансфузий.

Тромбоцитопения при опухолях – вследствие микроскопических Мтс в сосуды. (аденокарцинома желудка. Легких, грудных желез).

Часто бывает при эклампсии и преэклампсии во время беременности. При этом имеет место поражение системного и плацентарного микрососудистого русла.

**Патология коагуляционного гемостаза.** Также бывает наследственной и приобретенной. Наследственные нарушения свертывания крови. Имеются сообщения о наследственном дефиците каждого из факторов свертывания крови. Наследственный дефицит любого фактора может стать причиной возникновения геморрагического синдрома. Наиболее характерны 3 наследственных нарушения:

4. **дефицит 8 фактора – гемофилия А.** Это наиболее характерный тип гемофилии (80-85% всех случаев). В среднем страдают 30-100 человек из 1 млн. Основное нарушение при ГА – отсутствие или снижение коагулянтной активности 8 фактора в плазме, хотя

молекулы этого фактора присутствуют. 8 фактор циркулирует в плазме, будучи связанным с фактором Виллебранда, который стабилизирует его активность и регулирует синтез. Гемофилия наследуется сцеплено с X-хромосомой, в которой выявляются множественные мутации гена 8 фактора. Болеют мужчины. Все сыновья гемофиликов – здоровы, а дочери являются носителями дефектной хромосомы. Сыновья женщин-носителей гена гемофилии имеют шанс его наследовать в 50% случаев. Мужчины имеют XY аллели, а женщины –XX, поэтому у них нет кровоточивости (есть здоровая X-хромосома от матери). Состояние носительства (по периферической крови) и пренатальной диагностики (по ворсинкам хориона на 8-12 неделе беременности) определяются только с помощью анализа гена 8Ф. Женщины могут болеть только тогда, когда у них отец-гемофилик, а мать-носитель этого гена. В норме активность фактора 50-200%. У больных с уровнем активности 8Ф менее 1% спонтанные и тяжелые осложнения, связанные с кровотечением, проявляются в раннем детстве. Обычно наблюдаются кровоизлияния в суставы (гемартроз) и мышцы (гематомы). Они иногда приводят к летальным последствиям без соответствующей терапии. У больных с умеренной патологией (1-5% 8Ф) кровотечение развивается после незначительной травмы, спонтанно или после хирургического вмешательства. Для всех гемофиликов характерно выраженное кровотечение после экстракции зуба. Также часто бывает гематурия и жел-киш. Кровотечение, особенно если есть дефект слизистой. Посттравматические или хирургические кровотечения опасно для жизни, поскольку приводит к образованию обширных гематом. Они могут сдавливать нервы, вызывать тяжелую окклюзию сосудов, гангрену. Даже незначительная травма ротовой полости может стать причиной обширного кровотечения и смерти от удушья. Любая травма считается опасной для жизни и требует незамедлительного лечения. Рецидивирующие гемартрозы приводят к деформации суставов, деструкциям костей, костным новообразованиям, анкилозам, склонности к патологическим переломам. Диагноз ставят по измерению активности 8Ф. Лечение: возмещение недостатка фактора концентратами 8Ф, криопреципитатом и социально-психологической поддержке. Гораздо легче профилактировать осложнения. Поэтому 8Ф надо вводить 2-3 раза в неделю с профилактической целью, не дожидаясь кровотечений. Дозу рассчитывают индивидуально в зависимости от активности 8Ф у больного и места кровотечения. При хирург. лечении – фактор должен быть 100%. Осложнения терапии: образование антител против вводимого 8Ф. Что приводит к тяжелым кровотечениям. Гепатит В,С, ВИЧ, цитомегаловирус. Наркомания (частое использование анальгетиков). Лечение стоит дорого – 15-90 тыс долларов в год, поэтому легче профилактировать, а больные социально незащищены.

**5. Гемофилия В (болезнь Кристмаса)** – дефицит 9 фактора, возникающий в результате X-сцепленной мутации в гене 9Ф. Частота кровотечений ниже в 5 раз, чем при гемофилии А. Клиника и генная диагностика та же. Лечение: концентрат 9 фактора и СЗП.

**6. Болезнь Виллебранда.** Это гетерогенная группа заболеваний, проявляющиеся клинически кровоизлияниями в кожу и слизистые (носовые кровотечения. Экхимоз, меноррагия, послеродовые кровотечения, гематурия, кровотечения после травмы, хирург. лечения, экстракции зубов), обусловлены количественной и качественной патологией ФВ. Наследуется аутосомно-доминантно, страдает 1% населения, болеют и женщины, и мужчины. ФВ связан с 8Ф, выполняет 2 функции: обеспечивает адгезию тромбоцитов- это мост между клеткой и коллагеном эндотелия и 2 функция- стабилизирует молекулу 8Ф. Ген 8Ф находится на 12 хромосоме. Диагноз ставят по активности ФВ, также могут страдать тромбоциты, в которых синтезируется ФВ. Может быть снижена активность 8Ф. Лечение: десмопрессин, рекомбинантный концентрат 8Ф, криопреципитат, эстрогены. Десмопрессин способствует выделению ФВ из депо, эстрогены увеличивают синтез ФВ. Концентрат 8Ф не содержит ФВ, поэтому его не используют. Могут быть приобретенные нарушения активности ФВ. Это гипертиреоз, миело- и лимфопрлиферация, острый

респираторный дистресс-синдром, СКВ, пролапс митрального клапана, аденокарцинома, легочная гипертензия, миелома, ангиодисплазия.

#### **Приобретенные дефициты факторов свертывания.**

5. дефицит вит. К – мальабсорбция (поступает с пищей с зелеными овощами и синтезируется в кишечнике), неадекватное питание. Заболевания панкреас, обструкция желчевыводящих путей, лечение антибиотиками и антикоагулянтами.

6. Коагулопатии при болезнях печени

7. Синдром массивных трансфузий после переливания больших объемов консервированной крови

8. ДВС\_синдром.

#### **Общие принципы диагностики геморрагических диатезов.**

5. анамнез – определение вида кровоточивости (местная или генерализованная), тяжесть и частота проявлений (кожа, слизистые или гемартрозы, гематомы мышц). Важно установить, возникло ли кровотечение спонтанно, есть ли связь с приемом лекарств, травмой, удалением зуба. Семейный анамнез. Социальный анамнез: прием алкоголя, аспирин и других дезагрегантов. Медицинский анамнез: наличие заболеваний. Которые могут вызывать кровоточивость.

6. Осмотр больных: вид и локализация геморрагий (кожа. Рот, глотка. Глаза. Суставы).

- петехии – красные пятна размером с булавочную головку. Могут быть рассеяны по коже и слизистым по всему телу. Эти пятна образованы внесосудистыми эритроцитами – клетки вышли из сосуда вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки (сосудистая пурпура) или патологии тромбоцитов (они в норме закрывают просветы между эндотелиальными клетками). Может снижаться число тромбоцитов или нарушаться их функция. При нажатии петехии не бледнеют.

- Пурпуры – слияние петехий

- Эхимоз или синяк – большой многоцветный плоский участок кожи с внутри или подкожным кровоизлиянием. Может быть результатом травмы сосуда, при патологии тромбоцитов. Гематома – большое скопление крови, вышедшей из сосудов и инфильтрующей подкожные ткани и мышцы. Кожа над инфильтратом возвышается и становится синей. Гематома – проявление коагулопатий.

- Гемартроз – кровоизлияние в сустав. Это гемофилия.

- Гематурия – кровь в моче – гемофилия, дефицит вит.К, болезнь почек

- Носовые кровотечения

- Телеангиэктазии и ангиомы – изменения сосудов. приводящие к появлению красных пятен или бляшек. При надавливании исчезают.

7. Лабораторные тесты: кровь в кале и моче, полный анализ крови, печеночные пробы, исключить почечную недостаточность

8. Скрининг-тесты на кровоточивость: количество тромбоцитов, мазок периферической крови, время кровотечения (качественное нарушение тромбоцитов или болезнь Виллебранда), адгезия. Агрегация тромбоцитов. Ретракция кровяного сгустка. АЧТВ. Протромбиновое время, фибриноген, продукты деградации фибриногена, активность 8,9 Ф, ФВ.

**АЧТВ** – активированное частичное тромбопластиновое время: позволяет измерить активность факторов внутреннего пути свертывания – 12, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, 11, 9, 8 и факторов общего пути – 10, 5, 2, 1. Для проведения пробы используется активирующий агент – заменитель фосфолипидов мембран тромбоцитов, кальций и плазма больного. Норма 25-38 сек. Возрастает при дефиците факторов.

**Протромбиновое время:** позволяет оценить внешний путь – 7 фактор и факторы общего пути – 10,5,2,1. Не учитывает состояние факторов внутреннего пути. Норма 10-14 сек. Увеличивается при дефиците факторов, при приеме антикоагулянтов. Для контроля за

антикоагулянтной терапией используют протромбин в МНО-международное нормализованное отношение. Рассчитывают по уравнению.

### **Дифференциальный диагноз при агранулоцитозах.**

**Цель:** на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники, данных лабораторного и инструментального исследований, принципов лечения, студент должен научиться диагностировать заболевание, сформулировать развернутый диагноз и уметь назначить индивидуальное комплексное этиопатогенетическое лечение больному геморрагическим диатезом, наметить программу ранней реабилитации.

#### **Учебно-целевые задачи**

Студент должен:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования уметь заподозрить у больного наличие патологии свертывающей системы крови, формы заболевания с максимальным выявлением этиологического фактора.
2. Уметь составить программу лабораторного, иммунологического, рентгенологического и инструментального обследования больного для подтверждения диагноза.
3. Уметь провести детализацию диагноза (этиологическая принадлежность, наличие осложнений, характер течения) путем тщательного анализа данных обследования больного и динамического наблюдения за течением болезни.
4. Уметь провести дифференциальный диагноз с целым рядом заболеваний, сопровождающихся геморрагическим синдромом: апластической анемией, гемобластозами, В12-дефицитной и железodefицитной анемиями, болезнью Маркиафавы-Микели, миелодисплазиями, гемолитико-уремическим синдромом, болезнью Мошковица, ВИЧ-инфекцией, вирусными инфекциями, злокачественными опухолями с метастазами, хроническим гепатитом, системной красной волчанкой..
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватную индивидуализированную терапию.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры вторичной профилактики.

#### **Блок информации**

##### ***Неотложные состояния в гематологии.***

- Агранулоцитозы, синдром острых инфекционных осложнений, развитие септического состояния.
- Острая лучевая болезнь.
- Острая постгеморрагическая анемия.
- Острый гемолитический криз.
- Апластическая анемия.
- Множественная кровоточивость. Кровотечения при геморрагических диатезах: гемофилия, тромбоцитопения, тромбоцитопатия.
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.
- Посттрансфузионные осложнения: гемолитический шок, переливание иногруппной крови, резус-конфликт, аллергические и пирогенные реакции, воздушная эмболия, флебиты и тромбозы.

Острая анемия – синдром, характеризующийся быстрым уменьшением содержания Нв и эритроцитов в системе кровообращения. Основные причины:

1. наружная или внутренняя кровопотеря (острая постгеморрагическая анемия)
2. разрушение эритроцитов в кровяном русле (острая гемолитическая анемия)

3. нарушение кроветворения вследствие поражения костного мозга (острая апластическая анемия).

**Острая постгеморрагическая анемия.** Потеря крови из сосудистого русла может быть видимой (кровотечение из ран, кровавая рвота) и первоначально скрытой, что бывает чаще при желудочно-кишечных кровотечениях и кровотечениях в полость живота (внематочная беременность). В плевральную полость, при обширных гематомах, при расслаивающейся аневризме аорты. Постгеморрагические анемии всегда вторичны. Минимальная кровопотеря, способная дать выраженную клиническую симптоматику, составляет 1/8 всего ОЦК (500-700 мл). Клиническая симптоматика складывается из симптомов основного заболевания и симптомов коллапса. Тяжесть состояния больного зависит от величины кровопотери, скорости убыли крови из сосудистого русла и места. Откуда исходит кровотечение, от тяжести основного заболевания. В начальной фазе ОПА, которая может длиться до суток, степень анемизации по анализам периферической крови и гематокритному показателю не соответствует тяжести кровопотери. При кровопотере уменьшается ОЦК в целом, поэтому первоначально не уменьшается концентрация Нв в целом и не меняется соотношение плазмы и эритроцитов. И лишь позже. Когда происходит замещение потерянной крови тканевой жидкостью, наступает гемодилюция, вследствие чего уменьшается содержание Нв и эритроцитов. На начальном этапе о тяжести кровопотери судят по снижению ОЦК. Ориентировочно об этом судят по шокловому индексу: соотношение частоты пульса к систолическому артериальному давлению. Чем выше индекс. Тем больше кровопотеря. Оказание помощи начинают с мер, направленных на остановку кровотечения. Восполнение потери крови и борьбу с коллапсом начинают со струйного в/в введения кристаллоидов – физиологического раствора, раствора Рингера. 5% глюкозы, лактосола. Объем вводимых растворов должен превышать объем потерянной ОЦК. Далее для поддержания гемодинамики вводят 5% р-р альбумина, коллоидные кровезаменители осмотического действия. Коллоиды частично могут заменяться трансфузиями плазмы крови. Соотношение кристаллоиды:коллоиды=3:1. Кровь переливают только при больших кровопотерях (более 1-1,5 л). После купирования кровотечения и стабилизации гемодинамики проводят лечение железодефицитной анемии.

#### **Острая лучевая болезнь.**

Острая лучевая болезнь представляет собой самостоятельное заболевание, развивающееся в результате гибели преимущественно делящихся клеток организма под влиянием кратковременного (до нескольких суток) одномоментного воздействия ионизирующей радиации на значительные области тела. Это острое повреждение наследственных структур делящихся клеток, преимущественно кроветворных клеток костного мозга, лимфатической системы, эпителия желудочно-кишечного тракта и кожи, клеток печени, легких и других органов. Под влиянием ионизирующей радиации гибнут прежде всего делящиеся клетки, находящиеся в митотическом цикле, однако, в отличие от большинства цитостатических препаратов, погибают и покоящиеся клетки. Гибнут и лимфоциты.

В общем плане острая лучевая болезнь представляет частный случай цитостатической болезни – полисиндромного заболевания, обусловленного воздействием на организм цитостатических факторов. Причиной развития острой лучевой болезни (ОЛБ) могут быть как аварии, так и тотальное облучение организма с лечебной целью – при трансплантации костного мозга, при лечении множественных опухолей.

Основные закономерности развития ОЛБ были вскрыты при тотальном равномерном облучении экспериментальных животных (60-70 г.г.). Первое описание ОЛБ, развившейся в результате аварийного облучения, принадлежит Гемпельману в 1945 г.

Будучи травмой, лучевое повреждение биологических структур имеет строго количественный характер, т.е. малые воздействия могут оказаться незаметными, большие могут вызвать губительные поражения. Существенную роль играет и мощность дозы радиационного воздействия: одно и тоже количество энергии излучения, поглощенное

клеткой, вызывает тем большие повреждения биологических структур, чем короче срок облучения. Большие дозы воздействия, растянутые во времени, вызывают существенно меньшие повреждения, чем те же дозы, поглощенные за короткий срок.

Основными характеристиками лучевого повреждения являются таким образом две следующие: биологический и клинический эффект определяется дозой облучения (доза-эффект), с одной стороны, а с другой, этот эффект обуславливается и мощностью дозы (мощность дозы-эффект)

**Клинические проявления.** Весьма разнообразны, зависят от дозы облучения и сроков, прошедших после облучения. Непосредственно после облучения человека клиническая картина оказывается скудной, иногда симптоматика вообще отсутствует. Именно поэтому знание дозы облучения человека играет решающую роль в диагностике и раннем прогнозировании течения ОЛБ, в определении терапевтической тактики до развития основных симптомов заброневаания. В своем развитии болезнь проходит несколько самостоятельных периодов:

- первичной реакции (рвота, повышение температуры, головная боль)-непосредственно после облучения
- период разгара (разнообразные инфекционные процессы во время агранулоцитоза)
- период восстановления

Между первичной реакцией и разгаром болезни при дозах облучения менее 500-600 рад (рад-единица поглощенной дозы излучения, равная энергии 100 эрг, поглощенной 1 г облученного вещества; рентген – единица экспозиционной дозы излучения, соответствующая дозе рентгеновского или гамма-излучения, под действием которого в 1 см<sup>3</sup> сухого воздуха в нормальных условиях-температура 0оС, давление 760 мм рт ст-создаются ионы, несущие одну электростатическую единицу количества электричества каждого знака; бэр-биологический эквивалент рада, 1Грэй= 100 рад) отмечается период внешнего благополучия – латентный период. Деление ОЛБ на эти периоды не является точным. Чисто внешние проявления болезни не определяют истинного положения и скорее мешают, чем помогают организовывать терапию заболевших. Кроме того, такое деление даже по внешним проявлениям справедливо лишь для сугубо равномерных облучений, которые в жизни встречаются практически лишь при лечебных облучениях.

Связанная с авариями ОЛБ человека характеризуется резкой неравномерностью облучения поверхности тела и внутренних органов как за счет близости пострадавшего к источнику облучения, так и за счет случайной защиты отдельных участков тела внешними предметами и собственными частями тела. При близости пострадавшего к источнику излучения уменьшение дозы облучения, поглощенной на протяжении человеческого тела, оказывается весьма значительным. Часть тела, обращенная к источнику, облучается более существенно, чем противоположная его сторона. Кроме того, неравномерность облучения в этих условиях может быть обусловлена и присутствием радиоактивных частиц малых энергий, которые обладают небольшой проникающей способностью и вызывают преимущественно поражение кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек. Но не костного мозга и внутренних органов.

В настоящее время принято выделять четыре стадии ОЛБ: легкую, средней тяжести, тяжелую и крайне тяжелую.

Легкая: случаи относительно равномерного облучения в дозе 100-200 рад; средняя – 200-400 рад; тяжелая – 400-600 рад; крайне тяжелая – свыше 600 рад. При облучении в дозе менее 100 рад говорят об острой лучевой травме без признаков заброневаания, хотя небольшие изменения в крови в виде преходящей умеренной лейкоцитопении и тромбоцитопении примерно через 1,5 месяца после облучения. Некоторая астенизация могут быть.

В основе деления на степени тяжести лежит четкий терапевтический принцип и это деление преследует конкретные цели сортировки больных: лучевая травма без развития болезни не требует специального врачебного наблюдения в стационаре, при

необходимости пострадавшие могут считаться трудоспособными. При легкой степени больных обычно стационарируют, но никакого специального лечения не проводят, и лишь в редких случаях, при дозах, приближающихся к 200 рад, возможно развитие непродолжительного агранулоцитоза с инфекционными последствиями, требующими антибактериальной терапии. При средней тяжести агранулоцитоз и тромбоцитопения наблюдаются практически у всех больных, всем им необходимо лечение в хорошо оборудованном стационаре, изоляция, проведение мощной антибактериальной терапии в период депрессии кроветворения. Абсолютно необходимо определять степень тяжести пострадавших при массовом поражении, когда число пострадавших исчисляется десятками, сотнями и более.

Система определения дозовых нагрузок с помощью биологических (клинических и лабораторных) показателей у пострадавших при воздействии ионизирующей радиации получила название биологической дозиметрии. При этом речь идет не об истинной дозиметрии, не о подсчете количества поглощенной тканями энергии излучения, а о соответствии определенных биологических изменений ориентировочной дозе кратковременного одномоментного общего облучения: данный метод позволяет определить степени тяжести болезни. Специальная система биологической дозиметрии разработана в нашей стране и позволяет не только безошибочно устанавливать сам факт переоблучения, но и надежно устанавливать поглощенные в конкретных участках человеческого тела дозы радиации. Это положение справедливо для случаев непосредственного, т.е. в течение ближайших после облучения суток, поступления пострадавших для исследования. Однако даже по прошествии многих лет после облучения можно не только подтвердить сам этот факт, но и установить примерную дозу облучения по хромосомному анализу лимфоцитов периферической крови и костного мозга, стимулированных фитогемагглютинином.

Клиническая картина ОЛБ в зависимости от дозы облучения варьирует от почти бессимптомной при дозах около 1 Гр до крайне тяжелой с первых минут после облучения при дозах 30-50 Гр и более. При дозах около 4-5 Гр тотального облучения организма практически разовьются все симптомы, характерные для ОЛБ человека, но выраженные меньше или больше, появляющиеся позже или раньше при меньших или больших дозах.

Сразу после облучения появляется так называемая первичная реакция. Симптомы первичной реакции на облучение складываются из тошноты и рвоты (через 30-90 мин после облучения), головной боли, слабости. При дозах менее 1.5 Гр эти явления могут отсутствовать, при более высоких дозах они возникают и степень их выраженности тем больше, чем выше доза. Тошнота, которой может ограничиваться первичная реакция при легкой степени болезни, сменяется рвотой, с повышением дозы облучения рвота становится многократной. Несколько нарушается эта зависимость при инкорпорации радионуклидов в связи с облучением из радиоактивного облака: рвота может оказаться многократной, упорной даже при дозе, близкой к 2 Гр. Повторность рвоты определяется главным образом облучением области груди и живота (преимущественно его верхней половины). Облучение нижней половины тела, даже очень обширное и тяжелое, может не сопровождаться существенными субъективными признаками первичной реакции. Иногда пострадавшие отмечают металлический вкус во рту. При дозах выше 4-5 Гр внешнего облучения возникают преходящая гиперемия кожи и слизистых оболочек, отечность слизистой оболочки щек, языка с легкими отпечатками зубов на ней. При облучении из радиоактивного облака, когда на кожу и слизистые оболочки одновременно воздействуют гамма и бета-компоненты, при ингалировании радиоактивных газов и аэрозолей возможно ранее возникновение ринофарингита, конъюнктивита, лучевой эритемы даже при развивающейся ОЛБ легкой степени.

Постепенно, в течение нескольких часов, проявления первичной реакции стихают: кончается рвота, уменьшается головная боль, исчезает гиперемия кожи и слизистых. Самочувствие больных улучшается, хотя и остается выраженная астения, очень быстрая

утомляемость. Если облучение внешнее сочеталось с попаданием радионуклида внутрь, непосредственно действующих на слизистую оболочку дыхательных путей и кишечника, то в первые дни после облучения может быть жидкий стул несколько раз в день.

Все эти явления в ближайшие дни проходят, но через некоторый срок возникают вновь уже в качестве основных и весьма опасных признаков ОЛБ. При этом, кроме количественных взаимосвязей между дозой и эффектом, между мощностью дозы и эффектом существует и другой характерный для лучевых поражений феномен: чем выше доза, тем раньше будет специфический биологический эффект. Этот феномен заключается в том, что специфическая для первичной реакции рвота при большой дозе возникает раньше; основные признаки болезни: радиационный стоматит, энтерит, падение числа Л, тромб, ретикулоцитов со всеми их закономерностями, эпиляция, повреждение кожи – проявляются тем раньше, чем выше доза. Описанный феномен получил название зависимости «доза-время эффекта», он играет важнейшую роль в биологической дозиметрии.

У многих пострадавших без строгой зависимости от дозы в первые дни болезни можно отметить преходящее увеличение селезенки. Распадом красных клеток костного мозга могут быть обусловлены легкая иктеричность склер и повышение непрямого билирубина в крови, заметные в эти же дни, затем исчезающие.

Непосредственно вслед за облучением у большинства пострадавших отмечается нейтрофильный Л-тоз без заметного омоложения в формуле, выраженность которого не зависит от дозы. Он, по-видимому, обусловлен мобилизацией в основном сосудистого гранулоцитарного резерва. Четко зависят от дозы облучения дальнейшие изменения в картине крови и прежде всего своеобразная динамика содержания Л, которую можно представить в виде кривой: при дозах менее 5 Гр число Л постепенно падает к 7-12 дню (чем выше доза, тем раньше кривая достигает минимального первичного падения), что связано с расходом костномозгового гранулоцитарного резерва, состоящего преимущественно из зрелых, устойчивых к воздействию радиации клеток – п/я и с/я нейтрофилов. При дозе меньше 5-6 Гр вслед за первичным падением уровень Л, тромбоцитов и ретикулоцитов вновь увеличивается, оставаясь обычно ниже нормального уровня. Срок этого подъема строго связан с дозой: он тем короче, чем выше доза. Этот подъем Л получил название абортного подъема. Его происхождение, вероятно, связано с временной активацией миелопоэза за счет дифференцировки клеток – предшественниц миелопоэза, обладающих способностью к самоподдержанию на ограниченный срок. В отдельных случаях Л могут достичь нормального уровня. Далее абортный лейкоцитоз заканчивается основным падением числа Л, когда на 1-2-й неделе наступает агранулоцитоз – падение числа Л ниже 1000 в 1 мкл. Сходную с Л-тарной кривой претерпевает динамика содержания и тромбоцитов, и ретикулоцитов, нередко смещаясь от нее на 1-2 дня в ту или иную сторону. Затем при дозах облучения менее 6 Гр кроветворение восстанавливается. Выход из агранулоцитоза бывает обычно быстрым – в течение 1-3 дней. Нередко ему предшествует за 1-2 дня подъем тромбоцитов. К моменту выхода из агранулоцитоза возрастает и уровень ретикулоцитов, нередко существенно превышая нормальный – репаративный ретикулоцитоз. Вместе с тем именно в это время – через 1-1,5 мес уровень эритроцитов достигает своего минимального значения. Эти факты позволили прийти к выводу о бесплодности переливаний эритроцитов при ОЛБ в отсутствие тяжелых постгеморрагических анемических состояний.

Показатели Л-тарной кривой имеют важное значение в биологической дозиметрии. Падение числа лимфоцитов имеет четкое дозовое значение лишь в первые 2-3 дня после облучения, затем эта зависимость становится менее четкой.

Клиническая картина ОЛБ, вызванной внешним облучением. Складывается не только из поражения системы крови и вызванных депрессией кроветворения вторичных патологических процессов, главным образом инфекционно-воспалительных. Поражение эпителиальных покровов ведет к соответствующим нарушениям: возникают стоматит,

энтерит, гастрит, проктит, гепатит. Для перечисленных поражений известны уровни доз облучения, вызывающие повреждение соответствующего органа.

Таблица. Клинические проявления ОЛБ в зависимости от дозы облучения.

Клинический синдром	Минимальная доза, Гр
Гематологический синдром: Первые признаки цитопении (тромбоцитопения до 100 000 в 1 мкл на 29-30 сутки) Агранулоцитоз (падение числа Л ниже 1000 в 1 мкл), выраженная тромбоцитопения	0,5-1  2 и более
Эпиляция: Начальная Постоянная	2,5-3  12 и более
Язвенно-некротические изменения слизистых оболочек полости рта, носоглотки	Более 5
Поражение кожи: Эритема (начальная и поздняя) Сухой радиоэпидермит Экссудативный радиоэпидермит Язвенно-некротический дерматит	8-10 от 10 до 16 16-25 25 и более

До конца 1 недели после облучения в дозе 4-5 Гр появляется сухость во рту, с трудом отделяется вязкая слюна, на слизистой оболочке полости рта возникают трещины, затем некротические налеты. **Поражения слизистых оболочек полости рта** развивается само по себе и может предшествовать агранулоцитозу, так как при этих дозах основное и глубокое падение числа Л возникает примерно на 12-20 день (тем раньше. Чем выше доза). С развитием агранулоцитоза состояние слизистых оболочек ухудшается, задерживается их восстановление, развиваются инфекционные осложнения пневмония, ангина.

Тяжесть состояния усугубляется **геморрагическим синдромом**, обусловленным развитием тромбоцитопении, синдрома ДВС. Изменение слизистых оболочек полости рта, ротоглотки может быть обусловлено не только их непосредственным лучевым поражением и агранулоцитозом. Но и лучевым поражением слюнных желез, первые признаки которого развиваются при облучении подчелюстной области в дозе более 5 Гр. В связи с этим саливация почти полностью прекращается, появляется резкая сухость слизистой оболочки полости рта, **ксеростомия**, очень мучительная для больного, продолжающаяся несколько недель. Необратимой ксеростомия становится при облучении слюнных желез в дозе 10 Гр и более. В период агранулоцитоза при дозах 4-5 Гр возникают признаки **радиационной некротической энтеропатии**: повышается температура тела до фебрильных цифр, часто до 40°C, появляется на первых порах нечастый жидкий или кашицеобразный стул, вздутие живота, а при пальпации определяются шум плеска и урчание в илеоцекальной области. Некротическая энтеропатия в тяжелых случаях может сопровождаться тяжелой диареей, инвагинацией, прободением кишки и перитонитом (при полном голодании эти осложнения почти не встречаются). Если по каким-либо причинам доза на кишечник превышает приведенную выше общую дозу, то некротическая энтеропатия развивается до агранулоцитоза. Чувствительность к воздействию ионизирующей радиации разных участков ЖКТ неодинакова: наиболее легко поражается илеоцекальный отдел кишечника. Меньше страдает тощая кишка. Лучевой гастрит в отличие от энтеропатии возникает при описываемых дозах спустя 1,5-2 месяца после облучения, когда агранулоцитоз давно уже миновал, все остальные воспалительные процессы стихли, температура нормализовалась. Примерно в конце 2 месяца может на непродолжительный срок появиться и лучевой проктит с клинически необычной симптоматикой: появляются тенезмы при нормальном стуле, нормальной температуре и отсутствии боли в области ануса. Через несколько дней тенезмы исчезают. Лучевой

эзофагит при описываемых дозах также приходится на конец 2 месяца болезни: появляются затруднения при глотании, боль при прохождении твердой пищи, исчезающие через несколько дней.

И лучевой проктит, и лучевой эзофагит, и гастрит развиваются значительно раньше при увеличении локальной дозы облучения.

Все описанные поражения относятся к категории первичных, т.е. обусловленных собственно лучевым поражением клеточного субстрата органа, поэтому сроки их развития имеют довольно строгую дозовую зависимость. Вместе с тем. На фоне этих первичных нарушений возникают разнообразные вторичные процессы: флегмоны, инфицированные эрозии, острый тонзиллит, пневмония, воспаление других органов. Именно эти воспалительные процессы могут оказаться решающими в судьбе больного, и именно они могут поддаваться терапевтическим воздействиям.

Примерно через 3 месяца при описываемых дозах развивается лучевой гепатит с такими особенностями, как умеренная гипербилирубинемия, высокая трансаминазная активность, умеренная гепатомегалия, часто выраженный кожный зуд, усугубление всех патологических признаков (включая биохимические показатели) в ответ на попытку лечения ГКС гормонами.

При дозах более 10 Гр после облучения можно отметить прогрессирующую, а иногда внезапно развивающуюся общемозговую симптоматику: загруженность, быструю истощаемость, затем спутанность и потерю сознания. Больные погибают при явлениях мозговой комы. При средней и тяжелой степени поражения головного мозга в диапазоне доз до 6 Гр на голову после выздоровления остаются повышенная утомляемость, склонность к появлению головной боли.

Эпиляция без восстановления происходит при однократной дозе облучения выше 700 рад. Наиболее чувствительные волосяные луковицы на голове, лице. Радиорезистентны брови, луковицы на нрогах.

Кожа также неодинаково радиочувствительна: наиболее чувствительны подмышечные впадины, паховые складки, локтевые сгибы, шея. Более резистентны спина, разгибательные поверхности. Лучевой дерматит проходит соответствующие фазы своего развития: первичная эритема (доза более 800 рад) . Отек, вторичная эритема, разхвитие пузырей и язв, эпителизация. Вторичная эритема может закончиться шелушением кожи, легкой ее атрофией, пигментацией без нарушения целостности покрова, если доза облучения не превышает 1600 рад (16 Гр). В случае более высоких доз появляются пузыри. На месте пузырей после их заживления образуются узловатые кожные рубцы.

Все описанные патологические процессы исчезают, функция органов восстанавливается.

В соответствии с вышеизложенным выделяют следующие клинические формы ОЛБ: костномозговая (1-10 Гр), кишечная (10-20 Гр), токсемическая (20-80 Гр), церебральная (80 Гр).

#### **Неотложная помощь.**

Само по себе лучевое поражение не является предметом неотложной терапии, так как повлиять сколько-нибудь серьезно на течение ОЛБ, уже запущенной состоявшимся актом облучения. Однако различные аварийные ситуации определяют и разный характер поражения, и разные меры предупреждения дальнейшего облучения людей.

При авариях на экспериментальных реакторных установках, когда облучение определяется молниеносным образованием критической массы, мощным потоком нейтронов и гамма-лучей, когда облучение организма пострадавшего продолжается доли секунды и обрывается само по себе, персонал должен немедленно покинуть реакторный зал. Независимо от самочувствия всех пострадавших немедленно направляют в здравпункт или медсанчасть, если она на расстоянии нескольких минут пути от места аварии. При крайне тяжелой степени облучения рвота может начаться сразу. А переезд в машине ее спровоцирует еще раньше. В связи с этим, если стационар находится неблизко от места аварии, пострадавших переводят туда после окончания первичной реакции,

оставив их на время рвоты в кабинетах медсанчасти. Пострадавших с поражением тяжелой степени надо разместить в отдельных кабинетах, чтобы вид рвоты у одного не провоцировал ее у другого.

После окончания рвоты все пострадавшие должны быть перевезены в специализированную клинику.

При авариях на промышленных установках с выбросом радиоактивных газов и аэрозолей действия мед. персонала несколько иные. Во-первых, весь персонал самого зала и ближайших помещений должен как можно скорее покинуть их. Для резкого увеличения дозы облучения имеют значение лишние секунды пребывания в облаке аэрозолей и газа.. Многие радиоизотопы аэрозолей и газа имеют сроки полураспада в несколько секунд. Именно этим объясняется странный факт совершенно различной степени поражения у лиц. Находившихся в аварийной ситуации почти рядом. Но с небольшой разницей во времени. Весь персонал должен знать, что нельзя брать в руки какие-либо предметы в аварийном помещении, нельзя садиться в нем на что-либо. Местный контакт с загрязненными радиоактивностью предметами приводит к местным лучевым ожогам.

При аварии весь персонал должен немедленно надеть респираторы, как можно скорее принять таблетку йодида калия или 3 капли настойки йода на стакан воды. Насыщенные обычным йодом клетки щитовидной железы уже не воспринимают радиоактивный йод. После выхода из аварийного помещения пострадавших тщательно моют под душем с мылом. Всю их одежду изымают и подвергают дозиметрическому контролю. Одевают пострадавших в другую одежду. По данным дозиметрии решается вопрос о стрижке волос. Всем немедленно дают адсорбенты. В первые дни после облучения возможен понос как реакция на йодид калия у некоторых лиц и как следствие лучевого поражения ЖКТ.

При лучевом поражении тяжелой и крайне тяжелой степени требуется неотложная помощь при выраженной первичной реакции: многократная рвота, возникающая через 15-20 мин после облучения. Ее прерывают введением 2 мл метоклопрамида, церукала. Реглана, прием в таблетках не имеет смысла. Лучше препарата вводить в/в капельно или очень медленно, что повышает эффективность. Возможны повторные введения препаратов каждые 2 часа. Также для уменьшения рвоты можно ввести 0,5 мл 0,1% р-ра атропина п/к или в/м. При неукратимой рвоте развивается гипохлоремия, тогда вводят 10% (гипертонический) р-р хлорида натрия в/в капельно 30-50-100 мл. После этого надо запретить больному пить.

Чтобы устранить обезвоживание при многократной рвоте, в/в капельно вводят солевые растворы: до 1 л – изотонический р-р хлорида натрия. Три соль (5 г хлорида натрия, 4 г гидрокарбоната натрия, 1 г хлорида натрия на 1 л воды), 5% р-р глюкозы с 1,5 г хлорида калия и 4 г гидрокарбоната натрия.

При фракционированном тотальном облучении в дозе до 10 Гр для уменьшения рвоты используют нейролептики и седативные препараты ( аминазин 10 мг/м<sup>2</sup> 2,5% р-р в ампулах – т.е. 25 мг в 1 мл, фенобарбитал – люминал 60 мг/м<sup>2</sup> – таблетки по 0.05 и 0.1 г). Эти препараты вводят повторно, амназин в/в. Однако их использование вне стационара исключается – т.к. необходим мониторинг АД, которое изначально может быть снижено. Жидкости в этот период вводят каждые 4 часа по 1 л, затем (после 24 ч такого режима) каждые 8 часов, чередуя раствор три соль и 5% глюкозу с хлоридом калия и гидрокарбонатом натрия (1,5 и 4 г соответственно на 1 л глюкозы).

Введение жидкостей уменьшает интоксикацию, вызываемую массивным клеточным распадом. С этой же целью целесообразно применить при крайне тяжелой первичной реакции плазмаферез с замещением солевыми растворами, 10% р-ром альбумина до 600 мл.

Клеточный распад может вызвать ДВС-синдром – сгущение крови, быстрое ее свертывание в игле при пункции вены или появление геморрагических высыпаний в подкожной клетчатке, несмотря на нормальный уровень тромбоцитов в первые часы ОЛБ

не снижающийся. В этом случае целесообразно введение СЗП до 1 л, в/в гепарин до 1000 Ед/час, а также плазмаферез.

Крайне тяжелая степень ОЛБ может сопровождаться развитием коллапса или шока, спутанностью сознания вследствие отека мозга. При коллапсе, вызванном перераспределением жидкости в тканях и гиповолемией, достаточно бывает форсированного введения жидкости – солевых растворов или 5% глюкозы со скоростью 125 мл/мин (всего 2 л) и в/м введения 2 мл кордиамина, при брадикардии вводят 0,5 мл 0,1% р-ра атропина. Осторожно используют реополиглюкин. При отеке мозга вводят мочегонные (40-80 мг лазикса в/в или в/м) под контролем АД, преднизолон до 120 мг в/в. Целесообразен плазмаферез.

При развитии шока необходимо проведение противошоковых мероприятий: большие дозы преднизолона до 10 мг/кг, противошоковых жидкостей под контролем ЦВД (норма 50-120 мм вод ст), дофамина, альбумина. Поскольку всякий шок сопровождается развитием ДВС- применяют средства для купирования ДВС-синдрома.

Неотложная помощь может стать необходимой в период развития гематологического синдрома, основного его проявления – **миелотоксического агранулоцитоза**. В этот период возможны такие угрожающие жизни осложнения, как сепсис и септический шок, некротическая энтеропатия и септический шок, кровотечение и геморрагический шок, ДВС-синдром.

В лечении сепсиса главное – подавить микрофлору, его вызвавшую. В первые несколько суток необходимо парентеральное введение больших доз высокоактивных антибиотиков широкого спектра действия (полусинтетический Ю, цефалоспорины, аминогликозиды), затем. Когда будет определен возбудитель – препаратов направленного действия. Необходимо введение противогрибковых препаратов (амфотерицин В, нистатин, ниспал). Также вводят гамма-глобулин 1г/10 кг 1 раз в 7-10 дней. Местные гнойные процессы купируют, применяя аппликации 10-20% раствора димексида с антибиотиком, к которому чувствительна выделенная микрофлора.

**Некротическая энтеропатия:** полное голодание, разрешается пить только кипяченую воду, в/в капельно вводят солевые растворы и средства парентерального питания. Проводится интенсивная парентеральная АБ терапия и внутрь неадсорбируемые антибиотики, чаще вибрамицин, канамицин, бисептол (6 таб в день ) и нистатин.(6-10 млн Ед в день).

**Геморрагический синдром:** переливание тромбоцитарной массы по 4 дозы в день (1 доза – это  $0,7 \times 10^{11}$  клеток), всего за 1 процедуру около  $3 \times 7 \times 10^{11}$  клеток. При кровотечении дозу тромбоцитов увеличивают, добавляют переливание СЗП до 1 л.

При ОЛБ, развивающейся вследствие аварии на реакторе, при взрыве атомной бомбы, наряду с внешним гамма-излучением или нейтронным излучением на пострадавшего действует выброшенные в воздух радионуклиды – цезий, цезий, плутоний, стронций, радий, что может привести к поражению носоглотки, легких, ЖКТ, печени, скелета и развитию в этих органах опухолевого процесса (отдаленные последствия). Для предотвращения последствий поступления этих веществ в ткани, в кровь, для уменьшения вызываемого ими при задержке в тканях излучения целесообразны, с одной стороны – лаваж легких, с другой – введение хелатов – веществ. Связывающих радионуклиды. Лаваж можно проводить как сразу. Так и в отдаленные сроки после аварии. Лаваж следует осуществлять повторно с контролем радиоактивности промывных вод. Сам он ничем не грозит.

Хелаты: плутоний-пентацин, цезий-пруссский синий (феррик феррицианид). Контроль – измерение их содержания в моче.

При оказании неотложной помощи важна взаимопомощь или помощь легко пострадавших тяжело пострадавшим.

Разделение ОЛБ по степеням тяжести, опирающееся на дозовые нагрузки, а не на характер и тяжесть самих болезненных проявлений, позволяет прежде всего избавиться от

госпитализации лиц с поражением дозой менее 1 Гр. Только лицам с поражением тяжелой степени, когда доза облучения превышает 4 Гр, необходима немедленная госпитализация в специализированный гематологический стационар, так как у них в ближайшие дни или недели после облучения возникают агранулоцитоз, глубокая тромбоцитопения, некротическая энтеропатия, стоматит. Лучевое поражение кожи и внутренних органов. Агранулоцитоз развивается и при ОЛБ средней тяжести, поэтому такие пострадавшие тоже требуют госпитализации, но при массовом поражении в исключительных случаях ее можно отложить на 2 недели.

**Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови** – сложный патологический процесс, в основе которого лежит массивное свертывание крови, ведущее к блокаде микроциркуляторного русла в жизненно важных органах (легких, почках, печени, надпочечниках и др.) с последующим развитием их дисфункции.

ДВС – сложный процесс как с диагностической, так и с терапевтической позиции. Клинические проявления ДВС различны, диагностические критерии не однотипны.

ДВС – одна из наиболее часто встречающихся патологий гемостаза. Синдром ДВС всегда является следствием или осложнением основного заболевания. Это не самостоятельное заболевание органов кроветворения. Триггером ДВС может быть шок любой этиологии, сепсис, ВИЧ-инфекция, тяжелые хирургические заболевания (панкреатит, травматические хирургические вмешательства), акушерская патология. Смертность зависит от тяжести заболевания, вызвавшего ДВС – чем тяжелее течение основного заболевания, тем выраженнее проявления ДВС.

Для ДВС характерны следующие изменения в органах:

- микрососудистый тромбоз
- признаки воспаления
- кровоточивость (в некоторых случаях)
- тканевая дисфункция (в запущенных случаях)

**Повреждение органов является результатом неконтролируемой активации системы гемостаза и воспаления.**

В настоящее время ДВС рассматривают как общебиологический процесс, заложенный в генозе в целях остановки кровотечения при травме сосудов и ограничения пораженного участка организма (тканей, органа) от всего организма.

ДВС – синдром неспецифичен и универсален, характеризуется рассеянным свертыванием крови с тромбообразованием, протекающих на фоне массивного потребления факторов свертывания крови и в ряде случаев сверхактивацией фибринолиза, что, в свою очередь, и является причиной кровотечений различной локализации.

ДВС полиморфен, т.е. клинические и лабораторные показатели, тяжесть и распространенность синдрома, скорость его развития колеблются в широких пределах.

**Профилактика и терапия ДВС-синдрома.**

Основные усилия должны быть направлены на ликвидацию или активную терапию основного заболевания. Терапевтические мероприятия при ДВС синдроме должны быть направлены на остановку внутрисосудистого тромбообразования. Как можно более ранняя, комплексная, этиотропная терапия во многом определяет исход мероприятий, направленных на профилактику и ликвидацию ДВС-синдрома.

Основные принципы при лечении ДВС-синдрома:

- **комплексность**
- **патогенетичность**
- **дифференцированность в зависимости от стадии процесса**

Наиболее целесообразно проводить лечение ДВС-синдрома в отделении реанимации и интенсивной терапии с обязательным привлечением к лечебному процессу трансфузиологов – специалистов в области патологии системы гемостаза.

Пациентам из группы риска по ДВС обязателен мониторинг лабораторных показателей и функций жизненно важных органов в динамике, который включает в себя контроль:

- почасового диуреза
- уровень парциального давления кислорода
- мочевины и креатинина
- электролиты
- клинич.ан.крови
- АЧТВ
- Протромбиновое время
- АТ111
- ПДФ

Данные лабораторные показатели в первые часы забора могут быть в норме. Однако их регулярный контроль в течение нескольких часов способствует ранней диагностике ДВС и осуществлению контроля за эффективностью выбранной терапии. Основопологающий принцип при терапии ДВС- максимально раннее устранение триггерного фактора:

- АБ-терапия гнойно-септических состояний и осложнений
- Хирургическая санация, дренирование очагов инфекции
- Адекватная инфузионная терапия гиповолемии
- Коррекция анемии
- Кардиопрессорная терапия после достаточной инфузионной подготовки
- Хирург. лечение акушерской и гинекологической патологии и другие патогенетические мероприятия

Основой профилактики ДВС является ранняя терапия патологии, обусловившей тяжесть состояния больного. Особое значение в профилактике ДВС отводится быстрому восстановлению перфузии тканей, улучшению реологических свойств крови и ее кислородтранспортной функции.

Для уменьшения повреждающего действия медиаторов воспаления на эндотелий капилляров применяется следующая медикаментозная терапия:

**1. глюкокортикоиды** – протекторы клеточных мембран, поврежденных гипоксией. Дозы ГКС разные в разных клиниках – от 7 мг/кг массы в сутки в течение 4-5 дней до болюсных разовых в очень больших дозах

**2. нестероидные противовоспалительные препараты** – ингибиторы циклооксигеназы, которая способствует выработке тромбксана, простагландинов (самым сильным повреждающим действием обладает тромбаксан А2. С целью его инактивации применяют низкие дозировки ацетилсалициловой кислоты 5-7 мг на кг массы, ибупрофен.

**3. антикоагулянтная терапия** – в качестве профилактики и лечения тромбоэмболических состояний. Назначение антикоагулянтов (чаще всего гепарина) оправдано на любой стадии ДВС. Гепарин противодействует развитию внутрисосудистого тромбообразования, обладает антитромбопластиновым и антипротромбиновым действиями. Тормозит переход фибриногена в фибрин, снижает агрегацию эритроцитов и в меньшей степени тромбоцитов. Назначение антикоагулянтов при терапии ДВС преследует следующие цели:

- восстановление нормального гемостаза
- профилактика дальнейшего тромбообразования
- удаление образовавшихся тромбов и восстановление функций пораженных органов

Гепарин – глюкозаминогликан, молекулярная масса 4000-30000 дальтон ( в среднем 13000). Это антикоагулянт прямого действия, блокирует синтез тромбина, снижает агрегацию тромбоцитов и незначительно активизирует фибринолиз. Кофактором гепарина является АТ 111. При дефиците этого естественного антикоагулянта гепарин не оказывает антикоагулянтного действия. Следует иметь в виду, что гепарин обладает рядом побочных эффектов, наиболее опасными из которых являются:

- **тенденция к повышенной кровоточивости**

- гепарининдуцированная тромбоцитопения, возможно, иммунного происхождения через 2-16 суток. При повторном назначении гепарина таким больным у них может развиться тяжелейшая тромбоцитопения с артериальными тромбозами

- усугубление дефицита АТ 111. Комплекс АТ 111-гепарин быстро выводится из циркуляторного русла. При использовании больших доз гепарина запасы АТ 111 быстро истощаются и наступает рикошетная гиперкоагуляция.

Назначение гепарина при ДВС начинают с малых доз 500 МЕ в час в виде постоянной инфузии, затем дозу постепенно увеличивают. Основной способ введения гепарина при ДВС – в/в капельно сплдамой или физ.р-ром. Если имеется свежая рана, профузное кровотечение, ранний послеоперационный период – то суточная доза гепарина снижается в 2-3 раза или он вообще отменяется.

В 1 стадии – гиперкоагуляции – применение гепарина имеет профилактическое значение, в сутки его вводят при отсутствии обильного исходного кровотечения 40 тыс-60 тыс ЕД (500-800 Ед/кг). Первую дозу 5000-10000 ЕД вводят в/в инфузوماتом, а затем капельно

Во 2 стадии ДВС введение гепарина необходимо для нейтрализации действия тканевого тромбопластина и образования из него тромбина. Максимальные дозы гепарина необходимы при наличии в крови больного белков острой фазы (инфекционно-септические процессы, краш-синдром, ожоги), которые инактивируют гепарин, препятствуя его антикоагулянтной активности.

В 3 стадии гепарин используется в качестве прикрытия трансфузий плазмы (в начале каждой трансфузии вводят 2.5 тыс Ед-5 тыс Ед гепарина в/в или капельно вместе с гемокомпонентом). В результате применения гепарина должно прекратиться кровотечение, возрасти концентрация фибриногена, число тромбоцитов и снизиться число ПДФ. Обязателен контроль времени свертывания крови, терапевтический эффект возможен при удлинении времени свертывания в 1,5-2 раза.

Существуют препараты – низкомолекулярного гепарина – фраксипарин, надропарин-кальций (1000-10000 дальтон, в среднем 4.5 тыс дальтон). Они оказывают более выраженное антитромботическое действие за счет выраженной активности против 10 фактора, высокой биодоступности и более длительного терапевтического эффекта (за счет взаимодействия с эндотелием сосудов).

**4. заместительная инфузионная терапия** направлена на устранение дефицита компонентов системы гемостаза и в первую очередь, дефицита антитромбина 3. Свежезамороженная плазма является оптимальным препаратом для этих целей, так как в ней содержатся в естественном виде достаточные концентрации всех необходимых компонентов. Доза инфузируемой плазмы должна составлять 10-15 мл на кг веса. При необходимости дозу увеличивают. Эффективность терапии достигается как можно более ранним струйным переливанием СЗП до 800-1600 мл/сут. Первоначальная доза 600-800 мл, затем по 300-500 мл через каждые 3-6 часов. Трансфузии СЗП показаны на всех стадиях ДВС-синдрома и позволяют:

- возместить недостаток практически всех компонентов гемостаза, в т.ч. АТ111 и факторов С и S

- ввести полный набор естественных антипротеаз и факторов, восстанавливающих антиагрегационную активность крови и тромборезистентность эндотелия.

Плазму размораживают в специальных устройствах при Т 45оС. Если нет оборудования, плазму согревают в потоке воды из крана, не обжигая рук. Перегревать плазму нельзя, это приводит к денатурации белковых молекул и их физико-химической агрегации.

Замороженную плазму переливают струйно. Добавляют небольшие дозы гепарина непосредственно перед трансфузией в размороженную плазму, что существенно уменьшает объем переливаемой плазмы и усиливает лечебный эффект. Гепарин активизирует АТ111, вводимый с плазмой, превращая его в антикоагулянт немедленного действия. Комплекс АТ111-гепарин быстро обрывает внутрисосудистое свертывание. В

тех случаях, когда трансфузиями необходимых объемов плазмы не удастся возместить ОЦК, включают в программу лечения солевые растворы, альбумин, полиглокин. В 1 фазе допустимо применение не более 400 мл реополиглокина для снижения спонтанной агрегации тромбоцитов и улучшения микроциркуляции в органах. На 2 и 3 стадии его применение недопустимо.

При значительной анемизации показана трансфузия эритроцитарной массы суточной или до 3 дней хранения (Нв 70-80 г/л, гематокрит 25%, эритроциты 2,5-3 млн не требуют переливания эритроцитов). Цельную кровь не переливают. Подбор осуществляют индивидуально по пробе Кумбса. Желательно переливать отмытые эритроциты во избежание сенсibilизации больного. Все гемотрансфузии осуществляют через специальные микрофильтры. Компоненты крови подогревают до 35-36 оС. Строго учитывают объем трансфузий, кровопотерю, потерю жидкости, диурез. Избегают циркуляторных перегрузок сердечно-сосудистой системы во избежание отека легких. Тромбоцитопения без клинических проявлений не требует заместительной терапии. Гематокрит при ДВС должен быть 22-24%, Нв более 80 г/л, эритроциты выше 3 млн

**5. поливалентные ингибиторы протеаз:** контрикал, апротинин, гордокс, антагозан – обладают поливалентным действием:

- **подавляют протеолиз, ингибируя каллекреин, плазмин, трипсин, хемотрипсин, снижая фибринолитическую активность крови**
- **инактивируют лизосомальные ферменты**
- **стабилизируют мембрану клеток, встраиваясь в мембрану – это универсальные протекторы шока**

**Апротинин** – лечение 1 млн ЕД, профилактика до операции 200 тыс, далее 2 суток после операции по 100 тыс ЕД каждые 6 часов в/в капельно

**Трасилол** – 500 тыс ед начальная доза, затем каждые 4 часа по 200 тыс ЕД в/в медл, при акушерских кровотечениях 1 млн ЕД, затем по 200 тыс каждый час до остановки кровотечения

**6. антифибринолитические препараты:** трансамча, экзацил- ингибируют активатор пламина и пламиногена. Применяется для лечения и профилактики кровотечений. Разовая доза 10-15 мг на кг массы тела в/в, повторное введение при необходимости через 6-8 часов.

**7. Дезагреганты и препараты реологического действия:** улучшают микроциркуляцию и реологию крови в органах, оказывают антиагрегационное действие на тромбоциты, улучшает снабжение тканей кислородом.. (трентал – 800-1200 мг/сут в/в медл., тиклид, курантил, ацетилсалициловая кислота – 500-750 мг/сутки, сермион). Реологические растворы: реополиглокин, 6% и 10% растворы гидроксиэтилированного крахмала. Они улучшают кислородтранспортную функцию крови за счет увеличения ОЦК, сердечного выброса, нормализуют реологию и микроциркуляцию. Доза 5-7 мл/кг в сутки.

**8. Фибринолитические препараты:** применяют при преобладании у больных массивных тромбоэмболических осложнений и тяжелых нарушений функций органов-мишеней ишемического характера (стрептокиназа, урокиназа). Однако установлено, что уже к концу первых суток лечения наступает истощение системы пламина, поэтому необходима трансфузия СЗП. Сначала вводится 400-600 мл СЗП с гепарином (5-10 тыс Ед), после чего в/в капельно инфузируется стрептокиназа в дозе 500 тыс ЕД. вопрос о применении тромболитиков дебатруется.

**9. Экстракорпоральная детоксикация** (плазмаферез с целью удаления активаторов гемостаза, продуктов паракоагуляции, активизированных факторов крови, эндотоксинов, билирубина, лизосомальных протеаз). Условием эффективности плазмообмена является выполнение следующих принципов:

- плазмаферез необходимо проводить в максимально ранние сроки ДВС
- достаточная интенсивность плазмообмена – эксфузия не менее 50% ОЦП за одну процедуру

- обязательная трансфузия СЗП в объеме, адекватном удаленной плазме  
Гемофильтрация и гемодиализ при ОПН. Остром дистресс-синдроме, гиперкалиемии более 6 ммоль/л

Методы эфферентной терапии – один из основных способов терапии больных с ДВС-синдромом.

Таким образом, можно сделать вывод: чтобы терапия ДВС-синдрома была в подавляющем большинстве случаев успешной, она должна основываться на проведении комплекса следующих мероприятий:

Этиотропная терапия.

Противошоковые мероприятия.

Поддержание на должном уровне ОЦК.

Трансфузии свежей нативной или свежемороженой плазмы с внутривенным введением гепарина (гепарин + СЗП).

Активное использование методов экстракорпоральной детоксикации:  
плазмаферез с плазмозаменой,

гемафереза (при необходимости эксфузия эритроцитов, тромбоцитов)

гемофильтрация,

гемодиализ.

Введение ингибиторов протеаз и антибрадикининовых препаратов.

Раннее применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию.

Использование фибринолитических препаратов.

Антифибринолизные препараты (по показаниям).

Поддержание гематокрита на уровне не ниже 22% и возмещение эритроцитов.

Трансфузии концентратов тромбоцитов (при тяжелой тромбоцитопении и кровотечении).

Активная адекватная антибиотикотерапия.

Локальный гемостаз.