

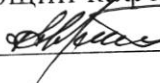
МИНОБРНАУКИ РОССИИ

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

Медицинский Институт
Кафедра «Внутренние болезни»

Утверждено на заседании кафедры
«Внутренние болезни»
«24» января 2024г., протокол №6

Заведующий кафедрой

 О.Н. Борисова

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ по проведению клинических практических занятий по дисциплине (модулю) «Терапия»

основной профессиональной образовательной программы
высшего образования – программы ординатуры

*по специальности подготовки
31.08.49 Терапия*

Идентификационный номер образовательной программы: 310849-01-24

Тула 2024 год

Разработчик(и):

Н.Ю. Киркина, доцент кафедры, к.м.н.
(ФИО, должность, ученая степень, ученое звание)


(подпись)

Дифференциальный диагноз заболеваний пищевода

1. Актуальность темы

В течение XX и в начале XXI столетия достигнут значительный прогресс в понимании этиологии, патогенеза, закономерностей течения и развития как заболеваний и повреждений пищевода, так и опасных для жизни их осложнений. Появились новые совершенные методы диагностики и лечения, расширился арсенал терапевтических средств. Все это привело к изменению принципов консервативного и хирургического лечения этих заболеваний.

Последнее десятилетие характеризуется изменением эпидемиологии основных заболеваний пищевода, появлением новых данных, касающихся их этиологии и патогенеза, совершенствованием методов их диагностики и лечения. Так, наряду с некоторым снижением заболеваемости язвенной болезнью, что связано с успешной эрадикацией инфекции *Helicobacter pylori*, отмечается существенный рост частоты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и, как следствие этого, пищевода Баррета (ПБ) и аденокарциномы пищевода (АКП).

В то же время практические врачи недостаточно знают механизмы развития заболеваний пищевода, а также современные методы их диагностики и лечения. Часто, нерационально проводят их терапию, не занимаются вторичной профилактикой патологии. Практически не диагностируют незрозивную форму рефлюксной болезни и пищевод Баррета, являющийся предраковым состоянием. Нередко наблюдаются ошибки в интерпретации внепищеводных проявлений ГЭРБ (кардиальных, бронхопульмональных, оториноларингофарингеальных, стоматологических).

Казуистически редка диагностика и низка эффективность лечения других заболеваний пищевода (функциональных расстройств пищевода, ахалазии кардии, дивертикулов пищевода, злокачественных опухолей пищевода).

Современная медицина развивается по пути международных консенсусов. Базируясь на принципах доказательной медицины, принимаются международные согласительные документы, на основании которых формируются национальные рекомендации для врачей многих стран.

Так, для диагностики ГЭРБ важны положения Генвальской согласительной конференции (1997), Монреальского консенсуса (2005), консенсуса в г. Вене (2007), Рекомендации Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией (АГА) (2008). Функциональных заболеваний пищевода - Римские критерии III (2006).

Процесс формирования представлений о патологии непрерывный. Очевидно, в недалеком будущем будут внедрены новые методы диагностики и схемы лечения некоторых заболеваний пищевода.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному с заболеванием пищевода.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать заболевание пищевода.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза заболевания пищевода.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз между различными заболеваниями пищевода.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования пищеварительной системы (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация).

б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования пищеварительной системы; виды лабораторных и инструментальных исследований;

в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования органов брюшной полости;

г) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Блок информации для изучения темы

К заболеваниям пищевода относятся:

- ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
- эзофагиты
- язва пищевода
- стеноз пищевода
- атония пищевода
- ахалазия кардии
- дивертикулы пищевода
- опухоли пищевода

Патогенез

ГЭРБ

С современных позиций развитие ГЭРБ является следствием нарушения баланса между факторами защиты и агрессии в пользу последних. Первые представлены антирефлюксным барьером, эффективным клиренсом и устойчивостью (резистентностью) слизистой пищевода к повреждающим воздействиям. К компонентам антирефлюксного барьера относят: нижний пищеводный сфинктер (НПС), острый угол Гиса, клапан Губарева и ножки диафрагмы. НПС – это гладкомышечная трубка длиной около 5 см, благодаря которой при расположении в брюшной полости создается давление около 20 мм рт.ст., обеспечивающее запирательную функцию кардии. Считается, что внутриабдоминальное давление передается на стенки абдоминального сегмента пищевода и кардии, поддерживая тоническое состояние НПС. Нарушение функции НПС может быть следствием его механической деструкции, снижения тонуса мышц и увеличения числа эпизодов его спонтанных расслаблений. Острый угол Гиса, образующийся между левым краем абдоминального отдела пищевода при вхождении его в

желудок и правым краем дна желудка, а также клапан Губарева - складка слизистой пищевода в области угла Гиса, опускающаяся в желудок, способны при повышении внутрижелудочного давления дополнительно перекрывать вход в пищевод. Диафрагмальное отверстие, обладая сфинктероподобной активностью, расширяется при растяжении пищевода и сжимается при растяжении желудка. В свою очередь, пищеводный клиренс включает в себя объемное очищение и химическую нейтрализацию рефлюксата. Основными составляющими первого являются адекватная перистальтическая активность пищевода, уровень внутрибрюшного и внутрижелудочного давления, скорость эвакуации пищи из желудка и частота пребывания в вертикальном положении. Химический клиренс осуществляется посредством ощелачивающего действия слюны и пищеводной слизи. Резистентность слизистой оболочки пищевода обусловлена преэпителиальным (защитный слой слизи и активная бикарбонатная секреция), эпителиальным (нормальный уровень внутриклеточной pH (7,3-7,4) и усиленное размножение базальных клеток слизистой оболочки пищевода) и постэпителиальными компонентами (адекватное кровоснабжение слизистой).

Эзофагит

Острый эзофагит вызывается действием на слизистую оболочку пищевода горячей или раздражающей пищи, кислот, щелочей, инородных тел и др. Хронический эзофагит возникает под влиянием повторных или длительных воздействий повреждающих факторов на слизистую оболочку пищевода.

Язва пищевода

Возникают в послеоперационном периоде, при заболеваниях, сопровождающихся частой рвотой кислым желудочным содержимым, или у больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточностью кардии.

Стеноз пищевода

Обусловлен перенесенными химическими ожогами, исходом пептической язвы и ахалазии, инфекционными заболеваниями и др.

Атония пищевода

Наблюдается при поражениях как центральной, так и периферической нервной системы, а также мышечной оболочки пищевода. Возникает задержка в пищеводе сухой или плохо пережеванной пищи, особенно при еде лежа.

Ахалазия кардии

Патогенез заболевания связан с нарушением нервной регуляции тонуса НПС. Уменьшение количества нервных клеток в области НПС (в первую очередь ингибиторных нейронов) приводит к повышению базального давления НПС и нарушению расслабления кардии. Дополнительное значение имеет нарушение в нервной регуляции тонуса НПС. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли специфического нейротрансммиттера – оксида азота (NO), дефицит которого может принимать участие в нарушении нормального функционирования интрамурального нервного аппарата пищевода при ахалазии кардии.

Дивертикулы пищевода

Пульсионные дивертикулы образуются вследствие повышения давления в просвете пищевода. Тракционные дивертикулы возникают в результате сращений между пищеводом и окружающими органами (например, лимфатическими узлами корня легкого или бифуркации трахеи), как бы «притягивающими» к себе часть стенки пищевода. Образование ценкеровского дивертикула происходит через имеющийся в норме дефект в мышечной стенке нижней части глотки между косыми волокнами нижнего констриктора глотки и крикофарингеальным сфинктером (т.н. треугольник Киллиана). Формированию дивертикула способствует повышенное давление пищевого комка на эту область во время глотания.

Опухоли пищевода

В настоящее время установлено большое число различных факторов, способствующих возникновению рака пищевода. К ним, в первую очередь, относятся особенности питания, включающие в себя употребление слишком горячей или механически очень грубой пищи, дефицит витаминов и минеральных веществ (в частности, витамина А, рибофлавина, железа), загрязнение пищи нитратами, обладающими мутагенным действием, и грибами, приводящими к развитию грибкового эзофагита. Доказана положительная связь между употреблением спиртных напитков (особенно крепких), а также курением и развитием рака пищевода. Выделен целый ряд заболеваний, повышающих риск развития рака пищевода. К ним относятся ахалазия кардии, пептические и ожоговые стриктуры пищевода, синдром Пламмера-Винсона (поражение пищевода с развитием дисфагии у больных с дефицитом железа), тилёз (наследственно обусловленный гиперкератоз ладоней и подошв с риском развития в 65-летнем возрасте рака пищевода, составляющим 95%), проведенная прежде резекция желудка. Значительный рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, отмеченный в последние годы, всецело связывается с увеличением частоты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и, как следствие этого, синдрома Баррета (тонкокишечной метаплазии эпителия пищевода), являющегося по отношению к аденокарциноме пищевода предраковым заболеванием.

Классификации

ГЭРБ

Клиническая классификация ГЭРБ, предложенная в г. Генвале, выделила три формы заболевания:

Неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ).

Эрозивную рефлюксную болезнь (ЭРБ).

Пищевод Барретта (ПБ).

В свою очередь, при ЭРБ важно установить выраженность эзофагита. Его градацию осуществляют преимущественно на основании двух классификаций: Савари-Миллера и Лос-Анджелесской.

Первоначальная (стадии 1-4) и модифицированная (стадии 1-5) классификация Савари-Миллера (1977, 1989)

1. Одна или несколько изолированных овальных или линейных эрозий, но только по одной продольной складке слизистой.
2. Множественные эрозии, которые могут сливаться и располагаться более чем по одной продольной складке, но не циркулярно.

3. Эрозии расположены циркулярно (на воспаленной слизистой).
4. Хронические повреждения слизистой: одна или несколько язв, одна или несколько стриктур и(или) короткий пищевод, сочетание с любыми изменениями 1-3 стадий.
5. Цилиндрический эпителий Барретта от Z-линии, сочетание с любыми изменениями, характерными для 1-4 стадий.

Лос-Анджелесская классификация (1994, модификация 1999)

- А – один (или более) дефектов слизистой пищевода менее 5 мм длиной и шириной, ограниченной вершинами соседних складок слизистой.
- В – один (или более) дефектов слизистой пищевода более 5 мм длиной и шириной, ограниченной вершинами соседних складок слизистой.
- С – один (или более) дефектов слизистой пищевода, выходящий за вершины соседних складок слизистой, занимающий менее чем 75% окружности пищевода (нециркулярный).
- Д – дефект слизистой, занимающий более чем 75% окружности пищевода.

Эндоскопическую характеристику ПБ формулируют на основе критериев, разработанных на Европейской гастронеделе в Праге в 2004 году.

Пражские критерии эндоскопического определения пищевода Барретта

По отношению к зоне праксимального края продольных складок слизистой оболочки желудка определяют: максимальную протяженность циркулярного сегмента метаплазированного эпителия (С) и максимальную протяженность наиболее длинного «языка» метаплазии (М). При этом отдельно расположенные выше границы «С» очаги метаплазии не учитываются.

Например, циркулярное поражение на протяжении 3 см от кардии и «язык» протяженностью 5 см выше кардии описываются как СЗМ5.

В соответствии с Монреальской классификацией подразделяют ГЭРБ с пищеводными синдромами и внепищеводными синдромами.

Эзофагит

Острый, хронический. По морфологической картине выделяют эзофагиты катаральные, эрозивные, геморрагические, псевдомембранозные, некротические, а также абсцесс и флегмону пищевода (обычно в связи с травмой слизистой оболочки инородным телом).

Язва пищевода

Различают острые пептические и хронические язвы.

Ахалазия кардии

Различают два типа ахалазии кардии: I тип – с умеренным расширением пищевода и II тип, характеризующийся значительным удлинением пищевода, нередко с его S-образным искривлением. В зависимости от вида дискинезии грудного отдела пищевода выделяют гипермоторную и гипомоторную формы ахалазии кардии. По степени нарушения функции НПС (кардии) и грудного отдела пищевода выделяют стадии компенсации и декомпенсации.

Дивертикулы пищевода

По происхождению дивертикулы пищевода могут быть врожденными и приобретенными. В зависимости от механизмов их развития выделяют пульсионные и тракционные

дивертикулы. Дивертикулы могут располагаться в области задней стенки дистального отдела глотки (глоточно-пищеводные, или ценкеровские дивертикулы), средней трети (бифуркационные) или нижней трети пищевода (эпифренальные). Кроме того, по строению различают истинные дивертикулы, стенка которых представлена всеми слоями стенки пищевода, и ложные дивертикулы, образованные выпячиванием слизистого и подслизистого слоев через дефект в мышечном слое.

Злокачественные опухоли пищевода

В настоящее время принята международная классификация рака пищевода (по системе TMN), учитывающая размеры первичной опухоли и глубину ее инвазия (Т), наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N) и отдаленных метастазов (M).

По признаку Т выделяют следующие формы рака пищевода: Тх – судить о первичной опухоли не представляется возможным; Т0 – первичная опухоль не определяется; Тis – преинвазивная опухоль (carcinoma in situ); Т1 – опухоль инфильтрирует стенку пищевода до собственной пластинки или поя слизистого слоя; Т2 – опухоль инфильтрирует стенку до мышечного слоя; Т3 – опухоль инфильтрирует стенку пищевода до адвентициальной оболочки; Т4 – опухоль распространяется на соседние структуры.

Признак N используют для оценки состояния регионарных лимфатических узлов: Nx – оценить состояние регионарных лимфатических узлов не представляется возможным; N0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют; N1 – имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах (медиастинальных, перигастральных и др.).

По признаку M рак пищевода характеризуется следующим образом: Мх – судить о наличии отдаленных метастазов не представляется возможным; M0 – отдаленные метастазы отсутствуют; M1 – имеются отдаленные метастазы.

Клинические проявления

ГЭРБ

Клиническая симптоматика ГЭРБ (Монреаль, 2005)

«ГЭРБ – это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобство симптомы и/или приводит к развитию осложнений»

Пищеводные синдромы		Внепищеводные синдромы	
Субъективные проявления	Синдромы повреждения пищевода	Достоверно связанные	Вероятно связанные
– типичный синдром рефлюкса	– рефлюкс-эзофагит	– рефлюкс-кашель	– фарингит
	– рефлюкс-стриктура	– рефлюкс-ларингит	– синусит
– синдром рефлюкса		– рефлюкс-астма	– идиопатический легочный фиброз
- боль за грудиной	– пищевод Баррета	– рефлюкс-кариес	
	– аденокарцинома		– рецидивирующий

Пищеводные симптомы ГЭРБ подразделяют на типичные и атипичные. К первым относят: изжогу, отрыжку кислым, дисфагию, одинофагию, вторым – ретростеральную боль.

Изжога является кардинальным симптомом ГЭРБ. Под изжогой понимают чувство жжения различной интенсивности, возникающее за грудиной (в нижней трети пищевода) и/или в эпигастрии. Выраженность изжоги не коррелирует с тяжестью эзофагита. Характерно её усиление после еды, приёма газированных напитков, алкоголя, при физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении.

Отрыжка кислым или горьким (при щелочном рефлюксе), как правило, усиливается после еды, приёма газированных напитков. Срыгивание пищи, наблюдаемое у некоторых больных, усиливается при физической нагрузке и положении, способствующем регургитации.

Дисфагию (препятствие при прохождении пищи по пищеводу) и одинофагию (боль при прохождении пищи по пищеводу) наблюдают реже. Появление стойкой дисфагии свидетельствует о развитии стриктуры пищевода. Быстро прогрессирующая дисфагия и потеря массы тела могут указывать на развитие аденокарциномы.

Для ретростеральной боли характерна связь с приёмом пищи, положением тела и купирование их приёмом щелочных минеральных вод и антацидов. Боли за грудиной (ретростеральные боли) могут иррадиировать в межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, левую половину грудной клетки; нередко имитируют стенокардию.

В материалах АГА утверждается, что для ГЭРБ характерно отсутствие взаимосвязи между выраженностью клинических симптомов (изжога, боль, регургитация) и тяжести изменений в слизистой оболочке пищевода.

Интенсивность клинических проявлений ГЭРБ зависит от концентрации хлористоводородной кислоты в рефлюксате, частоты и длительности его контакта со слизистой оболочкой пищевода, наличия гиперчувствительности пищевода.

Эзофагит

При катаральном и эрозивном эзофагите – чувство жжения, саднения за грудиной, при более тяжелых формах – выраженная боль при глотании, иногда рефлексорная дисфагия. При геморрагическом эзофагите - кровавая рвота, при псевдомембранозном – в рвотных массах обнаруживаются пленки фибрина, абсцесс и флегмона пищевода протекают наиболее тяжело с септической лихорадкой, симптомами общей интоксикации, нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом формулы влево, высокой СОЭ.

Язва пищевода

Изжога, дисфагия (вследствие сопутствующего эзофагоспазма, отека или рубцового стеноза), боли за грудиной или в эпигастриальной области при проглатывании, тошнота, иногда рвота. Сравнительно часто возникают кровотечения.

Стеноз пищевода

Дисфагия, ощущение затруднения при прохождении пищи через пищевод, ее задержки в пищеводе. Первоначально имеет место затруднение при приеме лишь твердой пищи. В дальнейшем присоединяются трудности при приеме кашицеобразной и жидкой пищи. В случае присоединения эзофагита появляются боли при глотании, отрыжка, регургитация

сразу после еды или спустя некоторое время. В связи с недоеданием прогрессирует упадок питания.

Атония пищевода

Дисфагия, отрыжка и срыгивание вследствие регургитации пищевода или желудочного содержимого при наклоне туловища.

Ахалазия кардии

Основные симптомы заболевания: нарушение проглатывания (дисфагия), пищеводная рвота (регургитация) и загрудинная боль. Дисфагия в одних случаях возникает сразу и держится стабильно, часто после психологической травмы. В других случаях дисфагия вначале возникает эпизодически, в основном при поспешной еде, затем появляется все чаще, нарушается проходимость по пищеводу не только плотной пищи, но и жидкой. Параллельно нарастанию дисфагии из-за скопления пищи в пищеводе возникает и усиливается пищеводная рвота. Содержимое пищевода при этом может попадать в дыхательные пути, вызывая кашель, приступы удушья, аспирационные пневмонии. Боль за грудиной возникает при переполнении пищевода или вследствие гипермоторной дискинезии грудного отдела пищевода. Нередко отмечается похудание, причем значительной степени. Отдельные больные при постепенном развитии симптомов болезни вырабатывают специальные приемы, облегчающие прохождение пищи в желудок (выгибают туловище назад при возникновении дисфагии, выпивают залпом стакан теплой воды и т.п.), что позволяет им на относительно удовлетворительном уровне поддерживать свое питание.

Дивертикулы пищевода

Основной жалобой больных с ценкеровскими дивертикулами служит дисфагия. Характерно при этом, что первый и второй глоток не вызывают у больных каких-либо затруднений, однако, последующее заполнение дивертикула приводит к появлению ощущения препятствия для прохождения пищи. Задержка пищи вызывает срыгивание, а попадание содержимого в бронхиальное дерево обуславливает возникновение кашля, бронхита и аспирационной пневмонии. Большие дивертикулы, кроме того, приводят к появлению у больных ощущения инородного тела в области шеи.

Злокачественные опухоли пищевода

Ведущей жалобой больных раком пищевода служит дисфагия. К сожалению, дисфагия появляется при сужении просвета пищевода более чем на 2/3 и потому не является ранним симптомом. При значительном стенозировании пищевода присоединяются регургитация и пищеводная рвота (иногда с прожилками крови), способные, в свою очередь, вызывать аспирационные осложнения. При изъязвлении опухоли возникают боли в грудной клетке и одинофагия. При прорастании опухоли в трахею и крупные бронхи появляются мучительный кашель и стридорозное дыхание. При возникновении пищеводно-бронхиального или пищеводно-трахеального свищей кашель возникает при приеме пищи; в таких ситуациях нередко развиваются аспирационные пневмонии и абсцессы легких. При прорастании опухолью возвратного гортанного нерва присоединяется охриплость голоса, поражение симпатического ствола обуславливает появление на пораженной стороне синдрома Горнера (птоз, миоз, энофтальм), а вовлечение в процесс диафрагмального нерва сопровождается нарушением экскурсии диафрагмы и возникновением икоты. При раке пищевода часто отмечаются и общие симптомы, включающие в себя слабость,

утомляемость, снижение работоспособности, прогрессирующее похудание. В ряде случаев эти симптомы наблюдаются раньше местных симптомов, указывающих на поражение пищевода. Несмотря на то, что клиническая картина рака пищевода часто бывает достаточно типичной, с момента появления первых жалоб до обращения к врачу у многих больных проходит не менее 4-6 месяцев.

Ориентировочная основа действия (этапы диагностического поиска)

Последовательность действий		Симптомы заболевания	Патоморфологическое и патофизиологическое обоснование симптомов
1		2	3
Проведите опрос больного, выявите основные жалобы		Затруднение при глотании	<ul style="list-style-type: none"> - Воспалительное или невоспалительное сужение просвета пищевода - Сдавление извне пищевода при заболевании соседних органов, воспалительные заболевания или объемные образования ротоглотки, - Нарушение центральной регуляции акта глотания - Фиброз тканей при системной патологии - Психические расстройства с нарушением регуляции акта глотания
Выявите дополнительные жалобы	Местные	Боли или чувство жжения за грудиной	<ul style="list-style-type: none"> - Воздействие раздражающей пищи и жидкостей на воспаленную слизистую оболочку, - Эрозии или язвенные дефекты - Заброс кислого желудочного содержимого в пищевод - Перерастяжение стенок дивертикула - Грыжевидные выпячивания стенок пищевода - Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
		Тошнота, срыгивание съеденной пищи, рвота	<ul style="list-style-type: none"> - Сужение просвета пищевода - Заброс желудочного содержимого в пищевод - Нарушение центральной регуляции - Спазм кардиального сфинктера, грыжевидные выпячивания стенок пищевода
			Заброс кислого желудочного содержимого в пищевод
	Общие	Лихорадка	Воспалительный процесс в пищеводе или прилежащих органах и тканях
		Снижение массы тела, астенизация	<ul style="list-style-type: none"> - Алиментарный недостаток питательных веществ - Отсутствие или извращение аппетита при онкологических заболеваниях - Анемия, связанная с хронической кровопотерей при эрозивных и язвенных процессах

	Внепищеводные	Кашель	- Воспалительный процесс затрагивает глотку - Рефлекторные механизмы
		Загрудинные боли ангинозного характера	- ИБС - Пороки сердца
		Дисфония	- Отек слизистой гортани - Поражение возвратного нерва
		Нарушения сердечного ритма	- Рефлекторные воздействия
		Икота	- Раздражение n. vagus
Соберите анамнез заболевания и выявите возможную причину заболевания		Заболел остро	- Принимал раздражающую слизистую Пищу или жидкости, суррогаты алкоголя - Имела место попытка суицида - Случайно употреблены в пищу химические вещества - Произошло попадание инородного тела в виде твердых продуктов или мелких бытовых предметов
		Болен в течение некоторого времени без указания точной даты заболевания	- Хронические воспалительные заболевания пищевода - Нарушение моторики ЖКТ - Онкологический процесс
Соберите анамнез жизни		Хронические заболевания отрицает	Имеет значение в дальнейшей дифференциальной диагностике
		Аллергических реакций нет	Имеет значение при назначении лекарственной терапии
		Препараты крови и заменители не переливались	Имеет значение в дальнейшей дифференциальной диагностике (заражение гепатитами, ВИЧ)
		Вредные привычки	- Химическая травматизация слизистых при употреблении алкоголя - Хроническое нарушение трофики при курении - Употребление наркотиков, алкоголя – фактор снижения иммунитета (например, один из патогенетических механизмов)

	Отягощенная наследственность и заболевания ближайших родственников	Имеет значение в дальнейшей дифференциальной диагностике (язвенная болезнь или хронические гастриты, онкопатология и др.)
	Гинекологический анамнез (у женщин)	Собирается независимо от патологии, носит профилактический характер
	Социально-бытовые условия	<ul style="list-style-type: none"> - Употребление алкоголя, суррогатов, курение способствует развитию и прогрессированию воспаления - Нерегулярное питание - Некачественное питание
Проведите физикальное обследование больного	Общее состояние больного	Свидетельствует о тяжести процесса
	Ориентированность в месте, времени, адекватность	Может свидетельствовать о выраженности интоксикации либо о проявлениях неврологической симптоматики
	Конституция, оценка питания	Может свидетельствовать о снижении массы тела
	Кожные покровы	<ul style="list-style-type: none"> - Цвет и характеристики кожи и ее придатков могут соответствовать анемическим состояниям - Возможны проявления системных заболеваний - Возможны проявления инфекционных заболеваний, в том числе, оппортунистических инфекций
	Лимфатические узлы	<ul style="list-style-type: none"> - Могут быть не увеличены - Возможно увеличение региональных групп лимфоузлов при инфекциях - Метастатические процессы
	Осмотр ротовой полости, зева	<ul style="list-style-type: none"> - Возможно выявление местного воспалительного (в том числе, грибкового) процесса - Выявление отека слизистых, неба - Выявление выпячивания задней стенки глотки и гиперемия (заглоточный абсцесс, опухоль и др.) - Обнаружение следов ожога, механических травм ротоглотки
	Исследование органов дыхания	<ul style="list-style-type: none"> - Патология может отсутствовать - Возможны выявление признаков пневмофиброза, выпота, признаков застойной сердечной недостаточности

	Исследование сердечно-сосудистой системы	<ul style="list-style-type: none"> - Патология может отсутствовать - Возможен аритмичный пульс - Возможно определение расширенного сосудистого пучка, смещение границ относительной сердечной тупости - Возможно изменение звучности сердечных тонов - Возможно определение патологических шумов
	Исследование органов пищеварения	<ul style="list-style-type: none"> - Осмотр живота может не выявить патологии - Возможно увеличение печени как реакции на инфекционный процесс, опухолевый процесс - Возможно увеличение селезенки
	Исследование костно-мышечной системы и суставов	<ul style="list-style-type: none"> - Патология может отсутствовать - Возможны признаки системных заболеваний - Возможны признаки неврологических заболеваний - Возможно выявление признаков остеохондроза
	Исследование щитовидной железы	<ul style="list-style-type: none"> - Патология может отсутствовать - Возможно увеличение щитовидной железы
Поставьте предварительный диагноз		
	Группа заболеваний	Методы, позволяющие уточнить диагноз
Определите необходимость проведения дополнительных методов исследования	<p>Органические заболевания пищевода:</p> <p>Эзофагит острый/хронический, ГЭРБ, Язва пищевода, Стеноз пищевода, Периезофагит, Дивертикулы пищевода, Доброкачественные опухоли пищевода, Рак пищевода, Склеродермия</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Общие методы скринингового обследования пациентов, поступающих на стационарное лечение (общий анализ крови, мочи, анализ крови на сахар, RW, маркеры ВИЧ, ЭКГ) - Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с биопсией - Рентгенография органов грудной клетки (возможно, с контрастированным пищеводом)

	<p>Заболевания центральной и периферической нервной и мышечной систем, Эзофагоспазм, Атония пищевода, Ахалазия кардии</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Общие методы скринингового обследования пациентов, поступающих на стационарное лечение (общий анализ крови, мочи, анализ крови на сахар, RW, маркеры ВИЧ, ЭКГ) - Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с биопсией для исключения органического поражения пищевода - Рентгенография органов грудной клетки (возможно, с контрастированным пищеводом) - Эзофаготономография - Консультация психотерапевта (психиатра) - Консультация невролога (миопатии, миастении, инсульт, экстрапирамидные нарушения, полинейропатия и др.)
	<p>Сужения пищевода, вызванные патологическим и изменениями в соседних органах, Опухоли и кисты средостения, Центральный рак легкого, Задний медиастинит, Плевропульмональный фиброз, Митральный порок, Аневризма аорты, Праволёжащая аорта, Увеличение щитовидной железы, Шейный остеохондроз, Инородные тела</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Общие методы скринингового обследования пациентов, поступающих на стационарное лечение (общий анализ крови, мочи, анализ крови на сахар, RW, маркеры ВИЧ, ЭКГ) - Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с биопсией для исключения органического поражения пищевода - Рентгенография органов грудной клетки (возможно, с контрастированным пищеводом) - ЭХО-КГ - КТГ - УЗИ щитовидной железы - Клиническое и рентгенологическое исследование позвоночника (остеофиты и др.)

Лечение заболеваний пищевода

Общие рекомендации

Для всех без исключения больных заболеваниями пищевода актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболеваний вследствие определенных обстоятельств и внешних факторов.

- Физическая активность

Рекомендуются прогулки и умеренные физические нагрузки.

- Диета

Диета с физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов, обогащенная витаминами, минеральными веществами, с умеренным ограничением химических и механических раздражителей слизистой оболочки и рецепторного аппарата пищеварительного тракта. Исключают острые закуски, приправы, пряности; ограничивают соль (6 - 8 г/день). Блюда готовят в отварном виде или на пару, протертые и не протертые. Температура пищи - от 15 до 60-65 градусов. Свободной жидкости 1,5 - 2 л. Прием пищи 5 - 6 раз в день. При остро возникшей дисфагии - голод, затем прием жидкости в небольшом количестве с последующим переходом на щадящую диету.

Лекарственная терапия

Острый эзофагит, острая язва пищевода	<p>Этиотропная терапия: необходимо воздействовать на причину возникновения заболевания, исключить прием травмирующей пищи и жидкостей, в случае рефлюксной природы воспаления – прокинетики и антацидные препараты в виде гелей, антисекреторные средства.</p> <p>Патогенетическая и симптоматическая терапия: анальгетики, спазмолитики, физиолечение.</p>
Стенозы, дивертикулы, новообразования пищевода	<p>Этиологическое лечение.</p> <p>Показано радикальное хирургическое лечение.</p> <p>Патогенетическая и симптоматическая терапия: спазмолитики, анальгетики, физиолечение.</p>
ГЭРБ	<p>Этиологическое лечение.</p> <p>В ряде случаев показано хирургическое лечение.</p> <p>Патогенетическая и симптоматическая терапия: антациды, прокинетики, блокаторы протонного насоса, спазмолитики, анальгетики, физиолечение.</p>
Атония пищевода	<p>Этиологическое лечение.</p> <p>Показано лечение основного заболевания.</p> <p>Патогенетическая и симптоматическая терапия: препараты, повышающие тонус пищевода (карбахолин, прозерин, цизаприд), физиолечение.</p>
Ахалазия кардии	<p>Этиотропная терапия не разработана, поскольку точная этиология заболевания неизвестна.</p> <p>Симптоматическая терапия: нитропрепараты, антагонисты кальция, анальгетики, спазмолитики, физиолечение, в ряде случаев показано хирургическое лечение.</p>

ГЭРБ

Антисекреторные препараты. Цель антисекреторной терапии ГЭРБ – уменьшить повреждающее действие кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода при гастроэзофагеальном рефлюксе.

Эмпирическая терапия назначается при неосложненной изжоге и у пациентов при сочетании типичных пищеводных синдромов ГЭРБ с внепищеводными бронхолегочными синдромами. Препараты выбора – блокаторы протонного насоса. ИПП более эффективны, чем H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов, эффект которых в свою очередь выше, чем плацебо (Степень доказательности А, АГА, 2008).

При ГЭРБ блокаторы протонного насоса назначают в дозе 20 мг омепразола, или 30 мг лансопразола, или 40 мг пантопразола, или 20 мг рабепразола, или 20 мг эзомепразола перед завтраком или ужином. При неполном контроле симптомов показан прием ИПП дважды в сутки (АГА, 2008).

Выбор конкретного препарата зависит от возможных побочных действий (чаще это головная боль, запоры, диарея, абдоминальная боль) и насколько быстро необходимо получение эффекта (АГА, 2008). Назначение другого ИПП или снижение дозы препарата могут уменьшить побочные действия ИПП. Нет доказательств применения ИПП в больших дозах, чем стандартные, также, как отсутствуют доказательства дополнительного назначения H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов (ночной дозы) к двухразовому применению ИПП (АГА, 2008).

Приём блокаторов H₂-рецепторов гистамина в качестве антисекреторных препаратов возможен, однако их эффект ниже, чем у ИПП. Комбинированное применение ИПП и блокаторов H₂-рецепторов гистамина нецелесообразно.

Дальнейшее ведение

Терапия ИПП у пациентов с эзофагитом должна проводиться длительно до достижения полного клинического эффекта. В дальнейшем проводится поддерживающая терапия, доза препарата должна титроваться до самой малой, контролирующей признак. Проведение поддерживающей терапии обязательно, поскольку без неё заболевание рецидивирует у большинства больных в течение ближайшего полугодия. При приеме поддерживающей терапии ИПП (обычно в половинной дозе) вероятность рецидива эзофагита снижается в 2 раза по сравнению с приемом эквивалентной дозы блокаторов H₂-рецепторов гистамина (АГА, 2008). У пациентов с симптоматической ГЭРБ (без эзофагита), рациональной поддерживающей терапией является терапия ИПП «по требованию». Основным критерием эффективности при этом является стойкое устранение симптомов (АГА, 2008). При ГЭРБ, сочетающей пищеводные и внепищеводные синдромы (ларингит, астма) рекомендуется одно или двухразовый прием ИПП в качестве поддерживающей терапии, при этом необходимо стремиться к постепенному уменьшению дозы ИПП до минимально эффективной. Цель длительной поддерживающей терапии у этой группы пациентов – это контроль симптомов.

Антациды и альгинаты. Для быстрого контроля симптомов, назначаются антациды или альгинаты, как наиболее быстро действующие препараты, эффективность которых может быть усилена комбинацией с блокаторами H₂-рецепторов гистамина или ИПП. Антациды выпускаются, как правило, в виде комплексных препаратов, основу их составляют гидроокись алюминия, гидроокись или гидрокарбонат магния, т.е. невсасывающиеся антациды (фосфалюгель, маалокс, магалфил и др.). Наиболее удобной фармацевтической формой при ГЭРБ являются гели. При подтвержденном рефлюксе в пищевод дуоденального содержимого прием альгината (гевискон) в сравнении с антацидными препаратами обеспечивает более полный и более ранний эффект при отсутствии системного действия. Обычно препараты назначают 3 раза в день через 40-60 мин после еды. В этом случае препараты целесообразно комбинировать с *прокинетиками* в обычной дозе (итомед, ганатон по 50 мг три раза в день за 30 минут до еды).

Монотерапия антисекреторными препаратами в условиях заброса в пищевод дуоденального содержимого (в первую очередь жёлчных кислот), может повышать провоспалительный и

канцерогенный потенциал последних не только в ходе курсовой, но и поддерживающей терапии. Для нейтрализации такового назначают *урсодезоксихолевую кислоту* в дозе 250 мг на ночь.

Эзофагит

Лечение при катаральном, эрозивном и псевдомембранозном эзофагите заключается в назначении щадящей диеты, антацидных препаратов (например, алмагеля). При геморрагическом и некротическом эзофагите, подозрении на абсцесс и флегмону пищевода больного необходимо срочно госпитализировать в хирургическое отделение. При хронических эзофагитах, особенно при рефлюкс-эзофагите, лечение может проводиться как в условиях стационара (при выраженном обострении), так и амбулаторно. Назначают механически, термически и химически щадящую диету; алмагель или другие лекарственные препараты, обладающие антацидным, обволакивающим и вяжущим действием; таблетки викалина или викаира 4 — 6 раз в день длительно, до стихания симптомов эзофагита. Перед употреблением таблетки викалина или викаира размельчают, высыпают в стакан, на 1/2 заполненный теплой водой, и взбалтывают. Полученную взвесь следует пить небольшими глотками, лучше в положении лежа, после еды и перед сном. При рефлюкс-эзофагите больным рекомендуют спать с высоко приподнятым изголовьем, избегать поднятия тяжестей, резких наклонов туловища вперед.

Язва пищевода

Антациды не только нормализуют кислотность в пищеводе и желудке, но и улучшают тонус кардиального сфинктера. Наибольшей эффективностью среди невсасывающихся жидких антацидов при язвах пищевода обладает маалокс. На сегодняшний день существует особая форма вспенивающихся антацидов (комбинация гидроксида алюминия, гидрокарбоната магния и гидратированного кремния), которые препятствуют регургитации желудочного содержимого в пищевод и образуют на поверхности слизистой пленку, защищающую ее от повреждений. Для дополнительной защиты слизистой оболочки от агрессивного воздействия желудочного сока назначается прием отвара из семян льна, сукралфата. Для снижения кислотности используются ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов. Предупредить или уменьшить регургитацию желудочного содержимого в пищевод помогают прокинетики (домперидон, метоклопрамид).

При длительно сохраняющихся хронических язвах пищевода, резистентных к консервативному лечению, проводится оперативное вмешательство. Наибольшей эффективностью при язве пищевода обладает фундопликация с проксимальной селективной ваготомией. Результативность операции в отдаленном периоде сохраняется более чем у 80% пациентов.

Стеноз пищевода

Лечение доброкачественных стенозов пищевода в большинстве случаев осуществляют путем бужирования или баллонной дилатации. С целью эндоскопического расширения стеноза пищевода используются бужи и баллонные катетеры различных размеров в порядке возрастания диаметра. Плотные рубцы и стриктуры, не поддающиеся расширению, требуют эндоскопического рассечения электрохирургическими инструментами. При опухолевых стенозах или сдавлении пищевода извне производится эндопротезирование пищевода путем

установки в его просвет саморасширяющегося стента.

В случае рецидивирующих, протяженных и выраженных стенозов пищевода прибегают к резекции участка сужения и эзофагопластике – замещению резецированного участка желудочным или кишечными трансплантатами. Тяжелое истощение пациента или невозможность выполнения операции требует проведения гастростомии для осуществления энтерального питания.

Ахалазия кардии

Основным методом лечения ахалазии кардии, который оказывается эффективным у 60-90% больных, является пневмокардиодилатация. При ее проведении используются баллоны, имеющие диаметр до 50 мм, устанавливаемые пищевод под рентгенологическим контролем, в которых при поэтапном расширении кардии последовательно повышается давление (со 180-200 мм рт. ст. до 340-360 мм рт. ст.). Пневмокардиодилатация приводит к исчезновению у больных дисфагии, причем у значительной части пациентов эффект сохраняется в течение многих лет. При возникновении рецидивов заболевания (у 5-30% больных) проводятся повторные курсы пневмокардиодилатации.

Вспомогательную роль в лечении больных ахалазией кардии играют лекарственные препараты. При сопутствующей гипермоторной дискинезии грудного отдела пищевода применяют нитраты (например, изосорбит динитрат в дозе 0,005-0,01 г 3 раза в день перед едой) или блокаторы кальциевых каналов (нифедипин по 0,01-0,02 г 3 раза в день). Для лечения сопутствующего эзофагита назначают соответствующую диету, обволакивающие и вяжущие средства.

В последние годы предпринимаются попытки применения для лечения больных ахалазией кардии токсина ботулизма, который вводится инъекционно (в дозе 80 единиц) при эзофагогастроскопии в область НПС. Хотя первоначальный положительный эффект отмечается при этом почти у 90% больных, у большинства пациентов через год развивается рецидив заболевания.

При неэффективности пневмокардиодилатации, а также при осложненном течении заболевания, проводится хирургическое лечение (операция миотомии по Геллеру). В настоящее время все чаще используются лапароскопические модификации этой операции, дающие лучшие функциональные результаты.

Больные ахалазией кардии подлежат наблюдению у гастроэнтеролога с проведением регулярных контрольных рентгенологических и эндоскопических исследований.

Дивертикулы пищевода

Больные с ценкеровскими дивертикулами небольших размеров, протекающими бессимптомно и сопровождающимися незначительно выраженными клиническими симптомами, подлежат динамическому наблюдению и (в случаях задержки содержимого в дивертикуле) консервативному лечению с целью профилактики развития дивертикулита (регулярное промывание полости дивертикула раствором фурацилина или перманганата калия). Больным с дивертикулами больших размеров, а также выраженными клиническими симптомами и развившимися осложнениями, показано хирургическое лечение.

Больные с бессимптомно протекающими дивертикулами средней трети пищевода не нуждаются в лечении. При наличии выраженной дисфагии и срыгивания, а также развитии осложнений необходимо проведение операции.

При бессимптомном течении эпифренальных дивертикулов лечения не требуется. При наличии клинических симптомов, обусловленных сопутствующими нарушениями двигательной функции пищевода, проводится соответствующее лечение с целью их устранения (например, пневмокардио-дилатация при ахалазии кардии). При наличии

симптомов, указывающих на задержку содержимого в просвете эпифренальных дивертикулов (срыгивание), и угрозе развития осложнений проводится хирургическое лечение.

Злокачественные опухоли пищевода

Излечение больных раком пищевода достигается только при применении хирургического метода. Проведение радикальной операции оказывается возможным только в тех случаях, когда отсутствует прорастание опухоли в органы средостения и нет метастазов в отдаленных лимфатических узлах, доступных для оперативного удаления, а также других органах (печени, легких). В настоящее время проводятся в основном два вида радикальных операций при раке пищевода: трансторакальная эзофагэктомия «единым блоком», при которой наряду с пищеводом удаляются медиастинальные, перикардальные и супрапанкреатические лимфатические узлы вместе с непарной веной и грудным лимфатическим протоком, и так называемая стандартная эзофагэктомия. Летальность при обоих видах операций составляет 6-10%. При невозможности проведения радикальной операции проводятся паллиативные оперативные вмешательства, направленные на восстановление пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту (наложение обходных анастомозов, гастростомия).

Лучевая терапия чаще всего применяется с паллиативной целью при неоперабельном раке пищевода. У большинства больных (70%) она способствует уменьшению размеров опухоли и исчезновению дисфагии. Эффект лечения сохраняется обычно до 12 месяцев. Практиковавшееся прежде использование лучевой терапии в до- и послеоперационном периодах (с целью улучшения результатов операции) себя не оправдало и в настоящее время не рекомендуется.

Широкое распространение в лечении рака пищевода получили в последние годы эндоскопические методы. К ним относятся эндоскопическая резекция опухоли (при раннем раке пищевода), эндоскопическое бужирование пищевода в сочетании с лазеротерапией и установкой саморасширяющихся металлических эндопротезов (стентов) с целью восстановления проходимости пищевода в неоперабельных случаях рака.

Дифференциальная диагностика заболеваний желудка и 12-ти перстной кишки

Актуальность темы

Язвенная болезнь – это хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, при котором в результате нарушения нервных и гуморальных механизмов, регулирующих секреторно-трофические процессы, под воздействием соляной кислоты и пепсина в желудке и двенадцатиперстной кишке образуются язвы. Этиология язвенной болезни изучена недостаточно. Раньше основными факторами развития заболевания считались соляная кислота и пепсин, но недавние исследования показали важнейшую роль *Helicobacter pylori*. Инфекционный процесс, вызванный этими микроорганизмами, является также фактором риска возникновения рака желудка и некоторых типов лимфом желудка. В норме этим агрессивным факторам противостоят защитные механизмы слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, такие как слизь, бикарбонаты, простагландины, при нарушении которых возникает язва. Для того, чтобы понять патогенез язвенной болезни, необходимо хорошо знать физиологию желудка. Внедрение в клиническую практику современных диагностических комплексов и новых классов лекарственных средств, избирательно устраняющих дисбаланс агрессивных и защитных факторов, позволило снизить абсолютное число операций при язвенной болезни, главным образом за счёт хирургических вмешательств, выполняемых по относительным показаниям. 5 Количество операций при осложнённом течении заболевания в последние годы значительно не меняется. При этом имеется довольно опасная тенденция к длительному применению различных средств консервативной терапии осложнений язвенной болезни, требующих оперативного лечения. Основными достижениями хирургии язвенной болезни следует считать применение малоинвазивных технологий и органосохраняющих операций, в основе которых лежат различные виды ваготомии. Однако современные хирургические школы неодинаково трактуют основные принципы оперативного лечения желудочных и дуоденальных язв, что не позволяет определить единые стандарты выбора оптимальных методов и сроков выполнения хирургических вмешательств. Оперативное лечение язвенной болезни не всегда приводит к выздоровлению. Достаточно много пациентов страдают болезнями оперированного желудка, что свидетельствует о необходимости дальнейшей рационализации лечебной тактики.

Определенные	вероятные	возможные	маловероятные
Лекарственные препараты и токсины			
НПВСГлюкокортикоидыПрепараты гистамина	Антибиотики	Антигипертензивные	-
Демографические и медицинские условия			
Прием ЛСсопутствующая патология	Пол, неправильное питание	Стресс травмы	-
Заболевания			
определенные	вероятные	возможные	возможные

Инфекция хеликобактер пилориПовышен ная кислотностьзаб- я эндокриннойсис темы	Хронический панкреатитхрониче ский холециститпилоро дуоденальный стеноз	опухолисахарный диабетболезнь КронаСифилисТуберкулезВИЧ- инфекция	-
--	--	--	---

Цель занятия и его учебно-целевые задачи Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному лёгочной гипертензией .

Учебно-целевые задачи: На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать лёгочную гипертензию .

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства заболеваний желудка и дпк .

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.) .

Уметь провести дифференциальный диагноз .

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз .

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение .

Уметь сформулировать прогноз больного .

Уметь определить меры профилактики обострений .

Базисные знания Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания: а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии, аускультации дыхательной и сердечно-сосудистой систем .

б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования дыхательной и сердечно-сосудистой систем; виды лабораторных и инструментальных исследований; в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования органов брюшной полости, ангиографии; в) из курса функциональной диагностики – Методы ФГДС, УЗИ обп .

Блок информации для изучения темы Патогенез Нормальное функционирование слизистой оболочки желудка протекает в условиях воздействия на слизистую двух групп факторов: защитных факторов; агрессивных, разрушающих факторов .

К факторам 1-й группы относятся: слизь, вырабатываемая слизистой оболочкой желудка, данная слизь препятствует обратной диффузии протонов к слизистой .

К факторам 2-й группы относятся: желудочный сок (содержащий соляную кислоту и пепсин — фермент, осуществляющий переваривание белковых соединений), являющийся агрессивным агентом для клеток и инфекционный фактор — микроб Хеликобактер — Helicobacter pylori (в случае инфицирования им). Возникновение язвенного дефекта происходит, когда разрушительное действие на слизистую желудка агрессивных факторов начинает преобладать над действием защитных факторов. Заметное количество язвенных поражений желудка связаны с инфицированием микроорганизмом Helicobacter pylori, спиралевидной ацидофильной бактерией, живущей в кислом содержимом желудка и в его слизистой оболочке. Однако лишь небольшое число инфицированных носителей Helicobacter pylori заболевают клинически выраженной язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки либо гастритом с повышенной кислотностью. Причины того, что заболевает меньшая часть инфицированных этим микроорганизмом, не ясны: по-видимому, имеет значение состояние общего и местного иммунитета, неспецифические защитные факторы слизистой желудка (секреция бикарбонатов, защитной слизи), исходная (до заражения) кислотность и ферментативная активность желудочного содержимого и т. д .

По последним уточнённым данным 38 % язв желудка во всем мире связаны с инфекцией *H. pylori*. Второй частной причиной образования язв желудка является приём нестероидных противовоспалительных препаратов. К более редким причинам относятся: аденокарцинома, карциноид, пенетрация опухолей соседних органов, саркома, лейомиома, инородные тела, сахарный диабет, болезнь Крона, лимфома, сифилис, туберкулёз, ВИЧ-инфекция. [5] Возникновению язвы желудка могут подтолкнуть также курение, злоупотребление алкоголем (в особенности крепкими спиртными напитками), кофе и другими кофеинсодержащими напитками, нервно-психическое перенапряжение, стрессы, депрессия, тревожные состояния, когда в результате повышения тонуса блуждающего нерва происходит усиление секреции желудочного сока (так называемая «стрессовая язва»), острые боли при тяжёлых травмах, ожогах, сопровождающиеся развитием травматического шока (так называемая «шоковая язва»), бессистемное питание, питание всухомятку, злоупотребление полуфабрикатами и концентратами, пряностями, кислой, острой, перчёной, солёной, копчёной, жареной, слишком горячей, слишком холодной или иным образом термически, химически или механически раздражающей пищей, газированными напитками. У части больных обострение симптоматики вызывает также употребление больших количеств сладкого или сдобы, по-видимому, вследствие повышения секреции инсулина и сопутствующего повышения кислотности и секреции пепсина.

Классификация

Общепринятой классификации ЯБ не существует. Прежде всего, в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori* выделяют ЯБ, ассоциированную и не ассоциированную с инфекцией *H. pylori*. Последнюю форму иногда также называют идиопатической. Также различают ЯБ как самостоятельное заболевание и симптоматические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (лекарственные, «стрессовые», при эндокринной патологии, при других хронических заболеваниях внутренних органов), которые возникают на фоне других заболеваний и по механизмам своего развития связаны с особыми этиологическими и патогенетическими факторами.

В зависимости от локализации выделяют язвы желудка (кардиального и субкардиального отделов, тела желудка, антрального отдела, пилорического канала), двенадцатиперстной кишки (луковицы, постбульбарного отдела, а также сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом язвы могут располагаться на малой или большой кривизне, передней и задней стенках желудка и двенадцатиперстной кишки.

По числу язвенных поражений различают одиночные и множественные язвы, а в зависимости от размеров язвенного дефекта – язвы малых (до 0,5 см в диаметре) и средних (0,6-1,9 см в диаметре) размеров, большие (2,0-3,0 см в диаметре) и гигантские (свыше 3,0 см в диаметре) язвы.

В диагнозе отмечаются стадия течения заболевания: обострения, рубцевания (эндоскопически подтвержденная стадия «красного» и «белого» рубца) и ремиссии, а также имеющаяся рубцово-язвенная деформация желудка и двенадцатиперстной кишки.

При формулировке диагноза указываются наличие осложнений ЯБ (в том числе, и анамнестических): кровотечений, прободения, пенетрации, рубцово-язвенного стеноза привратника, а также характер оперативных вмешательств, если они проводились.

Определение

ЯБ представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением которого служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Диагностика Диагноз и план обследования Клиническое обследование Ведущим симптомом обострения ЯБ являются боли в подложечной области, которые могут иррадиировать в левую половину грудной клетки и левую лопатку, грудной или поясничный отдел позвоночника,

Боли возникают сразу после приема пищи (при язвах кардиального и субкардиального отделов желудка), через полчаса-час после еды (при язвах тела желудка). При язвах пилорического канала и луковицы двенадцатиперстной кишки обычно наблюдаются поздние боли (через 2-3 часа после еды), «голодные» боли, возникающие натощак и проходящие после приема пищи, а также ночные боли. Боли проходят после приема антисекреторных и антацидных препаратов [3] .

При обострении ЯБ часто встречаются также отрыжка кислым, тошнота, запоры, Рвота кислым желудочным содержимым, приносящая облегчение и потому вызываемая больными искусственно, всегда считалась признаком ЯБ, однако, в настоящее время она встречается сравнительно редко .

Типичными для ЯБ являются сезонные (весной и осенью) периоды усиления болей и диспепсических симптомов. При обострении заболевания нередко отмечается похудание, поскольку, несмотря на сохраненный, а иногда даже повышенный аппетит, больные ограничивают себя в еде, опасаясь усиления болей .

В период обострения ЯБ при объективном исследовании часто удается выявить болезненность в эпигастриальной области при пальпации, сочетающуюся с умеренной резистентностью мышц передней брюшной стенки. Также может обнаруживаться локальная перкуторная болезненность в этой же области (симптом Менделя). Однако эти признаки не являются строго специфичными для обострения ЯБ .

Лабораторная диагностика Клинический анализ крови при неосложненном течении ЯБ чаще всего остается без существенных изменений. Иногда отмечается незначительное повышение содержания гемоглобина и эритроцитов, но может обнаруживаться и анемия, свидетельствующая о явных или скрытых кровотечениях. Лейкоцитоз и повышение СОЭ встречаются при осложненных формах язвенной болезни (например, пенетрации язвы) .

Определенное место в диагностике обострений ЯБ занимает анализ кала на скрытую кровь. При интерпретации его результатов необходимо помнить, что положительная реакция кала на скрытую кровь встречается и при многих других заболеваниях, что требует их обязательного исключения .

Важную роль в диагностике ЯБ играет исследование кислотообразующей функции желудка, которое в последние годы проводится с помощью суточного мониторирования внутрижелудочного pH. При язвах двенадцатиперстной кишки и пилорического канала обычно отмечаются повышенные показатели секреции HCl, при язвах тела и субкардиального отдела желудка – нормальные или сниженные. Обнаружение и подтверждение гистаминоустойчивой ахлогидрии практически всегда исключает диагноз ЯБ двенадцатиперстной кишки и ставит под сомнение доброкачественный характер язвы желудка .

Инвазивные и неинвазивные инструментальные методы исследования Основное значение в диагностике ЯБ имеют рентгенологический и эндоскопический методы исследования. При рентгенологическом исследовании обнаруживается прямой признак ЯБ – «ниша» на контуре или на рельефе слизистой оболочки и косвенные признаки заболевания (местный циркулярный спазм мышечных волокон на противоположной по отношению к язве стенке желудка в виде «указующего перста», конвергенция складок слизистой оболочки к «нише», рубцово-язвенная деформация желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, гиперсекреция натощак, нарушения гастродуоденальной моторики) .

В настоящее время к рентгенологическому исследованию с целью диагностики ЯБ прибегают не столь часто, как раньше. Его применяют в тех случаях, когда по каким-то причинам (например, наличие противопоказаний) не удастся провести эндоскопическое исследование, когда с целью дифференциального диагноза с инфильтративно-язвенной формой рака необходимо оценить перистальтику стенки желудка, когда нужно оценить характер эвакуации из желудка .

Эндоскопическое исследование подтверждает наличие язвенного дефекта, уточняет его локализацию, глубину, форму, размеры, позволяет оценить состояние дна и краев язвы, выявить сопутствующие изменения слизистой оболочки, нарушения гастродуоденальной моторики. При локализации язвы в желудке проводится биопсия с последующим гистологическим исследованием, позволяющим исключить злокачественный характер язвенного поражения.

Диагностика инфекции *H.pylori* Для определения дальнейшей тактики лечения исключительно большое значение имеют результаты исследования наличия у больного ЯБ инфекции *H.pylori*. В зависимости от целей этого исследования и условий, в которых оно проводится, в клинической практике могут применяться различные методы диагностики инфекции *H.pylori*.

Часто необходимость определения *H.pylori* возникает во время проведения гастродуоденоскопии, когда врач обнаруживает у больного язву желудка или двенадцатиперстной кишки. В таких случаях чаще всего применяется быстрый уреазный тест (CLO-тест), основанный на определении изменения pH среды по окраске индикатора, которое происходит вследствие выделения аммиака при расщеплении мочевины уреазой, вырабатываемой бактериями. Результаты этого исследования становятся известными уже через 1 час после получения биоптата слизистой оболочки желудка. Кроме того, уреазный тест является наиболее дешёвым из всех методов диагностики инфекции *H.pylori* (дешевле этого теста оказывается лишь метод диагностики *H.pylori* в мазках-отпечатках, который сейчас не применяется из-за низкой чувствительности). К недостаткам метода относится то, что его результат зависит от количества микроорганизмов в биоптате и оказывается положительным лишь в тех случаях, если оно превышает 10^4 .

Морфологический (гистологический) метод также относится к распространённым методам первичной диагностики инфекции *H.pylori* при проведении биопсии. Исследование биоптатов слизистой оболочки желудка с применением различных окрасок (акридиновым, оранжевым, красителем Гимзы, серебрением по Вартину-Старри) позволяет не только с высокой степенью надёжности выявить наличие *H.pylori*, но и количественно определить степень обсеменения. При использовании эндоскопических методов диагностики *H.pylori* берут, как минимум, 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из антрального отдела.

Если больному не проводится эзофагогастродуоденоскопия, то для диагностики инфекции *H.pylori* предпочтительнее применять уреазный дыхательный тест с применением мочевины, меченой изотопами ^{13}C или ^{14}C . Этот метод предполагает использование масс-спектрографа для улавливания этих изотопов в выдыхаемом воздухе. В России дыхательный уреазный тест стал доступен благодаря отечественным разработкам. При этом анализ изотопического соотношения $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ проводится с помощью оригинальной диодной лазерной спектроскопии [6].

В качестве неинвазивного метода первичной диагностики инфекции *H.pylori* можно применять также определение антигена *H.pylori* в кале с помощью иммуноферментного анализа и определение ДНК *H.pylori* (в слизистой оболочке желудка, в кале) с помощью полимеразной цепной реакции.

Серологический метод выявления антител к *H.pylori* применяется в научных исследованиях в основном с целью оценки инфицированности *H.pylori* различных групп населения, поскольку не требует проведения эндоскопии, наличия сложных приборов, специально обученного персонала, но его можно использовать и для первичной диагностики инфекции *H.pylori* в широкой клинической практике. К недостаткам серологического метода относится то, что он не позволяет отличить текущую инфекцию от перенесённой (т.е., его нельзя применять для контроля эрадикации), а также обладает более низкой чувствительностью у детей.

В то же время серологический метод имеет и ряд преимуществ: он позволяет обнаружить *H.pylori* у больных с низкой обсеменённостью, может применяться при язвенных

кровотечениях, на его результаты не влияют предшествующая антисекреторная терапия и прием антибиотиков. Однако достоверность результатов серологического метода обеспечивается только в том случае, если определяемые антитела относятся к классу IgG [16].

Микробиологический (бактериологический) метод получения культуры *H.pylori* имеет то преимущество, что с его помощью можно определить чувствительность микроорганизмов к тому или иному антибактериальному препарату. Однако этот метод является достаточно дорогостоящим. Кроме того, он сопряжен с определенными трудностями, обусловленными необходимостью наличия специальных сред, определенной температуры, влажности, качества атмосферного воздуха и т.д. Все это приводит к тому, что рост колоний микроорганизмов удается получить далеко не всегда. Неудобство метода связано и с тем, что его результатов приходится ждать, как правило, не менее 10-14 дней. В настоящее время он применяется для определения индивидуальной чувствительности к бактериям в случаях неэффективности лечения. Определение конкретного штамма *H.pylori* (CagA, VacA и т.д.) не играет роли в решении вопроса об антигеликобактерном лечении. Обнаружение любого штамма *H.pylori* служит показанием к проведению его эрадикации.

Для контроля эрадикации, который проводят через 4-6 недель после окончания эрадикационной терапии, лучше всего применять уреазный дыхательный тест или определение антигена *H.pylori* в кале.

Проблема диагностики инфекции *H.pylori* заключается в настоящее время в возможности получения ложноотрицательных результатов, связанных, главным образом, с тем, что исследование проводится на фоне терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) или вскоре после нее. Во избежание ложноотрицательных результатов прием ИПП необходимо прекратить за 2 недели до предполагаемого контрольного исследования [16].

Кроме того, отрицательный результат исследования на инфекцию *H.pylori* должен быть обязательно подтвержден другим методом диагностики.

Дифференциальный диагноз

Язвенную болезнь необходимо дифференцировать с симптоматическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. К симптоматическим гастродуоденальным язвам относятся стрессовые и лекарственные язвы, язвы при эндокринных заболеваниях и при некоторых других заболеваниях внутренних органов [7].

К стрессовым гастродуоденальным язвам относят острые, обычно множественные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие при распространенных ожогах (язвы Курлинга), после черепно-мозговых травм и нейрохирургических операций (язвы Кушинга), после обширных полостных операций, особенно связанных с трансплантацией органов, при остром инфаркте миокарда, у больных с терминальной стадией хронической почечной и печеночной недостаточности и других критических состояниях.

Стрессовые язвы часто протекают малосимптомно, отличаются склонностью к желудочно-кишечным кровотечениям (их частота достигает 40-45%) и характеризуются высокой летальностью, обусловленной частотой тяжелым течением фонового заболевания.

Среди лекарственных язв желудка и двенадцатиперстной кишки наибольшее значение имеют острые эрозивно-язвенные поражения, связанные с приемом НПВП (НПВП-гастропатия), блокирующих фермент циклооксигеназу-1, отвечающий за синтез простагландинов в стенке желудка. Гастродуоденальные язвы возникают у 20-25% больных, длительно принимающих НПВП, эрозивные поражения - более чем у 50% пациентов. К факторам риска их развития относятся пожилой возраст больных, наличие в анамнезе ЯБ, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и печени, высокая доза НПВП, одновременный прием антикоагулянтов.

. Гастродуоденальные язвы и эрозии, обусловленные приемом НПВП, также часто имеют множественный характер, нередко протекают малосимптомно и манифестируются внезапными желудочно-кишечными кровотечениями (меленой или рвотой содержимым типа «кофейной гущи»).

Риск их развития у таких пациентов возрастает в 4-5 раз.

К язвам желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающим на фоне эндокринных заболеваний, относят гастродуоденальные язвы у больных с синдромом Золлингера-Эллисона и гиперпаратиреозом.

Патогенез гастродуоденальных язв при синдроме Золлингера-Эллисона связан с резкой гиперсекрецией соляной кислоты в результате наличия у больных гастринпродуцирующей опухоли (чаще всего в поджелудочной железе). Эти язвы обычно бывают множественными, локализуются не только в желудке и двенадцатиперстной кишке, но и в тощей кишке, а иногда и в пищеводе, протекают с выраженным болевым синдромом, упорной диареей. При обследовании таких больных отмечается резко повышенный уровень желудочного кислотовыделения (особенно в базальных условиях), определяется увеличенное содержание в сывороточном гастрине (в 3-4 раза по сравнению с нормой). В распознавании синдрома Золлингера-Эллисона помогают провокационные тесты с (секретином, глюкагоном), ультразвуковое исследование и КТ поджелудочной железы.

Гастродуоденальные язвы у больных гиперпаратиреозом отличаются от язвенной болезни (помимо тяжелого течения с частыми рецидивами, склонностью к кровотечениям и перфорации) наличием признаков повышенной функции паращитовидных желез (мышечной слабости, болей в костях, жажды, полиурии). Диагноз ставится на основании определения содержания кальция и фосфора в сыворотке крови, выявления признаков гиперпаратиреоидной остеодистрофии, характерных симптомов поражения почек и неврологических расстройств.

Кроме того, выделяют симптоматические язвы при хронических заболеваниях внутренних органов: у больных с циррозами печени (гепатогенные язвы), хроническим панкреатитом (панкреатогенные), хроническими неспецифическими заболеваниями легких, распространенным атеросклерозом, полицитемией, системным мастоцитозом, карциноидным синдромом. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки при болезни Крона, которые иногда также относят к симптоматическим гастродуоденальным язвам, на самом деле представляют собой самостоятельную форму болезни Крона с поражением желудка и двенадцатиперстной кишки.

При обнаружении язвенных поражений в желудке необходимо обязательно проводить дифференциальный диагноз между доброкачественными язвами, малигнизацией язв и инфильтративной язвенной формой рака желудка. В пользу злокачественного характера поражения свидетельствуют его очень большие размеры (особенно у больных сравнительно молодого возраста), локализация язвенного дефекта на большой кривизне желудка, наличие повышения СОЭ и гистаминустойчивой ахлоргидрии.

При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании в случаях злокачественных язв желудка выявляют неправильную форму язвенного дефекта, его неровные и бугристые края, инфильтрацию слизистой оболочки желудка вокруг язвы, ригидность стенки желудка в месте язвы. Большую помощь в оценке характера поражения стенки желудка в месте язвы, а также состояния региональных лимфатических узлов может дать эндоскопическая ультрасонография.

Окончательное заключение о характере язвенного поражения выносится после гистологического исследования биоптатов язвы. С учетом возможности ложноотрицательных результатов биопсии следует проводить повторно, вплоть до полного заживления язвы, с взятием при каждом исследовании не менее 3-4 кусочков ткани.

7.Лечение. Лечение ЯБ должно быть комплексным и включать в себя не только назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга различных мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, отказ от приема препаратов, обладающих ульцерогенным действием, нормализацию режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение .

Больные с неосложненным течением ЯБ подлежат консервативному лечению. В большинстве случаев оно проводится амбулаторно. Однако при выраженном болевом синдроме, высоком риске развития осложнений (например, большие и гигантские размеры язв), необходимости обследования с целью верификации диагноза (например, при неясном характере язвенного поражения желудка), тяжелых сопутствующих заболеваниях целесообразна госпитализация пациентов .

7.1. Диета. Основные принципы диетического питания больных язвенной болезнью, выработанные много лет назад, сохраняют свою актуальность и в настоящее время. Остаются в силе рекомендации частого (5-6 раз в сутки), дробного питания, соответствующие правилу: “шесть маленьких приемов пищи лучше, чем три больших”, механического, термического и химического щажения слизистой оболочки желудка. В большинстве случаев показано назначение диеты № 1 по М.И.Певзнеру. Прежде рекомендовавшиеся диеты 241а и 1б как физиологические неполноценные в настоящее время практически не применяются .

Из пищевого рациона необходимо исключить продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка и возбуждающие секрецию соляной кислоты: крепкие мясные и рыбные бульоны, жареную и напеченную пищу, копчености и консервы, приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчицу), соленья и маринады, газированные фруктовые воды, пиво, белое сухое вино, шампанское, кофе, цитрусовые .

Следует отдавать предпочтение продуктам, обладающим выраженными буферными свойствами (т.е. способностью связывать и нейтрализовывать соляную кислоту). К ним относятся мясо и рыба (отварные или приготовленные на пару), яйца, молоко и молочные продукты). Разрешаются также макаронные изделия, черствый белый хлеб, сухой бисквит и сухое печенье, молочные и вегетарианские супы. Овощи (картофель, морковь, кабачки, цветная капуста) можно готовить тушеными или в виде пюре и паровых суфле. В пищевой рацион можно включать каши, кисели из сладких сортов ягод, муссы, желе, сырые тертые и печеные яблоки, какао с молоком, некрепкий чай .

Нужно помнить и о таких простых, но в то же время важных рекомендациях, как необходимость принимать пищу в спокойной обстановке, не спеша, сидя, тщательно прожевывать пищу. Это способствует лучшему пропитыванию пищи слюной, буферные возможности которой являются достаточно выраженными .

Фармакотерапия

Многообразие различных патогенетических факторов ЯБ обусловило в свое время появление большого числа лекарственных препаратов, избирательно воздействовавших, как предполагалось первоначально, на те или иные патогенетические механизмы заболевания .

В 1990 г. W.Burget и соавт. опубликовали данные мета-анализа 300 работ, на основании которого пришли к заключению, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются почти во всех случаях, если в течение суток удается поддерживать рН внутрижелудочного содержимого > 3 около 18 часов в сутки. С учетом этого правила в качестве базисной противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться только антациды, H₂-блокаторы и ингибиторы протонной помпы (ИПП) .

При систематическом применении больными ЯБ антацидных препаратов следует помнить о возможных побочных эффектах. К ним относятся феномен «рикошета» - вторичное (после первоначального антацидного эффекта) повышение секреции соляной кислоты, наблюдающееся, в частности, при приеме антацидов, содержащих карбонат кальция; «молочно-щелочной синдром» (при одновременном приеме карбоната

кальция и употреблении большого количества молока), нарушение всасывание некоторых лекарственных препаратов (например, антибиотиков, H₂-блокаторов), если они применяются вместе с антацидами, повышение уровня алюминия и магния в крови у больных с нарушенной функцией почек, принимающих магниевые и алюминийсодержащие антациды, нарушения стула (запор или диарея) и т.д.

H₂-блокаторы В 80-х годах прошлого столетия H₂-блокаторы (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин) были наиболее популярными противоязвенными препаратами. Они подавляют секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H₂-рецепторами париетальных клеток. Эти препараты поддерживают показатели внутрижелудочного pH > 3 на протяжении суток в течение 8-10 часов

Ингибиторы протонной помпы Лишь препараты этой группы могут выполнить после их приема условия правила продолжительности повышения pH в желудке, необходимой для заживления гастродуоденальных язв. В настоящее время ИПП являются средством базисной терапии обострения ЯБ. Они назначаются с целью купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств, а также для достижения рубцевания язвенного дефекта в возможно более короткие сроки. В настоящее время существует строгий протокол фармакотерапии ЯБ, который предусматривает назначение выбранного препарата в строго определенной дозе: омепразола - в дозе 20 мг, лансопразола - в дозе 30 мг, пантопразола - в дозе 40 мг, рабепразола - в дозе 20 мг, эзомепразола - в дозе 20 мг. Продолжительность лечения определяется результатами эндоскопического контроля, который проводится с интервалами 2-4 недели.

Для оценки эффективности того или иного препарата используется подсчет не средних сроков рубцевания, как это было раньше, а частоты зарубцевавшихся язв за определенный период времени (4, 6, 8 недель и т.д.).

Такой подход дает возможность проведения многоцентровых и метааналитических исследований, когда результаты десятков и сотен работ, выполненных в разных странах по одному и тому же протоколу, суммируются и получающиеся, таким образом, группы больных в десятки и сотни тысяч человек позволяют затем с высокой степенью вероятности оценить эффективность препарата и влияние на нее тех или иных факторов.

При применении ИПП, метаболизирующихся системой цитохрома P450, могут остро вставать вопросы конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью указанной системы. Среди всех ИПП самое низкое сродство к системе цитохрома P450 проявляют пантопразол и рабепразол, основной метаболизм которых осуществляется без участия данной ферментной системы.

Следует подчеркнуть отсутствие принципиальных различий в подходах к лечению язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки.

Длительное время считалось, что язвы двенадцатиперстной кишки требуют назначения антисекреторных препаратов, а язвы желудка - препаратов, стимулирующих процессы регенерации. Сейчас уже считается общепризнанным, что после подтверждения доброкачественного характера язв желудка лечение этих больных проводится точно так же, как и лечение больных с дуоденальными язвами. Единственное различие может быть связано со сроками лечения, которые при язвах желудка - с учетом их более значительного размера и более медленного рубцевания - часто бывают более продолжительными.

В настоящее время краеугольным камнем противорецидивного лечения ЯБ признано проведение эрадикационной антигеликобактерной терапии.

Проведение эрадикации инфекции *H. pylori* у больных ЯБ приводит прежде всего к снижению частоты последующих рецидивов ЯБ в течение года с 70% до 4-5%, и эта частота остается столь же низкой и в последующие годы. Кроме того, проведение эрадикации *H. pylori* у больных язвенными кровотечениями (сразу после перевода на пероральный

прием лекарственных препаратов) способствует значительному снижению риска возникновения ранних рецидивов таких кровотечений. После эрадикации *H.pylori* уменьшается также частота рецидивов язв после хирургического лечения .

Схемы эрадикационной терапии обязательно включают в себя наряду с антибиотиками ИПП. Целесообразность их назначения обуславливается несколькими обстоятельствами. Проведенные исследования показали, что *H.pylori* выживают при значениях pH 4,0-6,0 и хорошо размножаются при значениях pH 6,0-8,0. ИПП повышают показатели внутрижелудочного pH, и это приводит к тому, что размножающиеся в таких условиях бактерии становятся более чувствительными к действию антибиотиков. Кроме того, ИПП уменьшают объем желудочного сока, в результате чего повышается концентрация антибиотиков в желудочном содержимом, увеличивают вязкость желудочного сока и замедляют эвакуацию содержимого из желудка, вследствие чего возрастает время контакта антибиотиков и микроорганизмов. Наконец, ИПП сами обладают антигеликобактерной активностью. Перечисленные свойства ИПП делают их обязательным компонентом различных схем эрадикации .

Поскольку показатели устойчивости штаммов *H.pylori* к кларитромицину в России не превышают 10%, схемой первой линии является стандартная тройная схема эрадикационной терапии, включающая в себя ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность стандартной тройной терапии:

1. Назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной) .

2. Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10-14 дней .

3. Добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки .

4. Добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* (по 250 мг 2 раза в сутки) .

Как вариант эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости препаратов группы пенициллина) может быть назначена классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней .

Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом применяется также как основная схема терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другой схемой терапии второй линии служит эрадикационная схема, включающая в себя ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (в дозе 1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по взвешенным показаниям .

Как альтернативные варианты терапии первой линии предложены также последовательная терапия и квадротерапия без препаратов висмута .

При последовательной терапии больной получает первые 5 дней ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с амоксициллином (по 1000 мг 2 раза в сутки), а в последующие 5 дней – ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с кларитромицином (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки). Квадротерапия без препаратов висмута включает в себя ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (по 500 мг 2 раза в сутки). Оба альтернативных варианта эрадикационной терапии применяются и в случаях устойчивости штаммов НР к кларитромицину, однако, подтверждение эффективности этих схем в России нуждается в проведении собственных исследований .

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности *H.pylori* к антибиотикам

Неэффективность консервативного лечения ЯБ проявляется в двух вариантах: часто рецидивирующим течением заболевания (с частотой рецидивов более 2 раз в год) и формированием труднозаживающих язв, незаживающих в течение 12 недель непрерывного лечения. К факторам, способствующим частым рецидивам язв и их замедленному заживлению, относятся: персистенция инфекции *H.pylori*, прием НПВП, наличие у больного скрыто протекающего синдрома Золлингера-Эллисона и низкая приверженность больных к лечению (курение, злоупотребление алкоголем, неправильный прием лекарственных препаратов)

Что касается показаний к хирургическому лечению ЯБ, то к ним в настоящее время относятся только осложненные формы заболевания (перфорация язвы, декомпенсированный рубцово-язвенный стеноз привратника, профузные желудочно-кишечные кровотечения, которое не удается остановить консервативными методами, в том числе и с применением эндоскопического гемостаза).

Болезни оперированного желудка

Актуальность темы

Желудок играет одну из ведущих ролей в процессе пищеварения, и выполняет множество функций, в том числе резервуарную, двигательную, барьерную, всасывательную, секреторную, экскреторную, инкреторную. Любая операция на желудке в той или иной степени нарушает не только анатомию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но и изменяет их физиологию. Эти новые анатомо-функциональные отношения обуславливают целый ряд патологических состояний, объединяемых под понятием «болезнь оперированного желудка». Термин этот в клиническую практику ввел Е.Л. Березов в 1940 г.

Болезни оперированного желудка неразрывно связаны с хирургическим лечением дуоденальной и желудочной язв, а также рака желудка. Язвенной болезнью страдает до 10% населения планеты. Дуоденальная язва в структуре заболеваний органов желудочно-кишечного тракта занимает одно из первых мест. В резолюции Всероссийской конференции хирургов (Саратов, 2003) отмечено, что заболеваемость язвенной болезнью не имеет тенденции к снижению, а число ее осложненных форм в последние годы возросло.

В современных условиях при применении последних поколений антсекреторных препаратов можно излечить до 90–95% больных язвой. Однако отмена приема этих препаратов ведет через 18 мес. практически к 100% рецидиву заболевания. После оперативного лечения частота рецидивов язвы через 10 лет составляет для резекции желудка до 2–5%, для ваготомии до 10–15%.

Количество операций по поводу осложненной язвенной болезни в Республике Беларусь составляет около 30 вмешательств на 100 тыс. населения в год. Для сравнения, в США этот показатель находится на уровне 12 операций на 100 тыс. населения в год, в странах Западной Европы — 5–10 операций на 100 тыс. населения в год. Рак желудка в нашей стране ежегодно выявляется у 33–34 человек на 100 тыс. населения.

Во всем мире ежегодно количество впервые выявленных случаев достигает 1 млн. По литературным данным в России ежегодно производится более 30 тыс. резекций желудка, а процент неудовлетворительных результатов после этих операций колеблется от 6 до 80%.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель занятия: на основании принципов оперативного лечения язвенной болезни, овладеть методикой обследования больных с болезнями оперированного желудка, основой построения диагноза, определением методов лечения, построением прогноза, принципами реабилитации.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать болезнь оперированного желудка.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями.

Знать профилактику болезней оперированного желудка.

Уметь определять особенности пред- и послеоперационного ведения после реконструктивных операций на желудке.

Знать показания к реконструктивным операциям при болезнях оперированного желудка

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

- а) Анатомию и физиологию желудка и двенадцатиперстной кишки
- б) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования пищеварительной системы
- в) из курса «внутренние болезни» – методы обследования пищеварительной системы; виды лабораторных и инструментальных исследований;
- в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования органов пищеварения, ангиографии;
- в) из курса хирургические болезни– разновидности реконструктивных операций на желудке и двенадцатиперстной кишке

Блок информации для изучения темы

Патогенез

При анализе патогенеза послеоперационных патологических синдромов необходимо учитывать следующие физиологические данные:

1. Желудок является резервуаром, в котором пища, принятая в течение нескольких минут, длительное время подвергается первичному перевариванию, измельчению, разбавлению. Желудочный сок обладает бактерицидными свойствами благодаря наличию в нем соляной кислоты.
2. В двенадцатиперстной кишке осуществляется дальнейшее переваривание под влиянием панкреатического сока и желчи, подготовка химуса к внутриполостному, пристеночному перевариванию и всасыванию. Значение рН химуса становится близким к нейтральному (рН 6,0), осмолярность химуса уравнивается с осмолярностью плазмы.
3. Благодаря процессам, происходящим в желудке и двенадцатиперстной кишке, нижележащие отделы кишечника предохраняются от повреждающего воздействия механических, химических и осмотических факторов принятой пищи.
4. Первые 100 см тонкой кишки являются важной зоной избирательного и максимального всасывания. Здесь осуществляется всасывание продуктов гидролиза углеводов (100%), жиров (90- 95%), белков (80-90%), водо- и жирорастворимых витаминов). В двенадцатиперстной кишке всасывается кальций, магний, железо.
5. Желудок и двенадцатиперстная кишка - главное звено гормональной системы желудочно-кишечного тракта за счет APUD системы. Резекция желудка наряду с излечением от язвы

ценой утраты 2/3 его порождает ряд тяжелейших, так называемых, постгастрорезекционных синдромов, тяжесть течения которых нередко превышает тяжесть заболевания, по поводу которого произведена операция.

Развитие постгастрорезекционных синдромов связано с тремя основными причинами.

1. Вследствие дистальной обширной резекции желудка удаляется антральный отдел - основной источник гастрина и большая часть кислотопродуцирующей зоны желудка.

2. У перенесших резекцию желудка больных принятая пища вследствие утраты резервуарной функции желудка и исключения желудочного пищеварения быстро попадает в тонкую кишку без необходимой предварительной обработки. В результате может возникнуть демпинг-реакция и последующие дефекты в переваривании и всасывании.

3. Вследствие резекции желудка по способу Бильрот-II часть важного проксимального отдела тонкой кишки - двенадцатиперстная кишка остается в стороне от продвигающегося по кишечнику химуса. В результате двенадцатиперстная кишка не принимает должного участия в нейрогуморальной регуляции процессов пищеварения и всасывания. Чем обширнее резекция желудка, тем больше риск возникновения постгастрорезекционных расстройств. После резекций желудка, завершаемых наложением гастроеюнального анастомоза, постгастрорезекционные синдромы наблюдаются чаще, чем после резекций желудка с гастродуоденальным анастомозом.

Классификация

Учитывая многообразие проявлений болезней оперированного желудка, классификация их представляет определенные трудности.

В целом большинство авторов выделяют пострезекционные и постваготомические синдромы. В каждой группе различают функциональные, органические и сочетанные расстройства. Следует помнить, что ряд нарушений (демпинг-синдром, гипогликемический синдром и др.) может наблюдаться и после резекции желудка, и после ваготомии.

В зависимости от выраженности клиники имеется три степени тяжести функциональных расстройств. При легкой степени тяжести трудоспособность обычно не нарушена, при средней степени тяжести наблюдается периодическая потеря трудоспособности, при тяжелой степени—стойкая.

Некоторые из болезней оперированного желудка характерны для того или иного вида операции. Например, синдром приводящей петли патогномоничен для резекции желудка по Бильрот-II, демпинг-синдром характерен для резекции желудка, и лишь в отдельных случаях наблюдается после ваготомии с дренирующим пособием, гастростаз и дисфагия наоборот практически всегда бывают после ваготомии, порочный круг является типичным проявлением после гастроэнтеростомии.

Ю.Б. Мартов и соавт. Предложили следующую классификацию постгастрорезекционных расстройств.

Функциональные расстройства:

- Демпинг-синдром.
- Гипогликемический синдром.
- Функциональный синдром приводящей петли.
- Пострезекционная астения.

Механические расстройства:

- Механический синдром приводящей петли.
- Нарушение функции межкишечного анастомоза.
- Анастомозиты.

Органические поражения:

- Пептическая язва анастомоза или культы желудка.
- Синдром Золлингера —Эллисона.
- Рубцовые деформации и сужения анастомоза.
- Рефлюкс-эзофагит.
- Рак культы желудка.

Среди поздних осложнений ваготомии авторы выделяют:

1. Рецидив или длительное незаживление язвы.
2. Демпинг-синдром.
3. Диарея.
4. Дисфагия.

Н. И. Батвинков и Н. Н. Иоскевич приводят (1995) детальную классификацию постваготомических синдромов.

I. Органические синдромы:

1. Рецидивная язва двенадцатиперстной кишки.
2. Незажившая язва двенадцатиперстной кишки.
3. Пептическая язва гастродуодено-, гастроэнтероанастомоза.
4. Пептическая язва пилорoduоденопластики.
5. Рецидивная язва анастомоза или пилорoduоденопластики.
6. Вторичная язва желудка.
7. Рецидивная постваготомическая язва желудка.
8. Рубцевание анастомоза и пилорoduоденопластики.
9. Пилорoduоденальный стеноз после изолированной селективной проксимальной ваготомии.
10. Рубцовая деформация желудка и двенадцатиперстной кишки.
11. Порочный круг.
12. Постфундопликационные синдромы.
13. Хронический панкреатит.
14. Рак желудка.

II. Функциональные синдромы:

1. Демпинг-синдром.
2. Диарея.

III. Синдромы с элементами органических и функциональных нарушений:

1. Гастростаз.
2. Дисфагия.
3. Рефлюкс-гастрит.
4. Рефлюкс-эзофагит.
5. Дуоденостаз.
6. Синдромы недостаточности пищеварения и всасывания.
7. Камнеобразование в желчном пузыре.
8. Головные боли.
9. Потеря чувства голода и насыщения.
10. Импотенция.

IV. Сочетание нескольких синдромов.

По времени возникновения после ваготомии выделяют ранние (до 1 мес.

после операции), ближайшие (1–6 мес.) и поздние (после 6 мес.) расстройства. Интерес представляет общая классификация послеоперационных синдромов, связанных с резекцией желудка и ваготомией, предложенная М.А.Самсоновым в 1984г.

1.Синдромы, связанные с нарушением нейрогуморальной регуляции деятельности органов желудочно-кишечного тракта:

- демпинг-синдром;
- синдром гипогликемии;
- синдром приводящей петли функциональной природы;
- постваготомические расстройства.

2.Синдромы, связанные с нарушением функциональной деятельности органов пищеварения и их компенсаторно-приспособительной перестройкой:

- нарушения в гепатобилиарной системе;
- кишечные нарушениявключая синдром мальабсорбции;
- нарушение функции культи желудка;
- нарушение функции поджелудочной железы;
- рефлюкс-эзофагит.

3.Органические поражения:

рецидивы язвенной болезни, перерождение слизистой оболочки культи желудка (полипоз, рак культи желудка).

4.Сочетанные нарушения (сочетания патологических синдромов).Г. Р. Аскерханов и соавт в 1998г. на основании опыта лечения более 1500 пациентов разработали классификацию болезней оперированного

желудка, основанную на клинической картине заболевания и принимающую во внимание патогенетические особенности синдрома.

I. Органические:

- 1.Пептическая болезнь оперированного желудка (пептическая язва анастомоза, тощей кишки, рецидивная язва, незажившая язва).
- 2.Рак культи желудка.
- 3.Рубцовое сужение гастроэнтероанастомоза.
- 4.Желудочно-кишечные, желудочно-билиарные, еюно-ободочные свищи.
- 5.Синдром приводящей петли.
- 6.Порочный круг.
- 7.Осложнения вследствие нарушения методики операции.
- 8.Каскадная деформация желудка.

II. Функциональные:

- 1.Демпинг-синдром.
- 2.Гипо-, гипергликемический синдром.
- 3.Энтерогенный синдром.
- 4.Функциональный синдром приводящей петли.
- 5.Постгастрорезекционная анемия.
- 6.Постгастрорезекционная астения.
- 7.Гастростаз.

- 8.Диарея.
- 9.Дисфагия.
10. Щелочной рефлюкс-гастрит.

Демпинг-синдром

Демпинг-синдром представляет приступ слабости, обусловленный вазомоторными и нейровегетативными расстройствами, который наблюдается после приема пищи у оперированных на желудке пациентов. Приступ этот имеет различную продолжительность по времени и обычно купируется за мин. Манифестирует демпинг-синдром в ближайшее время после операции, характеризуется упорным и длительным течением и четко связан с расширением диеты. Чаще всего демпинг развивается у пациентов, оперированных по поводу дуоденальной язвы, что объясняется психосоматической природой этого заболевания.

Для демпинг-синдрома характерно необычно быстрое поступление пищевых масс из желудка в тощую кишку, вызывающее неадекватный рефлекторный и гиперосмотический эффект. Избыточное поступление жидкости в просвет тощей кишки вызывает ее дилатацию и гиповолемию. Это способствует активации симпато-адреналовой системы, выбросу адреналина, серотонина, гистамина, кининов, панкреатических полипептидов, инсулина, глюкагона, что приводит к вазомоторным, нейровегетативным и кишечным расстройствам различной степени выраженности. Особенно провоцируют приступы прием сладких и молочных продуктов. Пациентов беспокоят слабость, одышка, обильное потоотделение, сердцебиение, головокружение, шум в ушах, тремор, ощущение жара, парестезии. У некоторых пациентов, особенно ввиду частого одновременного наличия нескольких патологических синдромов, к указанным жалобам могут присоединяться и другие: тошнота, рвота, отрыжка, горечь во рту, тяжесть и боль в эпигастрии, вздутие живота, диарея и т. п.

При объективном исследовании обращает на себя внимание разной степени выраженности дефицит массы тела, гипотрофия мышц, обложенный язык, гипотония, наличие отеков (гипопротеинемического генеза). Со стороны живота обычно специфических изменений нет. Выделяют 3 степени демпинг-синдрома.

Демпинг-синдром I (легкой) степени характеризуется недомоганием в течение 20-30 мин после приема углеводной пищи и молока. Гемодинамика во время приступа обычно стабильная. При рентгеноскопии эвакуация сульфата бария из культи желудка происходит в течение мин, пассаж по тонкой кишке длится 3-4 ч. При соблюдении диеты и режима питания медикаментозная коррекция зачастую не требуется, пациенты полностью трудоспособны.

Демпинг-синдром II (средней) степени тяжести проявляется приступами продолжительностью 30-60 мин после приема пищи. Имеется умеренный дефицит массы тела. Стул неустойчивый. Пульс во время приступа учащается на 15-20 уд./мин, систолическое артериальное давление снижается на 5-10 мм рт. ст. Культи желудка освобождается от сульфата бария в течение мин, а пассаж по тонкой кишке занимает 2,5-3 ч. Пациенты частично нетрудоспособны, консервативная терапия имеет эффект, но часто непродолжительный.

При демпинг-синдроме III (тяжелой) степени приступы продолжаются 1,5-2 ч. Из-за коллаптоидных состояний пациенты вынуждены принимать горизонтальное положение.

Больные истощены, характерна диарея. Во время приступа пульс учащается на уд./мин, систолическое давление снижается на мм рт. ст. Эвакуация контраста из культи желудка происходит в течение 5-10 мин, а время его нахождения в тонкой кишке не превышает 2-2,5 ч. Пациенты полностью нетрудоспособны, консервативная терапия подчас не эффективна.

Гипогликемический синдром

Гипогликемический синдром схож с демпинг-синдромом, но симптомы при нем появляются позже через час, два и более, длятся 10-15 мин. Купировать его пациенты вынуждены приемом углеводов, что является основным отличием от демпинг-синдрома. Наблюдается в 0,5-15 % случаев. Некоторые авторы рассматривают гипогликемический синдром как поздний демпинг-синдром. Патогенез до конца не изучен, но известна связь его с интенсивным выбросом инсулина в ответ на быстрое поступление углеводов в кровь после приема пищи.

Различают 3 степени тяжести гипогликемического синдрома.

При I (легкой) и II (среднетяжелой) степенях проводится консервативная терапия по принципам лечения демпинг-синдрома.

В случае III (тяжелой) степени пациентам показана хирургическая коррекция.

Синдром приводящей петли

Синдром приводящей петли развивается только после резекции по Бильрот-II и встречается по разным данным в 5-30 % случаях. В основе патогенеза синдрома приводящей петли лежат функциональные и механические нарушения проходимости двенадцатиперстной кишки как существовавшие до операции, так и возникшие в результате ее. Соответственно патогенезу выделяют функциональный и механический синдромы приводящей петли. Последний, в свою очередь, делится на острый и хронический. Клиника функционального синдрома связана со скоплением желчи в культе желудка и проявляется болями в эпигастриальной области, горечью во рту, тошнотой, рвотой с примесью желчи. Функциональный синдром развивается при нарушении моторной функции отводящей петли (спазм, дискинезия). Также этому способствуют существовавшее до операции хроническое нарушение дуоденальной проходимости, нарушение иннервации двенадцатиперстной кишки при мобилизации во время операции.

Пептическая язва

Пептическая язва гастроеюноанастомоза и тощей кишки по литературным данным встречается в 1-10 % случаев после резекции желудка, и возникает в среднем через 3-12 мес. после операции. Выявляется, как правило, у пациентов, перенесших резекцию желудка по поводу дуоденальной язвы, что объяснимо патогенезом язв двенадцатиперстной кишки. Также отмечена несколько большая частота пептических язв после резекций по Ру и с Брауновским анастомозом, так как дуоденальное содержимое при этих модификациях поступает в тонкую кишку дистальнее зоны гастроеюноанастомоза и не может нейтрализовать соляную кислоту. Пептические язвы имеют более агрессивное течение, чем первичные дуоденальные язвы, чаще осложняются кровотечениями, в том числе

массивными и многократными, пенетрацией, формированием межорганных свищей, перфорацией. Кроме того, эти язвы обычно имеют каллезные края, большие размеры кратера и воспалительного периульцерозного инфильтрата, что приводит к значительным техническим сложностям при оперативном лечении. Затрудняет операцию также выраженный спаечный процесс и измененные топографо-анатомические отношения между органами верхних отделов брюшной полости. Патогенетически основными причинами пептических язв являются: Недостаточный объем резекции желудка, когда в культе его остается зона кислотопродукции. Это может произойти при объеме резекции менее 2/3 желудка. Оставшаяся слизистая оболочка препилорического отдела при резекции желудка «на выключение». При этом кислотопродукция сохраняется из-за выделения указанным участком слизистой гастрин. Есть данные, что после резекции желудка «на выключение» частота пептических язв достигает %. Синдром Золлингера Эллисона (гастринома). Синдром был описан Zollinger и Ellison в 1956 г. при выявлении ульцерогенных опухолей островков Лангерганса поджелудочной железы. Опухоли эти секретируют гастрин, что и является причиной гиперплазии обкладочных клеток и упорного течения и рецидивирования язв. Кроме того, гастринома выделяет серотонин, инсулин и другие гормоны, может быть доброкачественной и злокачественной. В клинике характерно агрессивное течение язвенной болезни, частые осложнения, неэффективность консервативного лечения, множественные язвы, низкая локализация дуоденальных язв, развивается эзофагит, часто встречается упорная диарея. В то же время, имеют место и нефункционирующие гастриномы, выявляемые случайно. Среди пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки синдром Золлингера Эллисона встречается в 0,6-1,1% случаев. В случае пептической язвы анастомоза или тощей кишки после перенесенной операции на желудке частота его выявления достигает %. Выделяют также псевдосиндром Золлингера Эллисона, когда гиперпродукция гастрин обусловлена не гормонально-активной опухолью, а гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка. Гастриномы чаще всего расположены в поджелудочной железе, стенке желудка, стенке двенадцатиперстной кишки, но могут находиться в печени, воротах селезенки, корне брыжейки, сальнике, лимфоузлах панкреато-дуоденальной зоны, и в половине случаев бывают множественными. Размер опухолей варьирует от нескольких миллиметров до 20 см, но чаще составляет 1-3 см.

Другие пострезекционные синдромы

Рефлюкс-эзофагит связан с денервацией кардиального сфинктера и увеличением угла Гиса между левой стенкой пищевода и дном желудка. Также имеют значение нарушения эвакуации из культы желудка. По некоторым данным рефлюкс наблюдается у трети пациентов, перенесших резекцию желудка. Выделяют катаральный, эрозивный, язвенный эзофагит. Наиболее тяжело протекает язвенно-некротический эзофагит. Обычно пациентов беспокоят боли в эпигастрии и за грудиной, изжога, гиперсаливация.

Нарушения эвакуации из культы желудка. В раннем периоде нарушения эвакуации обычно обусловлены анастомозитом воспалительными изменениями гастроэнтероанастомоза различной степени выраженности (отечный, эрозивный, язвенный анастомозиты). Анастомозит обусловлен не только воспалением зоны анастомоза, но и инфильтратом окружающих тканей. Причиной являются недостаточный размер гастроэнтероанастомоза, излишняя травматизация тканей во время операции, погрешности оперативной техники, использование несоответствующего шовного материала.

Пострезекционная анемия. После резекции желудка наблюдаются железodefицитная и мегалобластная анемии, а также их сочетание. Железodefицитная анемия развивается через несколько лет после резекции желудка, и чаще наблюдается после операции по Бильрот-II.

Всасывание железа ухудшается из-за ахилии, атрофии слизистой, ускорения транзита химуса. Для лечения используют энтеральные и парентеральные формы препаратов железа. В некоторых случаях устойчивой к лечению анемии, особенно при сочетании с другими пострезекционными расстройствами, возможна реконструкция анастомоза Бильрот-II в Бильрот-I. Мегалобластная анемия развивается из-за дефицита внутреннего фактора Касла гликопротеина, вырабатываемого в теле и дне желудка и обеспечивающего всасывание витамина В₁₂. Классическая резекция 2/3 желудка не нарушает выработку фактора Касла, однако при развитии атрофического гастрита это все же происходит. При субтотальной резекции нарушения мало выражены, поэтому случаи анемии редки. В случае экстирпации желудка через 3-4 года мегалобластная анемия развивается у всех пациентов. Лечение заключается в инъекциях цианокабаламина с лечебной, а позже с профилактической целью.

Пострезекционная астения. Развивается через несколько месяцев после операции и связана с ахилией, отсутствием обработки пищи в желудке, ускоренным пассажем по кишечнику, нарушением выработки гастрина, секретина, холецистокинина, несвоевременным взаимодействием химуса с желчью и панкреатическими ферментами, проксимальной микробной контаминацией, формированием хронического энтерита. В клинике характерна общая слабость, дефицит массы тела, анемия, прогрессирующая диарея. Тяжесть проявлений обычно зависит от объема резекции желудка.

Щелочной рефлюкс. Гастрит встречается у 5-30 % оперированных. Возникать он может не только после резекции желудка, но и после ваготомии с дренирующими пособиями. Заброс желчи в желудок посредством воздействия на липиды клеточных мембран и растворения защитной желудочной слизи способствует образованию эрозий и язв.

Рак культи желудка. Развивается чаще в зоне анастомоза через лет после операции у 10 % пациентов. Предрасполагающими факторами считаются рефлюкс желчи в культю желудка и атрофический гастрит. В то же время, ряд авторов приводят данные, свидетельствующие об отсутствии влияния резекции желудка на частоту возникновения рака.

Постваготомические расстройства

Ваготомия при дуоденальной язве является патогенетически обоснованной операцией. Наибольшее распространение получила селективная проксимальная ваготомия, имеющая самую низкую частоту послеоперационных осложнений и летальных исходов. Летальность при ней по разным данным не превышает 0,1-0,3 %. В то же время с началом применения органосохраняющих операций было отмечено и появление специфических расстройств. Со временем большинством исследователей было признано, что возникновение этих расстройств наблюдается на этапе освоения методики операции, а после приобретения хирургом опыта их частота снижается.

Рецидив **дуоденальной язвы** после ваготомии зависит от ее вида и встречается в 4-12 % случаев, причем чаще выявляется после селективной проксимальной ваготомии, что связано со сложностью техники ее выполнения. Основными причинами рецидивов являются неполная ваготомия и синдром Золлингера-Эллисона. В частности, к неполной ваготомии может привести не пересеченная во время операции «криминальная ветвь» Грасси (отходит от заднего ствола блуждающего нерва и идет ко дну желудка в области угла Гиса). Кроме того, к рецидиву язвы могут привести регенерация ветвей блуждающего нерва, гиперплазия гастрин-продуцирующих G-клеток, гиперпаратиреоз. Следует отличать рецидив дуоденальной язвы от возникновения язв субкардиального отдела на фоне нарушения

эвакуации из желудка и ишемических язв, спровоцированных широкой мобилизацией желудка.

Дисфагия после ваготомии встречается нередко (1-30 % случаев), имеет обычно функциональный характер и связана с парасимпатической денервацией кардиоэзофагеального перехода. В части случаев у пациентов после двухсторонней стволовой или селективной ваготомии наблюдается спазм кардиального сфинктера. Также дисфагия может быть связана с излишне плотной фундопликационной манжеткой. Кроме того, на этом фоне также может развиваться синдром гиперфункции кардии (gas-bloat синдром) резкое затруднение отрыжки и чувство переполнения желудка после приема даже небольших порций пищи. Для профилактики этих осложнений фундопликационную манжетку рекомендуется накладывать при проведенном в желудок толстом (10-12 мм) зонде.

Частота постваготомической **диареи** варьирует в широких пределах от 1 до 25 %. Наблюдается она преимущественно после стволовой ваготомии, но иногда встречается и после селективной проксимальной ваготомии с дренирующей операцией. В результате парасимпатической денервации органов брюшной полости, в том числе и гепатобилиарной системы, нарушается секреция и качественный состав желчных кислот, что способствует снижению реабсорбции жидкости в ободочной кишке. Также диарею связывают с нарушением эвакуаторной функции привратника и снижением кислотопродукции, что способствует увеличению бактериальной обсемененности кишки.

Выделяют три степени постваготомической диареи.

I степень (лёгкая) характеризуется жидким стулом 1-3 раза в день, чаще после приема сладких продуктов, трудоспособность пациентов сохранена.

При II степени (средняя) жидкий стул наблюдается 6 раз в сутки, трудоспособность снижена.

При III степени (тяжелая) жидкий стул возникает до 10 и более раз, от характера пищи и времени суток не зависит. Трудоспособность при тяжелой диарее утрачена.

Рефлюкс-гастрит встречается после ваготомии с дренирующими пособиями и наблюдается у 1-2 % пациентов. При этом заброс щелочного дуоденального содержимого в желудок приводит к отеку, гиперемии, контактной кровоточивости слизистой оболочки желудка. Пациентов беспокоят боли в эпигастрии, тошнота, рвота, горечь во рту.

Постваготомический гастростаз по данным разных исследований встречается в 9-20 % случаев, при этом не зависит от того, выполнялась ваготомия при осложненной или неосложненной язве. Возникновению гастростаза способствует грубое нарушение пациентом пищевого режима. Со временем, прошедшим после операции, частота гастростаза снижается. Наибольший риск возникновения этого осложнения наблюдается после стволовой ваготомии, в связи с чем она должна быть обязательно дополнена дренирующей желудок операцией пилоропластикой.

2. Ориентировочная основа действия (диагностика)

Диагноз болезней оперированного желудка ставят на основании комплексного анализа клинической картины, результатов рентгенологического и эндоскопического исследований, а также учета лабораторных данных. Значение этих методов для установления отдельных

видов болезней оперированного желудка неоднозначно. Диагностика демпинг-синдрома, гипогликемического синдрома, постваготомической диареи, как правило, основывается на характерной клинической симптоматике; ведущую роль в выявлении синдрома приводящей кишки, гастростаза и дисфагии после ваготомии играет рентгенологическое исследование, а пептических язв — эндоскопия.

Диагностика демпинг-синдрома при наличии характерной симптоматики не вызывает затруднений. Быстрая эвакуация бариевой взвеси («сброс») из культи желудка и ускоренный пассаж по тонкой кишке, выявленные при рентгенологическом исследовании, подтверждают диагноз.

Диагностика ГС основывается на характерной клинической картине. Синдром проявляется мучительным чувством голода, спастической болью в эпигастрии, слабостью, усиленным потоотделением, чувством жара, сердцебиением, головокружением, потемнением в глазах, дрожанием всего тела, иногда потерей сознания. Приступ возникает через 2—3 ч после еды и длится от нескольких минут до 1 1/2—2 ч. Гликемическая кривая после нагрузки глюкозой у большинства больных отличается быстрым и крутым подъемом и столь же резким падением концентрации сахара в крови ниже исходного уровня.

Диагностика СПП основывается на рентгенологическом исследовании. Рентгенологическими признаками синдрома являются длительная задержка контраста в приводящей петле тощей кишки, нарушение ее перистальтики, расширение петли.

Рентгенологический и эндоскопический метод позволяет подтвердить диагноз. Как правило, язвы обнаруживают в месте анастомоза, вблизи него со стороны культи желудка, реже в отводящей петле тощей кишки напротив анастомоза.

Диагноз ПД основывается в первую очередь на клинических данных. Больные жалуются на урчание и вздутие кишечника, диарею. Характерны симптомы нарушения всасывания: снижение массы тела, признаки гиповитаминоза (изменения кожи, кровоточивость десен, ломкость ногтей, выпадение волос и др.), судороги в икроножных мышцах и боль в костях, обусловленные нарушениями минерального обмена. Клиническая картина может дополняться симптомами поражения печени, поджелудочной железы, а также психическими расстройствами в виде ипохондрического, истерического и депрессивного синдромов.

У больных ПД выявляют гипопроотеинемию вследствие снижения уровня альбуминов, нарушения углеводного и минерального обменов.

Диагностика рецидива язвы после ваготомии представляет непростую задачу, поскольку в 30—50% случаев они протекают бессимптомно. В этой связи больных язвенной болезнью, перенесших ваготомию, особенно в первые 5 лет после операции, необходимо 2 раза в год обследовать, чередуя эндоскопические и рентгенологические осмотры.

Лечение болезней оперированного желудка

Лечение болезней оперированного желудка может быть консервативным и хирургическим.

Диетотерапия занимает ведущее место в консервативном лечении болезней оперированного желудка. Пища должна быть разнообразной, высококалорийной, с большим содержанием белка, витаминов, нормальным содержанием жира и сложных углеводов при резком ограничении простых углеводов.

При демпинг-синдроме начинать еду рекомендуется с плотных блюд, после приема пищи желательно лежать в постели или полулежать в кресле 30 мин. Фармакотерапия при демпинг-синдроме должна быть направлена на основные звенья его патогенеза. Назначают местноанестезирующие средства (новокаин 0,5% раствор по 30—50 мл или анестезин 0,3 г внутрь за 20—30 мин до еды), антихолинергические и ганглиоблокирующие средства (но-шпа 0,04 г, бензогексоний 0,1 г, ганглерон 0,04 г внутрь 2—4 раза в день, при выраженном проявлении синдрома препараты можно вводить внутримышечно). Показаны анти-серотониновые препараты — резерпин по 0,00025 г или октадин (исмелин) по 0,025 г 2 раза в день. С этой же целью Ю. И. Рафес и соавт. (1988) предлагают применять секретин, который вводят внутримышечно в зависимости от выраженности синдрома в суточной дозе от 10 до 130 ЕД в течение 1—3 нед. Наибольшее распространение в хирургическом лечении демпинг-синдрома получила реконструктивная гастроеюнодуоденопластика, или редуоденизация (операция Henley) в различных модификациях, основанная на формировании тонкокишечного трансплантата и включении его между культей желудка и двенадцатиперстной кишкой.

Особенностью лечения гипогликемического синдрома является необходимость купировать приступы гипогликемии. Больной вынужден носить с собой сахар или хлеб, чтобы вовремя избежать тягостных проявлений синдрома. Тяжелые приступы гипогликемии с потерей сознания, требующие внутривенного введения 40% раствора глюкозы в дозе 20—40 мл, встречаются редко.

Применяют операцию Henley и реконструкцию с антиперистальтическим сегментом тощей кишки между культей желудка и двенадцатиперстной кишкой

Для уменьшения симптомов нарушения эвакуации из приводящей петли больным следует рекомендовать после еды лежать на правом боку. Наряду с диетическими мероприятиями снизить проявления СПП могут повторные промывания желудка. Для ликвидации воспалительного компонента и санации слепой петли от развившейся в ней микробной флоры показана антибактериальная терапия. С этой целью применяют эубиотики (энтеросептол, интестопан по 1 драже 3 раза в день), сульфаниламиды (сульгин, бактрим по 1 таблетке 2—4 раза в день) или антибиотики (эритромицин, оксациллин по 200 000 ЕД 4 раза в день). Курс лечения — 7—14 дней.

Известно несколько вариантов оперативных вмешательств при синдроме приводящей петли:

Наложение анастомоза по Брауну между приводящей и отводящей петлями.

Гастроеюнодуоденопластика (операция Henley) со стволовой ваготомией или без.

При пептической язве анастомоза или рецидиве язвы после ваготомии назначают комплексную противоязвенную терапию, принципы которой не отличаются от таковой при обострении язвенной болезни. При выявлении сохраненной кислотопродукции для излечения пептической язвы показана торакоскопическая или трансторакальная наддиафрагмальная двухсторонняя стволовая ваготомия. Также обосновано выполнение резекции желудка, которую часто дополняют поддиафрагмальной ваготомией. Однако следует помнить о том, что такого рода операции технически сложны, травматичны и имеют высокую частоту послеоперационных осложнений и летальности. В случае возникновения пептической язвы после резекции желудка «на выключение» патогенетически обоснована резекция оставленной длинной кульги двенадцатиперстной кишки.

При рефлюкс-эзофагите лечение, как правило, консервативное — диетические рекомендации, спазмолитики, антисекреторные препараты, гастропротекторы. При неэффективности пациентам показана коррекция угла Гиса, для чего применяют фундопликацию по Ниссену.

Лечение нарушения эвакуации заключается в применении фракционной зондовой декомпрессии культи желудка, инфузионной терапии, антибиотикотерапии, раннего энтерального питания (через назоинтестинальный зонд). В позднем периоде нарушения эвакуации связаны чаще всего с рубцовыми стриктурами анастомоза или деформацией отводящей петли на фоне спаечного процесса. Лечение этих нарушений оперативное. Используют адгезиолиз, наложение обходных анастомозов, различные реконструктивные операции.

При лечении анемии применение в инъекциях цианокабаламина с лечебной, а позже с профилактической целью.

Лечение рака культи желудка оперативное. Выполняют экстирпацию культи желудка по онкологическим принципам с формированием эзофагоэуноанастомоза.

При гастростазе, возникшем в ранние сроки после ваготомии, лечение следует начинать с отсасывания содержимого желудка через назогастральный зонд. Больным с функциональным гастростазом в дальнейшем рекомендуется ограничивать жидкость, так как плотная пища в таких случаях стимулирует перистальтику. Назначают бензогексоний внутрь в дозе 0,1 г 2—3 раза в день за 30 мин до еды, а при выраженных эвакуаторных нарушениях препарат можно вводить внутримышечно по 1 мл 2,5% раствора. Улучшение эвакуации желудочного содержимого достигается также применением церукала или реглана по 0,01 г 3 раза в день перед едой, а при выраженном гастростазе внутримышечно по 2 мл 2 раза в день.

Хороший лечебный эффект при постваготомической диарее дает бензогексоний. Препарат принимают внутрь по 0,1 г 3 раза в день. Как правило, понос прекращается в первые сутки лечения, но рекомендуется продолжить прием препарата еще в течение 2—3 дней. При выраженном диарейном синдроме для замедления кишечной пропульсии может быть назначен кодеин по 0,015 г 3 раза в день или реасек по 1 таблетке в день в течение 5—7 дней. Для улучшения пищеварения используют ферменты поджелудочной железы, лучше переносятся препараты, не содержащие желчных кислот (панкреатин, мезим-форте).

Прогноз и профилактика

Прогноз и профилактика В 75% случаев своевременное назначение адекватной терапии позволяет существенно улучшить или нормализовать состояние больного. У 25% пациентов наблюдается прогрессирование органических и функциональных осложнений резекции желудка, приводящее к стойкой утрате трудоспособности. Профилактика патологий оперированного желудка заключается в развернутом предоперационном обследовании, подборе вида хирургической методики в зависимости от симптоматики, соблюдении техники операции, правильном наложении анастомозов, выборе объема гастрорезекции с учетом кислотопродуцирующей желудочной функции, тщательном наблюдении за больным в послеоперационном периоде с последующим ежегодным проведением ЭГДС. Метаболические нарушения развиваются чаще после обширной дистальной резекции желудка или гастрэктомии вследствие удаления значительной части париетальных клеток желудка, секретирующих фактор Касла. Он является необходимым для связывания витамина В₁₂ и процессов всасывания в подвздошной кишке. У ряда пациентов развивается желе-

зодефицитная анемия, дефицит витамина В12. Лечение. Обычно рекомендуют принимать высококалорийную пищу малыми порциями по несколько раз в день. Многие пациенты хотят принимать пищу, как обычно, три раза в день. В связи с уменьшением объема желудка и отсутствием рецептивной релаксации его культи во время еды у них рано появляется чувство насыщения, они прекращают прием пищи и не получают необходимого количества калорий. Рецидив язвы. Причинами рецидива после резекции желудка могут быть недостаточное снижение продукции соляной кислоты вследствие экономной резекции или оставление части слизистой оболочки антрального отдела над культей двенадцатиперстной кишки. В связи с выключением регулирующей кислотопродукцию функции антрального отдела оставшиеся гастринпродуцирующие клетки продолжают выделять гастрин и поддерживать достаточно высокий уровень выделения соляной кислоты в культе желудка. Рецидив язвы после ваготомии обычно связан с неполной или неадекватной ваготомией. Сужение выходного отверстия при пилоропластике по Гейнеке—Микуличу или гастродуоденостоме, выполненной по Жабуле, вызывающее застой содержимого в желудке, может также служить причиной рецидива.

Дифференциальная диагностика заболеваний тонкого кишечника

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать заболевания тонкого кишечника.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями кишечника.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

Блок информации

Энтерит хронический – это воспалительно-дистрофическое заболевание тонкой кишки, характеризующееся развитием атрофии и склероза слизистой оболочки, нарушением ее основных функций – пищеварения и всасывания, вследствие чего возникают вторичные метаболические и иммунные нарушения.

Причинами первичного поражения тонкой кишки могут быть бактерии, вирусы, лямблии, гельминты, патогенные грибы (при условии неадекватного иммунного ответа, ведущего к хронизации процесса).

Неинфекционные факторы: переедание, питание, несбалансированное по белку и витаминам, злоупотребление рафинированными продуктами, углеводами, солью; воздействие токсических веществ (свинец, мышьяк), лекарственных средств (салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики, бесконтрольный прием антибиотиков, седативных средств).

Морфологически хронический энтерит проявляется воспалительными и дистрофическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки, при прогрессировании процесса – атрофией и склерозом. Поражается вся тонкая кишка или ее отделы – дуоденит, еунит, илеит.

Клиническая картина хронического энтерита складывается из двух симптомокомплексов:

местный энтеральный синдром, обусловленный нарушением процессов пищеварения, симптомокомплекс, связанный с нарушением всасывания пищевых ингредиентов вследствие чего возникают расстройства всех видов обмена веществ и изменяется гомеостаз организма (общий энтеральный синдром).

Местный энтеральный синдром проявляется симптомокомплексом кишечной диспепсии: вздутие живота преимущественно в параумбиликальной области, громкое урчание, переливание в животе, поносы, реже неустойчивый стул.

Стул при энтерите обильный (полифекалия), но не слишком частый (до 3-8 раз в сутки), чаще в вечернее и ночное время. Фекалии светло-желтого цвета, иногда имеют глинистый вид, как правило, без примеси крови. Диарея и метеоризм нарастают во вторую половину

дня (на высоте пищеварения), нередко сопровождаются ощущением распирания, тяжести и болью в животе, преимущественно в мезогастрии и околопупочной области.

При пальпации живота выявляется: болезненность в околопупочной области, а также слева в мезогастрии на уровне XII грудного – I поясничного позвонка (симптом Поргеса), «шум плеска», урчание в области слепой кишки (симптом Образцова).

Общий энтеральный синдром характеризуется прежде всего расстройством белкового метаболизма вследствие уменьшения активности протеиназ в слизистой оболочке тонкой кишки, что приводит к нарушению расщепления и всасывания белковых субстратов пищи. Нарушение белкового обмена проявляется гипопроотеинемией с гипоальбуминемией, гипопроотеинемическими отеками, дистрофическими изменениями внутренних органов и систем, прогрессирующим снижением массы тела. Нарушение обмена углеводов встречается реже, однако уменьшение активности кишечных гамма-амилазы, лактазы, мальтазы, инвертазы приводит к изменению гидролиза крахмала, дисахаридов, проявляясь непереносимостью молока, сахара, развитием бродильной диспепсии, гипогликемических состояний при физической нагрузке, прогрессирует снижение массы тела. О расстройстве липидного обмена свидетельствуют стеаторея (жирные кислоты, мыла в кале), снижение содержания холестерина, фосфолипидов в сыворотке крови, а также липидов в желчи, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (D, A). С образованием нерастворимых кальциевых и магниевых солей жирных кислот связано изменение всасывания кальция, проявляющееся положительным симптомом мышечного валика, судорогами, периодически возникающими «немотивированными» переломами костей, остеопорозом, повышенной возбудимостью.

При хроническом энтерите выявляется снижение содержания калия в плазме, эритроцитах и кишечном соке и повышенное содержание натрия как в плазме, так и в эритроцитах.

В клинической картине: слабость, быстрая утомляемость, боли в мышцах, тошнота, рвота, экстрасистолия, артериальная гипотония, нарушение функциональной способности почек. Возникают также расстройства обмена магния, фосфора, микроэлементов, о чем свидетельствуют уменьшение их концентрации в крови и моче, повышенная экскреция с калом. Следствием нарушенной абсорбции является дефицит железа, нередко сочетающийся с дефицитом фолиевой кислоты и витамина B12, проявляющийся прогрессирующей анемией. Обнаруживаются признаки полигиповитаминоза (дефицит витаминов C, B2, B6, B1, K, A, D, E).

В клинической картине часто имеют место глоссит, ангулярный стоматит, хейлит, раздражительность, потеря аппетита, сонливость, себорейный дерматит лица, выпадение волос, сухость в горле, дисфагия, расстройства сумеречного зрения, повышенная кровоточивость. Возникают признаки нарушения функций гипофиза, надпочечников, половых желез, щитовидной железы. Нередко при хронических энтеритах развиваются метаболический гепатит, панкреатит, колит, миокардиодистрофия.

В общем анализе крови выявляются микро- и макроцитарная анемия, повышение СОЭ;

В копрограмме – стеаторея (жирные кислоты и мыла), креаторея, амилорея.

При бактериологическом исследовании кала выявляется уменьшение или полное отсутствие бифидумбактерий, активно растет условно-патогенная флора.

В сыворотке крови: гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипоферремия, гипохолестеринемия, отмечается снижение содержания фосфолипидов, β -липопротеидов, глюкозы.

Для изучения всасывательной способности тонкой кишки проводят пробу с Д-ксилозой, для оценки функции подвздошной кишки используют пробу Шиллинга или пробу на всасывание витамина B12.

С целью диагностики синдрома экссудативной энтеропатии определяют энтеральную потерю белка с помощью ^{131}I -поливинилпирролидина.

О нарушении переваривания и всасывания липидов судят по определению их потерь с калом (радиоизотопным методом).

С целью диагностики дисахаридазной недостаточности, а также бактериального обсеменения тонкой кишки используется водородный тест.

Рентгенологическое исследование (энтерография) позволяет уточнить топографию, а также изменения рельефа слизистой оболочки, оценить моторно-транспортную функцию.

ФГДС и гистологическое исследование биоптатов позволяет обнаружить атрофический дуоденит, диагноз уточняет гистоморфологическое исследование биоптата слизистой оболочки тонкой кишки.

Лечение.

Антибактериальная терапия назначается с учетом характера дисбактериоза. По окончании курса антибактериальной терапии показаны бактериальные препараты: бифидумбактерин, лактобактерин, комплексные препараты (омнифлор, омнифлорал, линэкс).

Для остановки диареи – лоперамид (имодиум) 2 капсулы утром и по 1 капсуле после стула, но не более 6 капсул в сутки; вяжущие и адсорбирующие средства – де-нол по 1 таблетке 4 раза в день, белая глина до 12 г в день, отвары и настои лекарственных растений (ольховые шишки, кору дуба, корки граната, корни и корневища кровохлебки, змеевика, лапчатки прямостоячей, цветки зверобоя, корень щавеля конского, спорыш, лист шалфея, корень алтея, ягоды черники сушеные).

Для нормализации процессов пищеварения используют ферментные препараты: панкреатин по 1-2 г 4 раза в день, мезим-форте, 2 таблетки 4 раза в день. Ферментные препараты следует принимать во время еды, курс лечения – 1,5-2 месяца, а иногда и более.

При выраженном метеоризме показан полифепан по 1 столовой ложке 3 раза в день, активированный уголь (курс лечения – 10-14 дней).

При хроническом энтерите, протекающем с белковой недостаточностью, необходимо парентеральное введение альбумина (200-400 мл 20 % раствора), плазмы (по 200-400 мл). Одновременно назначаются и препараты анаболического действия: ретаболил по 1 мл 5 % раствора внутримышечно 1 раз в 10 дней, неробол по 0,005 г 2-3 раза в день (курс лечения – 3-4 нед.). Для коррекции водноэлектролитного баланса показаны: панангин, глюконат кальция, 10 мл 10 % раствора в 250 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия на протяжении 2-3 недель в вену капельно. При появлении метаболического ацидоза дополнительно вводят 200 мл 4 % раствора бикарбоната натрия, 1,5 г сульфата магния в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия в вену капельно. При метаболическом алкалозе вводят хлорид калия, 2-4 г, хлорид кальция, 3 г, и сульфат магния, 1-2 г в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Одновременно необходимо назначение витаминов В1, В6, В12, рибофлавина, фолиевой, никотиновой кислоты, витамина Е, которые назначаются в обычных фармакопейных дозах.

При железодефицитной анемии показаны препараты железа: ферроплекс по 2 таблетки 3 раза в день, курс лечения – до 3-6 мес.

Минеральные воды при хроническом энтерите следует принимать с осторожностью (при отсутствии поносов), в теплом виде, без газа, не более 1/4- 1/3 стакана на прием. Могут быть рекомендованы только слабоминерализованные воды: славяновская, смирновская, эссентуки-4, ижевская, нарзан. Время их приема зависит от состояния кислотообразующей функции желудка: при пониженной кислотопродукции – за 15-20 мин, при сохраненной – за 40-45, а при повышенной – за 1,5 ч до еды.

Из физиотерапевтических процедур применяют ДМВ-терапию, аппликации парафина, электрофорез новокаина, цинка на область мезогастри

Неспецифический язвенный колит

Актуальность темы

Язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

Обострение (рецидив, атака) ЯК – появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. На практике признаками клинического обострения являются увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссия ЯК – исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки («глубокая ремиссия»)

Ремиссия ЯК, клиническая – отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки.

Ремиссия ЯК, эндоскопическая – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Ремиссия ЯК, гистологическая – отсутствие микроскопических признаков воспаления.

Эпидемиологические данные. Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены. Распространенность ЯК выше в северных широтах и на Западе. Заболеваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако, увеличивается. Европеиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас.

Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60-70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин.

Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

K51.0 - Язвенный (хронический) энтероколит

K51.1 - Язвенный (хронический) илеоколит

K51.2 - Язвенный (хронический) проктит

K51.3 - Язвенный (хронический) ректосигмоидит

K51.4 - Псевдополипоз ободочной кишки

K51.5 - Мукозныйпроктоколит

K51.8 - Другие язвенные колиты

K51.9 - Язвенный колит неуточненный

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному с язвенный Неспецифическим язвенным колитом.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать неспецифический язвенный колит.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза неспецифический язвенный колит.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями с желудочно-кишечным трактом.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, пальпации перкуссии, аускультации брюшной полости.

б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования брюшной полости; виды лабораторных и инструментальных исследований;

в) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования органов брюшной полости и Эндоскопическое обследование.

Блок информации для изучения темы

Этиология и патогенез

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе ЯК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ЯК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК является нарушения распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно Bacteroidetes и Firmicutes. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию C.difficile.

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th2-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа и молекул клеточной адгезии. Результатом этих реакций становится лимфоплазматическая инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки с развитием характерных макроскопических изменений и симптомов ЯК.

При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер.

Классификация

Надлежащая классификация ЯК по протяженности поражения, характеру течения, тяжести атаки и наличию осложнений определяет вид и форму введения лекарственных препаратов (УДД – 1b, УУР – В), а также периодичность скрининга на колоректальный рак (УДД – 2, УУР – В).

Для описания протяженности поражения применяется Монреальская классификация, оценивающая протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки (УДД – 5, УУР – D).

Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения

Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

По характеру течения выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии).
3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

Тяжесть заболевания в целом определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки) (УДД – 1b, УУР – В), для чего используются простые критерии Truelove-Witts, как правило, применяемые в повседневной клинической практике, и индекс активности ЯК (индекс Мейо; DAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК.

Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с кровью	<4	≥4, если:	≥6, если:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура		≤37,5°C	>37,5°C или
Гемоглобин		≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч

Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть
---	-----	------	------

В клинической практике нередко встречается так называемая «сверхтяжелая или крайне тяжелая атака» ЯК, характеризующаяся диареей более 10-15 раз в сутки, нарастающим падением гемоглобина, лихорадкой выше 38°C, тяжелой гипопроотеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем СРБ. Подходы к лечению такого колита отличаются от обычных. В англоязычной литературе такое состояние называется «острый тяжелый ЯК» (acutesevereUC).

Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2/день больше обычной	На 3–4/день больше обычной	на 5/день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная активность (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная активность (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние
Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.				

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder приведена в Таблице.и применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder)

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Легкая гиперемия, смазанный рисунок. Легкая контактная ранимость.	Выраженная гиперемия, отсутствие рисунка, контактная эрозии).	Спонтанная ранимость, изъязвления.

Классификация ЯК в зависимости от ответа на гормональную терапию облегчает выбор рациональной лечебной тактики, поскольку целью консервативного лечения является достижение стойкой ремиссии с прекращением терапии ГКС. Для этих целей выделяются:

1. Гормональная резистентность:

1.1. В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей, несмотря на применение системных ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней; или

1.2. В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, в течение 2 недель.

2. Гормональная зависимость:

2.1. Увеличение активности болезни, возникшее при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения; или

2.2. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

При формулировании диагноза следует отразить характер течения заболевания, протяженность поражения, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных или кишечных осложнений ЯК.

Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. «Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, проктит, среднетяжелая атака».
2. «Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, левостороннее поражение, среднетяжелая атака. Гормональная зависимость. Внекишечные проявления (периферическая артропатия)»
3. «Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая атака. Гормональная резистентность. Токсический мегаколон».

4. Ориентировочная основа действия

(этапы диагностического поиска)

Однозначных диагностических критериев ЯК не существует. Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений (УДД – 5, УУР – D).

Жалобы и анамнез

К основным клиническим симптомам язвенного колита относятся диарея и/или ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночная дефекация.

При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов, таких как снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка. Основные симптомы перечислены в таблице.

Основные симптомы язвенного колита

Возможные симптомы болезни в анамнезе	Типичные клинические симптомы в момент осмотра	
Эпизоды диареи Примесь крови в кале	Диарея Кровь в кале	Тенезмы (чаще при проктитах и проктосигмоидитах)

Тенезмы Внекишечные симптомы (поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, глаз и др.)	Ночная дефекация (чаще при выраженной активности процесса)	Потеря массы тела Лихорадка Анемия Внекишечные симптомы
---	--	--

Для ЯК, в отличие от болезни Крона (БК), боль в животе менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще перед стулом; при проктитах и проктосигмоидитах диарея отсутствует, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом.

У значительной доли больных могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания (Табл.).

Внекишечные (системные) проявления язвенного колита

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями:
Артропатии (артралгии, артриты) Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) Поражение слизистых (афтозный стоматит) Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)	Анкилозирующий спондилит (сакроилеит) Первичный склерозирующий холангит Остеопороз, остеомалация Псориаз	Холелитиаз Стеатоз печени, стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии Амилоидоз

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют «сопутствующими аутоиммунными заболеваниями»), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни.

Кишечные осложнения ЯК включают кишечное кровотечение, токсическую дилатацию и перфорацию толстой кишки, а также колоректальный рак. Поскольку эти осложнения в большей степени требуют хирургического лечения, подробно они рассматриваются в Разделах Лечение 2.1 «Кишечные осложнения ЯК» и 2.3 «Колоректальный рак и рекомендации по скринингу»

При сборе анамнеза следует провести подробный опрос пациента, включающий, в частности, сбор информации о поездках в южные страны, непереносимости каких-либо продуктов, принимаемых лекарствах (в частности, антибиотиках и нестероидных противовоспалительных средствах (НПВС)), курении и о наличии воспалительных и злокачественных заболеваний кишечника у родственников (УДД – 5, УУР – D).

Физикальное обследование

Физикальное обследование в обязательном порядке должно включать осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопию (УДД – 5, УУ – D).

При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления ЯК, включая лихорадку, периферические отеки, дефицит питания, наличие признаков перфорации или токсической дилатации толстой кишки, а также внекишечных проявлений.

Лабораторная диагностика

Необходимым минимумом лабораторной диагностики является исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты (УДД – 2b, УУР – В). При остром течении ЯК (первой атаке заболевания) необходимо выполнить бактериологическое и микроскопическое исследование кала для исключения острой кишечной инфекции. Как при дебюте заболевания, так и при обострениях, рекомендуется исследование токсинов А и В *C.difficile* (особенно, при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре). Данное исследование также рекомендуется выполнять при тяжелом развитии резистентности к проводимой терапии. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала. При первичной дифференциальной диагностике язвенного колита с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неинвазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения возможно исследование уровня фекального кальпротектина (УДД – 2b, УУР – В);

Лабораторные проявления ЯК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне стероидной терапии), тромбоцитоз. Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопроteinемию (в частности, гипоальбуминемию), а также повышение щелочной фосфатазы, что является возможным проявлением ассоциированного сЯК первичного склерозирующего холангита.

Инструментальная диагностика

Диагностика ЯК преимущественно основана на инструментальных методах исследования.

Для подтверждения диагноза необходимы следующие мероприятия:

- Осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопия (УДД – 5, УУР – D);
- Обзорная рентгенография брюшной полости (при тяжелой атаке) (УДД – 5, УУР – D) для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки;
- Колоноскопия с илеоскопией: Это обязательная процедура для установления диагноза ЯК, а также для решения вопроса о колэктомии;
- Биопсия слизистой оболочки толстой кишки (УДД – 1b, УУР – В):
 - при первичной постановке диагноза;
 - при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза;
 - при длительном анамнезе ЯК (более 7-10 лет) – хромоэндоскопия с прицельной биопсией или ступенчатая биопсия (из каждого отдела толстой кишки) для исключения дисплазии эпителия (УДД – 3a, УУР – В); см. раздел Лечение 2.3 «Колоректальный рак и рекомендации по скринингу»;
 - рекомендуемым стандартом биопсии при постановке диагноза является взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и не менее чем из 4 других участков толстой кишки, а также слизистой оболочки подвздошной кишки (УДД – 1b, УУР – В);

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (УДД – 3, УУР – С);

При необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной илеоколоноскопии рекомендуются рентгенологические исследования:

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием кишечника;
- Компьютерная томография (КТ) с контрастированием кишечника;

При невозможности выполнения указанных исследований допустимо проведение ирригоскопии с двойным контрастированием (для оценки протяженности поражения в толстой кишке, уточнения наличия образований, стриктур и др.).

Дополнительные исследования при показаниях:

- трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки;
- трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала;
- фиброгастродуоденоскопия;
- видеокапсульная эндоскопия;
- одно- или двухбаллонная энтероскопия.

Эндоскопическое исследование толстой кишки является основным методом диагностики ЯК, однако, специфичные эндоскопические признаки отсутствуют. Наиболее характерными являются непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений (УДД – 2b, УУР – В). Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака (УДД – 5, УУР – D).

К микроскопическими признакам ЯК относятся деформация крипт (разветвленность, разнонаправленность, появление крипт разного диаметра, уменьшение плотности крипт, «укорочение крипт», крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки), «неровная» поверхность слизистой в биоптате слизистой оболочки, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмодитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений. Степень воспалительной инфильтрации обычно уменьшается по мере удаления от прямой кишки.

Иная диагностика

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются преимущественно с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний. Это инфекционные, сосудистые, медикаментозные, токсические и радиационные поражения, а также дивертикулит и др. На следующем этапе дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и БК, относящихся к группе ВЗК. Таким образом, дифференциальный диагноз ЯК проводится с болезнью Крона толстой кишки, острыми кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз), паразитозами, антибиотико-ассоциированными поражениями кишечника (псевдомембранозный колит, вызываемый *C.difficile*), туберкулезом кишечника, системными васкулитами, раком толстой кишки, дивертикулитом, микроскопическими колитами (коллагеновым и лимфоцитарным), радиационным проктитом.

С целью дифференциальной диагностики и подбора терапии при внекишечных проявлениях ЯК и сопутствующих состояниях может потребоваться консультация:

- Психотерапевта, психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и т.п.);

- Эндокринолога (стероидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность у больных на длительной гормональной терапии);
- Дерматолога (дифференциальный диагноз узловой эритемы, пиодермии и т.п.);
- Ревматолога (артропатии, сакроилеит и т.п.);
- Акушера-гинеколога (беременность).

ЛЕЧЕНИЕ

1. Консервативное лечение

1.1 Принципы терапии

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК.

Целью терапии является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема ГКС в течение 12 недель после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии.

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии.

Ниже представлены рекомендации по выбору препаратов для индукции и поддержания ремиссии в зависимости от протяженности поражения и тяжести атаки.

1.2 Проктит. Легкая и среднетяжелая атака.

Терапия включает назначение суппозиторий с месалазином (1-2 г/сут.) или ректальной пены месалазина (1-2 г/сутки) [24]. Оценка терапевтического ответа производится через 2 недели (УДД – 1b, УУР – А). При положительном ответе лечение в указанных дозах пролонгируется до 6-8 недель.

При неэффективности лечения следует рекомендовать ректальные формы ГКС с оценкой ответа через 2 недели (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, суппозитории с преднизолоном 10 мг x 1-2 раза в сутки) (УДД – 5, УУР – D).

При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия – ректальное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1-2 г x 3 раза в неделю в виде монотерапии (регулярное применение, терапия по требованию или терапия «выходного дня») не менее 2 лет (УДД – 1b, УУР – А).

При неэффективности местного лечения следует подключить пероральные формы месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 2,4 – 4,8 г/сут. (УДД – 1b, УУР – B). При отсутствии эффекта показано назначение системных ГКС в дозе эквивалентной 30-40 мг преднизолон в сутки. Возможно также назначение топических стероидов (будесонид ММХ в дозе 9 мг в сутки). Целесообразна комбинация стероидов с азатиоприном (АЗА), особенно в случае рецидива, требующего повторного назначения ГКС. АЗА назначается по 2 мг/кг, а 6-меркаптопурин (6-МП) по 1,5 мг/кг (УДД – 4, УУР – C). Местная терапия (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, свечи с преднизолоном 10 мг x 1-2 раза в сутки) может быть продолжена.

При достижении ремиссии, индуцированной ГКС, поддерживающая терапия проводится АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) не менее 2 лет.

Тяжёлое течение (развивается крайне редко)

При тяжелом язвенном проктите назначают системные ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона в сутки (возможно назначение топических стероидов – будесонид ММХ в дозе 9 мг в сутки), в комбинации с местной терапией месалазином (суппозитории, ректальная пена) или ГКС (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, свечи с преднизолоном 10 мг x 1-2 раза в сутки) (УДД – 5, УУР – D).

В случае первой атаки поддерживающая терапия при достижении ремиссии проводится местными формами препаратов месалазина (суппозитории, ректальная пена) 1-2 г x 3 раза в неделю в виде монотерапии (регулярное применение, терапия по требованию или терапия «выходного дня») или в комбинации с пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2-2 г – не менее 2 лет (УДД – 1b, УУР – A). При рецидиве, требующем повторного назначения ГКС (системных или топических), одновременно назначают АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) и дальнейшая поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами (АЗА или 6-МП) не менее 2 лет (УДД – 5, УУР – D).

1.3 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Легкая атака.

Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,4-3 г/сут. (или сульфасалазин 4 г/сут.) в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности) (УДД – 1a, УУР – A). Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При положительном ответе терапия продолжается до 6-8 недель.

При отсутствии эффекта от комбинированной терапии препаратами 5-АСК целесообразно назначение ректальных форм ГКС (УДД – 1a, УУР – A): ректальной пены будесонид 2 мг в сутки или суспензии гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125-250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения.

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 1,2-2,4 г/сут. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г x 2 раза в неделю («терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии (УДД – 1b, УУР – A). Допустимо назначение сульфасалазина (2 г) вместо месалазина (УДД – 1b, УУР – A).

Отсутствие ответа на терапию пероральными препаратами 5-АСК в сочетании с любым местным вариантом лечения, как правило, является показанием к назначению топических ГКС (будесонид ММХ) или системных ГКС (см. раздел Лечение 1.4).

1.4 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Среднетяжелая атака.

При первой атаке или рецидиве необходимо назначение перорального месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 3-4,8 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности) (УДД – 1a, УУР – A). Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При положительном ответе терапия продолжается до 6-8 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия препаратами месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 1,2-2,4 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г x 2 раза в неделю (терапия «выходного дня») (УДД – 1b, УУР – A. Допустимо назначение сульфасалазина 2 г/сут вместо месалазина (УДД – 1b, УУР – A).

При отсутствии эффекта от 5-АСК показано пероральное назначение топических (только при среднетяжёлой форме) или системных ГКС. Системные ГКС назначают в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, топические (будесонид ММХ) в дозе 9 мг/сут в течение 8 недель. Показана комбинация с АЗА 2-2,5 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг (УДД – 1b, УУР – C). Снижение дозы системных ГКС производится до полной отмены согласно схеме (табл.) представленной в таблице. После 8-недельного приема будесонида ММХ, снижение дозы

проводится через день в течение 1-2 недель до полной отмены. При достижении ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится АЗА 2 мг/кг/сут. или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет (УДД – 1а, УУР – А).

При отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 недель показано проведение биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб или ведолизумаб), начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению. Для повышения эффективности лечения инфликсимаб рекомендуется комбинировать с иммуносупрессорами (АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг (УДД – 1а, УУР – А). Для адалимумаба и голимумаба такая комбинация может не проводиться. При эффективности индукционного курса биологических препаратов поддерживающая терапия проводится ими же в соответствии с инструкцией по применению в течение, как минимум, 2 лет (для инфликсимаба в комбинации с АЗА/6-МП). Длительность биологической терапии определяется лечащим врачом. В большинстве стран лечение проводят в течение многих лет. Ранняя отмена препаратов, как правило, приводит к рецидиву ЯК в короткие сроки. При невозможности пролонгированного использования биологических препаратов, поддерживающая терапия проводится только тиопуринами. В случае непереносимости тиопуринов может применяться монотерапия биологическими препаратами (УДД – 5, УУР – D).

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО препаратов, схожие с оригинальными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами в настоящее время не доказана. С учетом отсутствия клинических испытаний у пациентов с ВЗК, доказавших безопасность и эффективность чередования или полного переключения с оригинального препарата на биоаналоги и наоборот, подобный терапевтический подход не рекомендован.

Схема снижения дозы ГКС при среднетяжелой атаке ЯК

Неделя	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	60	48
2	60	48
3	50	40
4	45	36
5	40	32
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8

12	5	8
----	---	---

При снижении дозы ГКС, эквивалентной 30-40 мг преднизолону дополнительно следует подключить месалазин (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 4-4,8 г. Дальнейшее снижение ГКС следует проводить на фоне месалазина с последующим переходом на поддерживающую терапию месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 1,2 – 2 г в сутки. Допустимо назначение сульфасалазина 2 г вместо месалазина (Уровень достоверности доказательств 1b, уровень убедительности рекомендаций А).

Рецидив среднетяжелого или тяжелого ЯК, возникший на фоне поддерживающей терапии месалазином, требует сразу назначения ГКС в сочетании с АЗА/6-МП. Дальнейшая тактика аналогична лечению при первой атаке. При рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии тиопуринами, допустимо повторное назначение ГКС, однако, во избежание формирования стероидозависимости более целесообразно назначение биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб).

1.5 Левосторонний и тотальный язвенный колит. Тяжелая атака.

Тяжелая атака язвенного колита требует внутривенной терапии ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 75 мг в/в в течение 7 дней. Возможно также в/в введение гидрокортизона (сукцината или гемисукцината) в дозе 300 мг в сутки. Эквивалентность доз и длительности действия ГКС приведена в таблице.

- Дополнительно можно назначить местную терапию клизмами с месалазином 2-4 г в сутки или суспензией гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125-250 мг х 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения;
- Инфузионная терапия: регидратация, коррекция белково-электролитных нарушений (гипокалиемия и гипомagneмиемия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки);
- Коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромаасса) при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа парентерально (железа(III) гидрооксид сахарозный комплекс, железа(III)гидрооксид декстрана, железо карбоксимальтозат)
- Подключение дополнительного энтерального(зондового) питания у истощенных пациентов. Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно;
- При наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию – назначение антибиотиков (УДД – 5, УУР – D):
 - 1 линия - метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней;
 - 2 линия - цефалоспорины в/в 7-10 дней.
 - 3 линия- возможно назначение рифаксимины в дозе 800-1200 мг в сутки при стабилизации состояния пациента 5-7 дней.

Сравнительная характеристика ГКС

Препарат	Длительность действия ($t_{1/2}$)	Эквивалентная доза (мг)
Кортизол (гидрокортизон)	8-12 ч	20
Преднизон	12-36 ч	5
Преднизолон	12-36 ч	5

Метилпреднизолон	12-36 ч	4
------------------	---------	---

При клиническом ответе через 7 дней показан перевод пациента на пероральный прием ГКС: преднизолон 75 мг или метилпреднизолон 60 мг с последующим снижением до полной отмены по 5-10 мг преднизолона или 4-8 мг метилпреднизолона в неделю согласно нижеприведенной схеме в таблице 7 (УДД – 2b, УУР – В). Следует помнить, что суммарная продолжительность курса ГКС не должна превышать 12 недель. Равные дозы пероральных и внутривенных ГКС практически эквивалентны, поэтому исходный путь введения препарата не требует коррекции схемы снижения дозы стероидов. Выбор внутривенного пути введения ГКС при острой тяжелой атаке обусловлен возможным влиянием обезвоживания, гипопроteinемии и ускоренного пассажа по ЖКТ на абсорбцию и дальнейшую фармакокинетику пероральных ГКС. На настоящий момент данных о влиянии массы тела пациента на фармакокинетику и фармакодинамику ГКС не получено, поэтому выбор дозы ГКС должен определяться активностью заболевания, но не массой тела пациента. Систематический обзор и мета-анализ исследований с применением ГКС при тяжелой атаке язвенного колита не выявил доказательств, что ГКС целесообразно вводить в дозах более 60 мг в пересчете на метилпреднизолон (т.е. 75 мг преднизолона).

Схема снижения дозы ГКС при тяжелой атаке ЯК

Неделя	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	75 (в/в введение)	60 (в/в введение)
2	75 (приём per os)	60 (приём per os)
3	65	52
4	55	44
5	45	36
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

Лечебная тактика при отсутствии эффекта от терапии ГКС при тяжелой атаке описана в п. Лечение 1.6.

1.6 Сверхтяжелый язвенный колит любой протяженности.

В такой форме может протекать как первая атака ЯК, так любое из последующих обострений (характеристику см. в разделе «классификация ЯК»). Больной должен быть госпитализирован в многопрофильный (специализированный) стационар с последующим обязательным наблюдением специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом (хирургом) (УДД – 5, УУР – D).

При сверхтяжелом ЯК, возникающем как первая атака или как рецидив заболевания на фоне поддерживающей терапии, необходимо проведение следующих диагностических и лечебных мероприятий:

- Обзорная рентгенография брюшной полости для исключения токсической дилатации или перфорации толстой кишки.
- Эндоскопическое исследование толстой кишки с целью оценки возможного консервативного лечения при поступлении больного следует выполнять без подготовки, поскольку она повышает риск развития токсической дилатации;

Сверхтяжелая атака ЯК требует назначения в/в ГКС в дозе, эквивалентной 125 мг преднизолона. Эффект оценивается не позднее 7 суток после начала терапии. Переход св/в на пероральный прием ГКС осуществляется так же, как при тяжелой атаке, кроме первых двух суток, в которые преднизолон вводится последовательно в дозе 100 мг и 75 мг с последующим переходом на таблетированный препарат. Можно добавить местное введение гормональных препаратов (гидрокортизона-ацетата с лидокаином, преднизолон в микроклизмах).

При наличии гормональной резистентности продолжение гормональной монотерапии или увеличение дозы ГКС не показано. Если нет непосредственной угрозы жизни больного или развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, назначают терапию «второй линии» (в англоязычной литературе «терапию спасения»), которая включает следующие варианты лечения:

- инфликсимаб 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе) (УДД – 1a, УУР – A) или
- циклоспорин А (лучше в/в) 2-4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови (УДД – 1a, УУР – A).

Другие анти-ФНО-препараты и ведолизумаб в качестве «терапии спасения» не используются.

При отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневной терапии циклоспорином А необходимо рассмотреть варианты хирургического лечения.

При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится каждые 8 недель в течение не менее чем 2 года (УДД – 1a, УУР – A) в комбинации с АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) или без него (УДД – 2a, УУР – B). При невозможности длительного назначения инфликсимаба поддерживающую терапию следует проводить АЗА в дозе 2 мг/кг не менее 2 лет. Системные ГКС отменяются по схеме снижения (см. п. Лечение 1.4).

При положительном ответе на в/в циклоспорин А через 7 дней следует перейти на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг веса с дополнительным назначением АЗА 2 мг/кг (на фоне терапевтической дозы стероидов) с постепенной отменой стероидов в течение 12 недель до момента достижения терапевтической концентрации и начала действия АЗА. При достижении ремиссии можно отменять пероральный циклоспорин, оставив больного на поддерживающей терапии АЗА не менее 2 лет (УДД – 2b, УУР – B).

1.7 Прогнозирование эффективности консервативной терапии при сверхтяжелой атаке ЯК

Совместное наблюдение пациента опытным гастроэнтерологом и опытным колопроктологом остаются ключевым условием безопасного ведения тяжелой атаки ЯК. Хотя медикаментозная терапия во многих случаях оказывается эффективной, имеются данные, указывающие, что задержка в проведении необходимого оперативного лечения пагубно сказывается на исходе лечения больного, в частности, увеличивая риск операционных осложнений. Большинство исследований предикторов колэктомии проведены до широкого применения биологической терапии и циклоспорина и позволяют прогнозировать неэффективность ГКС, а не инфликсимаба и иммуносупрессоров:

- Частота стула >12 раз/сутки на 2 сутки в/в гормональной терапии повышает риск колэктомии до 55%;
- Если на 3 день гормональной терапии частота стула превышает 8 раз/сутки или составляет от 3 до 8 раз/сутки и при этом уровень С-РБ превышает 45 мг/л, вероятность колэктомии составляет 85% (т.н. «Оксфордский индекс»);
- На 3 день также можно определить «Шведский индекс» по формуле: частота стула $\times 0,14 \times$ уровень С-РБ. Его значение 8 и более повышает вероятность колэктомии до 75% [60];
- Риск колэктомии также повышается в 5-9 раз при наличии гипоальбуминемии и лихорадки при поступлении, а также при отсутствии более чем 40% уменьшения частоты стула за 5 дней в/в гормональной терапии;
- Наличие глубоких изъязвлений толстой кишки (на фоне которых остаточная слизистая оболочка определяется только в виде «островков») повышает риск колэктомии до 86-93%.

Эффективность инфликсимаба при гормональной резистентности по разным данным колеблется от 25% до 80%, что может объясняться различиями в эффективности препарата у отдельных пациентов. Исследования, посвященные прогнозированию эффективности биологической терапии, остаются ограниченными, однако, установлено:

- Эффективность инфликсимаба при гормонорезистентной тяжелой атаке ЯК уменьшается с возрастом, при наличии тотального поражения толстой кишки, а также при выраженной гипоальбуминемии, уровне гемоглобина менее 95 г/л и уровне С-реактивный белок более 10 мг/л на момент первого введения инфликсимаба.
- Эффективность инфликсимаба существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникли уже при первой атаке ЯК.
- Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки («островков слизистой оболочки») толстой кишки при колоноскопии до начала терапии инфликсимабом с 80% точностью прогнозирует ее дальнейшую неэффективность, повышая риск колэктомии в 2,38-5,13 раз.

У пациентов с высоким риском колэктомии следует принимать индивидуальное решение о проведении терапии «второй линии» при помощи циклоспорина или инфликсимаба или о хирургическом лечении непосредственно после неэффективного курса в/в ГКС.

2. Хирургическое лечение

2.1 Показания к хирургическому лечению ЯК: Неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии

Показаниями к хирургическому лечению ЯК служат неэффективность консервативной терапии (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии) или невозможность ее продолжения (гормональная зависимость), кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения.

О неэффективности консервативной терапии свидетельствуют (см. раздел Классификация):

- гормональная резистентность;
- гормональная зависимость.

Гормональную зависимость удастся эффективно преодолеть при помощи биологических препаратов и/или иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин) в 40-55% случаев, а при гормональной резистентности назначение циклоспорина А или биологической терапии позволяет индуцировать ремиссию в 43-80% случаев. Однако, у части больных с высоким риском осложнений и неэффективности консервативной терапии при развитии гормональной резистентности или зависимости возможно проведение хирургического лечения без попытки применения биологических препаратов или иммуносупрессоров. Подробно этот вопрос описан в Разделе «Лечение 1.7. Прогнозирование эффективности консервативной терапии при тяжелой атаке ЯК».

2.2 Показания к хирургическому лечению ЯК: Кишечные осложнения ЯК

К кишечным осложнениям ЯК, требующим хирургического лечения, относятся:

- Кишечное кровотечение, наличие которого констатируют при потере более 100 мл крови/сутки по данным объективных лабораторных методов (сцинтиграфия, определение гемоглобина в каловых массах гемоглобинцианидным методом) или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл/сутки. Косвенно о кишечном кровотечении свидетельствует прогрессирующее снижение уровня гемоглобина на фоне адекватной терапии, однако, четкие пороговые значения для снижения его уровня, свидетельствующие о кишечном кровотечении, не определены. При развитии данного осложнения показана экстренная операция.

- Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон), представляющая собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипوماгнемия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. Косвенно о развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение АД).

- При развитии токсической дилатации на фоне адекватной интенсивной терапии показана экстренная операция;

- Если токсическая дилатация обнаруживается у пациента, ранее не получавшего полноценной лекарственной (в первую очередь гормональной) терапии, возможно консервативное лечение: в/в ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона в сутки, инфузионная терапия (коррекция электролитных нарушений), метронидазол 1,5 г/сутки в/в. При отсутствии положительной динамики (нормализации диаметра кишки) в течение суток показана колэктомия.

- Перфорация толстой кишки, являющаяся наиболее опасным осложнением ЯК с почти 50% смертностью. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной R-графии) показана экстренная колэктомия.

2.3 Показания к хирургическому лечению ЯК: Колоректальный рак. Рекомендации по скринингу.

У больных с длительным анамнезом ЯК существенно повышен риск колоректального рака, что обуславливает необходимость регулярного обследования для выявления дисплазии эпителия толстой кишки. На вероятность развития рака влияют следующие факторы:

- длительность анамнеза ЯК: риск колоректального рака составляет 2% 10-летем, 8% - при 20-летнем и 18% - при 30-летнем анамнезе;

- начало заболевания в детском и подростковом возрасте, хотя этот фактор может лишь отражать длительность анамнеза и не являться независимым предикторов колоректального рака;

- протяженность поражения: риск наиболее повышен у пациентов с тотальным ЯК, в то время как у пациентов с проктитом риск не отличается от среднего в популяции;
- наличие первичного склерозирующего холангита;
- семейный анамнез колоректального рака;
- тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение ЯК. Последствием высокой активности ЯК может являться воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака.

В целом, скрининг колоректального рака у больных ЯК следует начинать после 6-8 лет от дебюта заболевания. У пациентов, страдающих ПСХ, регулярное контрольное обследование следует начать раньше в связи с высоким риском рака. Пациенты с поражением, ограниченным прямой кишкой, могут наблюдаться с той же периодичностью, что и здоровые люди при условии, что прошедшее или активное воспаление проксимальнее прямой кишки исключено при эндоскопическом исследовании и биопсии остальных отделов кишки. Частота рутинных эндоскопических исследований диктуется степенью риска, оцениваемой при колоноскопии через 6-8 лет после начала ЯК (Таблица).

Определение риска колоректального рака у больных ЯК (по данным колоноскопии через 6-8 лет от дебюта заболевания)

Тотальный ЯК	Низкий риск – 0-2 фактора риска Высокий риск – 3-4 фактора риска
Сохраняющееся воспаление (по данным эндоскопического / гистологического исследования)	
Семейный анамнез колоректального рака	
Воспалительный полипоз	
При высоком риске скрининговая колоноскопия проводится каждые 1-2 года, а при низком риске – каждые 3-4 года	

Контрольная колоноскопия должна проводиться в условиях хорошей подготовки кишки и, желательно, в период ремиссии, поскольку активное воспаление затрудняет выявление дисплазии.

Для скрининга неопластических изменений слизистой оболочки используются два подхода:

1. Хромозендоскопия с прицельной биопсией участков, подозрительных на неоплазию.
2. Биопсия слизистой оболочки по 4 фрагмента из каждые 10 см ободочной и прямой кишки (при эндоскопии в белом свете). Такой подход не исключает обязательной биопсии всех подозрительных образований.

Результаты скрининговой биопсии влияют на тактику дальнейшего лечения и наблюдения:

- Дисплазия высокой степени, обнаруживаемая в неизменной слизистой оболочке (т.е. не в приподнятых образованиях), является абсолютным показанием к колэктомии. Наличие дисплазии должно быть подтверждено вторым независимым патоморфологом.
- При дисплазии легкой степени в неизменной слизистой оболочке (не в приподнятых образованиях) решение принимается индивидуально: следует обсудить возможность колэктомии, но приемлемым может быть продолжение регулярного эндоскопического скрининга с сокращением интервала между исследованиями до 1 года.
- Если проксимальнее зоны поражения (которая определяется при эндоскопическом/гистологическом исследовании) обнаруживается аденоматозный полип, то может быть выполнена стандартная полипэктомия с последующим рутинным наблюдением.

- Наличие полипа с дисплазией в участке толстой кишки, пораженной ЯК, не является показанием к колэктомии при условии, что его гистологическое строение соответствует аденоме и признаки дисплазии отсутствуют в окружающей неизменной слизистой оболочке или где-либо в кишке, а также в краях удаленного полипа.

2.4 Виды хирургических вмешательств.

У большинства больных ЯК современная консервативная терапия позволяет контролировать течение воспалительного процесса, однако у 10-30% больных в связи с неэффективностью медикаментозного лечения приходится прибегать к хирургическому вмешательству, направленному на удаление толстой кишки. До начала 1980-х годов стандартом хирургического лечения являлась колпроктэктомия с илеостомией, несмотря на эпизодическое использование илеоректального анастомоза. За последние 20 лет новым золотым стандартом стала восстановительно-пластическая операция – колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА). При успешном выполнении данная операция обеспечивает возможность контролируемой дефекации через задний проход с удовлетворительным качеством жизни: средняя частота дефекации после формирования ИАРА составляет от 4 до 8 раз в сутки, а суточный объем полуоформленного/жидкого стула составляет около 700 мл в сутки (в сравнении с 200 мл/сутки у здорового человека). Методы хирургического лечения ЯК

С формированием постоянной илеостомы	С восстановлением дефекации через задний проход		
1. Колпроктэктомия с формированием постоянной илеостомы по Бруку	С формированием ИАРА, в 2 этапа:	С формированием ИАРА, в 3 этапа:	*Субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеоректального анастомоза (в исключительных случаях)
	1. Колпроктэктомия, формирование ИАРА, петлевая илеостомия по Торболлу 1. Закрытие илеостомы	1. Субтотальная резекция ободочной кишки (субтотальная колэктомия), илеостомия по Торболлу; 1. Проктэктомия, формирование ИАРА 2. Закрытие илеостомы	

2.5 Выбор вида хирургического лечения

Проведение восстановительно-пластической операции с формированием ИАРА, несмотря на очевидную привлекательность для пациента, возможно не во всех случаях, поскольку ряд факторов ухудшают функциональный исход операции и увеличивают риск осложнений, приводя к необходимости удаления резервуара у 3,5-10% больных.

Факторы, влияющие на возможность формирования ИАРА.

Несмотря на более высокую частоту сопутствующих заболеваний после 65 лет, само хирургическое вмешательство с формированием ИАРА у лиц старшего возраста безопасно и эффективно. Однако функция анального держания, играющая ключевую роль для нормального функционирования ИАРА, очевидно, ухудшается в старшем возрасте [92].

Кроме того, у пожилых пациентов чаще развиваются осложнения, в частности резервуарит и стриктуры анастомоза. В то же время, какой-либо определенный возрастной порог для отказа от формирования ИАРА не определен.

Формирование ИАРА на 30-70% повышает риск бесплодия у женщин детородного возраста сЯК (УДД – 3b, УУР – B), вероятно, за счет спаечного процесса с вовлечением маточных труб. Планируемая беременность и молодой возраст женщины не являются противопоказаниями к формированию ИАРА, однако, пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске бесплодия. В отдельных случаях возможно рассмотреть вопрос о формировании илеоректального анастомоза в качестве промежуточного этапа хирургического лечения (см.ниже).

У приблизительно 10% пациентов с колитом даже при изучении операционного материала, полученного при колэктомии, не удастся провести дифференциальный диагноз между болезнью Крона (БК) и ЯК, в связи с чем им выставляется диагноз недифференцированного неспецифического колита (ННК). Решение о формировании ИАРА в таких случаях принимается индивидуально, при этом пациент должен быть предупрежден о рисках неэффективности восстановительно-пластической операции и иных осложнениях, связанных с БК.

Очевидными противопоказаниями к формированию ИАРА служат рак толстой кишки и выраженная недостаточность анального сфинктера.

Двух- и трехэтапное хирургическое лечение с формированием ИАРА

Трехэтапное лечение (с колэктомией на первом этапе) рекомендовано в случаях тяжелой атаки у пациентов, не ответивших на консервативное лечение (УДД – 4, УУР – C), или если пациент принимает 20 мг преднизолона в течение более чем 6 недель (УДД – 4, УУР – C). Субтотальная колэктомия с илеостомией купирует интоксикацию, обусловленную колитом, что позволяет улучшить общее состояние больного, восстановить метаболизм, а изучение операционного препарата также позволяет уточнить диагноз и исключить болезнь Крона. Субтотальная колэктомия является относительно безопасным вмешательством даже у пациентов в критическом состоянии, при этом, при достаточной квалификации хирурга безопасным является и проведение минимально инвазивных или лапароскопических операций.

Илеоректальный анастомоз.

Формирование илеоректального анастомоза не приводит к исцелению пациента и не исключает возможность рецидива воспаления в прямой кишке и развития рака. Данная операция при ЯК может выполняться только в исключительных случаях у женщин, планирующих беременность. Обязательным условием является согласие пациентки на регулярное обследование прямой кишки с биопсией слизистой оболочки (см. Раздел Лечение 2.3 «Скрининг колоректального рака»).

2.6 Особенности хирургического вмешательства при формировании илеоанального резервуарного анастомоза

Реконструктивно-пластические операции с формированием ИАРА при ЯК должны выполняться в специализированных стационарах, поскольку частота осложнений и функциональный исход таких операций существенно зависит от квалификации хирурга (в частности, от числа проведенных аналогичных вмешательств (УДД – 4, УУР – C).

Длина сохраняемой прямой и/или сигмовидной кишки.

Если после колэктомии по срочным показаниям при язвенном колите планируется формирование ИАРА, следует сохранить всю прямую кишку и нижнебрыжеечные сосуды (УДД – 4, УУР – C). Прямую кишку целесообразно пересечь на уровне мыса (т.е. на уровне «ректосигмоидного перехода») или дополнительно сохранить дистальный отдел сигмовидной кишки (решение принимается оперирующим хирургом). При сохранении

дистального отдела сигмовидной кишки она выводится на переднюю брюшную стенку в виде сигмостомы. Последний вариант является наиболее безопасным, поскольку при этом в брюшной полости не остается культи кишки. При пересечении прямой кишки на уровне мыса в течение нескольких дней рекомендуется дренирование культи через задний проход для профилактики несостоятельности швов в связи с накоплением в культе слизи.

В случае сохранения отключённой прямой или прямой и сигмовидной кишки, возможно развитие вторичных воспалительных изменений слизистой оболочки по типу колита отключенной кишки. Контролируемые испытания лекарственных средств у больных после колэктомии не проводились, эмпирическое лечение заключается в применении местного месалазина, преднизолона, промывании отключенной прямой кишки растворами антисептиков.

Наложение анастомоза при формировании ИАРА

Сохранение протяженного участка прямой кишки (более 2 см над зубчатой линией) при использовании сшивающего аппарата для формирования ИАРА может быть причиной хронического воспаления в ней с дисфункцией резервуара, а также способствует сохранению риска дисплазии и (очень редко) рака. Максимальная длина аноректальной слизистой оболочки между зубчатой линией и анастомозом не должна превышать 2 см (УДД – 4, УУР – С). При невозможности сформировать анастомоз при помощи сшивающего аппарата следует выполнить мукозэктомию и наложить ручной анастомоз. Несмотря на то, что при использовании сшивающего аппарата сохраняется небольшой фрагмент слизистой оболочки, риск рака невысок и соответствует таковому при формировании ручного анастомоза (УДД – 4, УУР – С). Формирование ИАРА в подавляющем большинстве случаев проводится под прикрытием петлевой илеостомы (УДД – 3b, УУР – С).

Наблюдение пациентов с ИАРА.

Морфологические изменения эпителиальной выстилки резервуара обычно развиваются через 12-18 месяцев после закрытия илеостомы и характеризуются уплощением и сокращением числа ворсинок, приводящими к их атрофии («толстокишечная метаплазия»), что делает потенциально связано с риском развития злокачественной трансформации слизистой оболочки резервуара. Кроме того, при наложении аппаратного ИАРА сохраняется небольшой участок слизистой оболочки прямой кишки («манжетка»). Риск развития рака резервуара повышен у пациентов, оперированных по поводу рака или дисплазии на фоне ЯК (и при обнаружении дисплазии в операционном материале), и у больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Научное обоснование частоты контрольных обследований больных с ИАРА не выполнялось, однако, у пациентов с наличием вышеуказанных факторов риска целесообразно проведение контрольных эндоскопических исследований (резервуароскопии) с биопсией слизистой оболочки не реже одного раза в 2 года.

2.7 Медикаментозная терапия в период хирургического лечения

Влияние лекарственной терапии на риск хирургических вмешательств.

Прием преднизолона в дозе более 20 мг в течение более чем 6 недель повышает риск хирургических осложнений. Предоперационный прием азатиоприна не ухудшает исход хирургического лечения, в то время как введение инфликсимаба и циклоспорина незадолго до операции может увеличивать частоту послеоперационных осложнений, хотя данные по инфликсимабу остаются противоречивыми.

Гормональная терапия перед операцией и в раннем послеоперационном периоде.

Резкое прекращение терапии ГКС может вызвать синдром отмены (острую недостаточность коры надпочечников, т.н. Аддисонический криз), что обуславливает необходимость временного продолжения гормональной терапии после операции до полной отмены. На время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде до возможности приема пациентом ГКС внутрь рекомендуется внутривенное введение ГКС в дозе,

эквивалентной 75 мг преднизолона (доза, таким образом, может превышать принимавшуюся до хирургического вмешательства).

На настоящий момент отсутствует надежная научная база для обоснования какой-либо схемы прекращения гормональной терапии после колэктомии по поводу ЯК. Доза ГКС для дальнейшего перорального приема в период отмены гормональной терапии определяется длительностью предшествовавшей терапии и величиной использованных доз. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению ЯК и БК (ЕССО) [121], в случае если гормональная терапия перед операцией проводилась не более месяца сразу после операции возможно прекращение приема ГКС.

Если перед операцией пациент более месяца получал ГКС, после хирургического вмешательства целесообразно перейти с вышеописанной высокой парентеральной дозы ГКС на пероральный прием ГКС внутрь в дозе не ниже верхней границы суточной стрессовой продукции кортизола, то есть не ниже 20 мг преднизолона. Дальнейшее снижение дозы и отмена ГКС проводится под наблюдением врача-эндокринолога.

2.8 Резервуарит и другие осложнения хирургического лечения с формированием тонкокишечного резервуара.

Резервуарит представляет собой неспецифическое воспаление тонкокишечного резервуара и наиболее частое осложнение ИАРА. Частота его возникновения колеблется в широком диапазоне от 15 до 50% в течение 10 лет после формирования ИАРА в крупных специализированных центрах. Такие различия могут быть обусловлены существенно большим риском резервуарита при ЯК, превышающим частоту этого осложнения при формировании ИАРА по поводу других заболеваний (в частности, семейного аденоматоза толстой кишки).

Диагностика резервуарита.

Диагноз устанавливается на основании клинических симптомов, а также характерных эндоскопических и гистологических изменений (УДД – 3а, УУР – В). Риск резервуарита по-видимому выше у некурящих и принимающих НПВС лиц, а также у пациентов с протяженным ЯК и внекишечными проявлениями (ПСХ) (УДД – 3б, УУР – D).

К симптомам резервуарита относятся учащение дефекаций, в том числе и жидкими каловыми массами, спастические боли в животе, недержание стула (может быть и самостоятельным симптомом) и тенезмы. В редких случаях возможно появление лихорадки и внекишечных проявлений. Выделение крови не является характерным и, как правило, возникает при воспалении сохраненной слизистой оболочки прямой кишки (УДД – 1с, УУР – В).

У пациентов с симптомами, соответствующими резервуариту, для подтверждения диагноза необходимо провести *резервуароскопию с биопсией слизистой оболочки резервуара*. У больных с илеоанальным резервуаром нередко имеется стриктура резервуаро-анального анастомоза, поэтому для резервуароскопии предпочтительнее использовать фистулоскоп, а не колоноскоп. Всегда следует предпринять попытку провести аппарат в приводящую петлю подвздошной кишки. Следует отметить, что при достижении клинической ремиссии рутинная резервуароскопия не требуется (УДД – 5, УУР – D). Эндоскопические признаки, соответствующие резервуариту, включают диффузную эритему, которая может быть очаговой, в отличие от таковой при ЯК. Характерными эндоскопическими проявлениями также являются отек и зернистость слизистой оболочки, спонтанная и контактная кровоточивость, эрозии и изъязвления. Эрозии и/или язвы по линии скобок не обязательно свидетельствуют о резервуарите. Биоптаты следует брать из слизистой оболочки резервуара и приводящей петли над резервуаром, но не из линии скобок.

Гистологические проявления резервуарита также неспецифичны и включают признаки острого воспаления с полиморфоядерной лейкоцитарной инфильтрацией, крипт-абсцессами и изъязвлениями на фоне хронической воспалительной инфильтрации.

Осложнения резервуарита включают абсцессы, свищи, стеноз резервуаро-анального анастомоза и аденокарциному резервуара. Последнее осложнение встречается исключительно редко и почти всегда – при выявленной дисплазии или раке в операционном препарате, полученном при выполнении колэктомии.

Дифференциальный диагноз при подозрении на резервуарит проводится с синдромом раздраженного резервуара (СРР), ишемическими поражениями, болезнью Крона (БК) и другими редкими причинами дисфункции резервуара, такими как коллагенозный, цитомегаловирусный и *Clostridium difficile*-ассоциированный резервуарит. Следует учитывать возможность развития неспецифического илеита, вызываемого приемом НПВС и синдрома избыточного бактериального роста.

Лечение резервуарита и поддержание ремиссии.

Основными препаратами, применяемыми для лечения резервуарита, остаются антибиотики (АБ), что позволяет классифицировать резервуарит как АБ-чувствительный, АБ-зависимый и АБ-резистентный. Первая линия терапии включает 14-дневный курс перорального метронидазола (15-20 мг/кг/сутки) или ципрофлоксацина (1000 мг/сут). Нежелательные явления значительно чаще отмечается при приеме метронидазола. При отсутствии эффекта или при развитии зависимости от приема указанных препаратов возможно назначение резервных препаратов - рифаксими́на (2000 мг/сут), тинидазола, ректальных глюкокортикостероидов, ректальных препаратов месалазина, азатиоприна. В случаях АБ-резистентного резервуарита возможно назначение перорального будесонида (9 мг) в течение 8 недель.

Обязательным условием эффективной терапии резистентного резервуарита является надежное исключение альтернативных причин дисфункции резервуара.

Воспаление слизистой оболочки сохраненного участка прямой кишки и синдром раздраженного резервуара

Другим потенциальным осложнением ИАРА является воспаление слизистой оболочки прямой кишки, сохраняемой при наложении аппаратного анастомоза. Лечение воспаления «манжетки» проводится свечами месалазина 500 мг 2 раза в сутки и/или ректальными ГКС.

Синдром раздраженного резервуара (СРР) представляет собой функциональное расстройство, симптомы которого совпадают с проявлениями резервуарита. СРР чаще встречается у пациентов, принимавших анксиолитики или антидепрессанты до колэктомии, что косвенно свидетельствует о проявлениях у таких пациентов синдрома раздраженного кишечника до операции. Методы лечения этих двух функциональных расстройств совпадают и включают психотерапевтическую помощь и назначение антидепрессантов, назначение пищевых волокон, противодиарейных препаратов, спазмолитиков, а также неабсорбируемых антибиотиков для коррекции синдрома избыточного бактериального роста.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Специфические меры реабилитации пациентов с ЯК отсутствуют. Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений консервативной терапии колоректального рака.

Поскольку в ряде случаев терапия ЯК сопряжена с применением иммуносупрессоров, основным способом реабилитации пациентов является профилактика оппортунистических инфекций. К факторам риска развития оппортунистических инфекций относят: прием преднизолона 20 мг в сутки и более в течение 2 недель, прием иммуносупрессоров (азатиоприна, 6-меркаптопурина, метотрексата) и биологических препаратов, возраст старше

50 лет, сопутствующие заболевания (хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет). В соответствии с Европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК, такие пациенты подлежат обязательной вакцинопрофилактике.

Необходимым минимумом вакцинопрофилактики является:

- Рекомбинантная вакцина против HBV;
- Поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина;
- Трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа.

Для женщин до 26 лет, при отсутствии вируса на момент скрининга рекомендуется вакцинация от вируса папилломы человека.

При назначении иммуносупрессоров и биологической терапии необходимо следующее:

- Перед началом биологической терапии консультация фтизиатра – скрининг на туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, квантифероновый тест, при невозможности его проведения – проба Манту, Диаскин-тест) [128];
- Биологическая терапия требует строгого соблюдения доз и графика введения (нерегулярное введение повышает риск инфузионных реакций и неэффективности);
- На фоне терапии иммуносупрессорами обязательным является контроль уровня лейкоцитов (общий анализ крови ежемесячно).

Планирование беременности необходимо осуществлять в период ремиссии ВЗК, что позволяет улучшать исходы беременности. Применение беременными большинства препаратов для лечения ВЗК сопряжено с низким риском неблагоприятного воздействия на плод, за исключением метотрексата, талидомида и Асакола. Отмена анти-ФНО или переход на монотерапию возможны лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации ВЗК. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами, не противопоказанными при беременности (см. инструкцию по применению), может быть продолжено, если польза для матери превышает потенциальные риски для плода.

Уменьшение *рисков, связанных с назначением ГКС*, достигается строгим соблюдением принципов гормональной терапии. Глюкокортикостероиды не могут применяться в качестве поддерживающей терапии.

При назначении гормональной терапии необходимо учитывать следующее:

- Постепенное снижение дозы стероидов до полной отмены – строго обязательно;
- Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель;
- Обязательным является сопутствующий прием препаратов кальция, витамина D, ингибиторов протонной помпы;
- В период лечения необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови.

Пациентам, которым в результате хирургического лечения была сформирована кишечная стома может потребоваться консультация и наблюдение специалистом по реабилитации стомированных пациентов.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Язвенный колит характеризуется хроническим рецидивирующим течением. Диспансерное наблюдение при ЯК проводится пожизненно и может быть прервано только при удалении толстой кишки. Целью диспансерного наблюдения является, в первую очередь, профилактика колоректального рака. У большинства пациентов в стадии клинической ремиссии колоноскопия должна выполняться не реже, чем каждые 3 года. У части пациентов периодичность диспансерного наблюдения с проведением колоноскопии может быть иной (см. п. Лечение 2.3).

Особенности наблюдения за пациентами, получающими иммуносупрессоры и/или биологические препараты описаны в разделе Реабилитации. Больному следует разъяснить необходимость постоянного приема лекарственных препаратов, поскольку соблюдение предписаний по терапии существенно (в 2-2,5) раза снижает частоту обострений, а сама терапия является методом химиопрофилактики колоректального рака.

С точки зрения долгосрочного прогноза течения ЯК целесообразно регулярно оценивать наличие эндоскопической ремиссии (заживления слизистой оболочки). Для этих целей рекомендуется каждые 6 месяцев выполнять исследование кала на уровень фекального кальпротектина и/или ректороманоскопию.

Дифференциальный диагноз хронических диффузных заболеваний печени

Актуальность темы

Проблема хронических поражений печени является одной из основных и сложных в гастроэнтерологии. В большинстве случаев хронические диффузные заболевания печени развиваются незаметно и протекают бессимптомно.

Хронические гепатиты включают широкий спектр нозологически самостоятельных диффузных воспалительных заболеваний печени различной этиологии. Основными этиологическими факторами гепатитов признаны инфицирование гепатотропными вирусами, действие ксенобиотиков и, в первую очередь, алкоголя и лекарств. В ряде случаев этиология заболевания остается неизвестной (например, аутоиммунный гепатит) или с использованием современных методов не удастся уточнить причины их развития. Кроме того, некоторые заболевания печени на определенном этапе их развития имеют ряд общих клинических и морфологических признаков, свойственных гепатитам, что требует проведения дифференциальной диагностики между ними. К ним относятся первичный билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит, болезнь Вильсона–Коновалова, гемахроматоз, α_1 -антитрипсиновая недостаточность, ряд наследственных заболеваний, включая тетауридозы (болезни накопления), поражения печени при беременности, системных и инфекционных заболеваниях.

Достоверных данных распространенности хронических гепатитов пока нет. Проблема обусловлена растущей заболеваемостью всех его форм, особенно хронических вирусных гепатитов, среди которых ведущими являются гепатиты В и С. Эти вирусы способствуют формированию тяжелых хронических патологических процессов в печени, часто поздно диагностируемых, резистентных к этиотропной терапии, приводящих к тяжелым функциональным нарушениям. В настоящее время на земном шаре насчитывается более 300 млн человек страдающих хроническими гепатитами.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) преобладает в этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев хронических вирусных гепатитов (ХВГ). В период 1999-2017гг. его доля возросла с 54,8 до 77,97 %. За последнее десятилетие, начиная с 2008 года, заболеваемость ХВГС снизилась на 11,4 % и составила в 2017 году 34,63 на 100 тыс. населения. Число зарегистрированных случаев и заболеваемость ХВГС на территории РФ составило в 2016г. – 52909 и в 2017г. – 50791.

Высокая медицинская и социально-экономическая значимость гепатита В в Российской Федерации в настоящее время определяется ежегодной регистрацией высокого показателя заболеваемости хроническими формами этой инфекции, который в 2012 г. составил 33,7 на 100 тыс. населения. Согласно экспертным оценкам, в стране насчитывается около 3 млн носителей вируса гепатита В (ГВ) и больных хроническим гепатитом В. О широкой распространенности хронических форм ГВ среди населения свидетельствует регистрация большого числа лиц, у которых по результатам скрининговых исследований выявляется HBsAg. По данным официальной статистики, в 2012 г. HBsAg был выявлен у 5952 доноров крови и других биологических субстратов, 16513 беременных женщин и 915 детей, рожденных от инфицированных вирусом гепатита В матерей.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) рассматривается как относительно редкая болезнь: его распространенность в Европе и США составляет 3-17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – 0,1-1,9 случаев на 100 000. Таким образом, в РФ количество этих пациентов, по приблизительным подсчетам, составляет 10-20 тыс. Это сопоставимо с распространенностью других аутоиммунных заболеваний – первичного билиарного цирроза, системной красной волчанки, миастении гравис и др. По данным европейской и североамериканской статистики, больные АИГ составляют до 20% всех больных хроническим гепатитом. «Криптогенный» цирроз, развившийся через несколько лет после дебюта «гепатита неуточненной этиологии», при целенаправленном обследовании во многих случаях демонстрирует определенные признаки АИГ.

Нередко причинами ХГ являются лекарственные и токсические поражения печени, в том числе под воздействием алкоголя (алкогольная болезнь печени возникает при ежедневном употреблении чистого этанола мужчинами более 40 мл, а женщинами — 20 мл на протяжении 6—8 лет). Лекарственные поражения печени вызывают препараты прямого гепатотоксического действия (антиметаболиты, антибиотики, фторотан и др.), а также лекарственные средства, оказывающие токсико-аллергическое действие (противотуберкулезные, противовоспалительные, гормональные препараты, психотропные средства). Длительное воздействие промышленных токсических веществ может также вызвать развитие ХГ: хлорированных углеводородов (хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан); бензола и его производных (нитробензол, тринитротолуол, динитрофенол, анилин); металлы и металлоиды (свинец, ртуть, золото, мышьяк, фосфор).

В оценке хронического гепатита следует учитывать 3 основных критерия: этиологию, патогенез, степень активности процесса, и, по возможности, отражать их в диагнозе

Таб. 1. Основные патогенетические механизмы развития хронических заболеваний печени

Заболевания		Ведущий патогенетический механизм
Вирусные гепатиты	Острый и хронический вирусный гепатит В	Цитолиз гепатоцитов связан с активностью Т-киллеров (при наличии в ГЦ HBcorAg и HBeAg)
	Острый и хронический вирусный гепатит С	Прямой цитотоксический эффект вируса, иммунный цитолиз
	Острый и хронический вирусный гепатит D	Прямой цитотоксический эффект вируса, иммунный цитолиз
Аутоиммунный гепатит	Первичный билиарный цирроз печени	Аутоантителозависимая цитотоксичность-иммунноопосредованные некрозы гепатоцитов при АГ или холангиоцитов при ПБЦ
Лекарственные и алкогольные поражения печени	-Жировая дистрофия печени -Острый гепатит, стеатогепатит	Блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеидов, фосфолипидов и др. (дефицит липотропных факторов) -Усиление перекисного окисления липидов мембран гепатоцитов с накоплением H ₂ O ₂ и свободных ионов кислорода -Блокада ферментов, участвующих в детоксикационной функции печени (цитохром Р 450 и др. микросомальные ферменты)
Болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз		-Усиление перекисного окисления липидов - Активация фиброгенеза
Цирроз печени		-Соответствует этиологическому факторы - Активация фиброгенеза -Аутоантитело-зависимая цитотоксичность -Дефицит ферментов микросомального окисления

В настоящее время в связи с внедрением в клиническую практику ряда современных методов исследований, включая вирусологические и генетические, заметно уменьшилось количество гепатитов и циррозов печени с неизвестной этиологией. Так, разработаны методы серологической диагностики вирусов гепатита А, В, С, Д, Е и др., включая фазу их репликации, идентифицированы гены болезней Вильсона–Коновалова, гемохроматоза, α_1 -антитрипсиновой недостаточности, а также маркеры фиброзирования и онкогенеза, что существенно повысило этиологическую диагностику болезней печени.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному хроническим диффузным заболеванием печени.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать хронические заболевания печени;

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза хронического диффузного заболевания печени;

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.);

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями печени;

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз;

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение;

Уметь сформулировать прогноз больного;

Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

- а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии, аускультации желудочно-кишечного тракта;
- б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования желудочно-кишечного тракта; виды лабораторных и инструментальных исследований;
- в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования органов брюшной полости;
- г) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования печени.

Блок информации для изучения темы

Этиология хронических заболеваний печени

1. Вирусные (HBV, HDV, HCV, HGV)

2. Токсические, обусловленные действием:

- алкоголя;
- лекарств;
- бытовых и промышленных ядов.

3. Метаболические заболевания печени

- Обусловленные генными нарушениями – болезни накопления (болезнь Гоше, гликогенозы, болезнь Ниманна – Пика, порфирии, α_1 -трипсиндефицитность и др.);
- Обусловленные метаболическими расстройствами, действием экзогенных и эндогенных ксенобиотиков, нарушениями питания и другими факторами – неалкогольный стеатоз печени и стеатогепатит.

4. Аутоиммунный гепатит

5. Поражение печени при инфекционных, паразитарных, системных и сердечно – сосудистых заболеваниях

6. Криптогенный (неопределенный) гепатит

Хронические гепатиты

Хронический гепатит — воспалительное хроническое (длительностью более 6 мес) заболевание печени.

Патогенез

Развитие необратимых изменений в печени происходит в результате длительного воздействия повреждающего фактора, преобладанием синтеза коллагена над его распадом, запускающим воспаление, ведущее к некрозу гепатоцитов. Некроз гепатоцитов и воспалительная реакция стимулируют избыточный фибробластический процесс — образуются соединительно-тканые септы, соединяющие портальные тракты и центральные вены и фрагментирующие печеночные долики на ложные долики.

Имеются особенности патогенеза в зависимости от этиологии. Цикл развития вируса гепатита В состоит из фазы его интеграции в ДНК печеночной клетки и репликации в ней. Вирус гепатита В не разрушает гепатоциты, их повреждение происходит вследствие иммунного ответа организма на внедрение вируса. В фазу репликации происходит размножение вируса в печени, а также вне печени (в костном мозге, моноцитах, макрофагах лимфатических узлов и селезенки и др.). Именно внепеченочная репликация вируса гепатита В приводит к развитию системных проявлений. Прогрессирование ХГ связано с репликацией вируса, поддерживающей иммуновоспалительный процесс.

Вирус гепатита С обладает прямым цитотоксическим действием на гепатоциты. Повреждение гепатоцитов также происходит вследствие иммунного ответа организма. Особенностью вируса гепатита С является его постоянная изменчивость (изменение антигенной структуры). Иммунная система не успевает реагировать на появление новых антигенов, что является причиной недостаточного иммунологического контроля и формирования хронического гепатита. Репликация вируса гепатита С может происходить в печени, а также вне печени.

Цитотоксическим действием обладает также вирус гепатита D. ХВГ-D является исходом острого, протекающего на фоне хронического вирусного гепатита В. Репликация HDV поддерживает активность и прогрессирование воспалительного процесса в печени, при этом подавляется репликация HBV.

Алкогольное повреждение печени связывается с прямым токсическим действием алкоголя и его метаболита ацетальдегида на гепатоциты. Гепатотоксические яды оказывают либо прямое повреждающее действие на клетки печени (четырёххлористый углерод, фосфор), либо изменяя метаболические процессы в печени или нарушая экскрецию желчи (тетрациклин, 6-меркаптопурин, анаболические стероиды, пероральные контрацептивы, яд бледной поганки). Наиболее часто развитие ХГ вызывают амиодарон, ацетоминифен, изониазид, метилдопа, пропилтиоурацил, сульфаниламиды, хлорпромазин, статины и другие. На развитие лекарственного гепатита влияют такие факторы, как сочетанное применение лекарств, длительность приема лекарств, а также предшествующее повреждение печени.

Классификация

Хронический вирусный гепатит В

- хронический гепатит В без дельта-агента;

- хронический гепатит В с дельта-агентом.

Хронический вирусный гепатит С

По стадиям: 0 – без фиброза;

1 – слабовыраженный фиброз;

2 – умеренный фиброз;

3 – выраженный фиброз;

4 – цирроз печени.

По генотипу ВГС:

1. Генотип 1 (Генотип 1a, Генотип 1 b);

2. Генотип 2;

3. Генотип 3;

4. Генотип 4;

5. Генотип 5;

6. Генотип 6.

Другой хронический вирусный гепатит

Хронический вирусный гепатит неуточненный

Алкогольный гепатит

Хронический гепатит неуточненный

По степени активности различают хронические гепатиты:

С низкой степенью активности;

С умеренной степенью активности;

С высокой степенью активности.

Гистологическая активность - по выраженности цитолиза и воспалительных изменений (лимфо-макрофагальные инфильтраты) в печени. Все гистологические варианты некрозов со временем замещаются соединительной тканью с формированием фиброзных септ, фиброза портальных трактов, что является патогенетическим путем эволюции ХГ в ЦП. Вычисляют индекс гистологической активности (ИГА) в баллах.

Биохимическая активность - по уровню АЛТ. При минимальной активности – АЛТ не превышает 3-х норм, при умеренной активности – АЛТ от 3-х до 10 норм, при выраженной активности – уровень АЛТ превышает 10 норм.

Цирроз печени

Цирроз печени— полиэтиологическое прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Патогенез

Формирование цирроза печени происходит в течение многих месяцев и лет. Пусковым фактором в морфогенезе циррозов печени является гибель печеночной паренхимы.

Некроз гепатоцитов может быть инициирован прямым повреждающим воздействием (алкоголь, гепатотоксические химические соединения и медикаменты, наследственные заболевания), гипоксией (застойные изменения печени), а также иммуновоспалительным повреждением (вирусный гепатит В, С и D, аутоиммунный гепатит, билиарный цирроз).

Важнейший фактор в генезе цирроза печени — воспалительная реакция печени на повреждение. Воспалительный процесс при циррозе печени характеризуется интенсивным фиброзообразованием, формируется соединительно-тканые септы, печеночная долька фрагментируется на псевдодольки. Соединительно-тканые септы приводят к деформации печеночной ткани, создаются условия для формирования внутрипеченочных portoкавальных шунтов. Кровь поступает сразу в систему печеночной вены, минуя паренхиму псевдодолек, что вызывает ишемию и некроз.

Классификация

Циррозы различают по этиологии, степени активности, морфологическим изменениям печени, степени компенсации.

Таблица 2. Классификация цирроза печени

Этиология	Морфология	Активность	Компенсация (по Чайлд-Пью)
Вирусный	Микронодулярный	Активный (минимальная, умеренная, выраженная активность)	Компенсированный
Алкогольный	Макронодулярный		Субкомпенсированный
Лекарственный	Смешанный		Декомпенсированный
Вторичный билиарный	Билиарный		
Наследственный			
Застойный			
Обменно- алиментарный			
Криптогенный			

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит— хроническое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител.

Современные представления о патогенезе АИГ предусматривают взаимодействие факторов окружающей среды, нарушения механизмов иммунной толерантности и генетической предрасположенности. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих некровоспалительных и фибротических изменений в печени.

Жировая болезнь печени

Жировая болезнь печени (ЖБП) — поражение печени, характеризующееся накоплением жира в гепатоцитах. Стеатоз печени — описательный термин, характеризующий избыточное накопление триглицеридов в цитоплазме гепатоцитов (более 5% массы печени)

Клинические формы жировой болезни печени:

Алкогольная болезнь печени

-стеатоз;

-стеатогепатит;

-цирроз.

Неалкогольная болезнь печени

- стеатоз;
- стеатогепатит (НАСГ);
- НАСГ с фиброзом и циррозом.

Основным механизмом формирования алкогольной болезни печени является прямое цитотоксическое действие ацетальдегида. Ацетальдегид является токсичным метаболит этанола. Он приводит к запуску перекисного окисления липидов, что вызывает разрушение клеточных мембран. Цитотоксическое действие метаболитов этанола приводит к угнетению окисления жирных кислот и нарушению выведения триглицеридов из гепатоцитов. Ацетальдегид ингибирует синтез альбумина в печени, а также нарушает метаболизм кофакторов ферментов — пиридоксина, фосфата холина, цинка, витамина Е.

В патогенезе алкогольной болезни печени участвуют также иммунные механизмы. Аутоиммунные реакции на печеночные антигены могут запускаться ацетальдегидбелковыми комплексами; они рассматриваются как основа прогрессирования заболеваний печени после прекращения приема алкоголя.

Патогенез НАЖБП тесно связан с синдромом инсулинорезистентности, вследствие которого в печени накапливаются триглицериды и формируется жировой гепатоз — первый этап или «толчок» заболевания. Сам по себе жир не повреждает гепатоциты, но свободные жирные кислоты, выступая субстратом перекисного окисления липидов, преобразуются в вещества, вызывающие повреждение клеточных структур и мембран. В последующем происходят высвобождение из жировой ткани и синтез в гепатоцитах свободных жирных кислот, способствующих возникновению окислительного стресса, являющегося вторым «толчком» заболевания и приводящего к развитию воспалительно-деструктивных изменений в печени в виде стеатогепатита.

Ориентировочная основа действия (этапы диагностического поиска)

Стратегия диагностики при хронических диффузных заболеваниях печени предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, оценки активности патологического процесса в печени. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса:

- I. Подозрение у больного наличия заболевания печени;
- Верификация диагноза;
- Оценка активности течения патологического процесса.

Этапы диагностики ЛГ.

Подозрение у больного наличия хронического заболевания печени

- клинические симптомы;
- физикальное обследование;
- процедуры скрининга;
- случайные находки.

Верификация диагноза

УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и сосудов портальной системы;

Лабораторные методы обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, группа крови, резус-фактор, вирусные маркеры, общий анализ мочи, коагулограмма);

ЭГДС;

Гистологическое исследование биоптата печени.

Оценка активности течения патологического процесса

Компьютерная томография;

Чрескожная или прицельная биопсия печени;
Параабдоминоцентез;
биохимическое, бактериологическое и цитологическое исследование асцитической жидкости;
эластометрия.

Этап I. Подозрение у больного наличия хронического заболевания печени

Можно выделить следующие синдромы.

Гепатомегалия (наблюдается в 90—100% случаев): печень плотно-эластичная, край закруглен, болезненная при пальпации (в период обострения хронических заболеваний печени может быть и умеренная спленомегалия).

Астеновегетативный (наблюдается в 90—100% случаев): характеризуется выраженной слабостью, утомляемостью, снижением работоспособности, нарушением сна, раздражительностью, подавленным настроением, нарушением потенции у мужчин, менструального цикла у женщин, головными болями, что обусловлено нарушением всех видов обмена веществ, печеночно-клеточной недостаточностью.

Диспепсический (наблюдается в 80—100% случаев): проявляется снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой, тяжестью в эпигастральной области, отрыжкой, горьким вкусом во рту, вздутием живота, непереносимостью жирной пищи, неустойчивым стулом.

Болевой (наблюдается в 60% случаев): боль в правом подреберье носит постоянный, ноющий характер, усиливается после физической нагрузки или погрешностей в питании. У части больных ХГ боли отсутствуют или их беспокоит тяжесть в эпигастральной области без связи с приемом пищи.

Холестатический (наблюдается в 40—60% случаев): частым и характерным признаком холестаза является кожный зуд (может сопровождаться мучительной бессонницей, не купируется симптоматическими препаратами). Зуд сочетается с желтушным окрашиванием склер и кожи, однако может предшествовать развитию желтухи, возникая за несколько месяцев, а иногда и лет до ее проявления.

Геморрагический: проявляется образованием петехий, кровоподтеков на коже, чаще нижних конечностей; носовых, маточных (у женщин) кровотечений. Появление ладонной эритемы, «сосудистых звездочек».

Внепеченочных системных проявлений (васкулиты, полимиалгии, артралгии, синовиты, полинейропатии, фиброзирующий альвеолит, аутоиммунный тиреоидит, поражение почек и др. — 7—12% случаев).

Повышение температуры тела до субфебрильных цифр характерно для обострения хронического гепатита.

Этап II. Верификация диагноза

Обязательные лабораторные исследования:

Однократно: калий и натрий крови; группа крови; резус-фактор; анализ кала на скрытую кровь; вирусные маркеры (HBsAg, HBeAg, антитела к вирусу гепатита В, С, D);

Двукратно: билирубин общий и прямой (повышены при обострении, в стадии декомпенсации, при развитии печеночно-клеточной недостаточности); холестерин крови (снижение при обострении и декомпенсации); мочевины крови; общий анализ крови;

ретикулоциты; тромбоциты; общий белок и белковые фракции (снижение альбумина); АСТ, АЛТ (при компенсированном ЦП — в норме, при обострении, декомпенсации — повышены, в терминальной стадии — снижены); ЩФ, ГГТП; общий анализ мочи (может наблюдаться протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия, особенно при развитии гепаторенального синдрома); фибриноген;

Дополнительное лабораторное исследование: медь и церулоплазмин сыворотки крови; антигладкомышечные, антимитохондриальные и антинуклеарные антитела (если исследования на вирусные маркеры отрицательные и имеется подозрение на аутоиммунный и первичный билиарный цирроз); альфа-фетопротеин крови (при подозрении на гепатому); токсические вещества в крови (при подозрении на интоксикацию), коагулограмма.

Обязательные инструментальные исследования: УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и сосудов портальной системы; ЭГДС; гистологическое исследование биоптата печени.

Синдромы поражения печени при хроническом гепатите и циррозе печени

Цитолиз

Холестаз

Мезенхимально-воспалительный

Печеночно-клеточная недостаточность

Портальная гипертензия

Гиперспленизм

Синдром патологической регенерации и опухолевого роста

Геморрагический

Астенический

Диспепсический

Цитолиз

Состоит в некрозе гепатоцитов, их дистрофии, повышение проницаемости мембран. Для синдрома свойственны желтуха, лихорадка, тяжесть в подреберье, усиливающиеся после физической нагрузки, астения («печеночная лень»), тошнота, рвота, без облегчения. Только желтуха и лихорадка – прямые признаки цитолиза, остальные косвенные.

Лабораторно отмечается повышение тех веществ, которые синтезируются или депонируются в гепатоцитах: АСТ, АЛТ, ЛДГ-5, гамма – ГТП, железо, свободный и связанный билирубин, увеличение глутаматдегидрогеназы.

Следует отметить, что небольшое повышение АЛТ, АСТ в крови возможно и без цитолиза (гипоксия печени при ХСН, диабетический кетоцидоз).

Холестаз

Внутрипеченочный холестаз обусловлен нарушениями образования и транспорта желчи в гепатоцитах или повреждением внутрипеченочных желчных протоков. Свойственны зуд кожи, желтуха, ксантомы, ксантелазмы (ксантелазмы – разновидность ксантом – плоские образования вокруг глаз), темная моча, обострение язвы желудка, синдром мальабсорбции, гепатомегалия. В биохимическом анализе крови повышение веществ, которые должны экскретироваться желчью: ЩФ, холестерин, прямой билирубин, гамма – ГТП. Эти сдвиги одинаковы и при внутри- и при внепеченочном холестазах. Повышенный холестерин говорит о сохраненной синтетической функции печени. Понижение его является неблагоприятным прогностическим признаком.

Мезенхимально-воспалительный

Синдром аутоиммунного поражения печени. Всегда сочетается с цитолизом. Чаще у женщин (8:1). Проявления сочетаются со склеродермией, синдромом Шегрена, СКВ, РА, НЯК. Свойственна лихорадка не уступающая антибиотикам, но корректирующаяся ГКС. В общем анализе крови наблюдается анемия, тромбоцитопения, лейкопения, повышение СОЭ. В биохимии повышение белка за счет глобулинов, повышение в крови ЦИК, повышение Ig M, G, A, выявляется АНФ, РФ, LE клетки, ложно положительная реакция Вассермана.

Печеночно-клеточная недостаточность

Уменьшение синтетической функции печени: снижение выработки факторов свертывания (протромбин, фибриноген), а, следовательно, повышенная кровоточивость (носовые, маточные кровотечения, беспричинные «синяки»). Наблюдается уменьшение синтеза альбумина (отеки, уменьшение массы тела). Биохимические маркеры: снижение фибриногена, протромбина, альбуминов. Нарушение метаболизма половых гормонов, гинекомастия.

Гиперспленизм

Усиление и извращение функции селезенки по удалению разрушенных форменных элементов крови.

Синдром патологической регенерации и опухолевого роста

Повышение в крови альфа-фетопротеина, что характерно для гепатоцеллюлярного рака печени. Подозрение на цирроз-рак печени: усиливается болевой синдром, появляется лихорадка, нарастает асцит, печень бугристая, каменистой плотности, лейкоцитоз, не свойственный циррозу печени, прогрессивно нарастают уровни аминотрансфераз, гипогликемия, геморрагический асцит, очаговые изменения печени при УЗИ (редко-диффузно-инфильтративная форма заболевания).

Портальная гипертензия

Признаками портальной гипертензии являются: спленомегалия, расширение вен пищевода, передней брюшной стенки, аноректальных вен, асцит, увеличение диаметра воротной и селезеночной вен, а также наличие портакавальных коллатералей при УЗИ брюшной полости.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:

Гепатомегалия (КВР правой доли > 150мм);

Спленомегалия;

Неоднородность структуры печени;

Неровный край печени (макронодулярный ЦП);

Асцит (двойной контур желчного пузыря);

Расширение v.porta (> 12 мм), v.lienalis (> 8 мм);

Визуализация порто-кавальных анастомозов;

Реканализация пупочной вены.

Этап III. Оценка активности течения патологического процесса

Оценка степени поражения печени (степень фиброза) возможна при морфологическом исследовании биоптата или с помощью эластометрии.

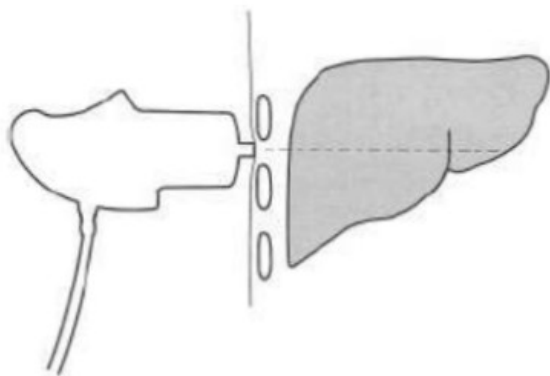
Эластометрия — самый достоверный, неинвазивный метод проводится с помощью аппарата «Фиброскан», который измеряет эластичность (плотность) печени — физический параметр, выраженный в килопаскалях (кПа). Измерения производятся в десятках точек, что увеличивает возможность оценить более значительную область.

Принцип измерений:

- Вибратор создает низкочастотные волны средней амплитуды;

- ультразвуковой датчик позволяет определить однородность ткани под ним и зарегистрировать скорость распространения волны колебаний;
- доля ткани печени, подвергающаяся измерению составляет 1/500 её объема (в 100 раз больше чем при биопсии).

Проведение процедуры:



- Измерение проводится в проекции правой доли печени в межреберных промежутках;
- Положение пациента лежа на спине, правая рука в положении максимальной абдукции;
- Датчик располагается перпендикулярно.

Если по техническим причинам нельзя проводить исследования на «Фиброскане» (из-за большой жировой прослойки), то используют фибротест (определение десяти биохимических показателей, ассоциированных с процессом фиброза, в венозной крови). Степень фиброза по шкале МЕТАВИР:

- F0 — здоровая печень;
- F1 — F3 — степени фиброза;
- F4 — цирроз печени.

Активность цирроза печени

Течение цирроза печени хроническое, прогрессирующее, с обострениями и ремиссиями и определяется активностью патологического процесса в печени. Важным показателем активности цирроза печени является высокая интенсивность мезенхимально-воспалительного процесса, она свидетельствует о продолжающемся прогрессировании патологического процесса. Гистологически активная фаза проявляется пролиферацией купферовских клеток, воспалительно-клеточной инфильтрацией внутри печеночных долек, появлением большого количества ступенчатых некрозов гепатоцитов, усилением фиброгенеза. Для активной фазы цирроза печени характерна гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия, повышение СОЭ, содержания Ig всех классов, высокий уровень в крови аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз.

Таблица 3. Лабораторные показатели степеней активности ЦП

Показатели	Умеренная степень активности	Выраженная степень активности
Альфа2-глобулины	Повышается до 13%	Повышается больше 13%
Гамма-глобулины	Повышается до 27-30%	Повышается больше 27-30%
Тимоловая проба	Повышается до 8-9%	Повышается больше 8-9%
АЛТ	Повышается в 1,5-2 раза	Повышается в 3-4 и более раз
Сулемовая проба	Снижается от 1,8 до 1,2 мл	Снижается меньше 1,2 мл

Активный патологический процесс характеризуется также и клиническими проявлениями: ухудшением самочувствия, болями в области печени, похуданием, желтухой, повышением температуры тела, появлением новых звездчатых телеангиэктазий. Сравнительная характеристика активной и неактивной фаз цирроза печени представлена в табл. 4.

Таблица 4. Клинические особенности активной и неактивной фазы ЦП

Показатели	Активная фаза	Неактивная фаза
Повышение температуры	Характерно	Не характерно
Желтуха	Обычно увеличивается	Не усиливается
Диспепсические явления	Усиливаются	Слабо выражены
Сосудистые звездочки	Появляются новые	Уменьшаются
Асцит	Увеличивается	Отсутствует
Геморрагии	Имеются	Отсутствует
Похудание	Прогрессирующее	Отсутствует
Общая слабость	Прогрессирует	Не прогрессирует
Кожный зуд	Усильвается	Слабо выражен

Степень компенсации цирроза печени по Чайльд—Пью

В настоящее время признано, что для прогноза при циррозе печени большее значение имеет определение этиологии и степени тяжести цирроза печени по шкале Чайлд—Пью. В 1964 году сначала была предложена система критериев Чайльд — Турко, а в 1973 г. Пью модифицировал ее.

Таблица 5. Индекс тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью

Баллы	Общий билирубин, ммоль/л	Альбумин, мг%	Протромбиновое время, с или индекс	Печеночная энцефалопатия (степень)	Асцит
1	Менее 40	Более 3,5	1-4 (более 60)	Нет	Нет
2	40-60	2,8-3,5	4-6 (40-60)	I-II	Мягкий
3	Более 60	Менее 2,8	Более 6 (менее 40)	III-IV	Напряженный

Класс А (5—6 баллов) — компенсированный.

Класс В (7—9 баллов) — субкомпенсированный.

Класс С (> 9 баллов) — декомпенсированный.

При классе А выживаемость составляет 6—7 лет, при классе С — 2 мес. Класс тяжести учитывается при отборе лиц для трансплантации печени. Эта система в основном применяется при отсутствии жизнеугрожающих осложнений.

Лечение

Цель лечения — предупредить прогрессирование хронических гепатитов, трансформацию гепатита с развитие цирроза печени, предупреждение развития осложнений. На тактику лечения влияют этиология хронических диффузных заболеваний печени, выраженность печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии.

Этиологическое лечение:

исключение этиологического фактора (лекарства, алкоголь и т.д.);

при ЦП вирусной этиологии обсуждается интерферонотерапия;

купирование аутоиммунных механизмов — пульс-терапия преднизолоном.

Замедление фиброгенеза: гепатопротекторы с антифибр-эффектом (силимарин, эссенциале форте, УДХК).

Симптоматическая терапия.

Диета

Энергетическая ценность пищи составляет 2600—2800 ккал. (При декомпенсации — 1600—2000 ккал). Питание дробное, пять-шесть раз в день. При циррозе обязательно полное исключение алкоголя, запрещены консервы, маринады, приправы, шоколад, кофе. Строго запрещена жареная пища.

Блюда готовятся в отварном виде или на пару, запеченные. В рационе ограниченное содержание поваренной соли до 6 г/сут (при асците — менее 2,0 г/сут, т.е. пища не солится). Прием жидкости постоянно контролируется — 1500—2000 мл в день. При нарастании отеков и асцита введение жидкости ограничивают, назначают продукты, богатые солями калия (изюм, курага, инжир, чернослив).

Физиологическое содержание белка в рационе, если пациент не истощен (1 г белка на 1 кг массы тела больного). При дефиците массы тела, приеме глюкокортикоидов — повышенное содержание белка в рационе, возможно использование смесей для энтерального питания. При присоединении энцефалопатии — ограничение белка до 20 г/сут, прежде всего исключается животный белок.

При появлении симптомов портальной гипертензии рекомендуется диета с нормальным содержанием белков, углеводов и жиров. При асцитическом синдроме белок вводится в количестве 90 г. Однако при появившихся признаках нарушения белкового обмена, накопления в организме азотистых шлаков количество белка в диете должно быть резко сокращено вплоть до полного его исключения. Белок в диете в этих случаях провоцирует или усугубляет печеночную энцефалопатию.

Жиры ограничивают, предпочтение отдается растительным жирам и жирам из молочных продуктов. Исключаются жирные сорта мяса и рыбы. При появлении тошноты все жиры исключают из диеты. При развитии декомпенсации жиры также резко ограничивают или полностью исключают.

Углеводы составляют основу диеты при циррозе, включая легкоусвояемые углеводы. В питание входят такие продукты, как черный и черствый белый хлеб, мед, сахар, варенье, печенье, пудинги, компоты, фрукты, кисели, желе. Ограничивается выпечка на основе дрожжевого теста.

При нарастании диспепсических расстройств рекомендуется диета с механическим и химическим щажением, а при появлении поносов, сопровождающихся стеатореей, ограничение количества жира до 50—60 г. Исключается молоко в чистом виде, мед, варенье и другие продукты, действующие послабляюще. Наоборот, при наклонностях к запорам рекомендуются чернослив, курага, инжир, урюк в размоченном виде, слива, свекла.

Гепатопротекторы

Терапия гепатопротекторами (назначается при всех формах ХГ):

препараты на основе расторопши пятнистой (силимарин, легалон, карсил, гепабене);

производное S-аденозилметионина (гептрал);

препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсосан, урсофалк);

производные глицирризиновой кислоты (фосфоглив).

Гептрал (S-адеметионин) нормализует проницаемость клеточных мембран, ↑ энергетический потенциал клетки. По 5-10мл (400-800мг) в\в, в\м 10-14 дней, затем табл. 400 мг 1- 2х2р 2

мес, тонизирует – утром принимать. Применение адеметионина при алкогольном циррозе классов А и В по Child–Pugh в дозе 1200 мг/сут перорально на протяжении 2 лет обуславливает достоверно более низкую летальность или потребность в трансплантации печени по сравнению с группой плацебо. Препарат обладает мембранопротективным и антиоксидантным действием, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа – TNF- α). Дополнительное благоприятное действие адеметионина обусловлено его антидепрессивным эффектом.

Противовирусная терапия

Достижимой задачей антивирусной терапии считается прекращение активного инфекционного процесса в печени. Конечной целью является снижение частоты развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (за счет снижения вирусной нагрузки), вероятность развития которых связана с высоким уровнем ДНК ВГВ.

Для подавления вирусной активности ВГВ используют следующие препараты:

- 1) интерферон альфа-2, пегилированные интерфероны;
- 2) аналоги нуклеозидов.

В последние годы появилось большое количество новых препаратов для лечения вирусного гепатита В с прямым противовирусным действием. Это аналоги нуклеозидов, применяемые в виде таблеток — Ламивудин, Адефовир, Энтекавир.

- Интерферон-а (5 млн МЕ/сут или 10 млн МЕ 3 раза в неделю)

-Ламивудин 100 мг в сутки

- Адефовир 10 мг/сут

Критерии эффективности терапии — нормализация активности АЛТ, HBV ДНК и HBeAg (с появлением анти-HBe или без них), уменьшение некротических и воспалительных изменений в печени (по данным биопсии).

В ряде случаев назначение противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите В не является обязательным.

Ближайшей целью лечения хронического гепатита С является удаление вируса из организма, нормализация АЛТ, уменьшение некротической активности в печени, а отдаленной — прекращение активного инфекционного процесса в печени, снижение риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Критерием эффективности лечения считается отсутствие вируса в крови, подтвержденное отрицательным результатом при определении HCV-РНК методом ПЦР в течение последующих пяти лет после завершения курса лечения. В России зарегистрированы и начали широко применяться новые препараты прямого противовирусного действия: Сомальди (Софосбувир), Даклинза (Даклатасвир) и др.

По данным клинических исследований, эффективность лечения этими препаратами составляет от 80 до 99%, при минимальном количестве нежелательных явлений.

Патогенетическая терапия

глюкокортикостероиды (преднизолон 40-60 мг/сут), метипред, будесонид);

иммунодепрессанты (азатиоприн).

Эксперты ВОЗ рекомендуют для лечения активных гепатитов невирусного происхождения прибегать к комбинации цитостатика (азатиоприна) и преднизолона.

Симптоматическая терапия

Фосфолипиды (эссенциале, эссливер – форте)

Глицирризиновая кислота (фосфоглив= глицирризиновая кислота+фосфолипиды)

Фитогепатопротекторы (расторопша – карсил, дегалон)

а-липоевая кислота (берлитион, октолипен, тиоктацид)

Витамин Е

Печеночная энцефалопатия

Терапия направлена на снижение гипераммониемии:

– орнитин и аспартат играют основную роль в превращении аммиака в мочевины. Гепта-Мерц (L-орнитин – L-аспартат (LOLA)) 9-18 г/сут per os, 20-40г/сут в/в в 500 мл физ.раствора. – Дюфалак (лактолоза);

– синтетический дисахарид, ингибирует глутаминазу в энтероцитах, понижает образование NH_3 из глутамина;

- Невсасывающиеся антибиотики per os подавляют аммониегенную флору: рифаксимин (1200 мг/сут (по 3 таблетки 200 мг 2 раза в день) в течение 7–10 суток, при необходимости постоянно – ежемесячно на протяжении длительного времени), метронидазол.

Холестаз

Урсофальк (УДХК-урсодезоксихолевая кислота) по механизму обратной связи снижается продукция собственных токсических желчных кислот, т.е. они «вытесняются» урсофальком и ↓ зуд. 500-750 мг/сут длительно.

Асцит

Диуретики - спиронолактон или спиронолактон+фуросемид. Начальная доза составляет 100 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида. Максимальная суточная доза препаратов составляет 400 мг спиронолактона и 160 мг фуросемида. Ежедневное снижение массы тела при положительном диурезе должно составлять не более 500 г при отсутствии периферических отёков и до 800–1000 г при наличии таковых.

При снижении уровня сывороточного калия менее 3 ммоль/л следует отменить фуросемид, а при повышении более 6 ммоль/л – отменить верошпирон.

При отсутствии эффекта от максимальной дозы диуретиков асцит следует считать рефрактерным. Показаны лапароцентезы каждые 2 недели, необходимо сочетать с внутривенной инфузией альбумина. Выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50%.

Если удаляют более 5 л жидкости, то на каждый дополнительный литр удалённой жидкости следует в/в вводить 8 г альбумина до общего его количества не более 50 г. При рефрактерном асците рассматривают возможность хирургических манипуляций: перитонеовенозное шунтирование, трансъюгулярное внутрипечёночное портосистемное шунтирование.

Показания к трансплантации печени

Фульминантная печёночная недостаточность

Терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени (цирроз печени) в исходе:

-вирусных гепатитов (В и С);

-аутоиммунного гепатита;

-алкогольной болезни печени;

-первичного билиарного холангита (цирроза) печени -первичного склерозирующего холангита.

3. Врожденные дефекты метаболизма печени:

-недостаточность α_1 -анти-трипсина;

-болезнь Вильсона-Коновалова;

- наследственный гемохроматоз;

-тирозинемия;

-гликогенозы I и II типа.

4. Очаговые образования печени:

- злокачественные (ГЦК, холангиокарцинома, гепатобластома и др.);
- доброкачественные.

5. Редкие показания:

- болезнь синдром Бадда-Киари;
- неалкогольный стеатогепатит и др.

После определения необходимости трансплантации печени нужно удостовериться, что исчерпаны все ресурсы консервативного лечения, а затем оценивать возможность трансплантации для этого пациента.

1. Сможет ли пациент перенести операцию и ранний послеоперационный период?
2. Будет ли пациент привержен к терапии и режиму необходимому после трансплантации печени?
3. Есть ли у пациента сопутствующие заболевания, которые могут скомпрометировать его выживание или функцию трансплантата?

Противопоказания к трансплантации печени

Абсолютные:

- СПИД;
- внепечёночное распространение злокачественных опухолей;
- активная внепеченочная инфекция (туберкулез и другие);
- активный алкоголизм;
- психические заболевания, исключающие регулярный прием иммунодепрессантов.

Относительные:

- высокий кардиологический или анестезиологический риск;
- тромбоз воротной вены;
- ранее перенесенные вмешательства на печени;
- возраст более 60 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м².

Наблюдение реципиента трансплантированной печени (в отдаленном послеоперационном периоде)

Иммуносупрессия

Ингибиторы кальциневрина:

Такролимус – основной иммунодепрессант, применяемый после трансплантации печени в виде монотерапии или в составе двух- или трехкомпонентной терапии.

Циклоспорин - может быть назначен в некоторых ситуациях, в основном, при непереносимости или манифестации нейротоксичности такролимуса или наличии грубых исходных неврологических нарушений (например, при болезни Вильсона–Коновалова, сахарном диабете).

Микофенолаты: Использование микофенолатов в составе начальной иммуносупрессии позволяет снизить дозы ингибиторов кальциневрина или временно их отменить, сохраняя и улучшая тем самым функцию почек.

Сиролимус и эверолимус: ингибируют рост ряда опухолей, в частности, гепатоцеллюлярной карциномы, что делает их применение особенно привлекательным после трансплантации печени по поводу онкологических заболеваний.

Глюкокортикоиды: аутоиммунные заболевания печени

Образ жизни после трансплантации печени

Категорически противопоказаны: пребывание на солнце, переохлаждение, любые виды физиотерапевтического и другого стимулирующего иммунитет лечения. Ограничение физической нагрузки до 5 кг в течение 3 месяцев. Ношение бандажа в течение 3 месяцев после операции. Противопоказано нахождение в помещениях малой площади с большим количеством людей, длительное нахождение в местах массового скопления людей, в периоды повышенной заболеваемости ОРВИ. Любые инвазивные манипуляции должны проводиться только по императивным показаниям, стерильным инструментарием, на фоне приема антибиотиков широкого спектра действия и флуконазола. Все виды медицинского обследования и изменения медикаментозного лечения должны согласовываться с трансплантологом.

Печеночная недостаточность

Актуальность темы

Печеночная недостаточность - острый или хронический синдром, развивающийся при нарушении одной или нескольких функций печени, сопровождающийся метаболическими расстройствами, интоксикацией, нарушениями деятельности ЦНС и развитием печеночной комы. От печеночной недостаточности умирает от 50 до 80% всех случаях заболевания.

В мире каждый год умирает в среднем две тысячи человек по причине печеночной недостаточности.

В 15% случаев печеночной недостаточности не удается объяснить причину ее развития.

Самые частые причины развития печеночной недостаточности – поражение печени алкоголем, лекарственными препаратами и вирусными гепатитами.

Печень имеет около 500 функций, а за одну минуту в ней происходит более 20 000 000 химических реакций.

При проведении экспериментов на животных выяснили, что после удаления печени, животные находятся в нормальном состоянии на протяжении 4-8 часов, а через 1-2 суток умирают в состоянии печеночной комы.

Цирроз печени всегда проявляется печеночной недостаточностью.

Болезнь Боткина, или вирусный гепатит А, у людей старше 40 лет с наличием в анамнезе заболеваний печени и желчного пузыря в 40% случаев приводит к печеночной недостаточности. Вирусный гепатит А среди народа принято считать заболеванием детского возраста, которое достаточно легко переносится (приравнивают к ветряной оспе, краснухе, скарлатине и так далее).

Вирусный гепатит Е у беременных в 20% заканчивается печеночной недостаточностью, в то время как, у мужчин и небеременных женщин вирусный гепатит Е может не проявляться вовсе.

Прием такого, казалось бы, обычного препарата, как парацетамол, может привести к развитию молниеносного течения печеночной недостаточности (фульминантная печеночная недостаточность). А парацетамол во многих странах принято принимать в больших дозах при банальной простуде и ОРВИ.

Именно от печеночной недостаточности большинство людей умирает вследствие отравления ядовитыми грибами (бледные поганки, мухоморы и другие).

В большинстве случаев печеночной недостаточности у взрослых, помимо других причин развития синдрома, выявляется факт злоупотребления алкоголем.

Различают острую и хроническую печеночную недостаточность.

Острая печеночная недостаточность

Острая печеночная недостаточность – вид печеночной недостаточности, который развивается в результате быстрого поражения печени. Клиническая картина этого синдрома развивается очень быстро (от нескольких часов до 8 недель) и также скоро приводит к печеночной энцефалопатии и коме.

Также возможно молниеносное развитие печеночной недостаточности – фульминантная печеночная недостаточность, которая чаще возникает при отравлении ядами, химикатами, лекарственными препаратами и так далее.

Причины, которые могут привести к острой печеночной недостаточности:

- вирусные гепатиты с тяжелым течением,
- прием лекарственных препаратов, особенно вместе с алкоголем,
- обширные потери крови и ДВС-синдром (диссеминированное сосудистое свертывание крови, связано с нарушением системы свертывания крови в результате массивного кровотечения или выраженного

интоксикационного синдрома, может привести к смерти пациента, требует реанимационных мероприятий),

- переливание несовместимой группы крови,
- отравление ядовитыми грибами,
- отравление ядохимикатами,
- отравление алкоголем,
- острые нарушения кровообращения в печеночных сосудах, а также в системах воротной и нижней полой вен,
- разрыв эхинококковой кисты и другие распространенные паразитарные заболевания печени,
- оперативные вмешательства на брюшной полости,
- обезвоживание, нарушение водно-солевого баланса, откачивание большого объема жидкости из брюшной полости при асците.
- острая или хроническая почечная недостаточность (ОПН и ХПН),
- проявление печеночной недостаточности как один из синдромов полиорганной недостаточности, которая возникает в результате распространенных инфекционных процессов или тяжелые поражения головного мозга и характеризуется отказом жизненно-важных органов (легочная, сердечная, почечная недостаточность, отек мозга, парез кишечника и так далее),
- любые хронические заболевания печени (цирроз, гепатиты, гепатозы, заболевания желчевыводящих путей и другие) при несоблюдении лечебных мероприятий и режима, наличии дополнительных факторов негативного воздействия на печень (например, прием алкоголя, несоблюдение диеты, прием гепатотоксических лекарственных препаратов и так далее).

Механизм развития острой печеночной недостаточности:

В зависимости от причин развития различают формы острой печеночной недостаточности:

Эндогенная или печеночно-клеточная форма – возникает при поражении клеток печени в результате воздействия на них гепато-токсических факторов. Характеризуется быстрым некрозом (или отмиранием) гепатоцитов.

Экзогенная форма – развивается в результате нарушения печеночного и/или внепеченочного кровообращения (в системах портальной и нижней полой вен), чаще всего при циррозе печени. При этом кровь с токсическими веществами минует печень, воздействуя на все органы и системы организма.

Смешанная форма – при воздействии как печеночно-клеточных, так и сосудистых факторов нарушения работы печени.

После развития острой печеночной недостаточности все токсины, которые поступают из окружающей среды или образуются в результате обмена веществ, оказывают негативное влияние на клетки всего организма. При поражении головного мозга наступает печеночная энцефалопатия, затем, кома и смерть пациента.

Острая печеночная недостаточность – крайне тяжелое состояние организма, требующее немедленной дезинтоксикационной терапии.

Хроническая печеночная недостаточность.

Хроническая печеночная недостаточность – вид печеночной недостаточности, который развивается постепенно при длительном (хроническом) воздействии гепато-токсических факторов (от 2-х месяцев до нескольких лет).

Характеризуется постепенным развитием симптомов на фоне обострения хронических заболеваний печени и желчевыводящей системы.

Причины хронической печеночной недостаточности:

- алкоголизм,
- вирусные гепатиты, особенно В и С,
- цирроз печени,
- длительный прием некоторых лекарственных препаратов,
- опухоли печени,
- паразитарные заболевания печени,
- дискинезии желчевыводящих путей и желчекаменная болезнь,
- гепатозы (печеночные дистрофии),
- сахарный диабет и другие эндокринные заболевания,
- хронические инфекционные заболевания (сифилис, туберкулез),
- аутоиммунные заболевания,
- анемии и другие заболевания крови,
- другие заболевания и состояния.

Механизм развития хронической печеночной недостаточности:

Как и при острой печеночной недостаточности различают формы:

экзогенная форма – поражение и некроз печеночных клеток происходит постепенно, часть клеток регенерируется, но при продолжении воздействия неблагоприятных факторов, отмирание гепатоцитов продолжается.

эндогенная форма – нарушение кровообращения печени,

смешанная форма.

При хронической печеночной недостаточности более развиты компенсаторные возможности печени, то есть у печени есть время восстановить часть своих клеток, которые частично продолжают выполнять свои функции. Но токсины, которые не утилизируются в печени, попадают в кровь и хронически отравляют организм.

При наличии дополнительных гепато-токсических факторов происходит декомпенсация (утеря возможностей регенерации гепатоцитов), при этом может развиваться печеночная энцефалопатия и далее кома и летальный исход.

Факторы, которые могут привести к энцефалопатии и коме при хронической печеночной недостаточности:

- употребление алкоголя,
- самостоятельный прием лекарств,
- нарушение диеты, употребление в пищу большого количества белков и жиров,
- нервный стресс,
- распространенный инфекционный процесс (сепсис, грипп, менингококцемия, ветряная оспа, туберкулез и другие),
- беременность, роды, прерывание беременности,
- обезвоживание,
- операции на брюшной полости и так далее.

Течение – тяжелое. С нарастанием печеночной недостаточности постепенно ухудшается и состояние пациента.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному с печеночной недостаточностью.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать печеночную недостаточность.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза печеночная недостаточность.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии, пальпации органов брюшной полости, почек.

б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования системы пищеварения, периферической и центральной нервной системы; виды лабораторных и инструментальных исследований;

в) из курса лучевой диагностики – Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, рентгенография органов грудной клетки, радиоизотопное сканирование печени.

г) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, фиброгастродуоденоскопия, ЭКГ, ЭЭГ.

Блок информации для изучения темы

Патогенез

Механизм развития печеночной недостаточности по этапам

Воздействие неблагоприятных (гепато-токсических) факторов на мембрану печеночных клеток – гепатоцитов. Из гепатоцитов начинают выделяться ферменты, которые продолжают разрушать (переваривать) печеночные клетки.

Иммунная система начинает выделять аутоиммунные антитела к поврежденным гепатоцитам, которые полностью их уничтожают (некроз печеночной ткани).

Распространение данного процесса на другие гепатоциты.

При поражении 70-80% печеночных клеток развивается печеночная недостаточность.

Полная или частичная утрата функций печени. При длительном процессе – образуются анастомозы (дополнительные сосуды, которые минуя поврежденные участки, объединяют сохранные сосуды) между портальной и нижней полой венами (в норме их соединяют сосуды печени). Через эти анастомозы кровь циркулирует, не попадая в печень, что уменьшает шансы для регенерации печени. Метаболический ацидоз – попадание в кровь

токсинов, которые не перерабатываются печенью, поражение ими всех систем и тканей, возможно поражение головного мозга.

Нарушение всех обменных процессов в организме, так как печень перестает синтезировать и депонировать гликоген, образовывать мочевины и выводить аммиак из организма.

Нарушение работы желчевыводящей системы – застой желчи (или холестаза) приводит к попаданию в кровь большого количества билирубина, который оказывает токсико-аллергическую реакцию на все системы, органы и ткани. При этом печень может увеличиваться в размерах.

Печеночная энцефалопатия – поражение продуктами распада головного мозга.

Печеночная кома – поражение больших участков центральной нервной системы, часто является необратимым процессом.

Классификация

Различают острую и хроническую печеночную недостаточность.

Острая печеночная недостаточность, особенности клинического течения

Стадии острой печеночной недостаточности:

- *Латентная стадия* печеночной энцефалопатии – на этой стадии у пациентов нет жалоб, и нет ярко выраженных симптомов поражения печени. Изменения можно выявить только при обследовании.

- *I стадия печеночной энцефалопатии* – прекома. При этом нарастают симптомы печеночной недостаточности: синдромы холестаза, портальной гипертензии, интоксикационные симптомы, появляются первые симптомы поражения нервной системы в виде ее торможения.

- *II стадия печеночной энцефалопатии* – прекома. В этой стадии наблюдается отягощение состояния пациента, нарастают симптомы печеночной энцефалопатии, торможение сменяется возбуждением нервной системы, появляются немногочисленные патологические рефлексы. Более ярко становятся выраженными симптомы нарушения свертываемости крови, нарастает интоксикация, печень резко уменьшается в размерах, при пальпации ее выявить не удастся (симптом «пустого подреберья»). На этой стадии появляется печеночный запах изо рта.

- *Кома* – потеря сознания, больной проявляет рефлексы только на более сильные раздражители, появляются признаки полиорганной недостаточности (одновременное течение печеночной, легочной, сердечной, почечной недостаточности, отека мозга).

- *Глубокая кома* – больной без сознания, наблюдается полное отсутствие рефлексов на любые раздражители в результате отека головного мозга, развивается полиорганная недостаточность. В большинстве случаев – это необратимый процесс, наступает смерть пациента.

Главной особенностью острой печеночной недостаточности является то, что каждая стадия длится от нескольких часов до нескольких дней, реже недель.

Благоприятным фактом является возможность обратимости процесса в случае своевременной дезинтоксикационной терапии на ранних стадиях.

Хроническая печеночная недостаточность, особенности клинического течения

Стадии хронической печеночной недостаточности:

- I стадия – функциональные возможности печени еще сохранены. Эта стадия характеризуется появлением диспептических расстройств, слабовыраженной интоксикации (слабость, сонливость).
- II стадия – нарастание диспептических расстройств, интоксикации, появление симптомов поражения нервной системы в виде торможения, потери памяти, нарушения координации движения. Появляется печеночный запах изо рта. На этой стадии возможны кратковременные потери памяти. На этом этапе печень лишь частично выполняет свои функции.
- III стадия – значительное снижение функциональных возможностей печени. Ранее появившиеся симптомы становятся более выраженными. Появляются проявления холестаза и портальной гипертензии, нарушения свертываемости крови, отягощение состояния нервной системы (выраженная слабость, нарушение речи).
- IV стадия (печеночная кома) – печень полностью погибает и совсем не функционирует. Наблюдается потеря сознания, снижение рефлексов, затем их отсутствие. Развивается отек головного мозга. Нарастает полиорганная недостаточность. Чаще всего – это необратимый процесс, больной погибает.

Особенности клинических проявлений хронической печеночной недостаточности: каждая ее стадия развивается постепенно, неделями, месяцами, годами; обязательными симптомами являются проявления портальной гипертензии; все симптомы менее выражены, чем при остром течении синдрома. хроническая печеночная недостаточность – необратимый процесс и рано или поздно приведет к печеночной энцефалопатии и коме.

Ориентировочная основа действия (этапы диагностического поиска)

Стратегия диагностики при ПН предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа ПН, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса:

Подозрение у больного наличия ПН (ПН- предварительный диагноз)

Верификация диагноза ПН

Установление клинического класса ПН

Оценка лабораторных исследований.

Этапы диагностики ПН.

Подозрение у больного наличия ПН

клинические симптомы;

физикальное обследование;

процедуры скрининга;

случайные находки.

Верификация диагноза ЛГ

ЭКГ

УЗИ ОБП

Установление клинического класса ЛГ

компьютерная томография;

Электроэнцефалография (ЭЭГ);

Радиоизотопное сканирование печени;

Пункционная биопсия печени.

Оценка лабораторных исследований:

Печеночные пробы;
 БАК, ОАК, ОАМ, Анализ кала (стеркобилин, скрытая кровь);
 Анализ крови на вирусные гепатиты.

Подозрение на наличие ПН (ПН-предварительный диагноз)

Группа симптомов	Симптом	Как проявляется	Механизм возникновения
Синдром холестаза	Желтуха	Окрашивание кожных покровов и видимых слизистых оболочек в желтые оттенки: от зеленого и лимонного до оранжевого цвета. У смуглых людей желтуха может быть заметной только на слизистых оболочках, особенно на склерах глазных яблок.	Синдром холестаза связанный с нарушением оттока желчи из печени. Это происходит из-за сдавливания желчевыводящих путей и неспособностью поврежденных гепатоцитов вывести желчь. При этом продукт распада гемоглобина билирубин не выводится с желчью и калом. В крови наблюдается большое количество желчных пигментов (билирубина и биливердина), которые обеспечивают окрашивание всех тканей в цвет желчи. А вот кал лишается окрашивания стеркобилином. Лишний билирубин из крови пытаются вывести почки, при этом наблюдается повышенное содержание желчных пигментов в моче, и как результат – ее более интенсивное окрашивание. Повышенное количество билирубина также оказывает токсико-аллергическое действие на кожу, что способствует развитию зуда.
	Обесцвечивание кала	Кал приобретает светлый цвет, вплоть до белого и бежевого	
	Потемнение мочи	Цвет мочи становится темнее, его сравнивают с оттенками темного пива	
	Зуд кожных покровов	Болезнь с наличием холестаза сопровождается зуд по всему телу, при этом сыпи может и не быть.	
	Боль в правом подреберье	Не обязательный симптом при печеночной недостаточности. Боли могут появляться после приема пищи, носят ноющий или спазмирующий характер.	Боли в правом подреберье возникают из-за обструкции желчевыводящих сосудов. При этом желчь распирает желчные ходы и сдавливают дольковые нервы.
Диспептические расстройства	Тошнота, рвота, нарушение стула, снижение и извращение аппетита.	Тошнота и рвота связаны с приемом пищи, носят периодический или постоянный характер. Расстройства стула в виде поноса, более 3 раз в сутки. Аппетит плохой, вплоть до отказа от приема пищи. У некоторых пациентов появляется желание попробовать несъедобное (землю, мел, волосы, несовместимые продукты питания и другое).	Нарушение пищеварения связаны с неспособностью печени участвовать в переваривании жиров. Снижение аппетита может быть еще и признаком поражения нервной системы и интоксикации, которая развивается на фоне некроза печени.
Интоксикационные симптомы	Повышение температуры тела, слабость, недомогание,	Температура тела может повышаться до высоких цифр или носить постоянный субфебрильный характер (до 38С). Слабость и недомогание	Интоксикационные симптомы развиваются в результате попадания в кровь продуктов распада тканей печени. При острой печеночной недостаточности эти симптомы более выражены, чем при хронической

	боль в суставах (артралгия), потеря аппетита.	слабовыраженные или приковывают больного к постели. Артралгия в крупных или во всех группах суставов.	форме. Также интоксикацию могут обуславливать вирусные гепатиты, в этом случае в кровь попадают не только токсины разрушенной печени, но и токсины, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности вируса.
Изменение размеров печени	Увеличение печени (гепатомегалия)	Эти изменения в печени может определить врач при помощи пальпации живота, а также при проведении дополнительных методов исследований.	Интоксикационные симптомы развиваются в результате попадания в кровь продуктов распада тканей печени. При острой печеночной недостаточности эти симптомы более выражены, чем при хронической форме. Также интоксикацию могут обуславливать вирусные гепатиты, в этом случае в кровь попадают не только токсины разрушенной печени, но и токсины, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности вируса.
	Уменьшение печени		Уменьшение печени наблюдается при циррозе печени, когда печеночная ткань полностью замещается соединительной тканью.
Синдром портальной гипертензии	Асцит	Живот значительно увеличивается в размерах, напоминая беременность.	Асцит – накопление жидкости в брюшной полости. Его развитие связано с нарушением проходимости лимфатических сосудов, которое развивается в результате их

			сдавливания в печени расширенными печеночными сосудами. Лимфатическая система способствует дренажу жидкости в мягких тканях.
	Сосудистые звездочки	Сосудистые звездочки представляют собой расширение сосудов, внешне напоминают медузы. Появляются на передней стенке живота и на плечах.	Сосудистые звездочки – это расширенные сосуды, которые отходят от портальных вен. На фоне портальной гипертензии развиваются анастомозы – дополнительные (аномальные) сосуды, которые соединяют более крупные вены между собой. Таким образом, организм пытается восстановить нарушенное кровообращение.
	Спленомегалия – увеличение селезенки	Этот симптом можно определить с помощью пальпации живота и инструментальных методов исследования.	Спленомегалия развивается из-за нарушения кровообращения в селезенке, которая является депо крови. Она кровоснабжается с системы портальной и нижней полой вен. При повышении давления в этих сосудах, в селезенке депонируется большее количество крови. Также селезенка берет на себя некоторые функции печени, в частности – разрушение эритроцитов и утилизация гемоглобина.
	Кровотечение из расширенных вен пищевода	Наблюдается рвота кровавым содержимым (или «кофейной гущей»), иногда остатки крови выявляют только в кале (мелена). Оно бывает острым или хроническим. Объем кровопотери также индивидуально отличается. Необходимо дифференцировать от легочного кровотечения, когда выделяемая кровь ярко алого цвета, с пузырьками воздуха. Опасна аспирация кровью (попадание крови в легкие – удушье).	Вены пищевода расширяются на фоне портальной гипертензии. Постоянно и длительно расширенные сосуды теряют свою подвижность и проницаемость, поэтому и возникает из них кровотечение. Кровотечению способствует также нарушение свертываемости крови (связано с нарушениями функции печени, одной из которых является синтез некоторых факторов свертываемости).
Печеночная энцефалопатия	Нарушение работы нервной системы	Головокружение, вялость, нарушение сна, спутанность или потеря сознания, невнимательность, снижение памяти, заторможенность, «помутнение разума», повышенная возбудимость, бредовое состояние, судороги, нарушение координации	Продукты обмена и токсины не обезвреживаются в печени из-за ее недостаточности, и воздействуют на структуры головного мозга, развивается энцефалопатия. Дальнейшее поражение головного мозга может привести к печеночной коме.

		движений, тревожность, апатии, депрессии и так далее.	
Легочные симптомы	Одышка, кашель	Больные могут предъявлять жалобы на затруднение дыхания, его учащение (более 20 в одну минуту в покое для взрослых). Одышка сначала проявляется во время физических нагрузок, а затем и во время покоя, особенно в положении лежа. Во время сна могут быть приступы резкого учащения дыхания (у больного развивается страх задохнуться). Для облегчения дыхания больные занимают вынужденное положение сидя. Также может быть кашель с выделением кровянистой мокроты с пузырьками	Появление легочных симптомов связано с нарастанием отека легких. Отек легких – кровенаполнение легочных сосудов. Это происходит из-за нарушения белкового обмена в результате поражения печени. Кровь начинает просто пропотевать через стенки сосудов в альвеолы. Развитие этого симптома опасно для жизни, так как при заполнении альвеол жидкостью полностью, возможна остановка дыхания.
Нарушение кровообращения	Повышение артериального давления, аритмия сердца.	Повышение артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. Артериальная гипертензия вскоре сменится гипотонией, снижением давления ниже 90/60 мм рт. ст. Аритмия сердца сначала проявляется в виде брадикардии (менее 60 ударов в час), а затем, в виде тахикардии (более 90 ударов в час).	Нарушение общего кровообращения связаны с портальной гипертензией. При наличии отеков и асцита жидкость в большом количестве покидает кровеносное русло, попадает в мягкие ткани. При этом снижается артериальное давление. С этими изменениями в кровеносном русле связана и работа сердца, появляется аритмия.
Атрофия мышц	Мышечная слабость	Мышцы уменьшаются в размерах, становятся дряблыми, слабыми. Больному тяжело выполнить даже самые простые физические упражнения	Атрофия мышц связана с недостатком гликогена – основного источника энергии для работы мускулатуры. Преобразование глюкозы в гликоген происходит в печени, а при печеночной недостаточности гликоген практически не синтезируется. После использования запасенного гликогена, постепенно нарастает атрофия скелетной мускулатуры.
Нарушение свертываемости крови	Кровотечения	Кровотечения из расширенных вен пищевода, из сосудов желудка, носовые кровотечения, геморрагическая сыпь (как синяки) и так далее.	Нарушение свертываемости крови наступает из-за невыполнения печенью функции – образования факторов свертываемости крови. При этом кровь становится «жидкой», а кровотечение остановить крайне тяжело.

Верификация диагноза ПН

При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на печеночную недостаточность выясняют факты злоупотребления алкоголем, перенесенных вирусных гепатитов, имеющих болезней обмена веществ, хронических заболеваний печени, злокачественных опухолей, приема лекарственных препаратов.

При диагностике печеночной недостаточности учитывают данные УЗИ органов брюшной полости: с помощью эхографии оценивают размеры печени, состояние паренхимы и сосудов портальной системы, исключаются опухолевые процессы в брюшной полости. С помощью гепатосцинтиграфии диагностируются диффузные поражения печени (гепатиты, цирроз, жировой гепатоз), опухоли печени, оценивается скорость билиарной секреции.

Установление клинического класса ПН

Следующий этап диагностики направлен на определение клинического класса ПН с учетом клинической классификации.

На этом этапе необходимо провести:

компьютерную томографию;

Электроэнцефалографию (ЭЭГ);

Радиоизотопное сканирование печени;

Пункционную биопсию печени.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют более детально оценить состояние печени и сосудов, чем УЗИ.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – при недостаточности печени наблюдается замедление и уменьшение амплитуд ритма головного мозга. С тяжестью печеночной энцефалопатии и глубиной комы, эти показатели усугубляются.

Радиоизотопное сканирование печени: в печеночные сосуды вводят контрастное вещество, затем оценивают накопление и распределение его в печеночной ткани. В разрушенных и цирротических тканях печени контраст накапливаться не будет. Также, с помощью данного метода можно оценить проходимость печеночных сосудов.

Пункционная биопсия печени – инвазивный метод (хирургическое вмешательство). Проводят прокол в области печени и под контролем УЗИ забирают материал печеночной ткани. Далее полученный биоптат подвергают гистологическому и гистохимическому исследованию. С помощью данного метода можно точно определить причину, которая привела к развитию печеночной недостаточности. Гистологическая картина может быть очень разнообразной.

Электроэнцефалография служит главным способом выявления печеночной энцефалопатии и прогноза печеночной недостаточности. При развитии печеночной комы на ЭЭГ регистрируется замедление и уменьшение амплитуды волн ритмической активности. Морфологические данные биопсии печени различаются в зависимости от заболевания, приведшего к печеночной недостаточности. Печеночную энцефалопатию дифференцируют с субдуральной гематомой, инсультом, абсцессом и опухолями головного мозга, энцефалитом, менингитом.

Оценка ПН

Лабораторная диагностика позволяет оценить функциональное состояние печени, степень ее поражения.

Исследование клинического анализа крови позволяет выявить анемию, лейкоцитоз. По данным коагулограммы определяются признаки коагулопатии: снижение ПТИ, тромбоцитопения. У пациентов с печеночной недостаточностью необходимо динамическое исследование биохимических проб: трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, билирубина, альбумина, натрия, калия, креатинина, КОС

Печеночные пробы:

Значительное повышение показателей желчных пигментов – в 50-100 раз и более, до 1000 мкмоль/л. Печеночная энцефалопатия наступает при уровне билирубина более 200 мкмоль/л.

Трансаминазы – это ферменты, которые выделяются из разрушающихся клеток печени или сердца. Чем больше трансаминазы, тем более выражен процесс некроза печеночной ткани. При печеночной недостаточности трансаминазы повышаются в десятки раз. При полном разрушении печени отмечается резкое снижение показателей трансаминаз.

Тимоловая проба – определение качественного соотношения белковых компонентов сыворотки крови. Положительная проба указывает на наличие нарушения белкового обмена, практически всегда положительна при печеночной недостаточности.

Коэффициент Де Ритиса-этот коэффициент отражает соотношение АсТ к АлТ. При печеночной недостаточности вследствие хронических заболеваний печени этот показатель повышается более 2. А при остром процессе вирусного гепатита наоборот уменьшается менее 1.

ГГТ – фермент, участвующий в обмене белка. При печеночной недостаточности этот показатель может увеличиваться в несколько раз, если у пациента есть симптомы застоя желчи. Интересно, ГГТ используют наркологи в диагностике алкоголизма.

Биохимическое исследование крови:

Наблюдается снижение уровня глюкозы или, реже, его повышение, это обусловлено нарушением углеводного обмена, в котором печень играет важную роль. При печеночной недостаточности наблюдается снижение уровня мочевины, это связано с нарушениями белкового обмена, отсутствием синтеза мочевины в печени из аммиака – продуктов распада белка. Снижение уровня общего белка, альбуминов и глобулинов происходит из-за нарушения белкового обмена. Повышение уровня холестерина наблюдается при выраженном синдроме холестаза, но при дальнейшем некрозе печени происходит резкое снижение уровня холестерина. Повышение уровня железа в крови связано с некрозом гепатоцитов, в которых оно депонируется в результате разрушения гемоглобина. При печеночной недостаточности наблюдается повышение активности щелочной фосфатазы в 3 – 10 раз из-за синдрома холестаза, внутренние оболочки желчевыводящих путей являются источником щелочной фосфатазы. При печеночной недостаточности содержание в крови азота аммиака увеличивается до 2 раз, с нарастанием печеночной энцефалопатии растет уровень аммиака. Наблюдается снижение уровня фибриногена из-за нарушения его образования в печени. Фибриноген – фактор свертываемости крови, его недостаток в совокупности с недостатком других факторов приводит к развитию геморрагического синдрома.

Общий анализ крови

При печеночной недостаточности всегда происходит снижение гемоглобина менее 90 г/л. Это связано с нарушениями обмена белка и железа, а также наличием кровопотери при геморрагическом синдроме. Повышение уровня лейкоцитов и СОЭ сопровождает интоксикационный синдром вследствие некроза печени или действия вирусных гепатитов, то есть, воспаления. Наблюдается снижение уровня тромбоцитов за счет повышенной в них потребности, в результате геморрагического синдрома.

Общий анализ мочи

Потемнение мочи, цвет темного пива связано с появлением в ней желчных пигментов, вследствие холестаза. Повышение уровня уробилина в моче связано с синдромом холестаза и нарушением обмена желчных пигментов. Появление белка в моче связано с нарушением белкового обмена, может свидетельствовать о развитии почечной недостаточности.

Анализ кала

Отсутствие стеркобилина в кале связано с нарушением оттока желчи.

Появление скрытой крови в кале указывает на наличие кровотечений из расширенных вен пищевода или желудка.

Анализ крови на вирусные гепатиты

Определение маркеров к вирусным гепатитам указывают на острый или хронический процесс.

Лечение печеночной недостаточности

Основные принципы терапии острой печеночной недостаточности:

Самое главное, при возможности, устранить возможную причину развития печеночной недостаточности.

Лечение необходимо начать немедленно.

Госпитализация обязательна! Острую печеночную недостаточность лечат только в условиях стационара, при выраженной энцефалопатии – в реанимационном отделении.

Лечение направлено на поддержание состояния организма и обмена веществ.

Если исключить причину развития недостаточности печени и в течение 10 дней полноценно поддерживать жизнеобеспечение больного, наступает регенерация гепатоцитов, что дает возможность больному выжить.

Этапы интенсивной терапии острой печеночной недостаточности

Остановка кровотечений при наличии геморрагического синдрома:

-При необходимости хирургическое лечение, направленное на восстановление целостности сосудов.

-Введение кровеостанавливающих препаратов: аминокaproновая кислота (этамзилат), витамин К (викасол), аскорбиновая кислота (витамин С), витамин Р (рутин), фибриноген и другие.

-При неэффективности данных мероприятий, возможно переливание препаратов донорской крови, а именно, тромбоцитарной массы и других факторов свертывания крови.

Уменьшение интоксикации:

-очистка кишечника,

-безбелковая диета,

-введение препаратов, стимулирующие перистальтику кишечника (церукал, метаклопрамид и другие),

-вливание неогемадеза, реосорбилакта с целью детоксикации.

Восстановление объема циркулирующей крови: внутривенное капельное введение физ. раствора, других солевых растворов под контролем объема выделенной мочи.

Улучшение кровоснабжения печени:

-Кислородная маска или искусственная вентиляция легких при наличии симптомов отека легких,

-уменьшение отека печеночных клеток: введение осмотических препаратов (реополиглюкин, сорбитол),

-расширение внутripеченочных сосудов: эуфиллин, дроперидол, тиотриазолин,

-препараты, улучшающие способность печени воспринимать кислород: кокарбоксилаза, цитохром С и другие.

Восполнение необходимых энергетических запасов организма: введение глюкозы, альбумина.

Уменьшение всасываемости в кишечнике – лактулоза (дуфалак, нормазе и другие), назначение антибиотиков для нарушения кишечной микрофлоры.

Восстановление функций печени и способствование ее регенерации:

-Аргинин, орнитин, Гепа-Мерц – улучшают функцию печени образования мочевины из аммиака,

-витамины Р, группы В,

-гепатопротекторы с фосфолипидами и жирными кислотами: эссенциале, ЛИВ-52, эссливер, липоид С и другие,

-аминокислоты, кроме фенилаланина, триптофана, метионина, тирозина.

Коррекция работы головного мозга:

-седативные (успокоительные) препараты,

-улучшение кровообращения головного мозга (актовегин, церебролизин и другие),

-диуретики (мочегонные, например, лазикс, маннит) для уменьшения отека головного мозга.

Лечение хронической печеночной недостаточности

Принципы лечения хронической печеночной недостаточности:

-лечение заболеваний, которые привели к развитию печеночной недостаточности,

-симптоматическое лечение,

-лечение и профилактика осложнений печеночной недостаточности.

-Народная медицина бессильна в лечении данного синдрома!

-Диета – одно из главных мероприятий, направленное на восстановление клеток печени и уменьшение образования аммиака в организме. Диета безбелковая.

-Очищение кишечника, так как патогенная кишечная микрофлора способствует образованию аммиака и всасыванию его в кровь, а печень утратила свои возможности образования мочевины из аммиака. Для этого назначают очистительные клизмы 2 раза в сутки.

-Необходима коррекция основных показателей обменов веществ, согласно, биохимических исследований крови (электролитов, липопротеидов, глюкозы и так далее).

-Помимо приема основных медикаментозных препаратов, при наличии осложнений, необходимо проводить и их лечение.

Основные медикаментозные препараты, применяемые при хронической печеночной недостаточности: Лактулоза (дуфалак, нормазе, гудлак, портолак), антибиотики широкого спектра действия (неомицин наиболее хорошо себя зарекомендовал в

лечении печеночной недостаточности), аминокислоты(глутаминовая кислота, Орнитин (орницетил)), дезинтоксикационная инфузионная терапия(глюкоза 5%, раствор натрия хлорида 0,9% (физ. раствор), раствор Рингера, Лакт), препараты калия(калия хлорид), витамины(Витамин С, Витамины группы В (В1, В6, В12), Витамин РР (никотиновая кислота)), гепатопротекторы(Эссенциале форте,гептрал).

Показания к экстракорпоральным методам лечения

Экстракорпоральные методы – методы лечения вне организма пациента. В последние годы эти методы стали перспективными для лечения печеночной недостаточности.

Гемодиализ – очищение и фильтрация крови, через аппарат искусственной почки, также возможно через листок брюшины (брюшной гемодиализ). При этом кровь прогоняется через фильтры, освобождая ее от токсинов.

Плазмаферез – очистка крови от токсических веществ с помощью специальных фильтров, с последующим возвращением плазмы обратно в кровеносное русло. Именно плазмаферез лучше себя зарекомендовал при лечении печеночной недостаточности.

Показания:

Развитие почечно-печеночной недостаточности, обычно это происходит на этапе печеночной комы;

Фульминантная печеночная недостаточность, развивающаяся на фоне отравления ядами и токсинами;

Острая и хроническая печеночная недостаточность при выраженной интоксикации аммиаком, желчными пигментами, желчными кислотами и другими токсическими веществами.

Показания к пересадке печени

Трансплантация печени происходит после частичного удаления пораженного органа. Печень пересаживается от подходящего по многим параметрам донора. У донора забирают только часть печени, для него эта процедура в большинстве случаев не несет угрозы для жизни, так как печень постепенно регенерируется.

Пересаженная часть печени в организме реципиента (тот, которому пересадили орган) начинает постепенно регенерироваться до размеров здоровой печени. При этом гепатоциты начинают выполнять основные свои функции.

Опасностью данного метода является возможное отторжение пересаженного органа (чужеродного агента), поэтому больному в течение всей жизни придется принимать специальные препараты (цитостатики и гормоны).

Также проблемой в использовании данного метода в лечении печеночной недостаточности является его дороговизна и трудности в подборе максимально подходящего донора.

Осложнения состояния в виде геморрагического синдрома, легочно-сердечной недостаточности затрудняют подготовку такого пациента к тяжелой и длительной операции.

Показания:

острая и фульминантная печеночная недостаточность,

цирроз печени,

врожденные патологии печени,

дистрофии печени в терминальных стадиях,

опухоли печени при невозможности сохранить орган частично,

аутоиммунные гепатиты,

альвеококкоз печени при распространенном ее поражении – паразитарное заболевание печени (альвеококк),

некоторые другие состояния, необходимость в трансплантации определяется индивидуально.

Диета и режим дня при печеночной недостаточности

Диета и образ жизни при печеночной недостаточности играет чуть ли не самую главную роль в ее лечении.

Принципы диетотерапии при печеночной недостаточности:

- малобелковая, а лучше безбелковая диета;
- суточная калорийность еды не должна быть менее 1500 ккал;
- еда должна быть вкусной и выглядеть аппетитно, так как у больных наблюдается резкое снижение аппетита;
- кушать надо часто, дробно;
- пища должна содержать достаточное количество легкоусвояемых углеводов (мед, сахар, фрукты, овощи);
- еда должна содержать в себе большое количество витаминов и микроэлементов;
- Необходимо получать повышенное количество клетчатки;
- ограничение жира необходимо только при наличии симптомов холестаза;
- после улучшения состояния больного можно восстановить обычный рацион, вводя белковые продукты постепенно (как детям прикорм), начиная с белка растительного происхождения (гречка, злаки, бобовые), затем молочные продукты и при хорошей переносимости белка – мясо;
- при развитии у пациента печеночной энцефалопатии с нарушением акта глотания или печеночной комы рекомендовано парентеральное питание (введение растворов аминокислот, углеводов, липопротеидов, витаминов, микроэлементов через вену).

Режим дня:

- необходимо отказаться от приема алкоголя и других гепато-токсических веществ (особенно, лекарственных препаратов без консультации врача),
- употреблять достаточное количество жидкости,
- отказаться от тяжелых физических нагрузок,
- высыпаться, наладить психологическое состояние,
- не допускать запоры, необходимо проведение очистительных клизм 2 раза в сутки,
- если позволяет состояние, больше находиться на свежем воздухе, избегая при этом открытых солнечных лучей.

Прогноз больных

При своевременном интенсивном лечении печеночной недостаточности нарушения функции печени обратимы, прогноз благоприятный. Печеночная энцефалопатия в 80-90% переходит в терминальную стадию печеночной недостаточности – печеночную кому. При глубокой коме чаще всего наступает летальный исход.

Для предупреждения печеночной недостаточности необходима своевременная терапия заболеваний печени, исключение гепатотоксических воздействий, лекарственных передозировок, алкогольных отравлений.

Дискинезия желчного пузыря и желчевыводящих путей

Актуальность темы

Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей (дисфункция желчного пузыря, хронический некалькулезный холецистит, хронический калькулезный холецистит, желчнокаменная болезнь, состояния после перенесенной холецистэктомии), являются одними из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. В последние десятилетия распространенность желчнокаменной болезни повысилась и продолжает нарастать, увеличиваясь за каждые 10 лет примерно в 2 раза. Ранняя диагностика и лечение патологии желчевыводящей системы имеет большое клиническое значение из-за трансформации функциональных нарушений в желчевыводящей системе в органическую патологию – дисфункция желчного пузыря → хронический холецистит → хронический холецистит с билиарным сладжем → хронический калькулезный холецистит, что происходит в результате нарушения коллоидной стабильности желчи и присоединения воспалительного процесса. Современная медицина развивается по пути международных консенсусов. Базируясь на принципах доказательной медицины, принимаются международные согласительные документы, на основании которых формируются национальные рекомендации для врачей многих стран. Так, для диагностики дискинезий желчевыводящих путей важны положения Римских критериев IV (2016 г.), Рекомендации российской Гастроэнтерологической Ассоциации (РГА) (2018); ЖКБ – Рекомендации российской Гастроэнтерологической Ассоциации (РГА) (2016). Процесс формирования представлений о патологии непрерывный. Очевидно, в недалеком будущем будут внедрены новые методы диагностики и схемы лечения некоторых заболеваний желчевыводящих путей.

Дискинезии (син.: дисфункции, функциональные расстройства) — заболевания функциональной природы, обусловленные нарушениями моторики (развитие преходящей функциональной обструкции) и повышением висцеральной чувствительности. Выделяют дискинезию ЖП и дискинезию СО. Диагноз дискинезии СО считается правомочным устанавливать пациентам, перенесшим холецистэктомию (ХЭ).

Этиология и патогенез

Согласно современным представлениям, развитие дискинезий желчевыводящих путей связано с нарушением координированной перистальтики билиарных путей на различных уровнях и появлением преходящей функциональной обструкции (по сути — спазма), а также с повышением висцеральной чувствительности. Получены косвенные данные о развитии преходящей функциональной обструкции в области шейки ЖП при его дискинезии, вследствие чего объем сокращения ЖП оказывается недостаточным, изменяется также динамика сокращения; уже при небольшом повышении давления в шейке могут возникать болевые ощущения. Развитие дискинезии СО у пациентов, перенесших ХЭ, вероятно, связано с повышением объемной нагрузки на общий желчный проток (депонирование желчи) и СО. При ХЭ возможно повреждение невралых путей регуляции.

Показано, что в течение ближайшего периода после операции расслабляющее действие холецистокинина на СО подавлено. В образцах ткани стенки желчного пузыря и папиллярной зоны СО более чем у половины больных обнаружены микроскопические признаки субклинического воспаления, повышенной экспрессии циклогеназы -2, аналогично изменениям при хроническом калькулезном холецистите. В экспериментах на животных после ХЭ выявлены изменения продольных и циркулярных сокращений конечной части общего желчного протока, что предрасполагает к развитию функциональной обструкции. Патологический спазм СО вызывает преходящую обструкцию желчного или панкреатического протока, появление боли и повышение активности печеночных или панкреатических ферментов в крови. Циркулярные мышечные волокна СО тесно связаны с

мышечным слоем ДПК, вероятно, поэтому функциональные заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут встречаться в сочетании.

Немаловажную роль в развитии дискинезий ЖП и СО отводят литогенной желчи. В условиях перенасыщения холестерином нарушаются сократимость мышечных волокон и восприятие сигнала от холецистокининового рецептора (особенно при уменьшенном содержании гидрофильных жирных кислот). Кроме того, прохождение кристаллов желчи и микролитов может вызвать повторную травматизацию сфинктеров, длительный рефлекторный спазм и развитие хронического воспаления. Высокую распространенность дискинезий желчных путей в современном мире отчасти можно объяснить «эпидемией» ожирения и ассоциированной с ним склонностью к образованию литогенной желчи и развитию воспалительной реакции. В роли возможного пускового фактора в развитии дискинезий предположительно могут выступать перенесенные инфекции и гельминтозы. Определенное значение в повышении литогенного потенциала желчи и развитии дискинезий желчных путей придает недостаточной конъюгации желчных кислот с таурином и глицином, что в норме происходит в просвете ЖП.

Поскольку в происхождении дискинезии важную роль играет образование литогенной желчи, есть мнение, что это состояние может предрасполагать к развитию желчнокаменной болезни (ЖКБ) и билиарного панкреатита. Как и при развитии других функциональных заболеваний органов пищеварения, в формировании дисфункции желчных путей определенную роль играют генетические и психогенные факторы. При психологическом тестировании пациентов выявляют повышенный уровень соматизации, депрессии, тревоги, склонность к обсессивно-компульсивному поведению

Эпидемиология

Дискинезии желчных путей диагностируют у 10–20% пациентов, чаще у женщин. Более высокую заболеваемость женщин можно объяснить влиянием эстрогенов на литогенный потенциал желчи и моторику желчных путей, а также более частой обращаемостью за медицинской помощью. Статистика заболеваемости весьма вариабельна, что во многом связано с применяемыми диагностическими критериями.

Во многих случаях четкие критерии не при - меняют и диагноз основывается на субъективном мнении врача. При этом есть вероятность ошибочной интерпретации симптоматики заболеваний желудка и кишечника как проявлений дискинезии желчных путей. В последние годы в индустриально развитых странах отмечена тенденция к повышению частоты диагностики дисфункции желчных путей одновременно с увеличением распространенности других функциональных заболеваний органов пищеварения. Это можно объяснить особенностями стиля жизни современных жителей развитых стран (чрезмерное содержание углеводов в пище и недостаточная двигательная активность, в результате чего повышается риск образования литогенной желчи и нарушается моторика желчных путей), «эпидемией» ожирения, а отчасти также появлением высокоточных методов обследования.

По материалам Минздрава РФ, в период 2010–2011 г. общая распространенность болезней желчевыводящих путей среди взрослого населения России составила 1800 на 100000 населения, а частота выявления новых случаев — 260 на 100000. С учетом того, что ЖКБ и дискинезия — наиболее распространенные заболевания желчных путей, а частота диагностики дискинезий примерно в 2 раза превышает таковую ЖКБ, то их распространенность среди взрослого населения России можно приблизительно оценить как 1000 на 100000 населения. Однако, согласно данным, приведенным в отдельных публикациях, распространенность билиарных дискинезий может достигать 10–15%. Нарушения функции СО, свойственные пациентам, у которых удален ЖП, выявляют после ХЭ по поводу ЖКБ на основании результатов манометрии у трети обследуемых, однако клинически они проявляются у 1–5%. Исходя из средней частоты проведения ХЭ 1 на 500–700 человек в год, частота развития дисфункции СО ориентировочно может составлять 7–10

на 100 000 населения в год. Таким образом, дисфункцию СО можно рассматривать как одну из основных причин возникновения билиарной боли у пациентов, у которых удален ЖП.

Дисфункция СО развивается преимущественно у женщин (более 75%), что, возможно, обусловлено влиянием эстрогенов на функцию сфинктера. Пик заболеваемости приходится на средний возраст. Нередко таким больным устанавливают обобщенный диагноз «постхолецистэктомический синдром». При формулировке диагноза необходимо расшифровать это понятие и уточнить, что в основе лежит нарушение функции (дискинезия) СО. Еще один возможный диагноз, за которым может «скрываться» дисфункция СО, – «идиопатический рецидивирующий панкреатит». Возможность развития дисфункции СО у лиц с сохраненным ЖП пока не доказана. Половые различия в частоте развития дисфункции ЖП менее отчетливые. В течение продолжительного времени строгих диагностических критериев дисфункции ЖП не существовало, поэтому статистика может быть недостаточно полной. Иногда таким пациентам устанавливают не совсем корректный диагноз «хронический бескаменный холецистит».

Классификация

В 2016 г. предложены новая классификация и новые Римские критерии IV функциональных билиарных расстройств (таб.1).

Таблица 1. Диагностические критерии билиарной боли

E1. Билиарная боль
E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря
E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа
E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа.

Согласно Римским критериям IV, при отсутствии четких критериев дисфункции ЖП или СО допустимо установить диагноз функционального расстройства в виде билиарной боли (E1). Для характеристики функциональных билиарных расстройств необходимо дать определение билиарной боли, которая является важным критерием диагностики. Римские критерии IV полагают, что эти боли могут быть не ежедневными, сильными и достаточно продолжительными (таб. 2).

Таблица 2. Диагностические критерии билиарной боли

<p>Боль локализована в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте и + все следующие критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Достигает устойчивого уровня и длится от 30 минут или дольше • Возникает в различные промежутки времени (не каждый день) • Достаточно выражена, чтобы прервать повседневную деятельность или привести к срочному обращению к врачу • Незначительно связана с моторикой кишечника • Незначительно уменьшается при изменении положения тела или кислотосупрессии.
<p>Подтверждающие критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тошнота и рвота • Иррадиация в спину и/или правую подлопаточную область

Функциональное расстройство СО (дискинезию сфинктера Одди) панкреатического типа в настоящее время не относят к патологии желчных путей, а рассматривают как одну из причин развития острого панкреатита.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному лёгочной гипертензией.

Учебно-целевые задачи:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать ДЖВП.
2. Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза ДЖВП.
3. Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).
4. Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями желчевыводящих путей.
5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры профилактики обострений.

2. Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

- а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии, аускультации дыхательной и пищеварительной систем.
- б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования дыхательной и пищеварительной систем; виды лабораторных и инструментальных исследований;
- в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования органов грудной клетки;
- в) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования ОБП, функции внешнего дыхания, ЭКГ.

3. Блок информации для изучения темы

Патогенез:

Выделяют следующие факторы, приводящие к дискинезии желчевыводящих путей (ЖП):

- нейроциркуляторная дисфункция различного генеза;
- перенесенный острый вирусный гепатит;
- конституционные особенности ребенка с вегетативной дистонией и малоподвижный образ жизни;
- неврозы;
- пищевая аллергия, атопический диатез;
- любая хроническая патология желудочно-кишечного тракта (особенно воспалительная);
- паразитозы желудочно-кишечного тракта, особенно лямблиоз;
- наследственная предрасположенность, хотя она вероятно все же чаще сводится к семейным особенностям образа жизни, в частности, питания;
- хронические очаги инфекции в организме (ЛОР-патология и др.);
- отравления, экопатология, длительное злоупотребление в питании продуктами промышленного консервирования;
- эндокринные заболевания (ожирение, тиреотоксикоз, сахарный диабет).

В. А. Галкин (1996) пишет: представление о дискинезиях желчного пузыря как чисто функциональных расстройствах в настоящее время пересматривается. Не только при гипомоторных, но и при гипермоторных формах дискинезии имеют место органические изменения на уровне гепатоцита, что является своего рода первичным фактором, способствующим нарушению деятельности не только внутри-, но и внепеченочных желчных путей, включая желчный пузырь. Эта патология представляет собой определенный тип холестаза. Однако не исключается роль вегетососудистой (нейроциркуляторной) дистонии в развитии дискинезии билиарной системы. Итак, два основных фактора приводят к расстройству моторики ЖП:

1. нарушение функционального состояния гепатоцита и отсюда — дисхолия (изменение состава желчи)
2. нарушения неврогенной регуляции мышечной стенки ЖП как центрального (нейроциркуляторная дисфункция, неврозы), так и периферического (при патологии желудочно-кишечного тракта по типу висцеро-висцеральных рефлексов с интероцепторов) генеза.

В то же время установлено, что к дискинезиям ЖП может привести и нарушение секреции энтеральных гормонов (холецистокинин, мотилин и др.) при хронической патологии двенадцатиперстной и тонкой кишок, а также апудопатии. Нарушение ритмики поступления желчи в кишечник уменьшает бактерицидные свойства верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ведет к дисбактериозам, дискинезиям кишечника. Длительно текущая дискинезия, вызывая застой и инфицирование желчи, заброс кишечного содержимого в желчный пузырь (рефлюкс), приводит к холециститу. При преобладании тонуса симпатического отдела нервной системы у больного характерны гипотонические дискинезии (80% всех дискинезий), при парасимпатикотонии — гипертонические.

В патогенезе ДЖВП большое значение имеет диссинергизм моторики желчного пузыря и его сфинктеров (Одди, Люткенса), а также изменение гомеостаза интестинальных гормонов. Эти нарушения возникают при ослаблении общих адаптационных механизмов регуляции, вследствие чего формируется психовегетативный синдром на фоне наследственной или приобретенной неполноценности билиарной системы.

Дисфункция моторики желчного пузыря и протоков приводит к развитию холестаза, сущность которого сводится к расстройствам печечно-кишечной циркуляции желчи и ее компонентов, изменению физико-химических и бактериостатических свойств желчи, что обуславливает болевой, диспептический синдромы и развитие осложнения в виде холецистита или желчнокаменной болезни.

Возрастной аспект. Первые признаки болезни проявляются в дошкольно-школьном возрасте, пик заболеваемости приходится на 7-9 лет.

Семейный аспект. Больные с ДЖВП чаще встречаются в семьях, где имеются конфликтные ситуации, приводящие к развитию невроза у детей. Значение наследственных факторов в возникновении ДЖВП прямо не доказано, но нужно иметь в виду, что организм ребенка может иметь наследственную предрасположенность к слабости адаптационных механизмов, проявляющуюся частыми простудными заболеваниями, аллергическими реакциями, неврологическими нарушениями.

Классификация

Форма	Тип	Фаза
Первичная	Гипертонический (гиперкинетический)	Обострение
Вторичная	Гипотонический (гипокинетический)	Ремиссия Излечение

Первичная дискинезия возникает вследствие нарушения корковых механизмов регуляции; **вторичная** - по принципу висцеро-висцеральных рефлексов, в основном при патологии пилородуоденальной зоны. В зависимости от тонуса сфинктерного аппарата и кинетики желчного пузыря выделяют гипер- и гипотонический, гипер- и гипокинетический типы.

ДЖВП - наиболее частая патология гепатобилиарной системы у детей дошкольно-школьного возраста. В структуре холепатий она составляет более 8 %, встречается либо в сочетании с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, либо без таковых. Девочки болеют в 3-4 раза чаще, чем мальчики.

Гипертонически-гиперкинетическая форма дискинезии желчных путей наблюдается чаще у лиц с ваготонией и характеризуется периодически возникающей острой коликообразной, иногда весьма интенсивной болью в правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку, плечо (напоминает печеночную колику) или, наоборот, в левую половину грудной клетки, область сердца (напоминает приступ стенокардии). Кардиальные проявления при заболеваниях желчного пузыря были описаны С.П. Боткиным как пузырно-кардиальный рефлекс (симптом Боткина). Боль, как правило, возникает внезапно, повторяется несколько раз в сутки, носит кратковременный характер, не сопровождается повышением температуры тела, увеличением СОЭ и лейкоцитозом. Иногда приступы сопровождаются тошнотой, рвотой, нарушением функции кишечника. Возможно

возникновение у таких больных вазомоторного и нейровегетативного синдромов: потливость, тахикардия, гипотония, ощущение слабости, головная боль.

Возникновение приступов боли в правом подреберье больные связывают не столько с погрешностями в еде, сколько с психоэмоциональным перенапряжением. Болевой синдром при гиперкинетической форме дискинезии желчных путей является следствием внезапного повышения давления в желчном пузыре, который сокращается при остро возникшей гипертонии сфинктеров Люткенса или Одди.

Большинство больных отмечают повышенную раздражительность, утомляемость, перепады настроения, нарушение сна, появление болевых ощущений в области сердца, приступов сердцебиения.

При осмотре больных кожа не изменена; подкожный жировой слой выражен нормально, нередко даже увеличен. Пальпаторно иногда отмечается болезненность (положительный симптом Захарьина) в области проекции желчного пузыря - зоне Шоффара (в месте пересечения нижнего края печени с наружным краем правой прямой мышцы брюшной стенки). Иногда могут быть положительными симптомы Василенко, Кера, Мерфи, Мюсси-Георгиевского справа, правый френикус-симптом. Зоны кожной гиперестезии Захарьина-Геда в большинстве случаев отсутствуют.

Вне периода обострения при пальпации живота отмечается незначительная болезненность в области проекции желчного пузыря и подложечной области. Болевые точки, характерные для хронического холецистита, выражены нерезко или отсутствуют. Возможны функциональные изменения других органов пищеварения (пилороспазм, гипокинезия желудка, дуоденостаз, гипо- и гиперкинезия толстой кишки), сердечно-сосудистой и эндокринной систем. В межприступный период иногда сохраняется чувство тяжести в правом подреберье. Боли обычно усиливаются после психоэмоциональных перегрузок, в период менструации, после физических нагрузок, употребления острых и холодных блюд.

Гипотонически-гипокинетическая форма дискинезии желчных путей наблюдается чаще у лиц с преобладанием тонуса симпатической части вегетативной нервной системы. Характеризуется чувством распирания и постоянной тупой, ноющей болью в правом подреберье без четкой локализации, которые усиливаются после чрезмерных психоэмоциональных стрессов, а иногда и приема пищи. Болевой синдром при гипокинезе обусловлен преимущественным растяжением инфундибулярной части желчного пузыря. Этому способствует выделение антихолецистокинина, избыточное количество которого значительно снижает образование в двенадцатиперстной кишке холецистокинина. Снижение синтеза холецистокинина, являющегося холекинетическим агентом, еще более замедляет двигательную функцию желчного пузыря.

Больные часто предъявляют жалобы на плохой аппетит, отрыжку, тошноту, горький вкус во рту, вздутие живота, запор (реже понос). Пальпаторно определяется незначительная болезненность при глубокой пальпации в зоне Шоффара.

Дискинезия желчных путей может протекать латентно и с менее выраженными местными клиническими симптомами при наличии общих неврологических симптомов. На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра можно поставить предварительный диагноз. Для установления окончательного диагноза необходимо проведение ряда лабораторных и инструментальных методов исследования.

4.Ориентировочная основа действия

(этапы диагностического поиска)

Стратегия диагностики при ДЖВП предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа ДЖВП, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса:

I. Подозрение у больного наличия ДЖВП (ДЖВП- предварительный диагноз)

Верификация диагноза ДЖВП

Установление клинического класса ДЖВП

Оценка ДЖВП (тип, функциональная способность).

Этапы диагностики ДЖВП.

Подозрение у больного наличия ДЖВП

клинические симптомы;

физикальное обследование;

процедуры скрининга;

случайные находки.

Верификация диагноза ДЖВП

ЭКГ;

ФГДС

МРТ ОБП;

рентгенография органов грудной клетки;

Оценка ДЖВП:

тип - анализы крови, иммунология, тест на ВИЧ, УЗИ внутренних органов;

Этап I. Подозрение на наличие ДЖВП (ДЖВП -предварительный диагноз)

Клинические признаки и симптомы, указывающие на наличие ДЖВП

Расспрос и физикальное обследование

Основным и обязательным проявлением дискинезии ЖП и желчных путей служат приступы билиарной боли, которую необходимо дифференцировать от проявлений заболеваний расположенных рядом органов.

Характерные признаки билиарной боли (должны определяться все признаки): • локализация в эпигастральной области/ правом подреберье; возможна иррадиация в нижние грудные позвонки, правую подлопаточную область,

• длительность 30 мин и более, стойкая (быстро нарастает, достигая плато), • рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно), может возникать в ночное время (заставляет пробуждаться от сна),

• тягостная, приводит к снижению активности пациента, нередко требуется незамедлительное обращение за медицинской помощью,

• незначительно связана с приемом антацидов/ антисекреторных средств, • незначительно связана с дефекацией и отхождением газов,

• незначительно связана с изменением положения тела. Билиарная боль нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения. Эти признаки установлены в ходе анализа объемного клинического материала и приведены как в Римских критериях IV, так и в Клинических Рекомендациях РГА. Озноб, лихорадка, желтуха не характерны для функциональной патологии и свидетельствуют об органических поражениях.

Приступы боли при функциональном расстройстве СО билиарного типа можно сравнить с приступами билиарной колики при ЖКБ, так как они связаны с преходящей обструкцией билиарной порции сфинктера. При функциональном расстройстве СО панкреатического

типа повышается давление в протоке поджелудочной железы и боль распространяется на участки, где часто локализуется боль при панкреатите. При дискинезии желчных путей приступы боли далеко не всегда бывают спровоцированы погрешностями в диете, как это характерно, например, для ЖКБ. Приступы могут возникать без видимых причин, иногда на фоне стрессов, в предменструальном периоде, после приема лекарственных средств, оказывающих выраженное влияние на моторику желчных путей (эстрогены, опиоиды, соматостатин). При исследовании живота он мягкий, участвует в дыхании, перистальтика сохранена; отмечается болезненность в правом подреберье, точке желчного пузыря, симптомы Ортнера, Кера, Василенко, Мерфи,. При развитии панкреатической гипертензии определяется болезненность в зоне Шоффара, эпигастральной области. Симптомы Щеткина– Блюмберга не выявляются.

Пузырные симптомы — признаки заболеваний желчного пузыря

- Болезненность в точке проекции желчного пузыря — точка пересечения наружного края прямой мышцы живота справа с реберной дугой (при увеличении печени — с краем печени).
- Симптом Василенко — появление боли в точке проекции желчного пузыря при поколачивании по правой рёберной дуге на вдохе. Выявляется на ранних стадиях болезни.
- Симптом Кера — болезненность при пальпации на вдохе в точке проекции желчного пузыря.
- Симптом Мерфи — врач равномерно надавливает в точке проекции желчно- го пузыря и просит пациента сделать глубокий вдох (надуть живот), в процессе которого появляется болезненность.
- Симптом Ортнера (Грекова) — болезненность при поколачивании по краю правой реберной дуги (обязательно поколачивание по обоим реберным дугам для сравнения).
- Симптом Мюсси-Георгиевского (френикус-симптом) — болезненность при пальпации между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы справа. Боль иррадирует вниз.
- Симптом Рисмана — поколачивание краем ладони по краю реберной дуги при задержке вдоха.
- Симптом Боаса — гиперестезия в поясничной области справа и болезненность в области поперечных отростков ThXI — LI справа.
- Симптом Лепена — болезненность при поколачивании согнутым указательным пальцем в точке проекции желчного пузыря.

Этап II. Верификация диагноза ЛГ
Лабораторная диагностика

Клинический и биохимический анализы крови, а также копрологическое исследование составляют необходимый минимум лабораторной диагностики. В клиническом анализе крови существенных изменений не выявляют. В биохимическом анализе крови с определением активности трансаминаз, панкреатической амилазы и липазы, уровня билирубина при функциональном расстройстве ЖП изменения отсутствуют, при функциональном расстройстве СО билиарного типа после приступа боли может быть выявлено преходящее повышение уровня билирубина и активности сывороточных трансаминаз (АсАТ, АлАТ), а при функциональном расстройстве СО панкреатического типа — повышение активности панкреатической амилазы и липазы. Важную роль в дифференциальной диагностике билиарных дискинезий играют лабораторные исследования, позволяющие исключить гельминтозы, в частности копрологическое исследование и анализ крови на антитела к гельминтам.

Функциональная и инструментальная диагностика

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию ЖП относят УЗИ органов брюшной полости и стандартную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с осмотром ДПК и

области большого сосочка ДПК. В зависимости от наличия риска развития колоректальных опухолей показано проведение скрининговой колоноскопии.

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию СО относят УЗИ органов брюшной полости, стандартную ЭГДС с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) (или эндоскопическое УЗИ панкреато-билирной зоны, или билиосцинтиграфия с ^{99m}Tc). Учитывая неинвазивный характер исследования, на первом этапе целесообразнее провести МРХПГ. При наличии риска развития колоректальных опухолей показана скрининговая колоноскопия. УЗИ органов брюшной полости проводят для исключения органической патологии — ЖКБ, новообразований печени, желчных путей, поджелудочной железы. Преходящее расширение общего желчного протока (более 7–8 мм) или протока поджелудочной железы (более 3,5 мм в головке) после приступа билиарной или панкреатической боли не исключает диагноз функционального расстройства СО, если другие признаки соответствуют этому диагнозу. Постоянно определяющееся расширение общего желчного протока (8 мм и менее) у пациентов, перенесших ХЭ, в отсутствие признаков механической обструкции и какой-либо симптоматики можно расценивать как адаптивные изменения после удаления ЖП. При УЗИ также можно оценить фракцию выброса ЖП с помощью УЗхолецистографии, однако она относится к уточняющим исследованиям. Стандартная ЭГДС с осмотром ДПК, в частности области большого сосочка ДПК, необходима для исключения язвенной болезни как возможной причины боли в животе, органических поражений большого сосочка ДПК (опухоли, выраженные воспалительные изменения, гиперплазия), периапулярных дивертикулов, инфильтрации стенки ДПК как органических причин возникновения билиарной или панкреатической боли.

Скрининговая колоноскопия показана в зависимости от степени риска для исключения органических поражений толстой кишки; при отсутствии отягощенной наследственности она показана лицам в возрасте 50 лет и более. К специальным, уточняющим, исследованиям при дискинезиях желчных путей относят УЗ-холецистографию.

В качестве дополнительных исследований можно также рассматривать МРХПГ, эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ) панкреатобилирной зоны, билиосцинтиграфию с ^{99m}Tc , если на этапе обязательных исследований не удалось получить необходимую информацию. Эти методы не являются строго обязательными при дискинезии ЖП, поскольку при наличии веских оснований (например, указаний на появление симптомов на фоне приема эстрогенов) диагноз допустимо устанавливать на основании клинических данных и результатов обязательных исследований. Однако специальные исследования позволяют более надежно обосновать диагноз, особенно в спорных случаях, что приобретает особую важность у пациентов, у которых удален ЖП, поскольку при этом велика вероятность того, что причина появления симптомов — органическая патология, в частности холедохолитиаз.

В связи с этим при обнаружении расширения протоковой системы и/или повышения активности печеночных/панкреатических ферментов в отсутствие изменений по данным МРХПГ на следующем этапе целесообразно провести эндоУЗИ. Порядок применения инструментальных исследований определяется алгоритмами диагностики

УЗ-холецистография позволяет оценить сократимость (фракцию опорожнения) ЖП. Объем ЖП определяют натощак и после приема внутрь стимулятора сокращения. В настоящее время чаще применяют сорбитол, «идеальный» стимулятор — препарат холецистокинина. В норме максимальное сокращение ЖП происходит через 30–40 мин после приема стимулятора, фракция опорожнения, как правило, составляет 50–80%. Учитывая отсутствие унифицированного подхода, точность УЗхолецистографии недостаточно хорошо изучена, однако этот метод доступен и безопасен, поэтому на него можно опираться в диагностике

дискинезии ЖП. МРХПГ приобретает особую важность в том случае, если необходимо исключить механическую обструкцию общего желчного протока и зоны СО, когда билиарная боль сочетается с расширением протоковой системы, выявленным при рутинном УЗИ, и/или повышением уровня билирубина, активности АлАТ, АсАТ или панкреатических ферментов в крови. В связи с этим при возникновении приступов билиарной боли после ХЭ желательно провести МРХПГ, которая позволяет исключить холедохолитиаз (что особенно важно после ХЭ, выполненной по поводу ЖКБ), папиллостеноз, опухоли, стойкие изменения протоковой системы поджелудочной железы и другую органическую патологию. При дисфункции ЖП изменения при МРХПГ отсутствуют. При дисфункции СО может определяться лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы после приступа боли. Точность метода составляет 90–95%; ограничены возможности выявления камней размером 3 мм и менее.

ЭндоУЗИ. Это исследование проводят с теми же целями, что и МРХПГ. ЭндоУЗИ обладает самой высокой чувствительностью в диагностике опухолевого и фиброзного стеноза большого сосочка ДПК, микрохолелитиаза и сладжа желчных путей, фиброза поджелудочной железы, небольших изменений панкреатических протоков (ранних стадий хронического панкреатита). Выявление органических причин обструкции помогает выбрать правильную тактику лечения и препятствует гипердиагностике дискинезии. В случае дисфункции СО при эндоУЗИ может определяться лишь преходящее расширение общего желчного протока или протока поджелудочной железы. Разработана методика эластометрии большого сосочка ДПК, которая дает информацию о степени фиброзных изменений.

Билиосцинтиграфия с препаратами имидо-диацетиловой кислоты, меченной ^{99m}Tc . При проведении исследования оценивают параметры накопления и выведения желчи. Для оценки сократимости ЖП его можно выполнить в режиме холецистографии с различными стимуляторами, в частности синтетическим холецистокинином или сорбитолом, которые вызывают сокращение ЖП. Для диагностики дисфункции СО можно применить эмпирическую сцинтиграфическую шкалу, с помощью которой можно провести количественную оценку пассажа желчи. Количественная билиосцинтиграфия с ^{99m}Tc по информативности сопоставима с манометрией СО, в то же время при этом исследовании отсутствует риск развития осложнений, сопряженных с эндоскопическим канюлированием протоков в ходе манометрии.

ЭРХПГ. Из-за высокого риска возникновения осложнений и технических сложностей с целью диагностики ЭРХПГ следует использовать только в отдельных случаях, например при неясных изменениях протоков. В подавляющем большинстве случаев ЭРХПГ следует проводить только в рамках планируемого эндоскопического лечебного вмешательства – билиарной/панкреатической сфинктеротомии, установки временного панкреатического стента. В 3–10% случаев при проведении ЭРХПГ возникают осложнения (в частности, острый панкреатит), а при поражении СО их частота достигает 30%.

Манометрию для диагностики дисфункции СО выполняют исключительно редко, как правило, в том случае, если с помощью других методов не удастся получить убедительную информацию. В ходе манометрии производят эндоскопическое канюлирование и контрастирование протоков, что сопряжено с высоким риском развития осложнений (см. выше). Кроме того, как показало многоцентровое исследование EPISOD, результаты манометрии не имеют решающего значения при установлении диагноза, они могут варьировать в зависимости от опыта эксперта, интерпретации расположения зоны максимального базального давления, типа анестезии и других факторов

Лечение дискинезии желчевыводящих путей

Общие рекомендации

Лечение дискинезий ЖП и желчных путей должно быть комплексным и включать не только назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, оказывающих негативное влияние на регуляцию перистальтики и состояние расположенных рядом органов, отказ от приема препаратов, в значительной степени изменяющих перистальтическую активность и желчеотделение (в частности, эстрогенов), нормализация режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Большинству пациентов с дискинезией показано консервативное лечение, которое чаще проводят амбулаторно. При недостаточно ясном про-исхождении приступов боли, частых и выраженных приступах, необходимости дообследования с целью верификации диагноза, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний целесообразна госпитализация пациентов. При явной неэффективности медикаментозной терапии дисфункции СО следует рассмотреть вопрос о выполнении эндоскопического вмешательства — папиллосфинктеротомии.

Диета. В период обострения дискинезии целесообразно соблюдать основные принципы диетического питания при заболеваниях желчных путей, выработанные много лет назад и сохраняющие свою актуальность в настоящее время. Необходимо защитить слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ от механического, термического и химического воздействия. Характер питания может быть приближен к диете № 5 по М.И. Певзнеру.

В идеале пищу нужно принимать каждые 3 ч, отказаться от длительных перерывов в приеме пищи, желательно ограничить потребление животных жиров, пищи в жареном виде, экстрактивных веществ (крепкие мясные и рыбные бульоны, копчености и консервы), пряностей, приправ и специй (лук, чеснок, перец, горчица), маринадов, газированной фруктовой воды, пива, белого сухого вина, шампанского, кофе, цитрусовых. Пищу целесообразно готовить преимущественно путем варки, тушения, запекания, на пару. В течение 1,5–2 ч после приема пищи следует избегать длительных наклонов и горизонтального положения. Полезны кисломолочные продукты (творог, кефир, йогурт невысокой жирности), каши (овсяная, гречневая) на воде или молоке низкой жирности, бананы, печеные яблоки, картофельное пюре, овощные супы, отварное мясо (нежирная говядина, куриная грудка).

Полезен прием негазированной минеральной воды в подогретом виде по ½ стакана 4 раза в день за полчаса до еды. Вне периода обострения диету расширяют и при хорошей переносимости питание организуют по обычным рациональным принципам. Важно принимать пищу в спокойной обстановке, не спеша.

Учитывая возможное влияние психоэмоционального состояния на регуляцию моторики и висцеральной чувствительности, следует обратить внимание на нормализацию ритма сна, режима дня, обеспечение достаточного отдыха. При наличии тревожно-депрессивных расстройств показано соответствующее обследование

Фармакотерапия. Учитывая тот факт, что в основе клинических проявлений при обеих формах дискинезии лежит появление «функциональной обструкции» оттока желчи/панкреатического секрета, в качестве медикаментозной терапии первого ряда обоснованно применение препаратов спазмолитического действия. При дискинезии ЖП основной мишенью действия спазмолитиков служит сфинктер пузырного протока, при дискинезии СО — сам сфинктер. Во избежание нежелательных эффектов следует отдавать предпочтение спазмолитикам с максимальной селективностью действия на ЖКТ и желчные пути. Учитывая связь моторики кишечника и желчных путей, при лечении части пациентов эффективны препараты, нормализующие кишечную моторику и одновременно уменьшающие висцеральную гиперчувствительность, в частности мебеверин и тримебутин.

Мебеверин (дюспаталин) – селективный миотропный спазмолитик, который оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта. Прямая блокада Na⁺ каналов мебеверином расслабляет гладкомышечные клетки независимо от причины спазма. При этом, благодаря блокаде депо кальция клеток, мебеверин не вызывает гипотонию кишечника.

Доклинические исследования мебеверина продемонстрировали местный обезболивающий эффект сравнимый с локальными анестетиками, такими, как прокаин (новокаин), который обусловлен блокадой Na⁺ каналов на окончаниях чувствительных нейронов, что препятствует проведению импульсов по нервным волокнам. Мебеверин в ряде клинических исследований показал эффективность в уменьшении боли и диспепсии при дисфункции сфинктера Одди у пациентов с дискинезией ЖВП и после удаления желчного пузыря.

При применении мебеверина наблюдается нормализация нарушений желчевыделения и улучшение физикохимических свойств и состава желчи, что связано со снятием спазма сфинктера Одди и нормализацией оттока желчи. При острой спастической боли действие мебеверина проявляется уже через 15 мин после приема.

Режим назначения мебеверина у данных пациентов — по 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды курсовым лечением в течение 30 дней.

Тримебутин (тримедат) обладает комбинированным действием за счет влияния на опиоидные рецепторы ЖКТ (спазмолитическим, прокинетическим и обезболивающим) и широко применяется в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения.

Тримебутин был эффективен при лечении большинства пациентов с дисфункцией СО типа I и значительной части пациентов с дисфункцией СО II типа (по Милуокской классификации). Особенно выраженное действие наблюдалось при отсутствии пролонгированного транзита желчи в ДПК по данным билиосцинтиграфии. Тримебутин применяют по 200 мг 3 раза в день в течение месяца.

Гимекромон (одестон) представляет собой синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля. Гимекромон выводится в желчь, и его спазмолитическое действие реализуется только на уровне желчных путей и начальных отделов тонкой кишки, что объясняет высокую селективность действия препарата на сфинктер желчного протока и СО.

Предположительный механизм действия — увеличение содержания циклических мононуклеотидов и оксида азота в гладкомышечном слое. Препарат оказывает также противовоспалительное и умеренно выраженное холеретическое действие. Абсорбция в системный кровоток не превышает 3%.

Гимекромон улучшает отток желчи в ДПК и может способствовать снижению литогенности желчи. Гимекромон можно применять в режиме «по требованию» по 200–400 мг внутрь при появлении симптомов и в виде курсового лечения по 200–400 мг 3 раза в день за полчаса до еды в течение 14–21 дней (имеется опыт более длительного безопасного применения).

Гиосцина бутилбромид (бускопан) — высокоселективный блокатор М3- и N-холинорецепторов, характеризующийся быстрым наступлением эффекта (уже на 15-й минуте после приема внутрь) и хорошим спазмолитическим потенциалом. Препарат характеризуется высокой безопасностью.

Гиосцин можно применять как для купирования приступа (благодаря скорости действия) в дозе 32 10–20 мг внутрь или в суппозиториях, так и для курсового лечения по 10–20 мг 3 раза в день до еды в течение 10–30 дней. Кроме того, в лечении дискинезии ЖП и желчных путей можно применять ингибиторы фосфодиэстеразы, в частности, дротаверин(но-шпа)),

хотя они не обладают высокой селективностью действия на желчные пути, а также пинаверия бромид, блокирующий кальциевые каналы гладкомышечных клеток.

Препараты комбинированного действия Есть опыт эффективного применения альверина в сочетании с симетиконом (спазмолитик и пеногаситель - препарат метеоспазмил), экстракта из листьев артишока полевого (содержит различные растительные компоненты, оказывающие противовоспалительное действие и уменьшающие литогенность желчи).

Препараты комбинированного действия, содержащие компоненты желчи, также следует применять с осторожностью, поскольку они могут вызвать раздражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и нежелательное повышение панкреатической секреции.

Урсодезоксихолевая кислота

Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при дискинезии желчных путей обосновывается ее способностью снижать литогенность желчи, а также оказывать противовоспалительное действие на эпителий и мышечный слой желчных путей (снижать активность циклооксигеназы 2 и перекисного окисления), что косвенно способствует нормализации нарушенной моторики и секреции.

Есть теоретические предпосылки для утверждения, что УДХК восстанавливает чувствительность рецепторов желчных путей к холецистокинину. УДХК можно применять в сочетании с селективным спазмолитиком СО гимекромомом или другими спазмолитиками. УДХК назначают в виде курсового лечения в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в 2 приема после еды в течение 2 нед — 2 мес.

Курсы можно повторять, что определяется решением врача. Опираясь на современные данные, УДХК нецелесообразно назначать при идиопатическом рецидивирующем панкреатите, который у трети больных ассоциирован с дискинезией СО. Под влиянием препарата возможно повышение панкреатической секреции, что в условиях нарушенного оттока может провоцировать обострения панкреатита.

Прокинетики

Для купирования симптомов дискинетического типа (дискомфортные ощущения, тошнота, вздутие в эпигастриальной области, выраженность которых увеличивается при употреблении жирной пищи) возможно применение прокинетиков, хотя их эффективность в купировании этих симптомов обусловлена скорее влиянием на моторику желудка и начальных отделов тонкой кишки.

Прокинетический эффект итоприда гидрохлорида (препараты ганатон, итомед), демонстрирующего высокую эффективность при лечении симптомов функциональной диспепсии, обусловлен двойным механизмом действия — антагонизмом к дофаминовым рецепторам и блокаде ацетилхолинэстеразы.

Нестероидные противовоспалительные средства Для купирования приступов боли при дискинезии (если диагноз четко обоснован) допустимо применять ненаркотические анальгетики в стандартных дозах.

Антидепрессанты

При четко обоснованном диагнозе и часто рецидивирующей боли, при которой можно предполагать невропатический компонент или связь с центральной сенситизацией, обосновано назначение трициклических антидепрессантов с целью лечения функциональной боли.

Амитриптилин сначала назначают в малой дозе — по 10 мг перед сном. Эффективность лечения оценивают через 2 нед. При необходимости дозу увеличивают до 20 мг/сут. Длительность лечения определяют индивидуально, обычно она составляет как минимум 2 мес.

Другие аспекты консервативного лечения

Предполагают, что коррекция психоэмоционального состояния может способствовать уменьшению проявлений дискинезии желчных путей. В этом отношении выраженный эффект могут дать меры психологической поддержки. Целесообразно проводить тестирование пациентов по шкале тревоги, депрессии и соматизации и при выявлении отклонений предпринимать соответствующие меры по коррекции этих нарушений, в частности проводить консультации психолога

Эндоскопическое лечение

При обоснованном диагнозе дисфункции СО и отсутствии эффекта от консервативной терапии стандартным подходом является проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) в рамках ЭРХПГ. Предварительно можно выполнить манометрию СО. При расстройстве функции билиарной порции СО показана ЭПСТ этой порции сфинктера, которая технически менее сложна.

При нарушении функции панкреатической порции СО также стали более широко применять ЭПСТ данной порции, дополняя ее установкой временного панкреатического стента для улучшения оттока панкреатического секрета и профилактики реактивного панкреатита. Частота развития осложнений ЭПСТ составляет 5–13%; осложнения, напрямую связанные с процедурой, — реактивный панкреатит, кровотечение (может возникнуть непосредственно по окончании вмешательства и в период до 2 недель после него) и перфорация.

При недостаточной обоснованности диагноза функционального расстройства СО достоинства ЭПСТ и риск, связанный с ее проведением, следует тщательно взвешивать, так как частота ассоциированных с ЭРХПГ осложнений (в частности, развития тяжелого панкреатита в ближайшие 7 дней) значительно выше, чем, например, при холедохолитиазе.

Причины возможной клинической неэффективности ЭПСТ:

- неадекватная сфинктеротомия, рестеноз, в подобных случаях можно рассмотреть вопрос о проведении баллонной дилатации;
- повышение давления в панкреатической порции СО, тогда как проведена только билиарная ЭПСТ. Стабильное повышение базального давления в панкреатической порции СО отмечается 90% пациентов, у которых после билиарной ЭПСТ сохраняется боль или наблюдаются явления панкреатита. Проведение панкреатической ЭПСТ дает эффект у 60–90% таких пациентов. В качестве альтернативы можно установить малокалиберный панкреатический стент (диаметр 5–7 F) на срок до 3 мес;
- сохранение боли и отсутствие ожидаемого эффекта от ЭПСТ могут объясняться наличием хронического панкреатита.

Прогноз и профилактика

Прогноз при ДЖВП в целом благоприятный, если понимать под этим отсутствие угрозы жизни пациента. Однако болезнь резко снижает качество жизни, ограничивает физическую и социальную активность при неясных перспективах выздоровления.

Говоря о профилактике ДЖВП, нужно упомянуть правильное питание с небольшим количеством жира и сахара, поддержание нормального веса, здоровый образ жизни, включающий полноценный отдых.

Профилактика

Профилактика образования литогенной желчи (фактора, предрасполагающего к появлению дискинезии желчных путей) предполагает устранение факторов, усиливающих секрецию холестерина в желчь и угнетение сократительной активности ЖП: рациональное питание (исключение избыточного потребления углеводов и холестерина, больших перерывов в

приеме пищи), поддержание нормального индекса массы тела, достаточная двигательная активность, борьба с вредными привычками (курением и злоупотреблением алкоголем), а также лечение фоновых заболеваний.

Для профилактики приступов билиарной боли, развития острого «дисфункционального» панкреатита необходимо избегать употребления жирной и жареной пищи, чрезмерного количества пищи после продолжительного голодания, психоэмоциональных нагрузок, приема препаратов эстрогенов без веских оснований.- , нормализовать режим труда и отдыха.

Профилактика обострения также подразумевает санаторно-курортное лечение. Важное место в реабилитации после периода обострений и в профилактике занимают лечебная физкультура, дозированная ходьба, плавание, санаторно-курортное лечение в санаториях Ессентуки, Железноводска, Пятигорска, Трускавца, Боржоми, Белокурихи, Моршина и др., употребление минеральных вод малой средней минерализации (сульфатные, сульфатно-хлоридные с различным катионным составом — боржом, ессентуки № 4, Арзни, Смирновская, Славяновская).

Эффективны водолечение (термальные и высокотермальные воды), физиотерапевтические процедуры, оказывающие и спазмолитическое, и противовоспалительное действие.

Желчнокаменная болезнь

Актуальность темы

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ, син. холелитиаз) – хроническое заболевание с генетической предрасположенностью, при котором наблюдается образование камней в желчных путях.

При образовании камней в желчном пузыре (ЖП) говорят о «холецистолитиазе», в общем желчном протоке – о «холедохолитиазе», во внутрипеченочных протоках - о «внутрипеченочном холелитиазе».

Эпидемиологические данные о высокой распространенности ЖКБ в странах с западным стилем жизни (Европа, Северная Америка, Россия): это заболевание регистрируется с частотой $\approx 10-15\%$. Столь высокую частоту, помимо вклада генетических факторов, объясняют особенностями питания потреблением повышенного количества простых углеводов.

В Африке, странах Азии и Японии распространенность ЖКБ ниже - 3,5-5%.

В эпидемиологическом исследовании NANESH III отмечены значительные расовые различия в частоте ЖКБ, что подчеркивает важный вклад генетических факторов в патогенез болезни. Среди некоторых народностей частота ЖКБ чрезвычайно высока: у мексиканцев и чилийских индейцев вероятность образования желчных камней в течение жизни достигает 45-80%.

Сведения об обнаружении желчнокаменных камней обнаружены в старинных источниках. Желчные камни использовались в качестве ритуальных украшений и в культовых обрядах. Описания признаков ЖКБ приводятся в трудах Гиппократов, Авиценны, Цельса. Сохранились сведения, что основоположники медицинской науки древности Гален, Везалий обнаруживали желчные камни при вскрытии трупов.

Французский врач Жан Фернель (J. Fernel) в XIV веке описал клиническую картину желчнокаменной болезни, а также установил ее связь с желтухой. Немецкий анатом А. Фатер (A. Vater) в XVIII веке описал морфологию желчных камней и указывал, что причиной их образования служит сгущение желчи.

Химическое исследование желчных камней впервые было предпринято Д. Галеати (D. Galeati) в середине XVIII века. Сведения о желчнокаменной болезни, накопленные к тому времени обобщил немецкий анатом и физиолог А. Галлер (A. Haller) в трудах «Opuscula pathologica» и «Elementa physiologiae corporis humani» в середине XVIII века.

А. Галлер разделил все желчные камни на два класса:

- 1) большие яйцеобразные, как правило, одиночные, состоящие из «безвкусного желтого вещества, которое при подогревании плавится и способно гореть»,
- 2) более мелкие, темно окрашенные, многогранные, которые обнаруживаются не только в пузыре, но и желчных ходах. Таким образом, современная классификация желчных камней с разделением их на холестериновые и пигментные фактически была обоснована уже давно.

Современник Галлера Ф. П. де ла Саль (F.P. de la Salle) выделил из желчных камней субстанцию, «похожую на жировоск», представленную тонкими серебристыми пластинками. В конце XVIII- начале XIX веков холестерин был выделен в чистом виде А. де Фуркруа (A. De Fourcroy), а из желчи – немецким химиком Л. Гмелиным (L. Gmelin) и французским химиком М. Шеврёлем (M. Chevreul); последний назвал его холестерином (от греч. chole – желчь, stereos – объемный).

В середине XIX века появились первые теории происхождения желчных камней, среди которых выделились два основных направления:

- 1) первопричина образования камней - нарушенное состояние печени, которая продуцирует патологически измененную желчь,
- 2) первопричина - патологические изменения (воспаление, стаз) в желчном пузыре. Основатель первого направления - английский врач Дж. Тудикум (G. Thudichum). Приверженцем второго был С. П. Боткин, который указывал на значение воспалительных изменений в развитии желчнокаменной болезни и подробно описавший симптоматику заболевания и лечебные подходы.

Одну из первых экспериментальных моделей калькулезного холецистита создал П. С. Иконников в 1915 г. В конце XIX века предприняты первые попытки хирургического лечения желчнокаменной болезни: в 1882 г. Карл Лангенбах (C. Langenbuch) провел первую в мире холецистэктомию, а в России эта операция впервые выполнена в 1889 г. Ю. Ф. Косинским. Большой вклад в развитие хирургии билиарного тракта внесли С. П. Федоров, И. И. Греков, А. В. Мартынов. В 1947г. описан «постхолецистэктомический синдром» который подразумевает сохранение симптомов или их появление после удаления ЖП. Следует отметить значительную клиническую гетерогенность этого понятия, и исследования в этом направлении продолжают по сей день.

В конце XX века на смену традиционной холецистэктомии пришли менее инвазивные методы – лапароскопическая холецистэктомия (впервые выполнена в Германии Э. Мюге (E. Muguet) в 1985 г., и холецистэктомия из минидоступа, или «минихолецистэктомия» (М. И. Прудков, 1986 г., Ветшев П. С. и соавт., 2005 г.). В настоящее время активно внедряется робот-ассистированная технология лапароскопической холецистэктомии.

В конце XX-начале XXI сделаны важные открытия в области изучения генетической предрасположенности к ЖКБ. Накоплен опыт успешного применения урсодеооксиголевой кислоты в растворении желчных конкрементов. В последние годы проблема ЖКБ привлекает повышенное внимание в связи с «эпидемией избыточного веса» и участвовавшими случаями образования камней у детей и подростков.

Основные факторы риска развития ЖКБ:

- 1) возраст. Заболеваемость ЖКБ четко коррелирует с возрастом. В странах с западным стилем жизни частота выявления ЖКБ в пожилом возрасте достигает 30%.

Однако максимальная частота клинических проявлений ЖКБ регистрируется в возрасте 40-69 лет.

- 2) женский пол. Риск развития ЖКБ у женщин выше примерно в 2-3 раза, что связывают с влиянием эстрогенов на литогенный потенциал. Однако различия в заболеваемости мужчин и женщин сглаживаются с возрастом: в возрастной группе 30-39 лет соотношение риска развития ЖКБ у женщин и мужчин составляет 2,9:1, в возрасте 40-49 лет – 1,6:1, в возрасте 50-59 лет – 1,2:1.

- 3) беременность. Риск развития ЖКБ повышается на фоне беременности, особенно при повторных беременностях (вероятность камнеобразования увеличивается в 10-11 раз). При беременности билиарный сладж развивается у 20-30% пациенток, камни - в 5-12% случаев. Однако регистрируются случаи спонтанного растворения камней после родов.
- 4) заместительная гормональная терапия в постменопаузе (риск ЖКБ возрастает в 3,7 раза).
- 5) прием эстрогенов – у лиц обоих полов.
- 6) отягощенная наследственность по ЖКБ (риск повышен в 4-5 раз).
- 7) ожирение, гипертриглицеридемия. Среди лиц с метаболическим синдромом ЖКБ выявляется \approx в 20 % случаев.
- 8) сахарный диабет (риск повышен в 3 раза).
- 9) цирроз печени (риск повышен в 10 раз).
- 10) применение лекарственных средств, влияющих на концентрацию холестерина в желчи, моторику желчных путей или способных к кристаллизации в желчи (соматостатина, фибратов, цефтриаксона).
- 11) быстрое похудание, бариатрические вмешательства (вероятность развития ЖКБ >30%).
- 12) поражение терминальных отделов подвздошной кишки.
- 13) достаточно продолжительное полное парентеральное питание.

В последние десятилетия отмечается рост частоты ЖКБ у детей и подростков; наиболее вероятная причина этого - «эпидемия избыточного веса».

Причиной образования камней служит избыточная концентрация желчи.

Различают камни двух основных видов:

Холестериновые. Содержание холестерина в них >50% (и даже >90% в так называемых «чисто холестериновых камнях»). Также в их состав входят желчные пигменты, соли кальция, матрикс состоит из гликопротеинов слизи. Для чисто холестериновых камней обычно имеют более крупный размер, единичные, желтовато-белые. На поверхности холестериновых камней может образоваться кальциевая раковина.

Пигментные. Содержание холестерина в них <20%, они состоят преимущественно из кальция билирубината и полимероподобных комплексов кальция и гликопротеинов слизи. Пигментные камни, в свою очередь, разделяют на 2 подтипа:

- **Черные** (состоящие преимущественно из кальция билирубината, обычно множественные, легко крошащиеся, размером <5 мм, рентгенопозитивные в 50-75% случаев). Образование черных камней наиболее характерно для гемолиза и цирроза печени.

- **Коричневые** (состоящие из кальциевых солей неконъюгированного билирубина, муциновых гликопротеинов, холестерина, пальмитата и стеарата кальция; мягкие, слоистые, рентгенонегативные). Образование коричневых камней свойственно хроническому воспалительному процессу во внутри- и внепеченочных желчных путях. В ядре камня могут обнаруживаться включения бактериальных компонентов, что подтверждает возможную связь с инфекцией.

Камни размером до 1 см условно обозначают как «мелкие», 1-2 см – «средние» и

>2 см – крупные, хотя при проведении инструментальной диагностики возможны ошибки в оценке размера камней.

Механизмы формирования желчных камней при наличии определенных факторов риска развития билиарного сладжа и ЖКБ:

Холестериновые камни	
Факторы	Механизмы
1. Демографические/генетические факторы: • самая высокая распространенность среди североамериканских индейцев, чилийских индейцев, чилийцев латиноамериканского происхождения • более высокая распространенность в Северной Европе и Северной Америке по сравнению с Азией • самая низкая распространенность в Японии • семейная предрасположенность	↑ секреция ХС в желчь, снижение секреции ФЛ, связанные с генетическими факторами
2. Ожирение, метаболический синдром	↑ секреции ХС в желчь, ↓ моторики ЖП из-за снижения чувствительности к холецистокинину
3. Сахарный диабет 2 типа	То же
4. Похудание на фоне низкокалорийной, особенно очень низкокалорийной диеты (≤800 ккал в сутки)	Мобилизация ХС из тканей с ↑ его секреции в желчь; ↓ энтерогепатической циркуляции ЖК. Эстрогены стимулируют печеночные липопротеиновые рецепторы, ↑ захват ХС из пищи и его секрецию в желчь; ↓ превращение ХС в его эфиры; угнетают секрецию ЖК в желчь
5. Женский пол	То же
6. Прием препаратов эстрогенов	То же
7. Возраст старше 40 лет	↑ секреции ХС в желчь, ↓ пула и секреции ЖК, ↑ секреции муцинов?
8. Снижение моторики ЖП с формированием билиарного сладжа:	опорожнения ЖП

А. Продолжительное полное парентерального питания Б. Голодание В. Беременность Г. Влияние лекарств (в частности, октреотида)	
9. Терапия клофибратом	↑ секреции ХС в желчь
10. Снижение секреции ЖК А. Первичный билиарный цирроз Б. Дефект гена CYP7A1 В. Поражение терминального отдела ileum	↓ содержания ЖК в желчи
11. Дефект гена MDR3	↓ содержания ФЛ в желчи
12. Смешанные нарушения А. Высококалорийное питание - с высоким содержанием жира и простых углеводов. Последнее играет главную роль Б. Повреждения спинного мозга	↑ секреция ХС в желчь ↓ содержания ЖК в желчи ↓ опорожнения ЖП
Пигментные камни	
1. Демографические/генетические факторы: Азия, проживание в сельской местности 2. Хронический гемолиз 3. Алкогольный цирроз печени 4. Пернициозная анемия 5. Муковисцидоз 6. Хроническая инфекция желчных путей, паразитоз 7. Возраст 8. Заболевания/резекция подвздошной кишки, обходные анастомозы	↑ секреции муцинов, иммуноглобулинов Деконъюгация билирубина Повышенное всасывание неконъюгированного билирубина из-за попадания ЖК в толстую кишку Образование холестериновых

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному желчнокаменной болезнью.

Учебно-целевые задачи: 1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать желчнокаменную болезнь.

2. Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза желчнокаменная болезнь.

3. Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

4. Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями гепатобилиарной системы.

5. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
6. Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.
7. Уметь сформулировать прогноз больного.
8. Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

- а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии, пальпации гепатобилиарной системы.
- б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования гепатобилиарной системы; виды лабораторных и инструментальных исследований;
- в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования органов гепатобилиарной системы;
- г) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования.

3. Блок информации для изучения темы

Патогенез

Образование холестериновых камней

По современным представлениям, первой ступенью образования ХС-камней служит билиарный сладж. Холестерин (ХС) – один из основных компонентов желчи; в водной фазе он находится во взвешенном состоянии - в виде смешанных мицелл или пузырьков включающих ХС, фосфолипиды (ФЛ), желчные кислоты (ЖК). ХС и ФЛ секретируются гепатоцитами в желчь в виде однослойных пузырьков, которые затем превращаются в смешанные мицеллы. В условиях относительного избытка ХС («литогенная желчь») образуются нестабильные, обогащенные ХС пузырьки, которые сливаются в более крупные многопластинчатые структуры - преципитаты кристаллов. Образование литогенной желчи - важнейший этап камнеобразования. Непосредственные причины образования литогенной желчи:

1) повышенное образование ХС:

- вследствие повышенной активности гидроксиметилглутарил-коэнзима А (HMG-CoA) редуктазы – фермента, определяющего скорость синтеза холестерина в печени
- вследствие повышенного захвата холестерина клетками печени из кровотока и его переноса в желчь (в частности, на фоне употребления высококалорийной пищи, богатой углеводами и ХС),

2) измененное соотношение ХС, ФЛ, ЖК:

- вследствие наследственных особенностей активности ферментов, контролирующих синтез и перенос этих составляющих,
- вследствие снижения синтеза ЖК в печени и нарушения их энтеро-гепатической циркуляции.

Главным фактором, определяющим скорость захвата ЖК из кровотока и их перенос в желчь, служит активность транспортеров ЖК на каналикулярной мембране гепатоцита - обращенной в сторону желчного канальца.

Вклад генетических факторов подчеркивают высокая частота выявления желчных камней у родственников первой степени родства больных ЖКБ, а также высокая распространенность ЖКБ у определенных народностей.

У пациентов с ЖКБ повышение содержания холестерина в пище влечет за собой повышение секреции ХС в желчь. При отсутствии ЖКБ секреция ХС не повышается даже на фоне обогащенного ХС питания. Таким образом, генетические факторы вкупе с высококалорийным и богатым ХС питанием создают основу для развития ЖКБ.

Роль генетических факторов подтверждается исследованиями близнецов. У монозиготных близнецов вклад генетических факторов можно оценить в 25%, условий окружающей среды – в 13%, индивидуальных особенностей стиля жизни – в 62%.

Описан полиморфизм гена, кодирующего строение белка ABCG5/G8 – внутрипеченочного переносчика ХС – при котором повышена его секреция в желчь.

Высокий риск ЖКБ у отдельных народностей связывают с особенностями митохондриальной ДНК, при которых снижена скорость превращения ХС в ЖК и повышено соотношение «ХС/ЖК» в желчи.

По-видимому, в большинстве случаев ЖКБ имеет полигенное происхождение, однако могут быть и случаи моногенного наследования. Так, при мутации гена CYP7A1 с дефицитом холестерин-7-гидроксилазы, катализирующей первый этап превращения ХС в ЖК, наблюдается относительный дефицит ЖК. У гомозиготных носителей мутантного гена CYP7A1 всегда развиваются гиперхолестеринемия и ЖКБ. Гетерозиготы лишь предрасположены к этим отклонениям.

При мутации гена MDR3 (ABCB4), кодирующего экспортную помпу ФЛ на каналикулярной мембране гепатоцитов, угнетен их перенос в желчь; в результате наблюдается гиперсатурация желчи ХС и формирование камней в разных отделах билиарной системы. Таким образом, избыток ХС по отношению к ЖК и ФЛ чаще связан с гиперсекрецией ХС, однако может быть обусловлен и недостаточной секрецией ЖК и ФЛ.

Состояния, при которых нарушается обмен ЖК, дополнительно способствуют перенасыщению желчи ХС. Повышенное гидроксирование холевой кислоты приводит к замещением ее пула возросшим пулом деоксихолевой кислоты. Чрезмерное поступление деоксихолата в желчь сопровождается гиперсекрецией ХС.

Необходимые условия формирования камней

1. Перенасыщение желчи ХС. Это необходимое, но не достаточное условие камнеобразования. В большинстве случаев время нахождения желчи в ЖП недостаточно велико для осаждения и роста кристаллов ХС и роста.
2. Нуклеация кристаллов моногидрата ХС, которая может происходить при наличии провоцирующих факторов и/или недостатке препятствующих факторов. По современным представлениям, нуклеации способствуют муцины и немудиновые гликопротеины (в частности, иммуноглобулины), а препятствуют аполипопротеины А-I, А-II и некоторые другие гликопротеины. По все видимости, нуклеация кристалла моногидрата ХС и его рост, возникает в слое муцинового геля. Слияние пузырьков образует жидкие кристаллы, которые затем превращаются в твердые кристаллы. Дальнейший рост происходит вследствие оседания перенасыщенных ХС пластинчатых структур и пузырьков.

3. Снижение моторики ЖП – вследствие снижения чувствительности к холецистокинину и/или автономной нейропатии. Если ЖП полностью «выбрасывает» перенасыщенную желчь, камни не смогут расти. У многих пациентов с ЖКБ моторика ЖП понижена.

Билиарный сладж можно охарактеризовать как образование толстого слоя слизистого материала, состоящего из кристаллов лецитин-ХС, моногидрата ХС, билирубината кальция, муцинового геля. При сладже обычно образуется полулунный слой осадка в наиболее низко расположенной части ЖП, который имеет характерный УЗвид. Для развития билиарного сладжа необходимы нарушение баланса между выработкой и деградацией муцина и нуклеация компонентов желчи на фоне перенасыщения ХС и кальция билирубинатом. Билиарный сладж можно рассматривать как ступень, предшествующую образованию ХС-камней. Согласно наблюдениям, в течение ближайших 2 лет сладж в $\approx 18\%$ случаев он исчезает, в 60% - исчезает и появляется вновь, в 14% - образуются желчные камни, в 6% случаев возникают приступы билиарной колики.

Сладж часто развивается при нарушении сократительной функции ЖП и ассоциирован практически с теми же факторами, что и ЖКБ.

Образование пигментных камней

Пигментные камни чаще наблюдаются у лиц азиатского происхождения, сельского населения, при хроническом гемолизе, бактериальной контаминации желчных путей, заболеваниях с поражением подвздошной кишки (в частности, при болезни Крона), наложении анастомозов, муковисцидозе, циррозе печени, синдроме Жильбера.

При инфекции желчевыводящих путей (*E.coli*) и паразитозе (*Ascaris lumbricoides*, *Opisthorchis sinensis*) под влиянием β -глюкуронидазы бактерий происходит деконъюгация билирубина, он становится нерастворимым и включается в состав камней.

При гемолизе возрастает экскреция конъюгированного билирубина в желчь, затем он подвергается деконъюгации в желчных путях под влиянием эндогенной глюкуронидазы.

Образованию пигментных камней также способствуют нарушения функции эпителия ЖП по поддержанию рН желчи и образованию солей билирубина, а также выработка бактериями фосфолипазы А, которая катализирует гидролиз ФЛ желчи до лизолецитина и жирных кислот, участвующих в образовании матрикса пигментных камней.

Классификация

За период изучения проблемы холелитиаза было предложено множество различных классификаций желчнокаменной болезни. Однако они были либо слишком сложны, либо мало соответствовали клиническим требованиям, так как начинались, как правило, со стадии уже сформировавшихся желчных камней. Последние десятилетия прошлого века ознаменовались серьезными успехами в изучении процессов билиарного литогенеза, что позволило разработать современные классификации желчнокаменной болезни, главным достоинством которых явилось выделение предкаменных стадий заболевания.

В 1974 году D. Small выделил 5 стадий в течении ЖКБ:

1 стадия — генетические, биохимические и метаболические дефекты, приводящие к перенасыщению холестерином желчи.

2 стадия — химическая. При биохимическом исследовании желчи определяются признаки литогенной желчи.

3 стадия — физическая. Образуются кристаллы холестерина.

4 стадия — рост кристаллов и формирование холестериновых камней.

5 стадия — появление клинических симптомов холелитиаза.

Классификация не получила распространения в клинике ввиду сложности определения начальных стадий заболевания.

В 1982 году Х. Х. Мансуров предложил более удобную для клиники классификацию ЖКБ, выделив в ней 3 стадии:

1 Физико-химическая стадия (секреция литогенной желчи, формирование микролитов).

2 Биохимические изменения, характерные для 1 стадии, формирование камней.

3 Клинические проявления и осложнения.

Согласно этой классификации, для выявления начальной стадии ЖКБ требуется проведение дуоденального зондирования и биохимическое исследование желчи, что также сдерживало ее применение в широкой клинической практике.

В 2000 году С. А. Дадвани и соавт. предложили выделять следующие клинические формы ЖКБ:

1. Латентная форма (каменосительство).

2. Первично-хронический холецистит.

3. Печеночная (желчная) колика.

4. Хронический рецидивирующий калькулезный холецистит.

5. Хронический резидуальный холецистит.

6. Прочие формы (стенокардитическая, синдром Сейнта).

Эта классификация позволяла определить особенности клинического течения ЖКБ на стадии сформировавшихся желчных камней, но не нацеливала врача на выявление начальных стадий заболевания. Успехи в изучении билиарного литогенеза позволили разработать методы консервативного лечения ЖКБ, а внедрение в широкую практику аппаратов ультразвуковой диагностики дало возможность выявлять макроскопически видимые изменения в структуре желчи, т. е. диагностировать заболевание на предкаменной стадии. Эти факты послужили серьезным толчком для разработки новой классификации ЖКБ.

Клинический опыт, накопленный в отделе патологии желчных путей Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, позволил разработать и предложить современный вариант классификации ЖКБ, в которой выделены 4 стадии заболевания:

1 стадия — начальная или предкаменная.

2 стадия — формирование желчных камней.

По локализации: — в желчном пузыре; в общем желчном протоке; печеночных протоках.

По количеству конкрементов: одиночные; множественные.

По составу: — холестериновые; — пигментные; — смешанные.

По клиническому течению: а) латентное течение; б) с наличием клинических симптомов: — болевая форма с типичными желчными коликами; — диспепсическая форма; — под маской других заболеваний.

3 стадия — хронический рецидивирующий калькулезный холецистит.

4 стадия — осложнения.

Классификация была обсуждена на III съезде научного общества гастроэнтерологов России и рекомендована для применения в клинике. Несмотря на свою простоту, эта классификация способствовала решению важных для клиники проблем. Впервые по макроскопическим изменениям в желчи, выявляемых с помощью УЗИ, а не по данным биохимического исследования, выделена начальная (предкаменная) стадия ЖКБ. На этой стадии изменения в структуре желчи, по данным УЗИ, могут быть в виде густой и неоднородной желчи или в виде различных вариантов билиарного сладжа (БС). При этом могут выявляться: взвешенный осадок мелких частиц; расслоение желчи с образованием горизонтального уровня «жидкость — жидкость» (более эхогенная часть желчи в области задней стенки желчного пузыря с ее последующим смещением при изменении положения тела больного); образование сгустков эхогенной желчи, смещаемых или фиксированных к стенке желчного пузыря, требующих дифференциального диагноза с опухолевидным образованием; тотальное повышение эхогенности желчи, по плотности равнозначное с изображением паренхимы печени (замазкообразная желчь).

Многообразие изменений эхографической картины при БС потребовало выделения вариантов и описания их сонографических признаков. С практической точки зрения целесообразно выделять 3 основных варианта БС, как имеющих наиболее четко очерченную эхографическую картину (Ю. Н. Орлова, ЦНИИГ, 2002):

1. Микролитиаз — взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных, единичных или множественных, смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента.
2. Замазкообразная желчь — эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков, смещаемых, не дающих акустической тени или в редких случаях с эффектом ослабления за сгустком.
3. Сочетание замазкообразной желчи с микролитами. При этом микролиты могут быть одновременно как в составе сгустка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря.

4. Ориентировочная основа действия (этапы диагностического поиска)

Стратегия диагностики при ЖКБ предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа ЖКБ, а также оценки функционального статуса пациентов. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса:

- I. Клиника ЖКБ
- II. Диагностика ЖКБ
- III. Дифференциальная диагностика ЖКБ
- IV. Прогноз больных ЖКБ

Этапы диагностики ЖКБ

I. Клиника ЖКБ:

- клинические симптомы;
- физикальное обследование;

- процедуры скрининга;
- случайные находки.

II. Диагностика ЖКБ:

- УЗИ печени и желчных путей (УЗИ)
- Обзорная рентгенография брюшной полости
- Холецистография с пероральным контрастированием
- Холангиография с внутривенным контрастированием
- Чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ)
- Эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ)
- Магнитнорезонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ)
- Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) панкреато-билиарной зоны
- Компьютерная томография
- Билиосцинтиграфия - радиоизотопное исследование с ^{99m}Tc мечеными иминодиуксусными кислотами (HIDA, DIDA, DISIDA и др.)

III. Дифференциальная диагностика:

- Острый холецистит
- Язва 12-перстной кишки
- Абсцесс печени
- Инфаркт миокарда

IV. Прогноз больных ЖКБ:

- Риск развития осложнений
- Риск развития рака желчного пузыря

Этап I. Клиника ЖКБ

Предварительный диагноз ЖКБ основывается на данных расспроса, анамнеза, осмотра, выявления типичных факторов риска этого заболевания.

«Классический тип» пациента с ЖКБ – женщина старше 40 лет, гиперстенического телосложения, с повышенной массой тела и родами в анамнезе. Однако следует помнить о нарастающей частоте заболеваемости молодых людей и даже детей с повышенной массой тела.

ЖКБ может протекать бессимптомно. Клинические проявления возникают при развитии воспаления или обструкции желчных путей – при миграции камней в область шейки ЖП, в пузырный или общий желчный проток.

Главные клинические проявления ЖКБ представлены приступами желчной колики и острого холецистита. Также возможно развитие холангита, атак острого билиарного панкреатита. Возможность развития хронического билиарного панкреатита остается предметом дискуссий.

Желчная (билиарная, печеночная) колика - самое частое и характерное проявление ЖКБ. Причиной развития колики служит вклинение камня в шейку ЖП или его попадание в пузырный проток или холедох. Обструкция и рефлкторный спазм вызывают повышение внутрипросветного давления и появление висцеральной боли.

В типичных случаях желчная колика развивается через 1-1,5ч после употребления жирной, жареной пищи или непривычно большого объема пищи после длительного ограничения, быстро нарастает по интенсивности, достигая «плато», при этом она выраженная и достаточно постоянная, распирающая. Название «колика», означающее сильную схваткообразную боль, не совсем точно отражает характер желчной колики, так как не носит волнообразно усиливающегося характера. В англоязычной литературе для обозначения подобных приступов применяют термин «билиарная боль».

Смещение камня также могут провоцировать тряская езда, наклоны туловища.

Продолжительность желчной колики может составлять от нескольких минут до нескольких часов. Боль локализуется в эпигастрии и правом подреберье, может иррадиировать под правую лопатку, в межлопаточное пространство, на уровне нижних

грудных позвонков, в правое плечо и шею справ. Часто сопровождается тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения, и вегетативными проявлениями – тахи- или брадикардией, изменениями артериального давления, явлениями пареза кишечника или позывами на стул, повышением температуры тела до субфебрильных значений. Пациент мечется в постели. Приступ разрешается при введении спазмолитиков или самопроизвольно. Боль обрывается быстро, реже - постепенно.

Нередко желчная колика развивается в ночное время, через несколько часов после засыпания. Согласно выводам исследователей из Дании, боль в правом верхнем квадранте живота в ночные часы достаточно специфична именно для патологии желчных путей.

Приступы желчной колики могут носить стертый характер и повторяться достаточно часто; в подобных случаях диагноз иногда формулируют как «обострение хронического калькулезного холецистита». Однако во многих случаях более правильно

расценивать симптоматику как проявление повторных колик, связанных с обструкцией шейки ЖП.

Если приступ билиарной колики продолжается > 6 ч, следует подозревать развитие острого холецистита. При повышении сывороточного билирубина и/или уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови следует исключать камень холедоха. Присоединение лихорадки с ознобом после приступа колики, как правило, означает развитие осложнений – острого холецистита, острого панкреатита, холангита.

Этап II. Диагностика ЖКБ

Для подтверждения диагноза необходимо прибегнуть к методам лучевой диагностики с целью визуализации камней и определения формы болезни.

УЗИ печени и желчных путей (УЗИ) – метод выбора в диагностике ЖКБ в силу высокой чувствительности в выявлении камней ЖП, безопасности и широкой доступности. УЗИ не обладает достаточной чувствительностью в диагностике холедохолитиаза, что во многом обусловлено глубиной залегания терминального отдела холедоха. Косвенный признак холедохолитиаза – расширение холедоха – наблюдается

не всегда.

При УЗИ может определяться так называемый «нефункционирующий» ЖП –содержащий минимальное количество желчи (сморщенный) или, напротив, растянутый, и не сокращающийся в ответ на желчегонный завтрак.

Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет обнаруживать желчные камни при достаточном содержании в них кальция (этим методом выявляются 10-15% холестериновых

и около 50% пигментных камней). Рентгенография также применяется в распознавании эмфизематозного холецистита, фарфорового ЖП, известковой желчи, пареза ЖП.

Холецистография с пероральным контрастированием применяется в настоящее время очень редко, обычно для оценки проходимости пузырного протока и сократимости ЖП.

Холангиография с внутривенным контрастированием также практически не применяется в силу недостаточно четкого контрастирования желчных путей.

Чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ) представляет собой альтернативный метод контрастирования билиарного дерева в случаях, когда другие

способы (МР-ХПГ, ЭРХГ) не применимы. Пункция билиарного дерева, как правило, проводится в 10-м или 11-м межреберьях (есть риск повреждения плевры). Чреспузырный доступ несет более высокий риск утечки желчи. Общая частота тяжелых осложнений процедуры составляет 2-4%.

Эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ) – инвазивный метод, в процессе которого проводится канюлирование большого сосочка с контрастированием холедоха. При выявлении конкремента/ов в холедохе возможно одновременное проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии с литоэкстракцией. ЭРХГ в силу своей технической сложности и травматичности сегодня не применяется только с диагностической целью (при подозрении на холедохолитиаз). ЭРХГ в ходе плановой эндоскопической папиллосфинктеротомии с целью обеспечения доступа папиллотомы и визуализации процесса.

При рентгеновских исследованиях с контрастом может определяться так называемый «отключенный» - не поддающийся контрастированию - ЖП. Причинами этого могут служить:

- тотальное заполнение ЖП камнями,
- непроходимость пузырного протока вследствие закупорки камнем или стеноза,
- склероз, сморщивание, кальцификация ЖП.

Магнитнорезонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ) обладает высокой диагностической ценностью в распознавании холедохолитиаза (порядка 90-95%),

однако камни размером <3 мм могут не обнаруживаться. Это исследование нельзя проводить пациентам с кардиостимуляторами/дефибрилляторами, несовместимыми с проведением МРТ, что служит существенным препятствием, особенно в когорте пожилых больных.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) панкреато-билиарной зоны обладает даже несколько более высокой диагностической ценностью в распознавании холедохолитиаза (порядка 98%), чем МР-ХПГ, так как позволяет выявлять очень мелкие камни, сладж, стриктуры терминальной части холедоха. Ограничения применения этого метода – его инвазивность и возможность оценивать протоковую систему только в области впадения в 12-перстную кишку.

Компьютерная томография не позволяет с достаточной достоверностью судить о наличии камней в желчных путях, т.к. обнаруживает камни, содержащие достаточное количество кальция и поглощающие рентгеновские лучи (не более 50%).

Билиосцинтиграфия - радиоизотопное исследование с ^{99m}Tc мечеными иминодиуксусными кислотами (HIDA, DIDA, DISIDA и др.) основана на быстром

захвате из крови радиофармпрепарата, введенного в высокой концентрации, и его экскреции в желчь. Отсутствие достаточной визуализации ЖП при нормальной визуализации

дистальной части желчных путей, может указывать на обструкцию пузырного протока, острый или хронический холецистит или перенесенную холецистэктомию.

Этап III. Дифференциальная диагностика ЖКБ

Дифференциальная диагностика боли в правом верхнем квадранте живота, которая типична для ЖКБ, подчас представляет существенные трудности. Это особенно актуально в отношении ишемической болезни сердца.

Заболевание	Характеристика боли	Дополнительные исследования
Билиарная боль	Постоянного характера, быстро нарастает по интенсивности с достижением «плато», длится 4-6 ч, может отдавать в надлопаточную область справа	УЗИ органов брюшной полости
Острый холецистит	Более продолжительная (> 6 ч) билиарная боль с появлением локальной болезненности, защитного напряжения мышц, лихорадки и/или лейкоцитоза	УЗИ органов брюшной полости и/или билиосцинтиграфия с иминодиуксусной кислотой
Диспепсия	Вздутие, тошнота, отрыжка, плохая переносимость жирной пищи	Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта
Язва 12-перстной кишки	Боль через 2 ч после приема пищи, облегчающаяся после приема пищи или антацидов	Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта
Абсцесс печени	Боль, ассоциированная с лихорадкой и ознобом; пальпируемая печень, болезненность и напряжение мышц в правом подреберье	Рентгенография грудной клетки (плевральный выпот справа). Компьютерная томография брюшной полости
Инфаркт миокарда	Боль/дискомфорт в правом верхнем квадранте или эпигастраль-	Электрокардиография, активность кардиоспецифиче-

	ной области; может иметь сходство с билиарной болью	ских ферментов в крови. АСТ<150 Ед/л, АЛТ может быть в норме.
--	---	---

Приступ желчной колики необходимо дифференцировать с проявлениями нижнего инфаркта миокарда, начинающейся атакой панкреатита, а также кишечной коликой. Поэтому важно полноценное физикальное исследование пациента с оценкой состояния всех систем.

Для исключения инфаркта миокарда, особенно у лиц с факторами риска ИБС, целесообразно проводить регистрацию ЭКГ.

Атака панкреатита характеризуется присоединением интенсивной боли опоясывающего характера, повторной рвотой.

При кишечной колике дефекация и отхождение газов, как правило, приводят к облегчению боли.

Жалобы на неотчетливо выраженную распирающую боль (дискомфорт) в эпигастральной области, диспепсические проявления, срыгивание, вздутие живота после

приема жирной пищи не следует смешивать с билиарной коликой; эти симптомы часто встречаются при ЖКБ, но не являются специфичными для нее. Подобные симптомы нередко обозначаются как «плохая переносимость жирной или обильной пищи» и связаны с нарушенной реакцией на энтерогормоны – холецистокинин и YY-пептид.

При наличии типичной билиарной боли необходимо безотлагательно провести ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. УЗИ обладает 99%-ной специфичностью в отношении выявления желчных камней, это безопасный и достаточно дешевый метод исследования. Однако у небольшой части пациентов, несмотря на наличие типичной билиарной боли, обнаружить камни не удастся. При обоснованном подозрении на наличие именно билиарной боли можно подозревать дискинезию желчных путей. Для дискинезии характерна низкая фракция сокращения ЖП (<50%) по данным холецистосцинграфии с холецистокинином.

Лечение ЖКБ

При бессимптомном течении наиболее целесообразно придерживаться тактики наблюдения пациента без активного лечения. При отсутствии симптомов риск развития симптомов или осложнений, требующих хирургического лечения, достаточно низкий (1-2% в год).

Образ жизни, питание

Поддержание нормальной массы тела и рациональный стиль питания помогает предотвращать развитие острого холецистита. Калорийность рациона должна быть умеренной, прием пищи – дробным (5-6 раз в день с перерывами не более 4-5 ч, за исключением ночи). Целесообразно придерживаться стиля питания, обогащенного пищевыми волокнами (свежими фруктами и овощами), злаками (зерновой хлеб, овес, коричневый рис, продукты с отрубями), полезны фасоль и чечевица, среди мясных продуктов следует отдавать предпочтение содержащим меньшее количество жира – курице, индейке (без кожи), рыбе (не слишком жирной). Кисломолочные продукты лучше выбирать с пониженным содержанием жира, а употребление молочных продуктов свести к минимуму. Следует избегать жареных блюд, копченостей, выпечки и пищи, богатой простыми

углеводами (последние повышают риск камнеобразования). Регулярная физическая активность помогает предотвратить повышение массы тела.

Консервативное лечение ЖКБ

При ЖКБ могут применяться средства для перорального растворения камней - препараты урсodeоксихолевой кислоты (УДХК). Однако они эффективны лишь у ограниченной части пациентов (порядка 10% от всех пациентов с ЖКБ).

УДХК снижает насыщение желчи ХС и также по-видимому, создает ламеллярную жидкокристаллическую фазу, которая экстрагирует ХС из камней. Доза УДХК для лечения ЖКБ составляет 10-15 мг/кг массы тела в день.

Клиническая эффективность терапии препаратами желчных кислот показана при наличии клинически манифестных (нечастые приступы билиарной боли) рентгеногегативных желчных камней размером менее 15 мм, при условии сохраненной функции ЖП (заполненность конкрементами не более чем на 1/3). Наибольшая частота растворения (>70%) достигается у пациентов с малыми (<5 мм) флотирующими рентгеногегативными камнями. В этих случаях при назначении УДХК в течение 3 месяцев удается достичь уменьшения выраженности билиарной боли более чем у половины пациентов. При приеме УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела в день в течение 1 года растворение камней происходит примерно у 60% пациентов. Рецидивы в ближайшие 5 лет наблюдаются в ~25% случаев. Поэтому наиболее целесообразно ограничивать назначение УДХК случаями, когда у пациента имеются противопоказания к оперативному лечению или он не дает согласия на проведение холецистэктомии.

Лечение УДХК проводят под контролем УЗИ каждые 3-6 месяцев. Отсутствие признаков уменьшения количества и размеров камней через 6 месяцев лечения свидетельствует о неэффективности терапии.

Пигментные камни не поддаются растворению УДХК.

Препараты хенодеоксихолевой кислоты в настоящее время в России не применяются.

Для купирования билиарной колики можно применять спазмолитики различных классов, которые для получения быстрого эффекта целесообразно вводить парентерально.

Мощным спазмолитическим действием даже при приеме внутрь отличается гиосцина бутилбромид - спазмолитик селективного N-, M3-холинолитического действия.

В многочисленных исследованиях изучено действие этого препарата в лечении билиарной боли, а также абдоминальной боли другого происхождения (эффективность подтверждена в мета-анализе). Доказано спазмолитическое воздействие гиосцина на сфинктер Одди. Эффект гиосцина после приема внутрь наступает уже на 15-й минуте, что важно для быстрого купирования мучительной билиарной боли. Режим дозирования: прием «по требованию» 10-20 мг внутрь или в суппозиториях, либо курсовое лечение по 10-20 мг 3 раза в день до еды в течение 10-30 дней.

Для купирования диспепсических явлений, часто сопутствующих ЖКБ («плохая переносимость жирной и обильной пищи»), применяются спазмолитики, пеногасители, а также гимекромон, обладающий холецистокининоподобным действием.

Альверин+симетикон благодаря комбинированному составу способствует не только купированию спазма и боли (альверин, селективный спазмолитик), но за счет наличия в составе оптимальной дозы пеногасителя способствует быстрому купированию метеоризма, свойственного пациентам с заболеваниями желчных путей. Режим дозирования: прием «по

требованию» 1 табл. (60 мг+300 мг) внутрь при дискомфортных ощущениях и вздутии, либо курсовое лечение по 1 табл. 2-3 раза в день до еды в течение 14-30 дней или более длительно.

Гимекромон – высокоселективный спазмолитик сфинктера Одди, синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля, которые издавна применяются как спазмолитические средства. Гимекромон оказывает холецистокининоподобное расслабляющее влияние на сфинктер Одди. В слепых исследованиях гимекромон показал значительную эффективность в купировании билиарной боли. Препарат не противопоказан при ЖКБ, холецистолитиазе. Действие гимекромона реализуется только на уровне желчных путей; абсорбция в системный кровоток не превышает 3%, что во многом объясняет высокую селективность действия на сфинктер Одди.

Расслабляя сфинктер Одди и улучшая отток желчи в 12-перстную кишку, гимекромон может способствовать снижению литогенности желчи. Возможно его добавление к терапии УДХК с целью растворения желчных камней.

Режим дозирования гимекромона: прием «по требованию» 200-400 мг внутрь при дискомфортных ощущениях, либо курсовое лечение по 200-400 мг 3 раза в день за полчаса до еды в течение 14-30 дней или более длительно.

Применение прокинетиков (домперидона, итоприда, тримебутина), воздействующих на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, при ЖКБ обосновано тем, что такие пациенты нередко испытывают диспепсические симптомы, а моторика желчных путей тесно связана с моторикой желудка и 12-перстной кишки.

Тримебутин как агонист периферических μ -, κ - и δ -опиатных рецепторов обладает прокинетическим и одновременно отчетливым спазмолитическим эффектом, что придает ему свойства универсального модулятора моторики всех отделов пищеварительного тракта. Исследования показывают, что тримебутин быстро (в течение часа) купирует абдоминальные боли и диспепсические нарушения при заболеваниях ЖП. Режим дозирования тримебутина: курсовое лечение по 100-200 мг 3 раза в день независимо от приема пищи в течение 30 дней или более длительно. Препарат хорошо переносится.

Малоинвазивные вмешательства

Метод контактного химического литолиза - с помощью чрескожного введения в ЖП метил-трет-бутилового эфира, вызывающего растворение камней - применяется в отдельных университетских клиниках Германии, Италии и США с разрешения местных этических комитетов. Метил-трет-бутиловый эфир не зарегистрирован как лекарственный препарат на государственном уровне ни за рубежом, ни в России. Его введение, в зависимости от доступа к камню, несет достаточно высокий риск осложнений. Частота рецидивов камнеобразования также достаточно высока. На сегодняшний день в российских клиниках контактный литолиз не практикуется.

Чрескожная ударноволновая литотрипсия – неинвазивный метод, при котором локальное подведение волн с высокой энергией (электрогидравлических, электромагнитных или пьезоэлектрических) приводит к размельчению камней. Литотрипсию можно применять при наличии в ЖП ≤ 3 камней общим диаметром <30 мм «всплывающего» типа и при условии сохранения функции ЖП (сокращение ЖП на 50% по данным сцинтиграфии).

Вследствие ограниченности условий, при которой этот метод эффективен, достаточно высокой частоты осложнений (колика, острый холецистит, панкреатит, холедохолитаз с развитием механической желтухи, микро- и макрогематурия, гематомы

печени, ЖП) применяется очень ограниченно. Без дополнительного лечения урсодеоксихолевой кислотой частота рецидивов камнеобразования в ближайшие 1-2 года достигает 50%.

Хирургическое лечение

Главным методом хирургического лечения ЖКБ, протекающей с клинической симптоматикой, остается холецистэктомия. Холецистэктомия не только предотвращает осложнения острого холецистита, но и развитие рака ЖП в отдаленном периоде.

В многочисленных работах показано, что холецистэктомия несет низкий риск неблагоприятных исходов, и риск рецидива симптоматики при таком способе лечения наименьший. Лапароскопическая техника обладает явными преимуществами по сравнению с операцией открытым доступом во многих отношениях: менее заметного косметического дефекта, более низкой стоимости, более раннего восстановления работоспособности, более низкой летальности, менее выраженной степени повреждения тканей и боли в послеоперационном периоде и более короткого периода пребывания в стационаре.

В последние годы развивается методика однопортовой лапароскопической холецистэктомии - через один троакарный доступ в параумбиликальной области, дающий

минимальный косметический эффект. Операция через однопортовый доступ наиболее оптимальна в случаях неосложненного хронического калькулезного холецистита.

При необходимости проведения холецистэктомии во время беременности (в случаях развития острого холецистита, панкреатита или невозможности употреблять пищу в адекватном количестве из-за появления симптомов) риск оперативного вмешательства для матери и плода наименьший во втором триместре.

В последние годы, по мере совершенствования оперативной техники, исчезли принятые ранее противопоказания к лапароскопической холецистэктомии. В частности, лапароскопическая операция не противопоказана при остром холецистите, в пожилом возрасте, при хронической обструктивной болезни легких (исключая тяжелые случаи), при циррозе печени класса А и В по Child-Pugh (но не при тяжелой декомпенсации), при ожирении, при беременности, при наличии в анамнезе указаний на абдоминальные вмешательства.

Необходимость перехода на операцию открытым доступом при лапароскопическом вмешательстве возникает в 5-25% случаев, и самая частая причина этого – сложность установления анатомических отношений различных структур.

По данным мета-анализа, смертность при лапароскопическом вмешательстве составляет 8,6-16 на 10 000, при открытом доступе – 66-74 на 10 000 пациентов. В то же

время частота повреждения общего желчного протока при лапароскопии выше – 36-47 случаев на 10 000 и 19-29 случаев на 10 000 пациентов, соответственно.

Чрескожная холецистолитотомия проводится в условиях общей анестезии и под контролем рентгеноскопии и УЗИ. После прокола брюшной стенки производится небольшой разрез ЖП, через который проводится удаление или разрушение камней с помощью контактной электрогидравлической или лазерной литотрипсии. Последующее раздувание катетера внутри пузыря позволяет предотвратить утечку желчи. Высока частота рецидивов камнеобразования. Преимущества перед холецистэктомией не показаны. Вмешательство проводится лишь в отдельных случаях.

Холецистостомия (в том числе, минихолецистостомия) выполняется крайне редко, только в особых обстоятельствах - пациентам с очень высоким операционным риском, которым

операцию выполняют по жизненным показаниям, поэтому она должна быть наименее травматичной. Вмешательство проводится под местной анестезией. После наложения кисетного шва проводится аспирация содержимого и удаление камней. Существенными недостатками вмешательства служат невозможность обнаружения и удаления вколоченных конкрементов, вероятность пропустить начинающиеся осложнения – участки начинающейся гангрены, конкременты общего желчного протока, холангит.

IV. Прогноз больных ЖКБ

У мужчин при бессимптомном течении риск появления симптомов или осложнений относительно низок – 10% в течение 5 лет, 15% - 10 лет, 18% - 15 лет.

Если симптомы не появляются в течение 15 лет, вероятность их развития при дальнейшем наблюдении низка. У большинства пациентов, у которых развились осложнения, ранее уже отмечались болевые ощущения. То же можно сказать о пациентах с сахарным диабетом с «молчащими» камнями.

Из накопленного опыта показано, что:

- 1) кумулятивный риск смерти от ЖКБ при выжидательной тактике низок,
- 2) нет оснований рекомендовать холецистэктомию с целью профилактики.

При наличии указаний на приступы билиарной боли осложнения, требующие проведения холецистэктомии, наблюдаются существенно чаще. При сахарном диабете риск септических осложнений несколько выше, однако его величина точно не определена.

Риск развития рака ЖП на фоне ЖКБ повышен по сравнению с популяцией без желчных камней. Наиболее высокий риск (порядка 20%) наблюдается при «фарфоровом» ЖП, поэтому при выявлении этого состояния показана профилактическая холецистэктомия.

Дифференциальная диагностика при циррозах печени

1. Актуальность темы

Циррозы печени (ЦП) занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, оставаясь крайне актуальной социально-экономической и клинко-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира. В настоящее время в мире заболеваемость циррозом печени составляет около 20-40 больных на 100 тыс. населения, и этот показатель неуклонно растет (WHOSIS, 2008).

Доля вирусной этиологии циррозов печени (в исходе хронических гепатитов В, С, В+D) составляет от 10 до 23,5% всех циррозов (Подымова С.Д., 2005, Губергриц Н.Б., 2010, Ющук Н.Д., 2010). В последние годы увеличилось количество циррозов в исходе вирусного гепатита С до 30,3% (Строганова О.А., 2010, Бобров А.Н., 2011). Это согласуется с данными Европейской ассоциации по изучению болезней печени (1999) о том, что ведущую роль в формировании цирроза печени играет хроническая инфекция вируса гепатита С, которая является причиной 40% случаев цирроза печени (Marsellin P., 1999). И, видимо, не только этиологическим фактором определяется особенность течения цирроза печени, но и другими дополнительными регулирующими механизмами, которые не вполне изучены на настоящий момент.

В течение последних 50 лет для оценки тяжести цирроза печени и прогноза используется классификация Чайлд-Пью (Child-Pugh- Turcotte), которая может предсказать продолжительность жизни у пациентов с циррозом печени. Оценка в 10 баллов или больше связана с 50% вероятностью смерти в течение 1 года (Pugh R.N.H., 1973).

С 2002 г. широко используемой системой оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени стала шкала MELD (модель для конечной стадии заболевания печени, Model for end-stage liver disease), которая была предложена в Клинике Мэйо, с исчислением от 6 до 40 баллов. Шкала применяется для прогноза летальности у пациентов с декомпенсированными циррозами печени. Так, Р. Kamath и соавт. (2001 г.) показали, что при количестве баллов по шкале MELD менее 20 трехмесячная летальность составила 27%, а при более 20 баллов - 76%. В настоящее время количество баллов по шкале MELD является приоритетным при определении неотложности трансплантации печени в США.

Вегетативная нервная система - часть нервной системы, которая управляет деятельностью внутренних органов, регулирует процессы обмена веществ, состояние тканей и органов в ходе их приспособления к текущей деятельности организма в изменяющихся условиях окружающей среды, возвращая функциональную систему к нормальному гомеостазу.

При формировании хронического заболевания печени еще до развития цирроза происходит нарушение в нейрогуморальной вегетативной регуляции, выраженное напряжение

регуляторных систем с целью поддержания гомеостаза. Отечественных работ по выявлению этих изменений чрезвычайно мало (Мехтиева О.А., 2002, Ильмухина Л.В., 2008, Шанин О.Н., 2010, Ионцев В.И., 2011). Вегетативная дисфункция (ВД) встречается при разных хронических заболеваниях печени, причем проявления этого синдрома универсальны, независимо от причины, вызвавшей данное заболевание. Интерес к изучению этого синдрома возрос в течение последних 15-20 лет в связи с активным проведением операций по трансплантации печени. За это время вегетативная дисфункция получила широкое признание как осложнение ЦП, и стала одной из важных причин развития и прогрессирования основных синдромов ЦП. Патофизиология вегетативных нарушений вторична по отношению к болезни печени и в значительной степени не изучена. Определенную роль могут играть иммунологические и метаболические нарушения, в результате которых снижается парасимпатическая и повышается симпатическая активность, которая частично объясняет описанные механизмы (Frith J., 2009). По данным иностранной литературы исследование вариабельности ритма сердца активно проводилось у больных с циррозом печени, причем выявлялась высокая частота встречаемости вегетативных дисфункций, выраженность которых была связана не с этиологией цирроза печени, а со степенью его тяжести (Dillon JF, 1994). Оценку вариабельности ритма сердца А. Somasundaram и соавт. (2009 год) предложили использовать в качестве предиктора оценки тяжести больного с циррозом печени. А Fleckenstein J.F. и соавт. (1996) сделали вывод, что вегетативная нейропатия является независимым фактором риска смертности в случаях компенсированного и декомпенсированного цирроза. Имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности изучения наличия и степени выраженности вегетативных дисфункций у больных циррозом печени. В то же время данные об особенностях объективной оценки вегетативных дисфункций при помощи анализа вариабельности ритма сердца у больных с ЦП, особенно в отечественной медицине, крайне малочисленны, что обусловило актуальность настоящего исследования. В связи с изложенным, представляется актуальным исследование состояния вегетативной нервной системы с применением метода математического анализа сердечного ритма, изучение адаптационных возможностей организма, прогнозирование риска смерти у больных с циррозами печени вирусной этиологии разной степени тяжести.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному циррозом печени.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать цирроз печени.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза цирроз печени.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.
Уметь сформулировать прогноз больного.
Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

- а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии пищеварительной системы.
- б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования пищеварительной системы; виды лабораторных и инструментальных исследований;
- в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования пищеварительной системы;
- г) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования брюшной полости.

2. Блок информации для изучения темы

Патогенез

Для рассмотрения патогенеза развития цирроза печени целесообразно вспомнить структуру печеночной дольки. Между рядами гепатоцитов проходят кровеносные капилляры и желчные проточки. Кровеносные капилляры являются разветвлениями ветвей воротной вены и печеночной артерии. Капилляры впадают в центральную вену, несущую кровь в печеночные вены. Стенки кровеносных капилляров выстланы эндотелиоцитами и звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (клетками Купфера). Капилляры окружены узкими перикапиллярными пространствами (пространства Диссе), заполненными плазмой; они способствуют транскапиллярному обмену. Дольки отделены одна от другой соединительнотканью прослойками — междольковой соединительной тканью (так называемые портальные поля), в которой проходят междольковые вены (ветви воротной вены), междольковые артерии (ветви печеночной артерии) и междольковые желчные протоки, в которые впадают желчные проточки (печеночная триада).

Клетки Ито (звёздчатая клетка печени, жирозапасающая клетка, липоцит). Находятся они в перисинусоидальном пространстве печеночной дольки способные функционировать в *спокойном и активированном состоянии*. Активированные клетки Ито играют главную роль в фиброгенезе— формировании рубцовой ткани при повреждениях печени. В неповрежденной печени, звёздчатые клетки находятся в *спокойном состоянии*. Другой

отличительной чертой клеток является присутствие в их цитоплазме запасов витамина А (ретиноида) в форме жировых капель.

Выделяют следующие этапы патогенеза цирроза:

1. Действие этиологических факторов: цитопатогенное действие вирусов, иммунные механизмы, влияние гепатотоксичных цитокинов, хемокинов, прооксидантов, эйкозаноидов, ацетальдегида, железа, продуктов перекисного окисления липидов.
2. Активизация функции клеток Ито, что приводит к избыточному разрастанию соединительной ткани в пространствах Диссе и перичеселлюлярному фиброзу печени.
3. Нарушение кровоснабжения паренхимы печени за счёт капилляризации синусоидов и уменьшения сосудистого русла с развитием ишемических некрозов гепатоцитов.
4. Активация иммунных механизмов цитолиза гепатоцитов.

При мостовидном некрозе гепатоцитов в зону поражения стягиваются Т-лимфоциты, которые активизируют клетки Ито, приобретающие фибробластоподобные свойства: синтезируют коллаген I типа, что и ведёт в итоге к фиброзу. Кроме того, микроскопически в печёночной паренхиме образуются ложные долики, не имеющие центральной вены.

Развивается **портальная гипертензия** — повышение давления в системе портальной вены, обусловленное обструкцией внутри- или внепечёночных портальных сосудов. Это приводит к появлению портокавального шунтирования крови, спленомегалии и асцита.

Со **спленомегалией** связаны тромбоцитопения (усиленное депонирование тромбоцитов в селезёнке), лейкопения, а также анемия вследствие повышенного гемолиза эритроцитов.

Четкой зависимости частоты асцита от формы цирроза печени не выявлено, асцит наблюдался в далеко зашедшей стадии одинаково часто при всех циррозах. Асцит приводит к ограничению подвижности диафрагмы, гастроэзофагальному рефлюксу с пептическими эрозиями, язвами и кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода, брюшным грыжам, бактериальному перитониту, гепаторенальному синдрому.

Нарушение венозного оттока приводит к отеку слизистой оболочки кишечника, нарушению процессов всасывания и развитию экссудативной энтеропатии.

У больных циррозом печени часто наблюдаются гепатогенные энцефалопатии за счёт выпадения детоксикационной функции печени.

Нарушение свёртываемости крови: геморрагический синдром смешанного типа (снижение синтеза факторов свертывания крови + тромбоцитопения).

Анемия также чаще носит смешанный характер:

- макроцитарная B_{12} - дефицитная анемия развивается за счёт нарушения белковосинтетической функции печени;

- микроцитарная железодефицитная анемия - вследствие кровотечений из варикозно - расширенных вен пищевода или желудка;
- нормоцитарная анемия развивается при явлениях гиперспленизма.

Особенности патогенеза отдельных видов цирроза печени:

Алкогольный цирроз печени

Важнейший фактор — некроз гепатоцитов, обусловленный прямым токсическим действием алкоголя, а также аутоиммунными процессами.

Вирусный цирроз печени.

Важным фактором является сенсibilизация иммуноцитов к собственным тканям организма. Основной мишенью аутоиммунной реакции является печёночный липопротеид.

Застойный цирроз печени.

Некроз гепатоцитов связан с гипоксией и венозным застоем.

Первичный билиарный цирроз печени.

Основное место принадлежит генетическим нарушениям иммунорегуляции. Вначале происходит разрушение билиарного эпителия с последующим некрозом сегментов канальцев, а позднее — их пролиферация, что сопровождается нарушениями экскреции жёлчи. Стадии процесса следующие:

- хронический негнойный деструктивный холангит;
- дуктулярная пролиферация с деструкцией жёлчных канальцев;
- рубцевание и уменьшение жёлчных канальцев;
- крупноузловой цирроз с холестазом.

Классификация

По этиологии:

- вирусные (В, С, D (дельта)),
- алкогольный,
- лекарственно-индуцированный,
- метаболический (идиопатический гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, недостаточность α 1-антитрипсина и др.),
- первичный билиарный цирроз (ПБЦ),
- вторичный билиарный цирроз,
- первичный склерозирующий холангит (ПСХ),
- аутоиммунный гепатит,
- нарушение венозного оттока из печени (синдром Бадда–Киари, веноокклюзионная болезнь),

Классификация степени тяжести цирроза печени по Child-Pugh (Чайлд-Пью)

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Умеренно выраженный, легко поддается лечению	Значительно выраженный, плохо поддается лечению
Энцефалопатия	Нет	Легкая	Тяжелая
Билирубин, мг% (мкмоль/л)	<2 (<34)	2-3 (34-51)	>3 (>51)
Альбумин, г% (г)	>35	28-35	<28
Протромбиновое время (с) или ПТИ в % (увеличение)	>60	40-60	<40
Питание	Хорошее	Среднее	Сниженное (истощение)
Сумма баллов по всем признакам:	Класс по Child-Pugh		
5-6 (компенсация)	А		
7-9 (субкомпенсация)	В		
10-15 (декомпенсация)	С		

- тяжелая правожелудочковая недостаточность,
- неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), • криптогенный.

По морфологическим признакам: – макронодулярный,
– микронодулярный,
– смешанный.

Клиническая оценка стадии и степени тяжести ЦП основана на выраженности портальной гипертензии (ПГ) и гепатоцеллюлярной недостаточности. В настоящее время разработаны клинические шкалы, позволяющие полуколичественно оценивать стадию (тяжесть) ЦП. Основной шкалой являются диагностические критерии Чайлда–Пью. Впервые шкала была введена в 1964 г. для оценки оперативного риска шунтирующих операций на сосудах печени. В дальнейшем при добавлении дополнительных критериев данная система оценки позволила определять степень тяжести ЦП и оценивать прогноз. Так, при сумме баллов 10 и более смертность пациентов составляет 50% в ближайший год.

Цирроз печени

Цирроз печени — хронические прогрессирующие заболевания, характеризующиеся поражением как паренхимы, так и стромы органа с дистрофией печеночных клеток, узловой регенерацией печеночной ткани, развитием соединительной ткани, диффузной перестройкой дольчатой структуры и сосудистой системы печени.

Циррозы печени могут быть следствием огромного числа факторов, вызывающих поражение гепатоцитов и некроз их, причем этот процесс может быть или постепенно прогрессирующим, или рецидивирующим.

В нашей стране ведущую роль в развитии этого заболевания играет вирусное поражение печени (особенно вирусный гепатит В), в исходе которого формируется цирроз печени (по различным статистическим данным — 17—70 % из общего числа больных циррозом печени).

Длительное время одной из ведущих причин возникновения циррозов печени считался хронический алкоголизм. В последнее время доказано, что наряду с хронической алкогольной интоксикацией в развитии этого заболевания большое значение имеет обычно сопутствующий фон недостаточного питания или дефицит в пище белков, витаминов. Вместе с тем доказано специфическое воздействие алкоголя на многие процессы обмена, происходящие в печени. В эксперименте на животных показано, что длительная алкогольная интоксикация, несмотря на полноценное питание, вызывает изменения некоторых ферментативных процессов и дистрофические изменения в гепатоцитах.

Алиментарный фактор — главным образом дефицит белков и витаминов (особенно б), Ве и фолиевой кислоты) — является одной из частых причин цирроза печени в ряде стран с тропическим и субтропическим климатом. В ряде случаев нарушение питания имеет эндогенное происхождение, связанное с расстройством всасывания белков и витаминов в желудоч-но-кишечном тракте. В странах с тропическим климатом цирроз нередко возникает на фоне хронических паразитарных и гельминтозных поражений печени.

Токсический цирроз печени может возникнуть при повторных и длительных воздействиях гепатотоксических веществ, при отравлении пищевыми ядами. К группе токсико-аллергических циррозов относят и поражения, связанные с повышенной чувствительностью к различным лекарствам, следствием чего является некроз печеночной клетки.

Билиарный цирроз печени развивается вследствие обтурации внутри- и внепеченочных желчных протоков и их воспаления, что приводит к застою желчи (холестазу). Причиной холестаза часто являются хронический холангит, сопровождающийся деформацией и обструкцией внутри- и внепеченочных желчных протоков (так называемый первичный билиарный цирроз), а также другие причины: сдавление (опухолью) или длительная закупорка крупных (внепеченочных) протоков желчным камнем, гельминтами и т. д. (вторичный билиарный цирроз). В ряде случаев при первичном билиарном циррозе наблюдаются дефекты желчеотделения, обусловленные нарушениями функции гепатоцитов. Обменные и эндокринные факторы также могут быть причиной развития цирроза печени (тиреотоксикоз, сахарный диабет и др.).

В некоторых случаях этиология цирроза печени является смешанной, заболевание возникает в результате одновременного воздействия на организм нескольких факторов. Этиологический фактор далеко не во всех случаях определяет пути развития цирроза печени. Один и тот же повреждающий агент может привести к формированию различных морфологических вариантов цирроза, а различные этиологические факторы — к сходным морфологическим изменениям.

Наконец, сравнительно часто (у 20—30 % больных) причина цирроза печени остается невыясненной. Однако у этой группы больных возможен перенесенный в прошлом вирусный гепатит, протекающий в стертой, безжелтушной форме.

Долгое время к циррозам печени относили ее поражения, возникающие при нарушении оттока крови по печеночным венам (при сердечном венозном застое, тромбозе печеночных вен и др.). В этих случаях также наблюдается развитие соединительной ткани в печени и увеличение ее размеров. Однако при этом обычно отсутствует узловая регенерация печеночной паренхимы, поэтому такие поражения этого органа обозначают как «псевдоцирроз» или «фиброз печени».

Ориентировочная основа действия

(этапы диагностического поиска)

Стратегия диагностики при циррозе печени предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса:

I. Подозрение у больного наличия цирроза печени

I. Верификация диагноза

Этапы диагностики ЛГ.

I. Подозрение у больного наличия цирроза печени

- клинические симптомы;
- физикальное обследование;

I. Верификация диагноза цирроза печени

- Лабораторные исследования
- Инструментальные исследования
- Дифференциальный диагноз

Этап I. Подозрение на наличие цирроза печени

Клинические признаки и симптомы, указывающие на наличие цирроза печени

Клинические симптомы зависят от длительности заболевания, количества функционирующей печеночной паренхимы, нарушений портального кровообращения и назначенного лечения. У 30–40 % больных цирроз печени протекает полностью бессимптомно и диагностируется случайно. Цирроз без симптомов нарушения метаболической функции и осложнений портальной гипертензии называется компенсированным.

1. Общие симптомы: общая слабость и быстрая утомляемость (долгое время главный и единственный субъективный симптом), субфебрильное состояние, потеря аппетита, уменьшение массы тела, характерный силуэт («фигура паука» — худые нижние и верхние конечности вследствие мышечной атрофии и увеличенная окружность живота), болезненные мышечные спазмы (особенно надоедливые ночью), зуд.

2. Кожные изменения: желтуха, звездчатые гемангиомы (т. н. сосудистые паучки), телеангиэктазии, эритема ладоней и подошв, гиперпигментация кожи, лейконихия, ксантелазмы, выпадение волос на грудной клетке и под мышками у мужчин, гирсутизм, расширенные вены коллатерального кровообращения на коже брюшной стенки («голова медузы»); когда разовьется геморрагический диатез (в основном вследствие нарушенного синтеза гепатоцитами факторов свертывания крови и тромбоцитопении), наблюдаются петехии, а также кровотечения из десен и носа, кровоизлияния в слизистые оболочки.

3.Нарушение функции пищеварительной системы: метеоризм, тошнота и рвота, сглаживание языка, отек слюнных желез (у некоторых больных), болевые ощущения в правом подреберье, спленомегалия (≈60 % больных), гепатомегалия с ощутимой узелковой поверхностью (только у некоторых больных; печень в типичных случаях уменьшена и глубоко спрятана под реберной дугой), асцит, грыжи передней брюшной стенки (чаще всего, пупочная грыжа).

4.Нарушение функции репродуктивной системы: гипогонадизм (снижение либидо, нарушения менструального цикла и бесплодие, у мужчин — атрофия яичек) и феминизация (гинекомастия, сосудистые паучки, пальмарная эритема, изменение характера оволосения).

5. Типичное течение: цирроз печени является прогрессирующим заболеванием и со временем развиваются лабораторные и клинические симптомы декомпенсации.

При физикальном осмотре пациентов с циррозом печени наиболее часто выявляется истощение, атрофия мышц (дефицит белка), кожные покровы серые или субиктеричные, слизистые желтушные, язык малиновый, лакированный, губы красные, эритема в области скуловых костей, ладоней, живот увеличен в объеме за счет асцита, «голова медузы», «сосудистые звездочки» на коже, пальцы типа «барабанных палочек», гинекомастия у мужчин, нарушение оволосения, гипогонадизм, увеличение печени и селезенки.

Клинические особенности ЦП в зависимости от этиологии:

При вирусной этиологии ЦП преобладают признаки печено-клеточной недостаточности (астения, диспепсия, геморрагии, желтуха)

При циррозах печени вирусной этиологии асцит чаще возникает после желтухи. ЦП обычно крупноузловой, мультилобулярный.

Для алкогольного ЦП характерны «обвальное течение» (резкое ухудшение состояния после запоя), контрактура Дюпюитрена и увеличение околоушных слюнных желез. Ранний симптом – портальная гипертензия. Цирроз печени обычно мелкоузловой.

Асцит при алкогольном циррозе печени возникает задолго до желтухи.

Первичный билиарный цирроз печени: кожный зуд может предшествовать желтухе. Желтуха механического характера, выраженная. Характерны ксантомы и ксантелазмы за счет нарушения обмена холестерина.

Этап II. Верификация диагноза цирроза печени

При обнаружении тех или иных патологических изменений, указывающих на наличие цирроза печени, необходимо провести ряд лабораторных и инструментальных методов обследования.

Лабораторные исследования: обязательные

- **Общий анализ крови:** анемия, лейкопения, тромбоцитопения (гиперспленизм), СОЭ (иммунновоспалительный синдром). Количество лимфоцитов отражает степень истощения пациента.
- **Биохимические исследования крови:**

- активность **АЛТ, АСТ** (повышены при синдроме цитолиза);
- активность **ГГТП** (гамма-глутамилтранспептидаза) – лабораторный признак алкогольной и неалкогольной жировой болезни и токсического поражения печени;
- активность **ЩФ** (щелочной фосфатазы) – маркер холестаза наряду с ГГТП.
- **общий белок крови** (понижение свидетельствует о печеночно-клеточной недостаточности);
- увеличение **гамма-глобулинов** характерно для аутоиммунного гепатита, реже для вирусных гепатитов и первичного билиарного цирроза;
- концентрация **общего билирубина** характеризует выраженность холестаза,
- содержание глюкозы в плазме, концентрации мочевины и креатинина, электролитов натрия и калия – показатели тяжести состояния больного и развития осложнений.

Коагулограмма: АЧТВ, протромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген - снижение этих показателей свидетельствует о печеночно-клеточной недостаточности;

Содержание в крови **Ig A** повышается при алкогольном поражении печени;

IgM - повышены при первичном билиарном ЦП;

IgG – повышены при хроническом вирусном процессе.

Маркеры вирусных гепатитов уточняют этиологию цирроза печени.

Группа крови, резус-фактор, общий анализ мочи, копрограмма – эти исследования входят в клинический минимум обследования.

В приведенном клиническом примере представлены не все необходимые лабораторные данные, однако можно выделить следующие биохимические синдромы: цитолиза (АСТ 86 ед/л, АЛТ 58 ед/л), холестаза

(ГГТ 140 ед/л, ЩФ – 280 ед/л, общий билирубин 29,0 ммоль/л), печеночно-клеточной недостаточности (альбумины 35%) и гиперспленизма (панцитопения: Нв - 105 г/л; эр. 3,5 Т/л; лейкоц. - 3,8 т Г/л; тромб. - 126 Г/л). Маркеры вирусных гепатитов нашего пациента отрицательные.

Обязательные инструментальные исследования

УЗИ: при ЦП отмечается увеличение печени, селезенки, расширение портальной вены и видимых коллатералей, асцитическая жидкость в брюшной полости.

У пациента, представленного в клиническом примере, имелись типичные признаки цирроза печени по данным УЗИ.

ФГДС – определяют наличие и степень выраженности варикозного расширения вен пищевода и желудка.

Нашему больному ФГДС было проведено во время лечения в стационаре и выявлена 2 степень увеличения варикозно-расширенных вен пищевода на фоне хронического гастрита с явлениями атрофии слизистой оболочки.

Биопсия печени и гистология.

Клинический диагноз должен быть подтвержден биопсией печени, так как лабораторные тесты слабо коррелируют с гистологической картиной цирроза печени и могут не выявлять причины заболевания, которые необходимо учитывать при назначении адекватной терапии. Биопсию можно проводить только при протромбиновом индексе более 60% и количестве тромбоцитов более 60 млн/мл. Процедура проводится под контролем УЗИ.

Противопоказаниями к биопсии печени являются наличие геморрагического синдрома или измененные лабораторные показатели, характеризующие состояние коагуляции (скорость свертывания крови, снижение протромбина, тромбоэластограмма. Асцит также является относительным противопоказанием к проведению биопсии печени, так как он может стать причиной осложнений, в частности, кровотечений.

К основным гистологическим критериям цирроза печени относятся: окруженные соединительнотканными септами узлы регенерации паренхимы, не содержащие центральных вен; соединение септами сохранившихся центральных вен и портальных трактов. Нерегулярность архитектоники (наличие гепатоцитов различной величины, утолщение печеночных пластинок, неравномерное изменение просвета сосудов, избыток ветвей печеночной вены по отношению к числу портальных трактов).

Всегда ли пункционная биопсия печени тонкой иглой подтверждает диагноз цирроза? Нет. Микронодулярный цирроз (узлы < 3 мм) возникает, как правило, вследствие поражения печени алкоголем и равномерно захватывает всю печень, а регенеративные узелки хорошо видны в биоптате. Макронодулярный цирроз (узлы > 3 мм) развивается у пациентов с вирусным гепатитом и другими заболеваниями печени; регенеративные узлы при этом распределяются неравномерно. Поэтому иногда даже у пациентов с циррозом печени при биопсии обнаруживаются незначительные фиброзные изменения и нормальные печеночные доли. Отличительная особенность пункционной биопсии состоит в том, что более мягкая печеночная ткань легче втягивается в иглу, чем фиброзная, в результате чего в биоптате рубцовая ткань может быть представлена в недостаточном количестве.

Исследование асцитической жидкости проводится для дифференциального диагноза другой этиологии асцита (опухоль, туберкулез и др).

КТ и МРТ органов брюшной полости для уточнения диагноза.

Многослойная КТ-ангиография визуализирует варикозно расширенные вены.

Фибросканирование печени. На основании скорости распространения ультразвуковых сигналов определяется эластичность печени. Полученный результат выражается в килопаскалях (кПа) и позволяет оценить стадию заболевания от F0 до F4 по системе METAVIR.

Диагностика цирроза печени

Компенсированный ЦП проявляется только увеличением печени и селезенки случайно.

При декомпенсированном ЦП все симптомы и синдромы выражены. Быстро прогрессируют энцефалопатия, кровотечения, портальная гипертензия, гиперспленизм, инфекции генерализованные (септицемия, спонтанный перитонит).

Главное - биопсия печени:

Гистологическое исследование биоптата печени: основа диагностики цирроза и его причин и оценки запущенности заболевания печени; не всегда является необходимым. Выявляются регенерационные узелки (мелкие, большие или смешанные), фиброз на 4 стадии и изменения, характерные для болезни, которая является причиной цирроза.

Дифференциальный диагноз:

- Вторичный билиарный цирроз, обструкция желчевыводящих путей (ЖКБ).

У нашего больного в анамнезе не было указаний на заболевания желчевыводящих путей. Данные УЗИ помогают в данном случае исключить вторичный билиарный цирроз печени.

- Хр. Гепатиты.

Поскольку у нашего больного имеются отчетливые признаки перестройки структуры печени, у него уже произошла трансформация алкогольного гепатита в цирроз печени.

Вирусный гепатит можно исключить на основании отрицательных результатов лабораторных исследований на маркеры VHB и VHC.

Опухоли печени (УЗИ, КТ, МРТ, альфа-фетопротеин в сыворотке крови более 100 н\мл) можно исключить у нашего пациента на основании анамнеза (длительное доброкачественное течение заболевания) и результатов УЗИ. Проведение КТ и МРТ нашему больному не показано.

Кардиальный фиброз печени развивается у больных с тяжелым течением сердечной недостаточности. У нашего больного нет данных за патологию сердца.

Синдром Бадда-Киари можно исключить у нашего больного потому что у него нет выраженного асцита, внезапной боли в животе, гепатомегалия развивалась постепенно.

Кроме того, не выявлены основные факторы, приводящие к развитию тромбоза печеночных вен. Обычно причиной синдрома Бадда-Киари становится заболевание крови – например, полицитемия Вера или серповидно-клеточная анемия. Кроме того, заболевание может быть вызвано применением противозачаточных таблеток, беременностью, раком печени, травмой печени, инфекциями и аутоиммунными заболеваниями.

Лечение цирроза печени

1. При компенсированном циррозе печени следует порекомендовать абсолютный отказ от алкоголя и курения и сбалансированную (без исключения конкретных продуктов) диету с содержанием белка ≈ 1 г/кг м. т./сут. Поздний прием легкой пищи, которая состоит из углеводов, противодействует ночному глюконеогенезу с распадом белков, и таким образом гипотрофии. У пациентов с гипотрофией может быть полезным дополнительный прием с пищей жидких пищевых добавок (готовые пищевые смеси) или применение в течение 3 нед. тотального энтерального питания. Не рекомендуют суплементации метионина, а также применения т. н. гепатопротекторных ЛС, или препаратов разветвленных аминокислот (за исключением случаев необходимости ограничения суточного поступления белка).

2. Этиологическое лечение в зависимости от этиологии цирроза.

3. Симптоматическое лечение:

1) гипонатриемия с гиперволемией — является признаком гипергидратации; бессимптомная не требует лечения; ограничение приема жидкости при натриемии < 125 ммоль/л, суплементация натрия при тяжелой (< 110 ммоль/л) или симптоматической гипонатриемии;

2) гипонатриемия с гиповолемией — требует трансфузии 0,9 % NaCl и лечения причины, чаще всего — отмены диуретиков (противопоказаны при натриемии < 120 ммоль/л);

3) нарушение гемостаза — обычно не требуют лечения, если не возникают кровотечения (поскольку синтез антикоагулянтных факторов повреждается на схожем уровне, что и синтез прокоагулянтных факторов, то гемостаз обычно сохраняет равновесие, и даже наблюдается тенденция к венозному тромбозу, особенно у лиц пожилого возраста); пациентам с тромбозом портальной вены все чаще назначают варфарин;

4) гипергликемия и сахарный диабет — обычно, только диета, реже — инсулинотерапия.

4. Другие методы неспецифической терапии: неселективные β -блокаторы при первичной и вторичной профилактике кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода; антибиотики для предупреждения развития осложнений, связанных с транслокацией бактерий из ЖКТ; статины, напр., симвастатин 20–40 мг/сут (уменьшает портальную гипертензию). Рекомендуется вакцинация против вирусного гепатита А и В, гриппа и пневмококков.

5. Трансплантация печени является основным методом лечения декомпенсированного цирроза печени.

МОНИТОРИНГ

1. Следует назначить регулярный контроль с целью надзора за воздержанием от алкоголя и раннего выявления осложнений цирроза.
2. В фазе компенсированного цирроза необходимо контролировать каждые 3–6 мес. активность аминотрансфераз, ЩФ и ГГТП, ПВ, концентрацию альбумина, билирубина и АФП. Каждые 6 мес. — УЗИ с целью выявления асцита или очаговых изменений в печени. Эндоскопические обследования повторяют с периодичностью 1–3 года, в зависимости от наличия и степени варикозно расширенных вен пищевода.

ОСЛОЖНЕНИЯ

1. Асцит: самое частое и одно из самых ранних осложнений цирроза. Патомеханизм комплексный; главные факторы — это задержка натрия и воды почками, портальная гипертензия, гипоальбуминемия.

Лечение:

- 1) у больных с циррозом без асцита не следует ограничивать приема жидкости и натрия, также не надо применять диуретики с целью предотвращения его возникновения;
 - 2) асцит 1 и 2 степени → начинайте с ограничения натрия в диете <2 г/сут (<88 ммоль/сут). Если эффекта нет → следует начать прием диуретиков: спиронолактона 100 мг и фуросемида 40 мг 1 × в день утром; если через 4–5 дней нет эффекта (уменьшение массы тела на 0,3–0,5 кг/сут в случае изолированного асцита или 0,8–1,0 кг/сут, если имеются периферические отеки) → следует увеличивать дозы (спиронолактона до 400 мг/сут, фуросемида до 160 мг/сут). После устранения асцита следует продолжать диету с ограничением натрия, употребление жидкостей $\approx 1,5$ л/сут и удерживать дозу диуретиков на уровне, предохраняющим от повторного накопления жидкости (контроль массы тела каждые 1–2 дня).
 - 3) асцит 3 степени → лечебный парацентез. Процедуру можно часто повторять, и она является относительно безопасной, при условии надлежащего заполнения сосудистого русла (лучше всего раствором альбуминов 8 г на 1 л эвакуированной жидкости). Парацентез является методом выбора у больных с гипонатриемией, не поддающейся коррекции. С целью профилактики повторного накопления асцитической жидкости следует применить диуретики и ограничивать введение натрия и жидкостей.
 - 4) резистентный или рецидивирующий асцит → трансюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (ТВПШ), трансплатация печени или перитонеовенозный шунт.
2. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП): наблюдается у 10–30 % больных с асцитом. Вызванный инфицированием асцитической жидкости без явного источника инфекции в брюшной полости, вероятно, вследствие проникновения бактерий из просвета кишечника и угнетенной антибактериальной активности асцитической жидкости. Чаще всего (70 %) выделяются бактерии: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*.

Клиническая картина: относительно редко типичные симптомы перитонита (т. е. лихорадка, озноб, разлитая боль в животе, перитонеальные симптомы, ослабление перистальтических шумов). Симптомами СБП может быть лихорадка, энцефалопатия неизвестного генеза или септический шок. В ≈ 10 % случаев — асимптоматическое течение.

Лечение: необходимо немедленно начать эмпирическую антибиотикотерапию → цефотаксим в/в 2 г каждые 8–12 ч; в случае аллергии на цефалоспорины ципрофлоксацин в/в или п/о 0,4–0,5 г каждые 12 ч; следует продолжать до момента исчезновения клинических

симптомов или уменьшение количества нейтрофилов в асцитической жидкости до $<250/\text{мкл}$ (обычно в течение 10–14 дней). У больных с концентрацией билирубина в крови $>68 \text{ мкмоль/л}$ (4 мг/дл) и креатинина $>88,4 \text{ мкмоль/л}$ (1 мг/дл) кроме антибиотикотерапии следует применить инфузию раствора альбумина ($1,5 \text{ г/кг м. т.}$ в 1-ый день, а затем 1 г/кг м. т. на третий день).

Профилактика:

1) после эпизода СБП рекомендуется принимать норфлоксацин п/о 400 мг/сут или котримоксазол п/о 960 мг/сутки в течение 5 дней в нед.;

2) у больных, обремененных высоким риском СБП (кровотечение из ЖКТ в анамнезе, независимо от причины; концентрация белка в асцитической жидкости $<1 \text{ г/дл}$), п/о норфлоксацин 400 мг/сут , ципрофлоксацин 750 мг/нед. , рифаксимин $400 \text{ мг } 2 \times \text{ в день}$, неомицин $3\text{--}6 \text{ г/сут}$ или колистин 1500000 Ед/сут в разделенных дозах. Ингибиторы протонной помпы назначайте только тогда, когда существуют конкретные показания, так как они увеличивают риск развития СБП и риск инфекции *Clostridium difficile*.

3. Кровотечение из пищеварительного тракта: у больных с циррозом наиболее вероятным и наиболее клинически важным является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода ($\approx 10\%$ всех причин кровотечений с верхнего отдела пищевода пищеварительного тракта), которые являются следствием коллатерального кровообращения при портальной гипертензии. Риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода составляет $\approx 30\%$ в течение 2 лет после их эндоскопической диагностики, поэтому необходима его профилактика. В $\approx 10\%$ местом кровотечения не являются варикозно расширенные вены пищевода, а вены желудка (варикозное расширение вен кардиальной части трудно диагностировать и лечить). Значительно реже встречаются кровотечения из варикозных вен нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, а их последствия не столь серьезны.

Лечение: 1) действия при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода → [разд. 4.30](#). В $\approx 40\%$ случаев кровотечение прекращается самостоятельно, но процент ранних (до 5 дней) рецидивов после кровотечения составляет $\approx 60\%$. Эндоскопическое лечение одновременно предотвращает рецидивы кровотечений.

2) другие методы, применяемые для с целью профилактики кровотечения:

а) неселективный β -блокатор (карведилол $6,25\text{--}12 \text{ мг/сут}$, надолол $40\text{--}240 \text{ мг/сут}$, пропранолол $80\text{--}320 \text{ мг/сут}$; дозу следует повышать постепенно до максимально переносимой или до снижения частоты сердечных сокращений $<50\text{--}55/\text{мин}$); применяйте в комбинации с эндоскопическими методами;

б) формирование ТВПШ путем установки стента. Показания: кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (неконтролируемое или рецидивирующее, не смотря на применение других методов), резистентный к консервативному лечению асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен дна желудка, гепаторенальный синдром 2 типа с асцитом, резистентным к лечению. Выполнение ТВПШ может вызвать или усугубить печеночную энцефалопатию.

4. Печеночная энцефалопатия: синдром нарушения функции ЦНС при тяжелых острых или хронических заболеваниях печени, вероятно вследствие воздействия эндогенных нейротоксинов (аммиак, меркаптаны, короткие и средние цепи жирных кислот, фенолы), наличия фальшивых нейромедиаторов или чрезмерной активации ГАМК-эргической системы.

Клиническая картина: нарушения поведения, настроения, расстройства личности, нарушения интеллектуальных функций, сознания и нервно-мышечной активности, разной степени интенсивности;

Лечение эпизодической формы:

- 1) следует идентифицировать и устранить пусковой фактор, если это возможно;
- 2) необходимо прекратить пероральное питание на 24–48 ч и применить энтеральное питание (если это возможно) диетой с постепенно растущим содержанием белка от 0,5 г/кг/сут;
- 3) назначьте слабительный препарат — лактулозу 45 мл п/о или через зонд каждый час до появления дефекации, затем, как правило, по 15–45 мл каждые 8–12 ч, чтобы достичь 2–3-х жидких испражнений на день;
- 4) у больных с тяжелыми нарушениями сознания может потребоваться механическая очистка кишечника (ректальные клизмы);
- 5) рифаксимин 400 мг 2 × в день п/о или неомицин 3–6 г/сут. п/о в течение 1–2 нед. (вместо лактулозы или одновременно);
- 6) при подозрении на прием больным бензодиазепинов → флумазенил 1 мг в/в;
- 7) если концентрация аммиака в плазме повышена → L-орнитин-L-аспартат в/в до 30 г/сут;
- 8) больному без сознания следует обеспечить проходимость дыхательных путей → [разд. 2.1](#), при необходимости, рассмотрите возможность механической вентиляции.

Лечение постоянной формы:

- 1) диета с содержанием белка 1–1,5 г/кг/сут, в основном, растительного и молочного происхождения; у больных, которые не переносят никакого белка, следует применять диетическое питание промышленного производства, содержащее разветвленные аминокислоты;
- 2) назначьте лактулозу — как при острой форме;
- 3) если нет улучшения → следует рассмотреть возможность длительного приема антибиотиков п/о (рифаксимин 400 мг/сут, неомицин 1–2 г/сут или метронидазол 250 мг 2 × в день);
- 4) L-орнитин-L-аспартат п/о до 6 г/сут.

5. Гепаторенальный синдром (ГРС): почечная недостаточность у больных с тяжелым, острым или хроническим заболеванием печени и асцитом, без других причин нарушения функции почек. Наблюдается у ≈15 % больных, госпитализированных по причине напряженного асцита. Является результатом уменьшения клубочковой фильтрации вследствие гемодинамических изменений, которые вызывают нарушения почечной перфузии.

Лечение:

- 1) следует отменить нефротоксические ЛС и ЛС, уменьшающие гломерулярное кровообращение, включая НПВП, аминогликозиды, ингибиторы АПФ, АРА;
- 2) назначьте посевы крови, мочи и мокроты, в случае асцита выполните диагностический парацентез с целью исключения СБП и начните эмпирическую антибиотикотерапию до момента исключения СБП;
- 3) у больных с напряженным асцитом выполните лечебный парацентез, помня о контроле артериального давления, мониторинговании ЦВД и коррекции волемии путем внутривенной инфузии раствора альбумина;

4) переливайте в/в в течение 2 дней раствор альбуминов 1 г/кг/сут (не более 100 г/сут, отсутствие улучшения является одним из критериев постановки диагноза ГРС, трансфузия альбуминов может предотвратить ГРС у больных с СБП;

Дифференциальный диагноз заболеваний поджелудочной железы

1 Актуальность темы

К наиболее важным и распространенным заболеваниям поджелудочной железы относятся:

Острый панкреатит (ОП) – это первоначально асептическое воспаление поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем.

В настоящее время распространенность острого панкреатита составляет 32-389 человек на 1 млн. населения, смертность от этого заболевания колеблется от 6 до 12 человек на 1 млн. населения. На сегодняшнем этапе, в статистике частоты заболеваний крупных мегаполисов, проходящих по скорой помощи под маркой “острого живота”, произошли значительные изменения: за период с 2000г. до 2009г. острый панкреатит уверенно занимал первое место. В последние годы число больных острым панкреатитом снизилось, однако, несмотря на снижение общего количества больных, доля ОП в структуре заболеваний «острого живота» остается на довольно высоком уровне (25%- 35%), занимает второе место и уступает только острому аппендициту. За этот период наметилась тенденция к снижению общей летальности при остром панкреатите с 4,0%- 4,5% до 2,5%-3,5%, однако послеоперационная летальность сохраняется на довольно высоком уровне (20%-25%).

Хронический панкреатит — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции. Распространенность ХП в мире варьирует от 1,6 до 56 случаев на 100 тыс. населения (Российская Федерация — 27,4–50 случаев на 100 тыс., страны Евросоюза — от 25 до 26,4 случаев на 100 тыс. населения в год). В течение последних 30 лет во всех странах мира отмечается тенденция к росту заболеваемости острым и хроническим панкреатитом в два и более раз, снижение среднего возраста пациентов в момент установления диагноза с 50 до 39 лет, увеличение количества заболевших женщин (рост на 30 %), повышение уровня первичной инвалидизации до 15 %.

Рак поджелудочной железы – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия поджелудочной железы.

Каждый год 8-10 человек на каждую сотню тысяч населения в мире болеет раком поджелудочной железы. Более чем в половине случаев он возникает у лиц пожилого возраста (63% пациентов с диагностированным раком поджелудочной железы старше 70 лет). Мужчины более склонны к этому виду злокачественных образований, у них рак поджелудочной железы развивается в полтора раза чаще.

Киста поджелудочной железы – ограниченное стенками образование в паренхиме органа, заполненное жидкостным содержимым, которое развивается вследствие травматического или воспалительного повреждения поджелудочной железы.

В последнее время частота обнаружения кист в поджелудочной железе увеличилась в несколько раз, значительно чаще стали выявляться кисты у людей молодого возраста. Это связано не только с развитием диагностической аппаратуры и широкой доступностью компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Гастроэнтерологи считают, что существует и истинный рост заболеваемости кистами поджелудочной железы, в связи с увеличением заболеваемости острыми и хроническими панкреатитами различной этиологии (алкогольной, билиарной, травматической).

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы состоит в выработке панкреатического сока, играющего большую роль в переваривании продуктов питания. Панкреатический сок

имеет щелочную реакцию (Ph 8,3 - 8,6). В состав панкреатического сока входят амилаза, липаза и протеиназы. Протеиназы выделяются в кишечник в виде проферментов, где активизируются. Так, выделяемый поджелудочной железой трипсиноген переходит в активный фермент - трипсин - под влиянием кишечной энтерокиназы. Клетки поджелудочной железы вырабатывают также и ингибитор трипсина, предохраняющий их от самопереваривания, частично он выделяется и в составе панкреатического сока. Выделение ферментов поджелудочной железы в просвет кишки происходит постоянно, но может увеличиваться под влиянием ряда факторов. Секреторная функция регулируется как нервным, так и гуморальным механизмами. Наибольшее значение имеют парасимпатическая нервная система и выделение секрета энтероцитами. Панкреатическую секрецию стимулирует также поступление кислых продуктов, смешанных с желудочным соком, из желудка в двенадцатиперстную кишку. Несмотря на сравнительно небольшие размеры поджелудочной железы, в сутки выделяется до 1,5 л панкреатического секрета.

Физическое исследование поджелудочной железы имеет в клинике сравнительно небольшое значение. Лишь иногда при некоторых заболеваниях удается пальпировать плотный тяж в месте расположения органа. В ряде случаев при пальпации железы определяется болезненность несколько выше пупка, около средней линии или в левом подреберье.

В последние годы существенную помощь в распознавании заболеваний поджелудочной железы оказывают ультразвуковое исследование и компьютерная томография. При панкреатите обычно увеличиваются размеры железы, меняется ее экоструктура и контуры, Рентгенологически при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита нередко обнаруживают высокое расположение левого купола диафрагмы с ограничением его подвижности, иногда небольшое количество жидкости в левой плевральной полости. В ряде случаев нарушается двигательная функция желудка, появляется деформация контуров этих органов. Для исключения рака поджелудочной железы прибегают к ретроградной панкреатохолангиографии. Для дифференциальной диагностики панкреатита и опухоли поджелудочной железы иногда используют ангиографию.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному с заболеваниями поджелудочной железы.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать заболевания поджелудочной железы.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагнозов заболеваний поджелудочной железы.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз заболеваний поджелудочной железы.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

- а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии, аускультации пищеварительной системы.
- б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования пищеварительной системы; виды лабораторных и инструментальных исследований;
- в) из курса лучевой диагностики – рентгенография, компьютерная томография.
- в) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования сердца.

5. Блок информации для изучения темы

Патогенез

Острый панкреатит

Выделяют следующие этиологические формы острого панкреатита: 1. Острый алкогольно-алиментарный панкреатит – 55% . 2. Острый билиарный панкреатит (возникает из-за желчного рефлюкса в панкреатические протоки при билиарной гипертензии, которая возникает, как правило, вследствие холелитиаза, иногда – от других причин: дивертикул, папиллит, описторхоз и т.д.) – 35%. 3. Острый травматический панкреатит (вследствие травмы поджелудочной железы, в том числе операционной или после ЭРХПГ) 2 – 4 %. 4. Другие этиологические формы причины: аутоиммунные процессы, сосудистая недостаточность, васкулиты, лекарственные препараты (гипотиазид, стероидные и нестероидные гормоны, меркаптопурин), инфекционные заболевания (вирусный паротит, гепатит, цитомегаловирус), аллергические факторы (лаки, краски, запахи строительных материалов, анафилактический шок), дисгормональные процессы при беременности и менопаузе, заболевания близлежащих органов (гастродуоденит, пенетрирующая язва, опухоли гепатопанкреатодуоденальной области) – 6 – 8%.

Ведущая роль в патогенезе токсемии при остром панкреатите принадлежит ферментам поджелудочной железы: трипсин, липаза, фосфолипаза – А2, лизосомным ферментам, которые вызывают окислительный стресс, липидный дистресс-синдром, тромбоз капилляров, гипоксию, ацидоз, гиперметаболизм, повреждение мембран клеток и эндотелия. Первичные факторы агрессии: а) ферменты поджелудочной железы: трипсин, химотрипсин, – вызывают протеолиз белков тканей; б) фосфолипаза А2 разрушает мембраны клеток; в) липаза гидролизует внутриклеточные триглицериды до жирных кислот и, соединяясь с кальцием, приводит к липолитическому некрозу в поджелудочной железе, брюшинной клетчатке и брыжейке тонкой и толстой кишки; г) эластаза разрушает стенку сосудов и межтканевые соединительнотканые структуры, что приводит к некрозу. Вторичные факторы агрессии. Ферменты поджелудочной железы активируют калликреин – кининовую системы с образованием биологически активных веществ: брадикинин, гистамин, серотонин, которые приводят к увеличению сосудистой проницаемости, нарушениям микроциркуляции, отеку, повышенной экссудации и микротромбозу, ишемии, гипоксии и ацидозу тканей.

Третичные факторы. Макрофаги, мононуклеарные клетки, нейтрофилы на фоне нарушений микроциркуляции, СВР, гипоксии продуцируют цитокины (интерлейкин 1,6 и 8, фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов, простагландинов, тромбоксана, лейкотриенов, оксида азота, угнетению иммунного статуса).

Факторы агрессии четвертого порядка. Цитокины, ферменты, метаболиты различной природы, образующиеся в поджелудочной железе, жировой клетчатке, стенке кишечника, брюшной полости увеличивают проницаемость стенки кишки, происходит транслокация кишечной флоры, способствуют поступлению токсинов в портальный и системный кровоток и лимфатическое русло с поражением органов мишеней: печени, легких, почек, сердца, мозга, кишечника, слизистых желудка и кишечника. [2,3,5,6] Факторы агрессии и органые дисфункции создают синдром «взаимного отягощения».

Хронический панкреатит

Современные представления об этиологии ХП отражает классификация TIGAR-O, согласно которой выделяют:

Токсический/метаболический (связанный со злоупотреблением алкоголя; табакокурением; гиперкальциемией; гиперпаратиреоидизмом; хронической почечной недостаточностью; действием медикаментов и токсинов)

Идиопатический

раннего начала (боль)

позднего начала (боль отсутствует у 50% пациентов; быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности)

тропический:

- тропический кальцифицирующий панкреатит
- фиброкалькулезный панкреатический диабет

Наследственный

аутосомно-доминантный

мутации катионического трипсинагена (мутации в кодонах 29 и 122)

аутосомно-рецессивный

мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1)

мутации катионического трипсинагена (кодоны 16, 22, 23)

α_1 -антитрипсин

Аутоиммунный

изолированный АИП

АИП, ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями

ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита

постнекротический (тяжелый острый панкреатит)

рецидивирующий острый панкреатит

сосудистые заболевания / ишемический

лучевой

Обструктивный

стеноз сфинктера Одди

обструкция протока (например, опухолью, периапулярными кистами двенадцатиперстной кишки)

посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур: папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т.д.)

pancreasdivisum.

Алкоголь является причиной 60-70% случаев ХП. Доза ежедневного употребления алкоголя, при которой ХП возникает в течение 10-15 лет, составляет примерно 60-80 мл/сутки. Пол, наследственные и другие факторы могут играть базовую роль, и, вследствие этого, термин «токсический панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития и также прогрессирования ХП. Зависимость между нутритивной недостаточностью, присутствием в диете каких-либо определенных продуктов, а также гипертриглицеридемией, другими гиперлипидемиями и развитием ХП не установлена. Мутации гена катионического трипсиногена приводят к развитию наследственного панкреатита. У больных наследственным панкреатитом симптомы обычно возникают гораздо раньше (в возрасте до 20 лет), заболевание быстро прогрессирует, на этом фоне повышается риск развития аденокарциномы ПЖ. Состояниями, связанными с развитием обструктивного ХП, являются травма, наличие конкрементов, ложные кисты и опухоли. Окончательно не доказано, возникает ли ХП на фоне *pancreasdivisum* и дисфункции сфинктера Одди. АИП может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями. В последние годы выделяют два типа АИП – I и II. I тип АИП характеризуется манифестирующим IgG₄-ассоциированным поражением ПЖ с частым вовлечением других органов-мишеней, являясь, вероятно, системным аутоиммунным заболеванием со специфически измененным иммунным ответом. Напротив, II тип АИП, скорее всего, является самостоятельным (специфическим) заболеванием ПЖ, характеризующимся гранулоцитарным эпителиальным повреждением и случайным сосуществованием с язвенным колитом. Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики АИП включают гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgG, повышение уровня IgG₄ сыворотки и наличие аутоантител (антинуклеарные, к лактофerrину, карбоангидразе II и гладкой мускулатуре). Важно своевременное выявление данного состояния, поскольку оно хорошо поддается лечению кортикостероидами. К доказанным причинам ХП относятся хроническая почечная недостаточность и гиперпаратиреоз, ишемическое поражение при атеросклерозе мезентериальных сосудов, тогда как точная роль лекарственных средств и токсических веществ остается не доказанной.

Для ХП характерен очаговый фиброз с разрушением паренхимы экзокринной части ПЖ; фиброз с неравномерным, очаговым распределением в междольковом пространстве, расширение панкреатических протоков, гиперплазия и метаплазия протокового эпителия и формирование кист. Изолированный внутريدольковый фиброз не специфичен для ХП. При алкогольном ХП возникают белковые пробки, камни ПЖ. Кальцификация также характерна для тропического и наследственного ХП.

При аутоиммунной этиологии морфологически выявляют склерозирующий панкреатит с лимфоплазматитарной инфильтрацией; обильная (более 10 клеток в поле зрения) инфильтрация ткани ПЖ лимфоцитами с двумя или более из следующих признаков: перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, вихревидный фиброз. I тип АИП — панкреатит с преобладанием склерозирования при участии лимфоцитов и IgG₄-позитивных плазматиков и тип II — с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При I типе АИП (лимфоплазматитарный склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При II типе АИП (идиопатический протоково-концентрический панкреатит) определяется гранулоцитарная деструкция протокового эпителия, характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация; характерна инфильтрация стенки протоков нейтрофилами. При длительном течении ХП возрастает риск развития аденокарциномы ПЖ. Предшественником рака ПЖ может быть панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (Pancreatic intraepithelial neoplasms - PanIN) – специфические морфологические изменения в стенках протоков. Различают 3 степени PanIN. При PanIN-1 определяется плоский (PanIN-1A) или папиллярный (PanIN-1B) слизистый эпителий без признаков клеточной атипии, при PanIN-2 определяется атипия клеток с преобладанием папиллярного эпителия. При PanIN-3 наблюдаются значительные аномалии в строении клеточных ядер, аномальные митозы и отшнуровывание клеток в просвет протоков (соответствует раку *in situ*)

Рак поджелудочной железы

У 10 % больных раком поджелудочной железы развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Пейтца-Егерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA. У оставшихся пациентов рак поджелудочной железы имеет спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: недостаток витамина Д₃, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность.

Киста поджелудочной

Наиболее частая причина развития кист поджелудочной железы – панкреатиты. Острое воспаление поджелудочной железы осложняется развитием кист в 5-20% случаев, при этом полость обычно формируется на третьей – четвертой неделе заболевания. При хроническом панкреатите постнекротические кисты поджелудочной железы образуются в 40-75% случаев. Чаще всего основным этиологическим фактором является алкогольная болезнь. Реже кисты образуются после травм поджелудочной железы, а также вследствие желчнокаменной болезни с нарушением оттока панкреатического сока, обструктивного хронического панкреатита с нарушением оттока по вирсунгову протоку, опухолей большого дуоденального соска, рубцового стеноза сфинктера Одди.

Формирование кисты поджелудочной железы при панкреатите происходит следующим образом. Повреждение ткани органа сопровождается локальным скоплением нейтрофилов и лимфоцитов, деструктивными процессами и воспалением. При этом область повреждения отграничена от окружающей паренхимы. В ней происходит разрастание соединительной ткани, формируются грануляции; тканевые элементы внутри очага постепенно разрушаются иммунными клетками, и на этом месте остается полость. Если киста поджелудочной железы сообщается с протоковой системой органа, в ней накапливается панкреатический сок, также возможно скопление тканевых некротических элементов, воспалительного экссудата, а при повреждении сосудов – крови.

При нарушении пассажа по общему панкреатическому протоку формируются кисты поджелудочной железы, имеющие эпителиальную выстилку, внутри которых накапливается панкреатический сок. Ключевым патогенетическим механизмом их образования является внутрипротоковая гипертензия. Доказано, что внутри полости кисты давление может в три раза превышать нормальные показатели внутри протоков.

Этап I. Подозрение на наличие заболеваний поджелудочной железы

Клинические признаки и симптомы, указывающие на наличие заболеваний поджелудочной железы

Характерные симптомы острого панкреатита.

Острый панкреатит является причиной 1 % случаев синдрома острого живота. Ведущим симптомом острого панкреатита является интенсивная боль в левом подреберье, иррадиирующая в бок, спину, плечо, а иногда и область сердца. Боль обычно постоянная, она может несколько уменьшиться в положении больного с прижатыми коленями к животу. Второй важный симптом острого панкреатита - рвота, как правило, не приносящая больному облегчения. В начальном периоде заболевания отмечается некоторое несоответствие между выраженностью болевого синдрома и сравнительно малой болезненностью при пальпации даже области поджелудочной железы. При осмотре больного в ряде случаев обращает на себя внимание покраснение лица, возникающее вследствие увеличения в плазме крови содержания вазоактивных веществ. При развитии коллапса отмечается бледность кожных покровов.

Характерные симптомы хронического панкреатита:

При тяжелом течении заболевания имеется характерная триада: стеаторея (а иногда и развернутый синдром нарушенного пищеварения), сахарный диабет и значительное уплотнение и кальциноз ткани поджелудочной железы. Эти симптомы появляются поздно, в то время как начальные проявления хронического панкреатита обычно нерезко выражены, поэтому больные могут долгое время не обращаться к врачу. Наиболее ранним симптомом хронического панкреатита являются боли в верхней половине живота, иногда либо в правом, либо в левом подреберье, которые возникают периодически и нередко связаны с нарушением диеты. Боли иррадиируют в спину или являются опоясывающими. При тяжелом обострении клиническая картина аналогична таковой острого панкреатита. Приступы возникают с интервалами от нескольких дней до нескольких лет. Лишь в редких случаях хронический панкреатит проявляется относительно постоянными длительными

болями, которые, возможно, обусловлены повреждением нервных стволов и сплетений, находящихся вокруг поджелудочной железы

Характерные симптомы рака поджелудочной железы:

Клиническая картина зависит от локализации опухоли. Общими признаками рака поджелудочной железы являются: потеря аппетита, тошнота, похудение, общая слабость, тупые боли в верхней половине живота, расстройство функции кишечника, повышение температуры тела, симптом Труссо (мигрирующий тромбофлебит). Часто первым клиническим признаком рака поджелудочной железы («сигналом тревоги») является протекающая без повышения температуры тела и болевых приступов механическая желтуха. Последняя при раке поджелудочной железы обусловлена тем, что раковый узел, увеличиваясь в размерах, вначале раздвигает «подкову» двенадцатиперстной кишки и сдавливает ее просвет, затем прорастает ее стенку, распространяется на желчевыводящие протоки, вызывая нарушение их проходимости. Желтушная окраска кожных покровов сменяется постепенно оливковым, далее - темно-зеленым цветом; характерны желтушность склер глаз и видимых слизистых оболочек, бесцветный (ахоличный) кал, темная моча, кожный зуд. Температура тела становится субфебрильной. В этом периоде становится заметным похудение больного. Давление желчи во всех протоках, расположенных выше сдавления, повышается. Это сопровождается равномерным расширением желчных протоков и приводит к увеличению печени и желчного пузыря.

Характерные симптомы кисты поджелудочной железы:

Клиническая картина при наличии кисты поджелудочной железы может существенно отличаться в зависимости от размера, расположения образования, причины его формирования. Довольно часто панкреатические кисты не вызывают симптоматики: полости диаметром до 5 сантиметров не сдавливают соседние органы, нервные сплетения, поэтому пациенты не испытывают дискомфорта. При крупных кистах основным признаком является болевой синдром. Характерный симптом - «светлый промежуток» (временное улучшение клинической картины после острого панкреатита или травмы). Наиболее интенсивная боль наблюдается в период формирования псевдокисты при остром панкреатите или обострении хронического, поскольку имеют место выраженные деструктивные явления. Со временем интенсивность болевого синдрома снижается, боль становится тупой, может остаться только ощущение дискомфорта, которое в сочетании с анамнестическими данными (перенесенная травма или панкреатит) позволяет заподозрить заболевание. Иногда на фоне такой скудной симптоматики развиваются болевые приступы, причиной которых является внутрипротоковая гипертензия. Резкая выраженная боль может свидетельствовать также о разрыве кисты, постепенное усиление боли на фоне повышения температуры тела и явлений интоксикации – о ее нагноении. Существенно отличаются симптомы кисты поджелудочной железы, если она сдавливает солнечное сплетение. При этом пациенты испытывают постоянную выраженную жгучую боль, иррадиирующую в спину, которая может усиливаться даже от сдавления одеждой. Состояние облегчается в коленно-локтевом положении, боль купируется только наркотическими анальгетиками.

Симптомами кисты поджелудочной железы могут быть и диспепсические явления: тошнота, иногда – рвота (ею может заканчиваться приступ боли), неустойчивость стула. В результате

снижения экзокринной функции органа нарушается всасывание в кишечнике питательных веществ, снижается вес.

Для данной патологии характерен синдром сдавления соседних органов: если киста находится в области головки железы - возможна механическая желтуха (иктеричность кожи и склер, кожный зуд); при сдавлении воротной вены развиваются отеки на нижних конечностях; если образование нарушает отток мочи по мочеточникам, характерна задержка мочеиспускания. Редко крупные панкреатические кисты сдавливают просвет кишечника, в таких случаях может развиваться неполная кишечная непроходимость.

Верификация диагноза заболеваний поджелудочной железы

Инструментальная диагностика:

Острый панкреатит:

Ультразвуковое исследование. Ультразвуковые признаки острого панкреатита достаточно разнообразны, что определяется распространённостью процесса в самой поджелудочной железе, различных отделах забрюшинной клетчатки и брюшной полости, фазой заболевания и сроками развития патологического процесса. В течение первых суток заболевания при УЗИ выявляют увеличение размеров поджелудочной железы, неровность её контуров, эхонеоднородность структуры, наличие свободной жидкости в сальниковой сумке или жидкостных образований в забрюшинном пространстве и/или брюшной полости. При ограниченном и обширном некротическом поражении поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки ультразвуковая картина характеризуется многообразием эхосемиотики, которая определяется локализацией некротического и жидкостного компонента очага деструкции, его суммарной распространённостью в забрюшинной клетчатке и брюшной полости.

Хронический панкреатит:

При использовании УЗИ в качестве первичного метода скрининга в пользу диагноза ХП следует отнести следующие признаки:

- псевдокисты,
- кальцификация и вирсунголитиаз,
- выраженная дилатация ГПП в сочетании с уплотнением его стенок,
- показатели осложнений ХП — псевдокисты, расширение общего желчного протока, воротной и селезеночной вен.

Такие изолированные или сочетанные признаки, как диффузные изменения ПЖ, ее контур и изменение размеров не являются сколько-нибудь надежными признаками ХП. Их наличие в сочетании с клинической картиной, аномальными результатами функциональных тестов ПЖ позволяют клиницисту рассматривать диагноз ХП как возможный или неопределенный (т. е. клиническое подозрение на ХП), что требует использования более точных лучевых методов исследования.

Рак поджелудочной железы:

При раке поджелудочной железы на сонограммах выявляются увеличение размеров железы, нечеткость ее контуров, расширение протоков; паренхима ее может быть гомогенной или содержать гетерогенные эхоструктуры. Из-за поглощения УЗ опухолью может исчезать задняя граница поджелудочной железы. Определяются симптомы билиарной гипертензии - расширение внутрипеченочных и общего желчного протока, увеличение желчного пузыря.

Киста поджелудочной железы

УЗИ поджелудочной железы позволяет оценить размеры образования, а также косвенные признаки осложнений: в случае нагноения определяется неравномерность эхосигнала на фоне полости, при малигнизации – неоднородность контуров.

Острый панкреатит

КТ на сегодняшний день считают «золотым диагностическим стандартом» в диагностике панкреатита (точность до 90%). Она позволяет получить разностороннюю информацию о состоянии поджелудочной железы и различных областей брюшинного пространства, особенно при панкреонекрозе. Некротические поражения поджелудочной железы визуализируются уже в течение 24-48 ч от начала заболевания. К 3-4-м суткам от начала заболевания четко обозначается зона деструкции с последующими незначительными изменениями, что свидетельствует об окончательном формировании некроза. В дальнейшем некротический очаг претерпевает различные трансформации в зависимости от направленности процессов расплавления, отторжения, секвестрации, инфицирования и организации с формированием большого многообразия патологоанатомических вариантов в различные сроки от начала заболевания. КТ, в отличие от УЗИ позволяет четко дифференцировать плотные некротические массы от экссудативных образований различной степени «зрелости» (острое жидкостное образование, абсцесс, псевдокиста), представляет информацию об их взаиморасположении, вовлечении в воспалительно-некротический процесс желчевыводящих путей, подлежащих сосудистых структур и отделов желудочно-кишечного тракта.

Хронический

панкреатит:

Данными МСКТ, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация ГПП, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены [110]. К другим признакам, свидетельствующим о ХП, относятся неоднородность структуры, нечеткость контуров и увеличение размеров ПЖ [23, 42]. Снижение интенсивности сигнала характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие. МСКТ свнутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза ПЖ (отсутствие накопления контрастного вещества)

Рак поджелудочной железы:

На основании данного, дополнительного, метода исследования выявляются увеличение размеров и неоднородность железы, опухоль с неровными и нечеткими контурами, определяется потеря дифференциации парапанкреатической клетчатки. Примерно у 90 %

больных КТ выявляет косвенный признак рака поджелудочной железы - расширение внутрипеченочных желчных протоков при механической желтухе .

Киста поджелудочной железы:

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (МРТ поджелудочной железы) дают более детальную информацию о размерах, расположении кисты, наличии ее связи с протоками

Лабораторная диагностика

Определение амилазы и изоферментов в крови и моче

Определение уровня амилазы в крови и моче является наиболее распространенным диагностическим тестом. Невысокая чувствительность определения амилазы в крови и моче связана с кратковременностью гиперамилаземии и гиперамилазурии при панкреатитах. Так, уровень амилазы крови начинает повышаться через 2-12 часов от начала обострения заболевания, достигает максимума через 20-30 часов, нормализуется через 2-4 суток при благоприятном течении заболевания. Содержание амилазы в моче начинает повышаться через 4-6 часов от начала заболевания, а через 8-10 часов, по некоторым данным 3 суток, уже может нормализоваться.

Максимальные значения активности сывороточной амилазы характерны для первых суток заболевания.

	Амилаза крови	Амилаза мочи	Липаза	Эластаза кала
Острый панкреатит	Повышение в 10-30 раз	Повышение	Повышение	Повышение
Хронический панкреатит	Повышение меньше, чем в 5 раз	Повышение	Норма или повышение в 1-2 раза	Снижение
Рак поджелудочной железы	Повышение меньше, чем в 5 раз	Повышение	Норма или повышение в 1-2 раза	Повышение
Киста поджелудочной железы	Повышение в 10 раз	Повышение	Повышение	Повышение

Хронический панкреатит:

При обострении ХП в общем анализе крови может определяться лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, нейтрофилез, синдром ускоренного СОЭ. На фоне лечения отмечается быстрая отчетливая редукция лейкоцитоза, несколько позднее нормализуются цифры СОЭ, что является одним из благоприятных клинических признаков. Длительно сохраняющийся лейкоцитоз со сдвигом влево и повышенные цифры СОЭ могут служить одним из неспецифических маркеров развития осложнений. У больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью достаточно редко определяется лейкоцитоз. Более того, характерна умеренная лейкопения, свидетельствующая о наличии трофологической недостаточности. В этом случае могут наблюдаться длительно сохраняющиеся показатели ускоренного СОЭ, что наиболее часто обусловлено диспротеинемией. У больных с тяжелыми формами синдрома мальабсорбции могут наблюдаться признаки железодефицитной, В6-, В12- и фолиеводефицитной, а чаще – смешанной анемии.

Может наблюдаться сниженный уровень общего белка крови, альбумина, транстиретина, трансферрина, ферритина и других белков, характеризующих висцеральный пул белков и степень трофологической недостаточности. Регистрируется диспротеинемия, характеризующаяся снижением альбумин-глобулинового коэффициента, относительным увеличением α 1- α 2-глобулинов. Нередко регистрируются повышенные показатели трансаминаз крови, гаммаглутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы. Повышение билирубина, преимущественно прямого, холестерина и щелочной фосфатазы характерно для развившегося синдрома холестаза, что может быть обусловлено блоком холедоха, развитием реактивного гепатита. У больных алкогольным ХП повышение в крови печеночных проб может быть обусловлено самостоятельной патологией печени (токсический гепатит, цирроз печени). Нередко наблюдается гипокальциемия, степень которой может служить одним из критериев тяжести заболевания.

Острый панкреатит:

Изменения в клиническом анализе крови при остром панкреатите не имеют строгой специфичности. В связи с этим широко известны существенные трудности лабораторной дифференциальной диагностики асептических и инфицированных форм панкреонекроза, что крайне важно с позиции своевременности оперативного лечения. Увеличение этих показателей в динамике заболевания более чем на 30% исходного уровня в совокупности с другими клинико-лабораторными данными достоверно подтверждает развитие панкреатогенной инфекции, но при этом, как правило, остаются упущенными 2-3 сут. Наиболее убедительно в пользу инфицированного характера панкреонекроза свидетельствуют пороговые числа лейкоцитов крови выше $15 \times 10^9/\text{л}$ и лейкоцитарного индекса интоксикации более 6 ед. Косвенными признаками инфицирования считают тромбоцитопению, анемию и ацидоз, их необходимо учитывать в совокупности клинических и инструментальных данных. Биохимические изменения крови свидетельствуют о развитии синдрома гипер- и дисметаболизма, который наиболее выражен при деструктивных формах панкреатита. В этих ситуациях наиболее значимы такие изменения биохимического спектра крови, как диспротеинемия, гипопроtein и гипоальбуминемия, гиперазотемия и гипергликемия. Стойкая гипергликемия свидетельствует об обширном некрозе поджелудочной железы, а её значение больше 125 мг/дл (7 ммоль/л) - неблагоприятный прогностический фактор. В липидном спектре крови регистрируют гипертриглицеридемию, гипохолестеринемию, дефицит липопротеидов высокой плотности, увеличение концентрации жирных кислот. С-реактивный белок наряду с гаптоглобином и α 1-

антитрипсином - белок острой фазы воспаления. При остром панкреатите содержание С-реактивного белка больше 120 мг/л в крови больного говорит о некротическом поражении поджелудочной железы. Концентрация С-реактивного белка отражает степень выраженности воспалительного и некротического процессов, что позволяет использовать этот тест для определения, с одной стороны, отёчного панкреатита или панкреонекроза, с другой - стерильного или инфицированного характера некротического процесса. Применение прокальцитонинного теста при различных формах острого панкреатита показало, что у больных с инфицированным панкреонекрозом концентрация прокальцитонина достоверно выше, чем при стерильном деструктивном процессе. Пороговой для распространённого панкреонекроза считают концентрацию С-реактивного белка более 150 мг/л, а прокальцитонина - больше 0,8 нг/мл. Распространённая панкреатогенная инфекция характеризуется концентрациями С-реактивного белка в крови больного больше 200 мг/л и прокальцитонина больше 2 нг/мл. Среди других биохимических маркёров, характеризующих тяжесть острого панкреатита, перспективны исследования каталитической активности фосфолипазы А2, трипсиногена, уротрипсиногена-2, трипсин-активированного пептида, панкреатит-ассоциированного протеина, интерлейкинов 1, 6 и 8, фактора некроза опухолей и эластазы нейтрофилов. Установлено, что концентрация трипсин-активированного пептида в моче коррелирует с концентрацией С-реактивного белка и интерлейкина 6. Концентрация этого метаболита в перитонеальной жидкости прямо пропорциональна степени некроза поджелудочной железы. Несмотря на то что содержание большинства биохимических субстанций резко увеличивается в крови больных панкреонекрозом уже в ближайшие сроки (24-48 ч) от начала заболевания, использование этих маркёров в клинической практике экстренной хирургии ограничено высокой стоимостью методик и отсутствием достоверно известного минимального порогового уровня. Своеобразным компромиссом в сложившихся материально-технических условиях представляется определение концентрации С-реактивного белка в любой биохимической лаборатории.

Рак поджелудочной железы:

Общий анализ крови показывает признаки анемии, может отмечаться повышение количества тромбоцитов и ускорение СОЭ. Биохимическое исследование крови показывает билирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночных ферментов при разрушении желчных путей или метастазировании в печень. Также в крови могут отмечаться признаки развившегося синдрома мальабсорбции.

Определение онкомаркеров. Маркер СА-19-9 определяется для решения вопроса об операбельности опухоли. На ранних стадиях этот маркер при раке поджелудочной железы не выявляется. Раковый эмбриональный антиген выявляют у половины больных раком поджелудочной железы. Однако стоит отметить, что положительным может быть анализ на этот маркер и при хроническом панкреатите (5% случаев), язвенном колите. СА-125 также отмечают у половины больных. На поздних стадиях заболевания могут обнаруживаться опухолевые антигены: CF-50, СА-242, СА-494 и

Киста. Лабораторные исследования дают небольшое повышение лейкоцитов в крови, увеличение СОЭ

Лечение заболеваний поджелудочной железы

Лечение острого панкреатита

Консервативная терапия:

новокаиновая блокада и спазмолитики для снятия выраженного болевого синдрома;

голод, лед на область проекции железы (создание локальной гипотермии для снижения ее функциональной активности), питание осуществляют парентеральное, желудочное содержимое аспирируют, назначают антациды и ингибиторы протонной помпы;

дезактиваторы панкреатических ферментов (ингибиторы протеолиза);

необходимая коррекция гомеостаза (водно-электролитного, кислотно-основного, белкового баланса) с помощью инфузии солевых и белковых растворов;

дезинтоксикационная терапия;

антибиотикотерапия (препараты широкого спектра действия в больших дозировках) в качестве профилактики инфекционных осложнений.

Хирургическая тактика показана в случае выявления:

камней в желчных протоках;

скоплений жидкости в железе или вокруг нее;

участков панкреатического некроза, кист, абсцессов.

К операциям, проводимым при остром панкреатите с образованием кист или абсцессов, относятся: эндоскопическое дренирование, марсупиализация кисты, цистогастростомия и др. При образовании участков некроза, в зависимости от их размера, проводят некрэктомию или резекцию поджелудочной железы. Наличие камней является показанием к операциям на протоке поджелудочной железы.

Лечение хронического панкреатита

Консервативная терапия:

Диетотерапия. Больным хроническим панкреатитом в период тяжелого обострения рекомендовано воздержаться от энтерального питания, при стихании назначают диету № 5Б. При хроническом панкреатите употребление алкоголя категорически запрещено, из рациона убирают острую, жирную, кислую пищу, соленья. При панкреатите, осложненном сахарным диабетом, – контроль сахаросодержащих продуктов.

Обострение хронического панкреатита лечат так же, как и острый панкреатит (симптоматическая терапия, обезболивание, дезинтоксикация, снятие воспаления, восстановление пищеварительной функции).

Для панкреатитов алкогольного генеза отказ от употребления спиртосодержащих продуктов является ключевым фактором лечения, в легких случаях приводящим к облегчению симптоматики.

Хирургическое лечение:

Показаниями к хирургическому лечению хронического панкреатита могут стать гнойные осложнения (абсцесс и флегмона), обтурация желчных и панкреатических протоков, стеноз сфинктера Одди, выраженные тяжелые изменения в тканях железы (склероз,

обызвествления), кисты и псевдокисты поджелудочной железы, тяжелое течение, неподдающееся консервативной терапии.

сфинктеротомия при закупорке сфинктера Одди;

иссечение камней в протоках поджелудочной железы при конкрементной обтурации;

вскрытие и санация гнойных очагов (абсцессов, флегмон, кист);

панкреэктомия (полная или частичная);

вазэктомия, спланхэктомия (операции иссечения нервов, регулирующих секрецию железы), частичное иссечение желудка (резекция);

удаление желчного пузыря при осложнениях со стороны большого желчного протока и желчного пузыря;

техники создания окружных желчных оттоков для снятия нагрузки с основных панкреатических протоков (вирсунгодуоденостомия и др.).

Лечение рака

Поскольку у большинства больных, страдающих злокачественной опухолью поджелудочной железы, имеются признаки нарушения всасывания и анорексия, им показана диета с повышенным содержанием жиров и белков. Медикаментозной методикой лечение рака поджелудочной железы является химиотерапия. Лечение проводят препаратами, подавляющими рост раковых клеток (фторурацил, стрептозоцин, семустин и др.). Может назначаться как один препарат, так и несколько в комплексе. Также к нехирургическим методам лечения относят лучевую терапию. Дозировки и продолжительность курса выбирают в зависимости от размера опухоли, стадии заболевания, общего состояния пациента.

Хирургическое лечение рака поджелудочной железы проводится путем резекции измененных тканей железы и окружающих ее органов. Если есть возможность оперативного удаления опухоли, зачастую прибегают к радикальной операции (удаляется вся поджелудочная железа, желчный пузырь с желчным протоком, двенадцатиперстная кишка, прилегающий участок толстого кишечника и желудка).
Лечение кисты поджелудочной железы:

Удаление самой кисты или кистозно измененной части поджелудочной железы.

Внутреннее дренирование кисты.

Наружное дренирование кисты.

При первом методе, как правило, кисту удаляют вместе с участком поджелудочной железы. Объем вмешательства зависит от размера образования, от места, где киста расположена, от того, в каком состоянии находятся прилежащие к ней ткани.

Прогноз больных

При следовании рекомендациям по профилактике обострений хронический панкреатит протекает легко и имеет благоприятный прогноз выживаемости. При нарушении диеты, приеме алкоголя, табакокурении и неадекватном лечении прогрессируют дистрофические процессы в ткани железы и развиваются тяжелые осложнения, многие из которых требуют хирургического вмешательства и могут привести к летальному исходу.

Прогноз при остром панкреатите зависит от его формы, адекватности терапии и наличия осложнений. Легкая форма панкреатита обычно дает благоприятный прогноз, а при некротических и геморрагических панкреатитах высока вероятность летального исхода.

Недостаточное лечение и несоблюдение врачебных рекомендаций по диете и режиму могут привести к рецидивам заболевания и развитию хронического панкреатита.

Лица, страдающие раком поджелудочной железы, находятся под наблюдением специалистов по гастроэнтерологии, онкологии, хирурга и радиолога.

При выявлении рака поджелудочной железы в большинстве случаев прогноз крайне неблагоприятный, порядка 4-6 месяцев жизни. Только 3% пациентов достигают пятилетней выживаемости. Такой прогноз связан с тем, что в большинстве случаев рак поджелудочной железы выявляется на поздних стадиях и у пациентов старческого возраста, что не позволяет радикально удалить опухоль.

Прогноз при кисте поджелудочной железы зависит от причины заболевания, своевременности диагностики и хирургического лечения. Данная патология характеризуется высокой частотой осложнений – от 10 до 52% всех случаев сопровождаются нагноением, перфорацией, образованием свищей, озлокачиванием или внутрибрюшным кровотечением. Даже после хирургического лечения существует риск рецидивирования. Профилактика кист поджелудочной железы заключается в отказе от алкоголя, своевременном адекватном лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКБ, панкреатитов), рациональном питании.

Методы обследования больных с заболеваниями почек и мочевыводящих путей

Актуальность темы

Болезни почек и мочевых путей относятся к числу наиболее распространенных видов патологии. Они представляют собой многочисленную и разнообразную как в клиническом, так и в морфологическом проявлении группу болезней и отличаются специфической симптоматикой. Заболевания мочевыделительной системы в настоящее время встречаются достаточно часто и, по данным медицинской статистики, занимают третье место, уступая лишь болезням сердца и органов дыхания.

Главными органами мочевыделительной системы являются почки. Функция почек настолько важна, что нарушение их деятельности вследствие заболевания часто приводит к самоотравлению организма и нередко - к инвалидности.

Почки выполняют роль сложных биологических фильтров. Важнейшая функция почек - выведение из организма ненужных продуктов обмена. Почки регулируют жидкостный баланс и кислотно-щелочное равновесие, поддерживают правильное соотношение электролитов, участвуют в процессе кроветворения, а также обезвреживают ядовитые вещества при нарушениях функции печени. Кроме того, в почках вырабатывается один из основных ферментов - ренин, который играет важную роль в развитии артериальной гипертонии.

Заболеваниям почек подвержены около 3,5 % жителей России. Чаще страдают женщины, что объясняется физиологическими особенностями строения их организма. Однако у мужчин заболевание почек чаще оказывается более запущенным и сложным в лечении.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании полученных знаний ординатор должен научиться проводить качественную диагностику заболеваний мочевыделительной системы.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать заболевания мочевыделительной системы.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного для доказательства диагноза.

Уметь составить программу инструментального обследования больного с заболеваниями мочевыделительной системы

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

- а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии, аускультации мочевыделительной системы;
- б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования мочевыделительной системы; виды лабораторных и инструментальных исследований;
- в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования мочевыводящих путей;

в) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования, ангиографии и др

Блок информации для изучения темы

Анамнез

Основные жалобы:

1) Боль в поясничной области. Характеристика боли зависит от сочетания следующих механизмов: спазм мочевыводящих путей (мочеточника), воспалительного отека слизистых оболочки и (или) растяжения почечной лоханки при нарушении оттока мочи, растяжения почечной капсулы.

Общие принципы расспроса больных предусматривают проведение детализации каждой вышеуказанной жалобы. При этом следует уточнять точную локализацию болевого ощущения, характер боли, периодичность, продолжительность, при каких условиях боли наступают, куда иррадиируют, сопровождаются ли дизурическими расстройствами, повышением температуры тела. Болевые ощущения при почечной патологии могут локализоваться в поясничной области (чаще всего), далее в соответствующем фланке живота (на всем его протяжении) и над лоном (при поражении мочевого пузыря).

Для диагностического поиска имеет значение детализация боли: интенсивность и характер.

Выделяют следующие виды болевого синдрома:

1) Почечная колика

Боль при обострении мочекаменной болезни (почечной колике) возникает после подъема тяжестей, тряской езды, т. е. факторов, способствующих перемещению камня. Она начинается остро в поясничной области, может иррадиировать в бедро, промежность, половые органы. Боль очень интенсивная. Почечная колика может сопровождаться дизурическими явлениями, т. е. изменениями частоты мочеиспусканий, появлением болезненных мочеиспусканий. В моче может появиться примесь крови вследствие ранения острыми краями камня стенок мочеточников. Практически всегда боли односторонние, причем у одного больного, как правило, боль всегда появляется с одной и той же стороны. Подобные приступы могут наблюдаться неоднократно на протяжении жизни больного. Причиной их является спазм мышечных волокон, обусловленный наличием камня. Болевой синдром успешно купируется приемом спазмолитиков или применением грелки.

2) Боли в пояснице при воспалительных заболеваниях почек (пиелонефрите, паранефрите) тупые, тянущие, постоянные, средней интенсивности (при паранефрите они более интенсивны, развиваются более остро). Они сопровождаются дизурическими явлениями.

2. Отеки. Это избыточное накопление воды в межклеточном пространстве. Их появление является важным клиническим признаком диффузных поражений клубочков (клубочковых нефропатий).

1. Нефритические отеки (без нефротического синдрома) возникают в связи со снижением фильтрационного заряда натрия, а также повышением проницаемости капиллярных стенок. Характерна быстрота развития отеков (несколько дней), при этом они появляются раньше, чем изменения в моче. Отеки выражены умеренно, локализуются в местах с наиболее рыхлой клетчаткой (веки, лицо), сильнее по утрам, мягкие, подвижные. Кожа над областью

отека теплая, бледная. Трофические изменения кожи не характерны. Часто отеки сочетаются с олигурией, артериальной гипертензией. Практически всегда имеется мочевого синдром: умеренная протеинурия, гематурия, цилиндрурия.

2. Нефротические отеки (при нефротическом синдроме) являются гипоонкотическими. Появляются при гипопроteinемии. Особенности нефротических отеков:

- лицо бледное, одутловатое, с припухшими веками, суженными глазными щелями (facies nephritica);
- бледная теплая кожа (вследствие спазма капилляров и сдавливания отеком жидкостью);
- в более выраженных случаях отеки локализуются на верхних, нижних конечностях, туловище (анасарка);
- одышка не характерна;
- нет зависимости локализации отеков от положения тела; часты асцит, гидроторакс;
- олигурия необязательна;
- характерны: высокая протеинурия (суточная потеря более 3 г), гипопроteinемия, диспротеинемия за счет гипоальбуминемии и гипер-глобулинемии;
- гиперлипидемия.

3. **Дизурия** - нарушение мочеиспускания проявляется учащенным более 5-7 раз за сутки (поллакиурия) и/или болезненным (странгурия) мочеиспусканием. Причиной указанных расстройств является воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря (цистит), пиелонефрит.

Пациенты могут предъявлять жалобы на изменение диуреза в сторону его увеличения – полиурия (свыше 2 л в сутки), или уменьшение количества мочи – олигурия (менее 500 мл в сутки). Резкое уменьшение диуреза до 50-100 мл в сутки до его полного отсутствия носит название – анурия. Задержка мочи, обусловленная нарушением ее выведения, называется ишурией.

5. **Головная боль, головокружение**, также могут быть жалобами при заболевании почек, одной из причин этого является повышение артериального давления, вторая – интоксикация, как результат воспаления мочевыделительных органов или развития ОПН, ХПН. Встречаются при любой почечной патологии.

6. **Изменение общих свойств мочи**, таких как цвет, прозрачность, запах, могут быть причиной обращения к врачу.

7. Прочие жалобы

1. **Диспептические явления** (тошнота, снижение аппетита, рвота, понос) характерны для терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

2. **Геморрагические явления** (кровоточивость десен, носовые кровотечения, кожные геморрагии) - проявление хронической почечной недостаточности.

3. **Нарушения зрения** связаны с резким повышением АД, что может приводить к развитию спазма артерий и артериол, кровоизлияния в сетчатку (вследствие нарушения проницаемости стенок капилляров и уремической интоксикации).

4. **Кожный зуд** при заболеваниях почек - это проявление тяжелой почечной недостаточности, является следствием раздражения кожных рецепторов продуктами распада белков (мочевина).

5. *Жалобы общего характера* (слабость, снижение трудоспособности, аппетита, похудание, раздражительность, нарушение сна) – следствие интоксикации, ХПН, стойкого повышения АД.

Анамнез заболевания:

Факторы риска (неблагоприятные условия труда, профессиональные вредности).

Причины (наличие очагов инфекции, перенесённые ОРВИ, ангина, переохлаждение, введение вакцин и сывороток).

Время начала заболевания.

Течение заболевания (с каких признаков началось, как протекало).

Проводившееся обследование и лечение (лекарственные средства, длительность, эффективность, частота госпитализаций, результаты исследований).

Анамнез жизни:

Перенесённые простудные заболевания.

Наследственность.

Вредные привычки.

Семейно-бытовые условия.

Особенности питания.

Аллергия (пищевая, лекарственная, бытовая, наличие аллергических заболеваний).

Течение беременности и родов (у женщин): наличие нефропатии.

Физикальное обследование:

1. Осмотр: бледность кожи и слизистых, лицо бледное, одутловатое с припухшими отёчными веками и суженными глазными щелями, сухость кожи, следы расчёсов.

Осмотр области почек позволяет в некоторых случаях выявить выпячивание поясничной области (ее припухлость), покраснение и отечность кожи на пораженной стороне. Обычно это наблюдается при развитии в околопоясничной клетчатке воспалительного процесса, т.е. паранефрита.

2. Перкуссия почек ввиду их глубокого топографического расположения не применяется, однако в известной степени к непосредственной перкуссии приближается метод поколачивания области почек. При этом ладонную поверхность левой руки прикладывают к правой или левой половинам поясничной области, а правой рукой, сжатой в кулак, или боковой поверхностью кисти ударяют по тыльной стороне левой руки, вызывая тем самым сотрясение подлежащих тканей.

Перкуссия мочевого пузыря. Палец–плессиметр располагают горизонтально, т.е. параллельно лобку, на переднюю брюшную стенку на уровне пупка или чуть ниже него и производят тихую перкуссию сверху вниз по передней срединной линии по направлению к лобку. Если мочевой пузырь растянут мочой, при перкуссии появляется укорочение перкуторного звука над лобком, если же он пуст, или содержит небольшое количество мочи, то определяется тимпанический звук вплоть до лобка.

2)Пальпация почек. Располагаясь забрюшинно, почки не относятся непосредственно к органам брюшной полости. Тем не менее их исследование проводят одновременно с

изучением физических свойств органов, лежащих в брюшной полости, с соблюдением всех основных принципов глубокой скользящей методической пальпации живота.

Основным методом физического исследования почек принято считать пальпацию, хотя в норме почки не пальпируются. Прощупывание их становится возможным либо при увеличении объема почек, либо при их опущении.

Пальпация мочевого пузыря при отсутствии его патологии и переполнения дает отрицательный результат. При длительной задержке мочи в мочевом пузыре последний определяется при ощупывании в виде закругленного эластического тела в надлобковой области живота. Пальпация мочевого пузыря проводится сверху вниз по срединной линии по всем законам глубокой скользящей методической пальпации Glenard–Образцова–Гаусмана. Опухоли и камни мочевого пузыря пальпации обычно не доступны, лишь при очень больших размерах и мягкой брюшной стенке иногда удается их прощупать в глубине брюшной полости за лонным сочленением.

3) Аускультация почек. Аускультация в диагностике заболеваний почек используется при распознавании патологии почечных артерий. При стенозе почечной артерии может выслушиваться систолический шум в поясничной области сбоку в реберно–позвоночном углу.

Лабораторные методы обследования:

Анализ крови. Клинический анализ крови выявляет при урологических заболеваниях изменения содержания лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, а также количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, протромбина, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

При биохимическом анализе крови определяют содержание билирубина, холестерина, общего белка и его фракций, глюкозы, проводят печеночные пробы (тимоловую, сулемовую, Таката — Ара). Отклонение полученных результатов от нормальных показателей свидетельствует о различной степени гепатопатии. Определение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови позволяет судить о суммарной функции почек. Дополнительные лабораторные тесты, которые проводят для оценки состояния почек, уточнения диагноза и назначения лечения, могут включать:

клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) – тест позволяет оценить очистительную способность мочевой системы. Он рассчитывается по довольно сложной формуле, которая включает концентрацию креатинина в крови и в моче, время сбора мочи и ее объем за этот промежуток времени. Расчет клиренса креатинина требует сбора анализов крови и мочи. Превышающие норму показатели свидетельствуют о нефротическом синдроме, а также начальной стадии сахарного диабета и гипертонии. Снижение клиренса креатинина ниже нормы отмечают при почечной недостаточности;

цистатин С — анализ крови позволяет проверить почки на нарушение клубочковой фильтрации. Повышение уровня Цистатина С предшествует развитию почечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний у людей пожилого возраста;

антиядерные антитела – анализ сдают для выявления такого аутоиммунного заболевания как волчанка, которая может поражать почки;

белковые фракции – при некоторых заболеваниях, в частности нефротическом синдроме, альбумин снижается ниже нормы, а альфа-2-глобулины повышаются.

Общий анализ мочи оценивает до 20 показателей. Это ее физические характеристики, такие как цвет, прозрачность, запах, а также концентрация солей, наличие глюкозы, кетоновых тел, билирубина и прочих веществ. К важным показателям здоровья почек относят уровни в моче лейкоцитов, эритроцитов и белка.

При отклонении от нормы любого из показателей общего анализа мочи почки пациента обследуют дополнительно. Дальнейшее обследование может включать различные лабораторные исследования и аппаратную диагностику. Следует помнить, что причиной отклонений показателей анализа мочи от нормы может стать нарушение требований к его сбору.

Исследование мочи по Зимницкому характеризует концентрационную способность почек – способность сохранять и выводить жидкость. При помощи пробы Зимницкого определяют относительную плотность (удельный вес) в нескольких пробах мочи. Таких проб – восемь. Их собирают каждые 3 часа. Повышение удельного веса происходит при диабете, нефротическом синдроме, гломерулонефрите, недостаточном приеме жидкости либо чрезмерной ее потере, токсикозе беременных. Падение относительной плотности ниже нормы выявляют при несахарном диабете, хронической почечной недостаточности, приеме мочегонных средств.

Анализы, которые надо сдать при пиелонефрите, прочих острых и хронических воспалительных заболеваниях почек, включают исследование мочи по Нечипоренко. Проба устанавливает концентрацию лейкоцитов, эритроцитов, а также цилиндров в 1 мл мочи. По результатам анализа врач может предположить наличие острого либо хронического пиелонефрита или гломерулонефрита, цистита, нефротического синдрома, инфаркта почки, хронической почечной недостаточности, мочекаменной болезни, ряда других болезней.

Бакпосев – позволяет определить возбудителя воспалительного заболевания, определить степень бактериальной загрязненности мочи. Результаты бакпосева дают информацию об отсутствии либо наличии определенных видов бактерий и дрожжеподобных грибов, их чувствительности к лекарственным препаратам. Анализ позволяет не только выявить возбудителя воспалительного процесса в мочеполовой системе, но и подобрать наиболее эффективное лечение.

Определить источник лейкоцитурии позволяет **трехстаканная проба Томпсона**: при утреннем мочеиспускании в первый стакан собирают самую начальную порцию мочи, во второй – остальную мочу, а в третий – ее остаток. Преобладание лейкоцитов в первой порции указывает на уретрит, простатит, в третьей – на заболевание мочевого пузыря. Равномерное распределение лейкоцитов во всех порциях свидетельствует о поражении почек (пиелонефрите).

Инструментальная диагностика:

Компьютерная томография позволяет:

- оценить характер и протяженность объемных процессов;
- визуализировать камни различной локализации;
- диагностировать аномалии развития почек.

Магнитно-резонансная томография позволяет:

- получить дополнительные сведения об объемных образованиях (содержимое полости, состояние околопочечных структур);

- обнаружить новообразования небольших размеров;
- диагностировать тромбозы, аневризмы, артериовенозные свищи;
- оценить степень прорастания опухолью стенки мочевого пузыря.

Ультразвуковое исследование позволяет:

- определить размеры и положение почек;
- оценить состояние чашечно-лоханочной системы;
- выявить очаговые изменения (опухоли, кисты, поликистоз, абсцессы, туберкулезное поражение);
- выявить конкременты в почках и мочевых путях.

4)Экскреторная урография – это диагностический метод исследования почек и мочевыводящих путей с помощью применения рентгенконтрастных веществ. Метод экскреторной урографии основан на способности мочевыделительной системы выводить введенные в организм рентгенконтрастные вещества. Благодаря этому возможно при проведении рентгенографии определить особенности строения и функции таких органов и структур, как мочевой пузырь, уретра, почки, лоханки, мочеточники.

Противопоказанием к введению рентгенконтрастного вещества может стать индивидуальная непереносимость. С большой осторожностью такая диагностика проводится при заболеваниях печени, почек, артериальной гипертензии и у пожилых пациентов.

В настоящее время для осуществления исследования перед выполнением рентгенографии внутривенно вводится раствор одного из следующих неионных йодсодержащих рентгенконтрастных веществ: омнипак, визипак и др. После введения рентгенконтрастного вещества через определенный промежуток времени, в зависимости от цели исследования и функционального состояния мочевыделительной системы выполняется ряд рентгеновских снимков. Первый снимок обычно выполняется через 7-10 минут после введения рентгенконтрастного вещества, а последующие снимки выполняются через 20-25 минут. Вначале получают изображение паренхимы (ткани) почек, а затем чашечно-лоханочной системы, мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала.

У лиц пожилого возраста, а также при наличии болей, определённого психического состояния, при низкой температуре в помещении выделительная система может работать замедленно, увеличивая время контрастирования органов. В таких случаях диагностика может занять 1-2 часа.

Экскреторная урография позволяет определить расположение органов мочевыделительной системы, особенности их строения и функции, выявить наличие крупных кист, новообразований, инородных тел, степень выраженности патологических изменений при большинстве заболеваний мочевыделительной системы. Данный метод диагностики является наиболее физиологичным, легкодоступным и эффективным способом получения ценной диагностической информации. А высокое качество снимков обеспечивается высоким классом современной рентгенографической аппаратуры.

5)Почечная ангиография

Данное обследование предусматривает введение непосредственно в аорту рентгеноконтрастного вещества и проведение серии рентгеновских снимков. Анализ снимков позволяет оценить состояние сосудов, степень их сужения, наличие тромбоза и атеросклероза, а также аневризмы.

Методика:

Существуют два основных способа проведения ангиографии почечных артерий:

Транслумбальная аортография

Трансфеморальная аортография.

Оба способа предполагают введение катетера в аорту. Другими словами, проводится небольшая хирургическая операция, которая включает введение средств для местного наркоза, антигистаминных средств (противоаллергических), наркотических анальгетиков, препаратов, препятствующих свертыванию крови, рентгеноконтрастного вещества, имеющего в химической структуре йод. В конце манипуляций, при необходимости, накладывают шов.

Показания:

- невыясненная причина почечной гематурии;
- подозрение на новообразование в почках (в основном корковой части);
- гидронефроз, для определения причин, степени повреждения тканей и их кровоснабжения;
- в случае туберкулеза почек, когда показано удаление органа, и необходимо выяснить структуру расположения сосудов;
- если имеет место аномалии развития почек;
- невыясненный характер гипертонической болезни, а также в случаях, когда гипертония возникает на фоне нарушения функции сосудов почек для оценки степени патологии;
- в случае опухоли надпочечников и органов, расположенных в забрюшинном пространстве.

Противопоказания:

Выраженный атеросклероз аорты, склонность к тромбообразованию. Не рекомендуют данный вид обследования лицам, имеющих почечную и печеночную недостаточность, туберкулез легких в открытой форме, венерические заболевания, тяжелую степень сердечно-сосудистой недостаточности, а также выраженный тиреотоксикоз и аллергию к препаратам йода.

6) Радиоизотопные методы исследования

Метод радиоизотопной ренографии основан на свойстве канальцев эпителия почек избирательно извлекать йод-131- гиппурат или альбумин — ^{99m}Tc из кровотока с последующим выведением его мочой. Накопление и выведение гиппурата регистрируются с помощью сцинтилляционных датчиков, устанавливаемых над областью почек, и представляются (суммируются) в виде 2-х кривых - ренограммы правой и левой почек. Важным преимуществом этого метода является раздельное исследование функций правой и левой почки, сравнение кривых и характеристика их симметричности.

Радиоизотопная ренография позволяет провести скрининговые изучения для определения отсутствия или наличия патологических изменений в почках и мочевыводящих путях, динамически следить за патологическим процессом, что дает возможность оценить функциональную зависимость различных участков паренхимы почек.

Статическая сцинтиграфия почек (сканирование) позволяет выявить образования в паренхиме (кисты, опухоли) и деструктивные поражения, очаговые и диффузные.

7) Биопсия почек

Пункционная чрескожная биопсия почек проводится для уточнения морфологического диагноза, оценки возможности применения патогенетической терапии, течения и прогноза болезни.

Показания:

- острые или хронические заболевания почек неясной причины; - быстро прогрессирующий гломерулонефрит;
 - сложные инфекции мочевыводящих путей;
 - имеется подозрение на раковую опухоль в почке;
 - имеются проблемы в работе пересаженной почки;
 - определение степени тяжести заболевания и насколько необратимые повреждения произошли в почках;
 - контроль эффективности проводимого лечения.
- Биопсия почек – это единственный достоверный метод диагностики заболеваний почек, позволяющий врачу объективно оценить степень тяжести заболевания, выбрать наиболее правильный метод лечения и избежать побочных эффектов и осложнений.

8) Катетеризацию мочевого пузыря проводят как с диагностической, так и с лечебной целью (взятие пробы мочи для исследования, освобождение мочевого пузыря от скопившейся мочи при нарушении мочеиспускания, промывание мочевого пузыря дезинфицирующими растворами и пр.).

9) Цистоскопия — осмотр мочевого пузыря с помощью цистоскопа. Цистоскопия позволяет изучить слизистую оболочку мочевого пузыря, установить наличие изъязвлений, папиллом, опухолей, камней, а также провести некоторые лечебные манипуляции; с помощью специального тонкого катетера можно взять для исследования мочу из каждой почки отдельно, провести исследование функции почек (хромоцистоскопия).

Хронический пиелонефрит

Актуальность темы

Хронический пиелонефрит (ХП)- является самой частой патологией почек. Заболеваемость хроническим пиелонефритом составляет от 1 до 3-4 случаев на 1000 населения. Заболевание нередко начинается в детском возрасте (с одинаковой частотой у девочек и мальчиков), в дальнейшем частота хронического пиелонефрита у женщин значительно возрастает. В пожилом возрасте, особенно после 70 лет, хронический пиелонефрит встречается чаще у мужчин, чем у женщин (в связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и затруднением мочеиспускания). Важность знания этого тяжелого заболевания связана с его возможными серьезными осложнениями и порой неблагоприятным исходом. Протекая под маской других клинических форм, хронический пиелонефрит может представлять диагностические затруднения.

Основными факторами в развитии хронического пиелонефрита являются внедрение инфекций в почку, повреждение почечной ткани бактериями, эндотоксинами и развитие инфекционных воспалений. Имеют значение также и другие факторы: общее состояние организма, гиповитаминозы, переохлаждение, переутомление, длительные статические нагрузки, наличие очагов хронической инфекции, сахарный диабет.

Хронический пиелонефрит может постоянно беспокоить пациента тупыми ноющими болями в пояснице, особенно в сырую мокрую погоду. Наблюдается повышенная утомляемость, слабость, головные боли, снижение аппетита, вздутие живота, тяжесть в эпигастральной области. Кроме того, хронический пиелонефрит время от времени обостряется, и у больного появляются все признаки острого процесса. Признаки заболевания обычно бывают незначительные, что препятствует ранней диагностике заболевания. Поздняя диагностика может привести к разнообразным и серьезным осложнениям.

В настоящее время имеется достаточно много сведений об этиологии и патогенезе заболевания, исследований о патоморфологических изменениях в мочевыделительной системе у больных. На этом фоне результаты лечения и реабилитации не являются достаточно эффективными. Поэтому особую актуальность приобретают всевозможные попытки улучшить исходы лечения, расширить диапазон помощи больным.

Факторы риска ХП и ассоциированные клинические состояния

Женский пол. Короткий и широкий женский мочеиспускательный канал не создаёт препятствий для восходящей инфекции, тогда как длинный и извитой мужской мочеиспускательный канал мешает развитию восходящей инфекции.

Ослабление местной защиты. Слизистая мочевого пузыря обладает бактерицидными способностями. Этим способности могут ослабевать в результате воспалительных заболеваний (циститы) или перерастяжения слизистой (редкое мочеиспускание).

Ослабление общего иммунитета. Иммунодефицит увеличивает риск инфицирования мочевыводящих путей.

Абактериальный тубулоинтерстициальный нефрит (подагра, радиация, лекарства и пр.) может способствовать присоединению инфекции.

Сахарный диабет сочетается с высокой частотой развития инфекции мочевыводящих путей, что обусловлено нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и иммунными нарушениями при диабете.

Нарушение уродинамики. В норме пассаж мочи имеет однонаправленный ток. Он обеспечивается ритмической деятельностью чашечек и лоханок, которые работают в ритме систолы-диастолы и последовательным открытием сфинктеров для прохождения мочи. Причины нарушения пассажа мочи:

Функциональные причины нарушения уродинамики. Под действием гормональных причин (половое созревание, беременность) происходит дизрегуляция в работе сфинктеров, что ведёт к пузырно-мочеточниковому рефлюксу.

Органические причины нарушения уродинамики ведут к обструкции и стазу мочи (мочекаменная болезнь, аденома предстательной железы, стриктуры и аномалии развития мочевыводящих путей).

Хронизации процесса способствуют:

Малый кровоток. Хотя масса почек составляет менее 1% массы тела человека, они получают приблизительно 20% минутного объёма сердца. Но при этом кора (где расположены клубочки) принимает 95% почечного кровотока, а мозговой слой (где расположены каналы) — только 5%.

Высокая осмолярность. В мозговом слое выше концентрация мочевины, а азот нужен микробам.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному хроническим пиелонефритом.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать хронический пиелонефрит.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза хронический пиелонефрит.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями почек.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

а) из курса пропедевтики внутренних болезней — методы физикального исследования, перкуссии, сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы.

б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем; виды лабораторных и инструментальных исследований;

в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования органов мочевыделительной системы, компьютерная томография;

в) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования почек

Блок информации для изучения темы

Патогенез

Возбудитель попадает в почки урогенным (восходящим), гематогенным (вторичное инфицирование почки из имеющегося очага инфекции) и лимфогенным (крайне редкий, например, при кишечной инфекции или ретроперитонеальном абсцессе) путями.

Развитию пиелонефрита способствуют следующие факторы.

- Обструкция мочевыводящих путей (в том числе и при катетеризации).
- Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (при сахарном диабете, повреждениях и заболеваниях спинного мозга). Задержка мочи при нейрогенной дисфункции требует повторной катетеризации мочевого пузыря, что сопровождается дополнительным риском его инфицирования.
- Сексуальная активность. У молодых женщин проникновению бактерий в мочевой пузырь способствуют массажирование мочеиспускательного канала и сокращение мышц мочеполовой диафрагмы при половом акте.
- Беременность. Пиелонефрит обнаруживают у 3-8% беременных (у 70% - односторонний, чаще справа, у 30% - двусторонний). При первой беременности пиелонефрит обычно начинается на четвёртом месяце, при повторной - на шестом-седьмом месяце. Пиелонефриты беременных развиваются вследствие снижения тонуса и перистальтики мочеточников и функциональной недостаточности пузырно-мочеточниковых клапанов. Происходит изменение гемодинамики почки: снижается кортикальный почечный кровоток, развивается флебостаз в медуллярной зоне. Также играет роль сдавление мочеточников увеличенной маткой, особенно при анатомически узком тазе, многоводии, крупном плоде.
- Пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс обычно наблюдают у детей с анатомическими дефектами мочевыводящих путей или при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей. В последнем случае он исчезает по мере взросления ребёнка.

АГ при хроническом пиелонефрите связана с инфильтрацией интерстициальной ткани почек, что приводит к нарушению внутрипочечной гемодинамики, увеличению секреции ренина. Разрешение воспалительного процесса способствует обратному развитию АГ. В то же время склеротические процессы в почках, особенно в области сосудистой ножки (педункулит), создают предпосылки для сохранения АГ

Этиопатогенез хронического пиелонефрита

Хронический пиелонефрит возникает в результате инфицирования следующей микрофлорой:

граммотрицательные палочки - кишечная палочка, цитробактер, энтеробактер, протей, клебсиелла, синегнойная палочка;

грамположительные палочки - микобактерии туберкулёза;

грамположительная кокковая флора - стафилококк, энтерококк .

Ведущим возбудителем является E.coli . По данным разных авторов, кишечная палочка является причиной хронического пиелонефрита в 35-75% случаев.

Однако не во всех случаях пиелонефрита удастся выделить возбудителя заболевания. Примерно в 15% случаев его не удастся обнаружить обычным способом ни в посевах мочи, ни в посевах с почечной ткани, взятой во время операции. В части случаев это связано с возможностью трансформации возбудителей пиелонефрита в своеобразные, лишенные клеточных стенок формы, которые сохраняют патогенные свойства и обладают устойчивостью к обычным видам антибактериальной терапии.

Классификация

Единой классификации в настоящее время не написано. В клинической практике удобно подразделять хронический пиелонефрит следующим образом (Н.И. Федюкович 2001год):

1 По наличию предшествующих органических причин

1.1 Пиелонефрит первично-хронический (необструктивный) - нет органических причин для нарушения уродинамики, воспалительный процесс развивается на здоровых почках и, как правило, носит двусторонний характер.

1.2 Пиелонефрит вторичный (обструктивный) - развивается на фоне предшествующего поражения мочевыводящих путей. Выяснение органической причины очень важно для лечения: там, где есть обструкция, нужно вначале восстановить ток мочи (оперативное лечение). Первоначально хронический пиелонефрит носит односторонний характер, но после нескольких лет заболевания поражается и вторая почка.

2 По месту возникновения

2.1 Внебольничный (амбулаторный) пиелонефрит.

2.2 Внутрибольничный (нозокомиальный) пиелонефрит. Диагноз ставится, если воспалительный процесс развился не менее чем через 48 часов после пребывания в стационаре. Выяснение места возникновения важно, т.к. госпитальные штаммы бактерий отличаются наличием высокого уровня резистентности ко многим антибиотикам.

3 По локализации

3.1 Пиелонефрит односторонний (редко).

3.2 Пиелонефрит двусторонний (чаще).

4 По фазам воспалительного процесса

4.1 Фаза активного воспаления: симптомы пиелонефрита + лабораторные отклонения.

4.2 Фаза латентного воспаления: реагируют только некоторые лабораторные тесты, симптомы пиелонефрита отсутствуют. Может наблюдаться повышенная утомляемость, зябкость, познабливание, субфебрилитет по вечерам. В 50-60% случаев хронический пиелонефрит не имеет клинических проявлений.

4.3 Фаза ремиссии. Если в течение 5-ти лет хронический пиелонефрит не имел обострений, то можно говорить о выздоровлении.

5 По тяжести

5.1 Неосложнённый пиелонефрит (обычно первично-хронический пиелонефрит у амбулаторных больных).

5.2 Осложнённый пиелонефрит. К осложнённому пиелонефриту относятся нозокомиальная инфекция; вторичный хронический пиелонефрит (то есть когда есть анатомически изменённый фон - мочекаменная болезнь, опухоли, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, врождённые аномалии); хронический пиелонефрит, развившийся после урологических манипуляций (катетеры, дренажи);

на фоне метаболических или гормональных нарушений (сахарный диабет, ХПН); на фоне иммунодефицитных состояний (нейтропения, ВИЧ-инфекция) и др.

6 По наличию экстраренальных проявлений

6.1 Вторичная рено-паренхиматозная артериальная гипертензия.

6.2 Анемия

Клиника хронического пиелонефрита

Клиническая картина хронического пиелонефрита характеризуется значительным разнообразием и отсутствием специфических изменений. Симптоматика заболевания зависит от его формы и стадии, особенностей течения, степени распространенности процесса в почках, нарушения проходимости мочевых путей, одно- или двустороннего поражения, наличия сопутствующих заболеваний.

В активную фазу заболевания боль возникает вследствие растяжения фиброзной капсулы увеличенной почкой, иногда - из-за воспалительных изменений в самой капсуле. Выраженность боли различна: от ощущения тяжести, неловкости, дискомфорта до очень сильной боли при рецидивирующем течении. Характерна асимметрия болевых ощущений, иногда они распространяются на подвздошную область или фланки живота. Боль может быть сильнее на стороне почки, менее охваченной патологическим процессом и менее измененной на урограммах. Бывает необычная локализация боли в области крестца или копчика. Эти особенности боли можно объяснить перекрестной иннервацией почек.

Для обструктивного пиелонефрита характерны: выраженная асимметрия боли, особенно односторонней локализации значительной интенсивности.

При необструктивном пиелонефрите боль чаще двусторонняя, ноющая, тупая, без выраженной иррадиации. Приступы почечной колики у больных ХП свидетельствуют об острой окклюзии мочеточника. В части случаев это объясняется возможной дискинезией мочеточника или обтурацией его сгустками гноя при обострении заболевания. Неправильная интерпретация боли может быть причиной ошибочного диагноза

миозита, радикулита, люмбаго. Локализованную в подреберье боль, иногда принимают за симптом холецистита, панкреатита, аппендицита.

При обострениях ХП часто наблюдаются поллакиурия и странгурия. Обычно больной ХП мочится часто и малыми порциями, что может быть следствием нервно-рефлекторных нарушений мочевыделения и дискинезии мочевыводящих путей, изменения состояния уротелия и качества мочи. Если поллакиурия сопровождается чувством жжения, рези в мочеиспускательном канале, болью внизу живота, ощущением неполного мочевыделения, это указывает на признаки цистита. Постоянные поллакиурия и никтурия у отдельных больных являются результатом нарушения концентрационной функции почек.

Интоксикационный симптомокомплекс выражен у подавляющего большинства больных. Источником интоксикации служит очаг инфекции. Лишь на поздних стадиях нефросклероза добавляется интоксикация за счет нарушения многочисленных функций почек по поддержанию гомеостаза. При рецидивирующем течении ХП его обострение сопровождается резкой интоксикацией с тошнотой, рвотой, обезвоживанием организма, общей слабостью, обычно на фоне потрясающих ознобов и высокой лихорадки. В латентном периоде больных беспокоят общая слабость, упадок сил, быстрая утомляемость, головная боль, раздражительность, нарушение сна, потливость, неопределенные боли в животе, тошнота, плохой аппетит, иногда потеря веса.

Более чем в половине случаев заболевания при хроническом пиелонефрите развивается артериальная гипертензия, которая является симптоматической и может проявляться значительными повышениями артериального давления. У некоторых больных артериальная гипертензия развивается с первых лет существования хронического пиелонефрита. Наличие артериальной гипертензии утяжеляет течение заболевания, а в ряде случаев выступает на первый план, в результате чего выставляется неправильный диагноз.

По мере существования артериальной гипертензии появляются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: возникают гипертрофия и перегрузка левых отделов сердца, особенно левого желудочка, возможно появление признаков стенокардии. В дальнейшем возможно развитие недостаточности кровообращения в связи с левожелудочковой недостаточностью, появляются преходящие нарушения мозгового кровообращения. Так как артериальная гипертензия развивается на фоне хронического пиелонефрита, обычная симптоматическая терапия, направленная на снижение артериального давления, не будет давать желаемых результатов.

Учитывая преобладание разных симптомокомплексов в клинической картине заболевания, в практическом отношении выделяют следующие клинические формы хронического пиелонефрита:

латентная;
рецидивирующая;
гипертоническая;
анемическая;
азотемическая.

Для латентной формы хронического пиелонефрита характерна скудность клинических проявлений. Больные жалуются на общую слабость, быструю утомляемость, головную боль, реже - на повышение температуры до субфебриальных цифр. Как правило, отсутствуют дизурические явления; боли в поясничной области и отеки. У некоторых больных бывает положительным симптом поколачивания. Отмечается незначительная протеинурия. Лейкоцитурия и бактериурия носят перемежающийся характер. Латентный пиелонефрит в большинстве случаев сопровождается нарушением функций почек, прежде всего, их концентрационной способности, что проявляется полиурией и гипостенурией. При одностороннем пиелонефрите нарушение функциональной способности больной почки чаще выявляется только при раздельном исследовании функции обеих почек (радиоизотопная ренография и др.). Иногда развивается умеренная анемия и небольшая гипертензия.

Рецидивирующая форма хронического пиелонефрита характеризуется чередованием периодов обострений и ремиссий. Больных беспокоят постоянные неприятные ощущения в поясничной области, дизурические явления, «беспричинное» повышение температуры, которому предшествует озноб. Обострение заболевания характеризуется клинической картиной острого пиелонефрита. По мере прогрессирования заболевания ведущим может оказаться гипертонический синдром с соответствующей клинической симптоматикой: головные боли, головокружения, нарушения зрения, боли в области сердца и т. п. В других случаях преобладающим становится анемический синдром (слабость, быстрая утомляемость, одышка, боли в области сердца и др.). В дальнейшем развивается хроническая почечная недостаточность. Изменения со стороны мочи, особенно в период обострения, носят выраженный характер: протеинурия (до 1-2 г в сутки); постоянные лейкоцитурия, цилиндрурия и реже - гематурия. Более постоянна также бактериурия. Как правило, у больного обнаруживаются повышенная скорость оседания эритроцитов, та или иная степень анемии, а в период обострения - нейтрофильный лейкоцитоз.

Гипертоническая форма хронического пиелонефрита характеризуется преобладанием в клинической картине заболевания гипертонического синдрома. Больных беспокоят головные боли, головокружения, нарушения сна, гипертонические кризы, боли в области сердца, одышка. Мочевой синдром не выражен, подчас носит перемежающийся характер. Нередко гипертензия при хроническом пиелонефрите имеет злокачественное течение. Анемическая форма характеризуется тем, что в клинической симптоматике болезни преобладает анемический синдром. Анемия у больных хроническим пиелонефритом встречается чаще и более выражена, чем при других заболеваниях почек, и, как правило, носит гипохромный характер. Мочевой синдром скудный и не постоянный.

К азотемической форме относят те случаи хронического пиелонефрита, при которых заболевание проявляется лишь в стадии хронической почечной недостаточности. Эти случаи следует квалифицировать как дальнейшее развитие предшествующего латентного своевременно не диагностированного хронического пиелонефрита. Клинические проявления азотемической формы и данные лабораторных исследований характерны для хронической почечной недостаточности.

Симптомы пиелонефрита можно разбить на несколько синдромов.

1 Интоксикационный синдром. Астения, познабливание при нормальной температуре тела. Лихорадка, чаще субфебрильная в вечернее время, непостоянная. В период обострения лишь у 20% повышается температура тела.

2 Болевой синдром выражен не резко и характерен для фазы активного воспаления. В фазе латентного воспаления симптомы пиелонефрита отсутствуют. Локализация боли: поясничная область и боковые фланги живота. Боль с одной стороны более характерна для вторичного пиелонефрита (обструкция), при первичном - боль с двух сторон. Болевой синдром не связан с положением тела. Иррадиация боли: вниз, в паховую область и на переднюю поверхность бедра. Боль вызывает рефлекторное напряжение поясничных и абдоминальных мышц. Например, можно выявить болезненность мышц в рёберно-диафрагмальном углу при пальпации; положительный *симптом поколачивания* и положительный Тофило .

3 Синдром артериальной гипертензии. При длительном течении заболевания симптомы пиелонефрита расширяются за счёт артериальной гипертензии, которая встречается у 50-75% больных. Повышение АД носит систоло-диастолический характер и только вначале связано с обострениями. У 10% больных с артериальной гипертензией формируется злокачественная её форма.

4 Отёчный синдром не характерен для пиелонефрита и обычно исключает этот диагноз. Однако, не следует забывать, что возможно сочетание пиелонефрита с гломерулонефритом.

5 Синдром нарушения ритма отделения мочи. Характерные симптомы пиелонефрита - это поллакурия (увеличение частоты мочеиспускания) и никтурия, когда большая часть нормального суточного диуреза (объёма мочи) выделяется ночью. Никтурия служит ранним признаком хронической почечной или сердечной недостаточности, а в их отсутствие - дифференциально-диагностическим признаком разграничения пиелонефрита от гломерулонефрита и амилоидоза почек. Никтурия отражает снижение концентрационной функции почек и развивается при любой хронической прогрессирующей тубулопатии.

6 Синдром патологических изменений в общем анализе мочи. Изменения в общем анализе мочи непостоянны и вне обострения будут нормальные показатели, за исключением низкого удельного веса. В период обострения наблюдаются лейкоцитурия и бактериурия.

7 Синдром анемии. Хронический пиелонефрит способствует угнетению выработки почками эритропоэтического фактора и развитию анемии, возникающей на фоне хронических воспалительных заболеваний: нормохромная; чаще микроцитарная, чем нормоцитарная; с ретикулоцитозом.

Ориентировочная основа действия (этапы диагностического поиска)

Стратегия диагностики при хроническом пиелонефрите предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа, а также оценки функционального статуса пациентов. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса:

I. Подозрение у больного наличия хронического пиелонефрита (хронический пиелонефрит- предварительный диагноз)

Верификация диагноза ХП

Выявление возбудителя ХП

Оценка функциональной способности почек.

Диагностика хронического пиелонефрита

Лабораторно-инструментальные методы исследования позволяют подтвердить (или обнаружить) факт поражения почек. Диагностика пиелонефрита основана на следующих методах:

1 Общий анализ мочи.. Умеренная лейкоцитурия, микро-, реже макрогематурия, бактериурия, снижение относительной плотности мочи, умеренная протеинурия и цилиндрурия.

2 Анализ мочи по Нечипоренко. Анализ мочи по Нечипоренко часто проводят параллельно с общим анализом мочи. Нормальные значения анализа мочи по Нечипоренко: лейкоцитов до 2000 в 1 мл, эритроцитов до 1000 в 1 мл, цилиндры отсутствуют или обнаруживаются в количестве не более 20 в 1 мл.

3 Посев мочи. Бактериологическое исследование мочи (посев мочи на стерильность) - решающий метод диагностики хронического пиелонефрита. Посев мочи проводят с целью идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам.

4 Ультразвуковое исследование почек. Ультразвуковое исследование почек является скрининговым методом, поэтому инструментальное обследование пациента с подозрением на хронический пиелонефрит должно начинаться с ультразвукового исследования. Возможные признаки ультразвукового исследования хронического пиелонефрита: асимметрия размеров почек, уменьшение в размерах поражённой почки изменение эхоплотности: истончение паренхимы и её уплотнение расширение и деформация чашечно-лоханочной системы при обструкции мочевых путей- гидронефроз, конкремент.

5. Экскреторная урография. Экскреторная урография - это второй по очереди метод инструментальной диагностики пиелонефрита, к которому прибегают, если при ультразвуковом исследовании выявлена патология. Экскреторная урография имеет преимущество перед ультразвуковым исследованием в ряде ситуаций: визуализация мочевыводящих путей, выявление обструктивной уropатии и др. Признаки хронического пиелонефрита:

-запаздывание выделения и снижение интенсивности контрастирования;

-неровные контуры и уменьшение размеров поражённой почки;

-симптом Ходсона и снижение ренально-кортикального индекса. Симптом Ходсона-уменьшение толщины паренхимы почек на полюсах по сравнению с толщиной в средней части;

-деформация чашечно-лоханочной системы и её уплотнение;

-нарушение тонуса чашечно-лоханочной системы.

6. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография показаны, если ультразвуковое исследование оказалось неинформативным либо подозревается опухолевый процесс. Перед ультразвуковым исследованием компьютерная томография обладает несомненными преимуществами в визуализации распространённости воспалительного процесса за пределы почки и оценки вовлечения в процесс соседних органов; получении изображения висцеральных органов у пациентов с ожирением.

Лечение хронического пиелонефрита

Немедикаментозное лечение

рекомендуется поддерживать достаточный диурез. Объём выпиваемой жидкости должен составлять 2000–2500 мл/сут. Рекомендовано применение мочегонных сборов, витаминизированных отваров (морсов) с антисептическими свойствами (клюква, брусника, шиповник).

Вне обострения рекомендуется санаторно-курортное лечение в Ессентуках, Железноводске, Пятигорске, Трускавце и на курортах местного значения, ориентированных на лечение почечных заболеваний.

Больным хроническим пиелонефритом, осложнённым артериальной гипертензией при отсутствии полиурии и потери электролитов, рекомендовано ограничение потребления поваренной соли (5–6 г/сут) и жидкости (до 1000 мл/сут)

Медикаментозное лечение ХП

Лечение антибактериальными препаратами- рекомендуется проводить после выполнения бактериологического анализа мочи с идентификацией возбудителя и определением его чувствительности к антибиотикам.

При обострении/рецидивировании пиелонефрита назначение антибиотикотерапии рекомендуется только после устранения нарушений пассажа мочи!

При рецидивировании ХП лёгкой и средней степени тяжести рекомендуется назначение пероральной терапии в течение 10–14 дней следующими препаратами:

Ципрофлоксацин 500–750 мг 2 раза в день 7–10 дней

Левифлоксацин 250–500 мг 1 раз в день 7–10 дней. (Левифлоксацин 750 мг 1 раз в день)

Альтернативные препараты (эквивалентны фторхинолонам клинически, но не микробиологически) Цефиксим 400 мг 1 раза в день 10 дней

Цефтибутен 400 мг 1 раз в день 10 дней

Пациентам с рецидивом острого неосложнённого пиелонефрита **тяжелой степени** рекомендована терапия одним из приведённых парентеральных антибиотиков- парентеральные фторхинолоны рекомендованы пациентам, у которых показатель резистентности E.coli к данным препаратам составляет 10%

Ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в день

Левифлоксацин 250–500 мг 1 раз в день

Альтернативные препараты

Цефотаксим 2 г 3 раза в день

Цефтриаксон 1–2 г 1 раз в день

Цефтазидин 1–2 г 3 раза в день

Цефепим 1–2 г 2 раза в день

Ко-амоксиклав 1,5 г 3 раза в день

Пиперацillin/тазобактам 2/0,25–4/0,5 г 3 раза в день

Амикацин 15 мг/кг 1 раз в день

Имипенем/циластатин 0,5/0,5 г 3 раза в день

Меропенем 1 г 3 раза в день

Гипотензивная терапия- проводится по обычным схемам. Однако необходимо отметить, что артериальная гипертензия в большинстве случаев связана с повышением уровня ренина крови, поэтому базовыми препаратами считают ингибиторы АПФ. В случае их непереносимости (в основном из-за кашля) препаратами выбора будут антагонисты рецепторов ангиотензина II. дозы лекарственных средств таким пациентам в связи с частым нефросклерозом (возможно, двусторонним) обязательно подбирают с учётом пробы Реберга. При обострении/рецидивировании пиелонефрита назначение антибиотикотерапии рекомендуется только после устранения нарушений пассажа мочи и должно сопровождаться эрадикацией корригируемых факторов риска, при возможности удалением или сменой ранее установленных дренажей.

Хирургическое лечение ХП

Выполнение оперативного лечения рекомендуется с целью восстановления пассажа мочи.

При обострении хронического пиелонефрита, перешедшего в гнойную фазу (апостематозный нефрит или карбункул почки) рекомендованы декапсуляция почки и нефростомия.

В тех случаях, когда хронический пиелонефрит приводит к одностороннему нефросклерозу с утратой или значительным снижением функции органа и поражённая почка обуславливает тяжёлую, трудно контролируемую артериальную гипертензию рекомендована нефрэктомия.

Прогноз течения хронического пиелонефрита

Осложнения ХП обычно имеет длительное течение (10-15 и более лет) и заканчиваются сморщиванием почек.

Сморщивание почек при хроническом пиелонефрите отличается неравномерностью и образованием грубых рубцов на поверхности почек. Если процесс сморщивания односторонний, то, как правило, наблюдается компенсаторная гипертрофия и гиперфункция второй почки. В конечной стадии хронического пиелонефрита при поражении обеих почек развивается хроническая почечная недостаточность. Вначале она проявляется снижением концентрационной способности почек и полиурией, в дальнейшем - снижением фильтрационной функции, задержкой азотистых шлаков и развитием уремии. Та при хроническом пиелонефрите прогрессирует медленно и поддается обратному развитию при правильно проводимом лечении.

Больные латентной формой хронического пиелонефрита длительное время остаются трудоспособными. Трудоспособность ограничивается при высокой артериальной гипертонии и полностью утрачивается при злокачественном ее течении, а также при нарушении азотовыделительной функции почек. Смерть больных чаще наступает от уремии, реже - от мозговых нарушений и сердечной недостаточности, обусловленных артериальной гипертонией. В последние годы прогноз улучшился в связи с применением современных методов лечения.

Дифференциальная диагностика хронических гломерулонефритов

Актуальность темы

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – (болезнь Брайта, 1805 г.) сборная группа заболеваний, разных по происхождению и морфологическим проявлениям, характеризующаяся иммуновоспалительным поражением клубочкового аппарата почек и прогрессирующим течением с развитием нефросклероза и хронической почечной недостаточности.

В группе заболеваний почек и мочевыводящих путей гломерулонефриты занимают 3-4 место, уступая в распространенности только пиелонефриту и мочекаменной болезни. Заболеваемость хроническим гломерулонефритом составляет 1 случай на 1000 населения. Важность знания этого тяжелого заболевания связана с его возможными серьезными осложнениями и порой неблагоприятным исходом. Протекая под маской других клинических форм, хронический гломерулонефрит может представлять диагностические затруднения.

В настоящее время, в связи с активной антибактериальной терапией стрептококковой инфекции, снизилась частота острого гломерулонефрита, который сейчас встречается в основном только в педиатрической практике. В это же время, по данным нефрологического центра Санкт-Петербурга, число зарегистрированных больных хроническим гломерулонефритом нарастает быстрыми темпами. Указывается на связь роста нефрологической патологии с изменениями окружающей среды, в частности, с повышением радиационного фона. Лишь острые нефриты, сравнительно редкие в настоящее время, заканчиваются выздоровлением; хронический нефрит, особенно подострый, неуклонно прогрессирует по направлению к хронической почечной недостаточности, сопровождаясь нередко отеками (нефротический синдром) и тяжелой гипертензией, приводящими к инвалидизации еще до развития ХПН. Заболевают чаще молодые, трудоспособные мужчины.

Необходимо отметить, что, хотя и существуют методы, позволяющие замещать нефункционирующие почки — диализ и трансплантация, но в России они доступны далеко не всем (потребность удовлетворяется примерно на 1/20), очень дороги и имеют свои сложности — привязанность к аппаратам, необходимость постоянной иммуносупрессии и др. Во многих случаях в дальнейшем пациенты остаются инвалидами.

Основные **этиологические факторы** ХГН те же, что и при ОГН (в 5-10% случаев);

Перенесенный острый гломерулонефрит;

Первично-хронический гломерулонефрит без предшествующего острого периода;

Часто причину заболевания выяснить не удастся;

Обсуждается роль генетической предрасположенности к развитию хронического гломерулонефрита.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному хроническим гломерулонефритом.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать хронический гломерулонефрит.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза хронический гломерулонефрит.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями почек.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии мочевыделительной систем.

б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования мочевыделительной системы; виды лабораторных и инструментальных исследований;

в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования органов – экскреторной урографии, ангиография;

в) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования почек, нагрузочные пробы.

Блок информации для изучения темы

Патогенез

В настоящее время в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита придают значение трем основным механизмам:

иммунным,

гемодинамическим,

метаболическим.

Однако в развитии гломерулонефрита наибольшее значение имеет первый из этих факторов. Только в 50-60 гг. появились сообщения об обнаружении иммунных комплексов в клубочке и периферической крови. Развивая эту концепцию, в дальнейшем была разработана теория об иммунокомплексном гломерулонефрите. Однако, в 1981 г. J. Hamburger высказал предположение о том, что «иммунокомплексный» и «антительный» механизмы развития хронического гломерулонефрита не могут объяснить разнообразие клинических, морфологических и иммунологических проявлений хронического гломерулонефрита. Это привело к тому, что вопрос о патогенезе гломерулонефритов остается открытым.

В соответствии с данными литературы, механизм развития гломерулярной патологии, должен рассматриваться как следствие генетической неполноценности Т-клеточного звена иммунитета, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов репарации отдельных частей нефрона с дальнейшим изменением их антигенной структуры и образованием иммунных комплексов. Последние локализуются на пораженных участках базальной мембраны с последующим их фагоцитозом подоцитами, нейтрофилами, мезангиальными клетками и макрофагами. При разрушении некоторых из этих клеток выделяются лизосомальные ферменты, в результате чего базальная мембрана повреждается еще больше. К этому предрасполагает низкое содержание Т-лимфоцитов, что делает процесс необратимым.

Классификация

Вопрос классификации сложен. В мировой практике в основу классификации ставят полную морфологическую картину гломерулонефрита, которая требует обязательного проведения пункционной биопсии почки. Такой подход вполне правомочен, хотя для России, где лишь в единичных нефрологических центрах проводится биопсия почки и не во всех этих центрах есть

квалифицированные (в нефрологическом плане) морфологи, она часто оказывается неприемлемой.

Поэтому на первый план ставят клиническую классификацию, выделяя следующие варианты гломерулонефрита (несколько измененная классификация Е.М.Тареева):

латентный - самая частая форма хронического ГН, проявляется лишь изменениями мочи (протеинурия до 3 г/сут, небольшая эритроцитурия), иногда незначительно повышено артериальное давление. Течение обычно медленнопрогрессирующее, прогноз лучше при изолированной протеинурии, хуже при сочетании протеинурии с эритроцитурией, 10-летняя выживаемость составляет 85-70%.

гематурический - составляет 6-8% случаев хронического ГН, проявляется постоянной гематурией, иногда с эпизодами макрогематурии, течение достаточно благоприятное.

нефротический - (10-20% случаев хронического ГН) протекает с нефротическим синдромом (протеинурия выше 3,5 г/сут, гипоальбуминемия, отеки, гиперхолестеринемия). Нефротический синдром обычно носит рецидивирующий характер, реже имеет персистирующее течение с постепенным присоединением артериальной гипертензии и почечной недостаточности. Прогноз хуже при сочетании с выраженной эритроцитурией. Течение, прогноз, ответ на лечение во многом определяются морфологическим вариантом нефрита.

гипертонический - медленнопрогрессирующая форма нефрита, очень редко требующая активной терапии. Характеризуется минимальным мочевым синдромом (протеинурия обычно не выше 1 г/сут, незначительная эритроцитурия) в сочетании с выраженной артериальной гипертензией.

смешанный - характеризуется сочетанием нефротического синдрома с артериальной гипертензией (нефротически-гипертонический ГН), неуклонно прогрессирующим течением.

Морфологические варианты ГН

Минимальные изменения клубочков (липоидный нефроз) характеризуются отсутствием изменений при световой микроскопии и при иммунофлюоресцентном исследовании. Лишь электронная микроскопия выявляет слияние ножковых отростков эпителиальных клеток (подоцитов), что и признается основной причиной протеинурии при этой форме.

Эта морфологическая форма наблюдается чаще у детей, но встречается и у взрослых. У большинства пациентов отмечается нефротический синдром с выраженными отеками, анасаркой, массивной протеинурией, резкой гипоальбуминемией, гиповолемией, очень выраженной липидемией; у 10-20% пациентов отмечается эритроцитурия и артериальная гипертензия. Нередко сочетание с атопическими болезнями, аллергическими расстройствами (астма, экзема, непереносимость молока, поллинозы).

Именно при этой форме наиболее эффективна кортикостероидная терапия, приводящая иногда за одну неделю к исчезновению отеков. В дальнейшем болезнь нередко принимает рецидивирующее течение с развитием стероидной зависимости, однако хроническая почечная недостаточность (ХПН) развивается редко. Прогноз достаточно благоприятный, лучший среди всех морфологических вариантов.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) - сегментарный гломерулосклероз (склерозируются отдельные сегменты клубочков) части клубочков (фокальные изменения); остальные клубочки интактны. При иммуногистохимическом исследовании выявляют IgM. Нередко этот тип морфологических изменений трудно отличить от минимальных изменений клубочка, обсуждаются возможности перехода минимальных изменений в ФСГС. Клинически характеризуется персистирующей протеинурией или нефротическим синдромом, у большинства пациентов сочетается с гематурией, у половины - с артериальной гипертензией. Несмотря на, казалось бы, умеренные морфологические изменения, течение болезни прогрессирующее, полные ремиссии наблюдаются редко. Прогноз серьезный, это один из наиболее

неблагоприятных вариантов ГН, достаточно редко отвечающий на активную иммунодепрессивную терапию.

Мембранозный ГН (мембранозная нефропатия) характеризуется диффузным утолщением стенок капилляров клубочков с их расщеплением и удвоением, Клеточная пролиферация отсутствует или минимальна. При иммуногистохимическом исследовании и при электронной микроскопии выявляют отложения иммунных комплексов (депозиты электронно-плотного материала) на эпителиальной стороне базальной мембраны капилляров. Интересно, что именно при этом типе нефрита достаточно часто (у 30-35% пациентов) удается установить связь с известными антигенами - вирусом гепатита В, опухолевыми, лекарственными. Поэтому в клинической практике следует особенно тщательно обследовать пациентов с мембранозной нефропатией с целью возможного выявления опухоли (особенно легких, почек) или инфицирования вирусом гепатита.

Заболевание чаще развивается у мужчин, характеризуется протеинурией или нефротическим синдромом; гематурия и гипертония наблюдаются у 15-30% пациентов. Течение относительно благоприятное (особенно у женщин), возможны спонтанные ремиссии, почечная недостаточность развивается лишь у половины пациентов, в связи с чем некоторые авторы считают, что активно лечить надо не всех пациентов.

Мезангиопролиферативный ГН характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангия, отложением иммунных комплексов (содержащих IgA и IgG) в мезангии и под эндотелием. Это самый частый морфологический тип ГН, отвечающий (в отличие от предыдущих вариантов) всем критериям ГН как иммуновоспалительного заболевания. Клинически характеризуется протеинурией, гематурией, в части случаев отмечаются нефротический синдром, гипертония. Течение относительно благоприятное. 10-летняя выживаемость (до наступления терминальной почечной недостаточности) составила 81%.

Как отдельный вариант выделяют **мезангиопролиферативный ГН с отложением в клубочках иммуноглобулина А - IgA-нефрит, IgA-нефропатия, болезнь Берже**. Ведущий клинический симптом - гематурия. Заболевание развивается в молодом возрасте, чаще у мужчин. У 50% пациентов наблюдается рецидивирующая макрогематурия, возникающая при лихорадочных респираторных заболеваниях, в первые дни или даже часы болезни ("синфарингитная макрогематурия"). Нередко макрогематурия сопровождается неинтенсивными тупыми болями в пояснице, транзиторной гипертонией. У других пациентов IgA-нефрит протекает латентно, с микрогематурией, часто с небольшой протеинурией. У 10-20% пациентов (чаще более старшего возраста и/или с микрогематурией) на поздних стадиях может присоединиться нефротический синдром, у 30-35% - артериальная гипертония. В сыворотке крови у многих пациентов повышено содержание иммуноглобулина А. Течение относительно благоприятное, особенно у пациентов с макрогематурией.

За последние годы в мире отмечено учащение IgA-нефрита, в некоторых странах, например в Японии, он стал преобладающим типом нефрита. Наряду с этим обращает внимание ухудшение прогноза.

Мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) ГН. Существует два типа этой формы нефрита, различия между которыми устанавливаются только с помощью электронной микроскопии.

При I типе иммунные депозиты локализуются под эндотелием и в мезангиальной области клубочков, при II типе ("болезни плотных депозитов") - линейные электронно-плотные депозиты присутствуют внутри базальной мембраны. В обоих случаях имеется пролиферация мезангиальных клеток, создающая дольчатость клубочков, и характерный вид базальных мембран - двуконтурность - за счет проникновения в них (интерпозиции) мезангиальных клеток. Клиническая картина одинакова: изолированный мочевого синдром (протеинурия и гематурия) или нефротический синдром (в большинстве случаев с элементами остронефритического). Часто выявляется артериальная гипертония, и почти у 1/3 пациентов болезнь может проявиться

быстро прогрессирующей почечной недостаточностью с наличием в почечном биоптате полуний.

Мезангиокапиллярный нефрит - одна из самых неблагоприятных форм, при отсутствии лечения терминальная почечная недостаточность развивается через 10 лет почти у 50%, через 20 лет у 70% пациентов.

Быстро прогрессирующий ГН (БПГН) – относительно редкий клинический синдром, включающий в себя активный нефрит и быстрое ухудшение функции почек (снижение клубочковой фильтрации на 50% в течение 3 мес). БПГН может развиваться после инфекций, контакта с органическими растворителями, однако чаще причиной БПГН являются системные васкулиты (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит, геморрагический васкулит, эссенциальная криоглобулинемия и др.) и системная красная волчанка (СКВ).

БПГН может наблюдаться в сочетании с другими типами первичного ГН, а также как первичный, или идиопатический, БПГН. Клиническая картина определяется быстро прогрессирующей почечной недостаточностью. Обычно наблюдаются (но не обязательно) нефротический синдром и злокачественная гипертония, всегда отмечается эритроцитурия. Только постинфекционные формы БПГН имеют относительно хороший прогноз: без дополнительных терапевтических мероприятий спонтанно выздоравливает около 50% пациентов, частично - 18%, но у 32% развивается ХПН; при БПГН, связанном с системными заболеваниями, как и при идиопатическом БПГН, необходима агрессивная терапия, случаи спонтанного выздоровления не наблюдаются. В связи с этим БПГН рассматривается как ургентная нефрологическая ситуация, которая требует быстрых диагностических и терапевтических мероприятий для сохранения функции почек. В лечении пациентов с быстро прогрессирующим течением нефрита в последние годы достигнуты значительные успехи: 5-летняя "почечная" выживаемость повысилась с 10 до 75%.

Оrientировочная основа действия (этапы диагностического поиска)

Перечень основных диагностических мероприятий:

До плановой госпитализации:

Общий анализ крови: Нв, Эр, MCV, MCH, Лейкоциты с формулой, Тр, СОЭ, фрагментированные эритроциты.

Тест-полоски на протеинурию+гематурию

Микроскопия осадка мочи: морфологическое исследование эритроцитов мочи (акантоциты), липидурия («мальтийский крест»), эритроцитарный цилиндр

Электрофорез белков мочи: альфа-2-макроглобулин, Ig-G, трансферрин, альбумин, альфа-1-микроглобулин, ретинол-связывающий протеин, бета-2-микроглобулин.

Протеин/креатининовый, альбумин/креатининовый коэффициент (аналог суточной протеинурии)

Определение креатинина, мочевины, К, Na, Ca, P, холестерина, сахара в сыворотке крови

Определение общего белка, альбумина, С-реактивного белка (количественно) в крови

УЗИ органов брюшной полости, почек

Расчет СКФ по формуле Кокрофта-Голта (Epi-GFR)

Определение АСЛО, С3, С4, С50, С3-нефритический фактор, АТ к фосфолипидам, АТ к кардиолипину, реакция Вассермана, ЛЕ-клетки

Определение маркеров вирусного гепатит В,С

Исследование крови на ANA, anti-ds-DNA, p-,c-ANCA, ВИЧ

Во время госпитализации:

Общий анализ крови: Нв, Эр, Лейк, Тр, СОЭ до и после биопсии почки

Тест-полоски на гематурию, протеинурию, лейкоцитурию

Протеин/креатининовый коэффициент

Креатинин, мочевины сыворотки крови

Определение времени свертывания, МНО, ПТИ

Биопсия почки под контролем УЗИ

Учет принятой и выделенной жидкости, ежедневное измерение веса

Определение концентрации Циклоспорина, Такролимуса в сыворотке крови

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

Определение АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина

Прокальцитонин, ИЛ-18, гемокультура

Сывороточный ферритин, процент гипохромных эритроцитов, Трансферрин-связывающая способность сыворотки

ЭКГ, ЭхоКГ, УЗДГ сосудов почек

КЩС артериальной/венозной крови

Консультация отоларинголога

Осмотр глазного дна

Рентгенография, КТ головы, грудного сегмента

Осмотр ревматолога, инфекциониста.

Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

Нарастание протеинурии и/или присоединение артериальной гипертензии, отеки, снижение диуреза, возможно почечная недостаточность.

В анамнезе имеют значения: солнечная инсоляция, спонтанное появление и исчезновение кожной сыпи, эритемы, артралгий, выпадение волос, синуситы, риниты с кровянистым отделяемым, частые пневмонии, бронхиальная астма, эпизоды макрогематурии на фоне фарингита и ОРВИ, наличие гематурии у других членов семьи, эпизоды лихорадки неясной этиологии, положительная серология на вирусные гепатиты, сопутствующие заболевания: ревматоидный артрит, хронические очаги инфекции (н-р: остеомиелит).

Подробный лекарственный анамнез и вредные привычки: иАПФ, препараты золота, героин.

У женщин – привычные выкидыши в анамнезе.

Физикальное обследование:

Оценка наличия и степени выраженности отеков (от минимальных периферических до полостных и анасарки), выявление сыпи, суставного синдрома, ежедневное измерение веса, объема принятой жидкости (внутри и парентерально) и выделенной мочи.

Выявление очагов инфекций.

Лабораторные исследования:

Электрофорез белков мочи и определение типа протеинурии (селективная, неселективная, канальцевая).

Анализ мочи с обязательным морфологическим исследованием эритроцитов, признаков липидурии («мальтийский крест»), развернутый анализ крови с подсчетом тромбоцитов и выявлением фрагментированных эритроцитов, уровень альбумина, общего белка, холестерина, мочевины, креатинина, электролитов калия, натрия, кальция, фосфора, уровня сахара в крови.

Исследование уровня комплемента С3, С4, С50, С3-нефритического фактора, С-реактивный белок (количественное измерение).

ИФА маркеры ВГ-В,С,Д,Е.

При подозрении на СКВ: анти-нуклеарные антитела (ANA), антитела к двуспиральной ДНК (anti-ds-DNA).

При подозрении на антифосфолипидный синдром: антитела к кардиолипину, антифосфолипидные антитела, реакция Вассермана.

При подозрении на васкулиты: антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе (pANCA), к конвертазе (cANCA).

У пациентов с лихорадкой: Прокальцитонин, Интерлейкин-18 для исключения септических осложнений.

Инструментальные исследования:

УЗИ брюшной полости и почек.

При подозрении на васкулиты: КТ лобных, гайморовых пазух, области глазниц, грудного сегмента.

В стационаре – чрескожная пункционная биопсия почки с последующим морфологическим исследованием (световая, иммунофлюоресцентная и электронная микроскопии) с постановкой морфологического диагноза (МКБ 10).

Показания для консультации специалистов:

при подозрении на васкулиты с поражением органов дыхания – оториноларинголог, фтизиатр (дифференцировать с Твс при гранулематозе Вегенера);

на фоне длительно терапии стероидами и хлорохином – осмотр окулиста (катаракта как осложнение терапии);

при наличии суставного синдрома и системности - консультация ревматолога;

для определения активности инфекционного процесса (вирусные гепатиты, зоонозы) – консультация инфекциониста.

Предварительный диагноз включает в себя:

основной диагноз, в рамках которого развился нефротический синдром (НС) (если он известен),

указывается наличие НС или других клинически значимых синдромов,

оценка функционального состояния почек и других органов и систем, вовлеченных в патологический процесс.

Пример1: Хронический гломерулонефрит, нефротическая форма, без нарушения функции почек.

Пример 2: СКВ. Люпус-нефрит с нефротическим синдромом. Панцитопения. ХПН 2а.

Клинический диагноз включает в себя:

1) Основное заболевание: этиологический и/или нозологический диагнозы; синдромальный диагноз; морфологический диагноз; функциональный диагноз.

2) Осложнения основного заболевания.

3) Сопутствующие заболевания.

4) Наличие и стадия ХПН.

Нозологический диагноз устанавливается на основании проведенного обследования описанного выше, при выявлении одного из заболеваний, приведших к формированию нефротического синдрома.

Затем указываются основные синдромы (НС, артериальная гипертензия, кожно-суставной синдром и т. д.).

Если больному проводилась биопсия почки, то в диагнозе указывается морфологическая форма гломерулонефрита.

Наиболее часто встречающимися осложнениями являются нефротический криз, тромбоз почечных вен, инфекционные осложнения и атеросклероз сосудов (сердечно-сосудистый риск).

Инфекционные осложнения в пневмонии, перитонита, сепсиса возникают в настоящее время в связи с иммунодепрессивной терапией. Внезапное возникновение «рожеподобных» кожных эритем самой различной локализации (чаще в области живота и нижних конечностей), сопровождающихся местными болями и лихорадкой, весьма характерно для присоединения инфекции и требует назначения антибиотиков.

Для сосудистого тромбоза характерны сильные боли, геморрагические высыпания, тромбоцитопения, изменения в коагулограмме.

Если указанные явления сопровождаются выраженными абдоминальными болями, часто с перитонеальными симптомами и снижением диуреза, то при исключении сосудистого тромбоза можно думать о развитии нефротического криза, обусловленного резким повышением активности кининовой системы.

Для нефротического криза характерно резкое снижение артериального давления (гиповолемический шок), «рожеподобная» мигрирующая эритема, перитонеальные симптомы, нарастающие отеки.

Пример1: Хронический гломерулонефрит, с минимальными изменениями, нефротическая форма, без нарушения функции почек.

Пример 2: Хронический гломерулонефрит, смешанная форма. Тромбоз почечных вен. Макрогематурия. Артериальная гипертензия 2 ст. Гиперлипидемия. ХПН 2Б.

Лечение хронического гломерулонефрита

Общие рекомендации

- 1) при высокой активности гломерулонефрита, прежде всего с нефротическим синдромом, иммуносупрессивная терапия необходима;
- 2) при впервые возникшем нефротическим синдроме, особенно без гематурии и гипертензии, показано лечение глюкокортикоидами. При последующих рецидивах лечение начинают с глюкокортикоидов (если первый эпизод лечения глюкокортикоидами был эффективен), затем назначают цитостатики;
- 3) при прогрессирующих формах нефрита (с быстрым нарастанием уровня креатинина) назначают большие дозы глюкокортикоидов и цитостатиков внутрь и/или в виде пульсов;
- 4) при латентном нефрите с протеинурией >1 г/сутки показаны ингибиторы АПФ;
- 5) в отношении гематурических форм единой тактики нет.

Немедикаментозное лечение:

Режим – ограничение только в период обострения процесса или развития хронической почечной недостаточности.

При рецидивирующей и устойчивой гематурии и/или изолированной протеинурии менее 1,0 г/сут.

Амбулаторно:

- Диета сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), калораж по возрасту;
- Суточная потребность натрия < 5г/сут поваренной соли);
- Дозированная физическая активность по 30 минут 5 раз в неделю.
- Отказ от курения;
- Алкоголь для мужчин не более 2-х доз в день, для женщин не более 1 дозы в день.
- Целевой ИМТ 20-30
- Мониторинг уровня протеинурии (по протеин/креатининовому коэффициенту) 1 раз в 6 месяцев, регулярное измерение АД.
- При нарастании протеинурии > 1,0 г/сут и/или присоединения АГ показана госпитализация для проведения диагностической биопсии почки и верификации морфологического диагноза.

При нефротическом и хроническом нефритическом синдромах.

Амбулаторно:

- Диета сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), калораж по возрасту;
- При наличии отеков и АГ ограничение употребления поваренной соли < 1-2г/сут;
- Дозированная физическая активность по 30 минут 5 раз в неделю.
- Отказ от курения;
- Отказ от алкоголя;
- Целевой ИМТ 20-30;
- Мониторинг уровня протеинурии по тест-полоскам 1 раз в 1-2 недели, регулярное измерение АД.
- При нарастании протеинурии (рецидиве) определение протеин/креатининового коэффициента (для расчета суточной протеинурии) и коррекция иммуносупрессивной терапии;
- При резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии проведение повторной биопсии почки в условиях стационара. Стационарно проводится диагностическая биопсия и установление морфологического диагноза и начало патогенетической терапии, которую следует продолжить в амбулаторных условиях.

Диета – ограничение белка при развитии ХПН (диета 7, 7а и 7б по Певзнеру).

20 г белков, 50-50 % из которых животного происхождения, в случае хронической почечной недостаточности эта цифра увеличивается до 70 %;

80 г жиров, 15 % из которых растительного происхождения;

350 г углеводов, из которых 80 г составляет сахар:

количество потребляемой жидкости равно суммарному количеству мочи за сутки или превышает количество мочи за предыдущие сутки не более чем на 300-400 мл.

Калорийность медицинской диеты равняется 2100-2200 калориям

Медикаментозное лечение:

При наличии персистирующей гломерулярной гематурии без или с протеинурией до 1г/сут показана нефропротективная терапия в виде антигипертензивных препаратов из группы иАПФ или БРА.

Для подавления активности применяется иммуносупрессивная терапия: глюкокортикоиды, неселективные цитостатики и циклоспорин А.

Глюкокортикоиды (ГК), обладающие иммунодепрессивным и противовоспалительным действием, в течение нескольких десятилетий остаются основным средством патогенетической терапии нефритов. При высокой активности почечного воспаления для быстрого достижения

очень высоких концентраций ГК в плазме крови показана “пульс-терапия” — внутривенное введение сверхвысоких доз (0,8—1,2 г) метилпреднизолона или преднизолона.

Цитостатики при лечении нефритов используются несколько реже ГК из-за большей тяжести побочных эффектов. Как правило, используют алкилирующие соединения — циклофосфамид (в дозе 1,5—2 мг/кг в день) и хлорбутин (в дозе 0,1—0,2 мг/кг в день); антиметаболит азатиоприн менее эффективен, хотя и менее токсичен. Снижение числа лейкоцитов происходит в течение нескольких дней или недель. В этот период важно проверять число лейкоцитов в периферической крови каждые 2—3 дня, с тем чтобы при их снижении до нижнего допустимого уровня доза препарата могла быть снижена или отменена. Самыми серьезными побочными эффектами алкилирующих цитостатиков являются супрессия костного мозга, развитие инфекций и недостаточность гонад. Другие осложнения: гепатит, алопеция, геморрагический цистит, желудочно-кишечные расстройства и повышенный риск развития опухолей.

Циклоспорин А показан в первую очередь больным с минимальными изменениями и ФСГС при частом рецидивировании НС или стероидорезистентном НС, при развитии осложнений стероидной и цитостатической терапии. Наиболее серьезными осложнениями лечения ЦсА являются артериальная гипертензия и нефротоксичность.

Патогенетическая терапия хронического гломерулонефрита (нефротический синдром, хронический нефритический синдром) отличается в зависимости от морфологического варианта гломерулонефрита, поэтому правомочна только после проведения биопсии почки, верификации морфологического диагноза и должна продолжаться в амбулаторных условиях.

Терапия незначительных гломерулярных нарушений.

Лечение дебюта:

Метилпреднизолон 0,6-0,8мг/кг/сут или преднизолон 0,5-1мг/кг/сут (максимальные суточные дозы 64 и 80мг, соответственно) в течение 6-8 недель (предпочтительнее длительное назначение до 12-16 недель) в виде однократного приема в утреннее время, после приема завтрака (Уровень 1В).

По достижению полной или частичной ремиссии – снижение дозы преднизолона на 5 мг каждые 3-4 дня до достижения дозы преднизолона 20-30мг/сут.

Последующие 2-3 месяца прием преднизолона в альтернирующем режиме, т.е. через день с постепенным снижением дозы по 5мг каждые 1-2 недели, до достижения 10мг (Уровень 2В).

Последующее снижение дозы по 2,5мг каждые 1-2 недели при альтернирующей схеме приема до полной отмены [4-6].

Более быстрое снижение дозы преднизолона возможно при появлении нежелательных явлений стероидной терапии. Пациенты, не достигшие полной или частичной ремиссии после приема полной дозы в течение 16 недель определяются как стероид-резистентные и требуют комбинированной терапии циклоспорином-А и минимальной дозой преднизолона 0,15-0,2мг/кг/сут.

Лечение рецидива:

У 50-75% пациентов, ответивших на стероидную терапию встречаются рецидивы.

Преднизолон в дозе 60 максимум 80мг/сут в течение 4-х недель с последующим снижением по 5 мг каждые 3-5 дней до полной отмены в течение 1-2 мес.

При частых (3 и более в течение 1 года) рецидивах или стероидзависимой (рецидив на фоне приема стероидов) форме используется комбинированная терапия: низкие дозы преднизолона 0,15-0,20мг/кг/сут + один из следующих групп препарат: алкилирующие агенты (циклофосфамид), антиметаболиты (микофеноловая кислота, мофетила микофенолат), ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин-А или Такролимус).

Циклофосфамид 2мг/кг/сут, внутрь в течение 8-12 нед, под контролем числа лейкоцитов (не менее 3×10^9 /л) + профилактика геморрагического цистита (месна).

Циклоспорин-А микроэмульсионная форма в дозе 3мг/кг/сут, внутрь в 2 приема, не микроэмульсионная форма в дозе 4-5мг/кг/сут, внутрь в 2 приема, при целевой С0 концентрации 100-200нг/мл в течение 18-24 месяцев и более (Уровень 2В).

Микофеноловая кислота, внутрь в дозе 540-720мг х 2 раза или мофетила микофенолат внутрь в дозе 750-1000мг х 2 раза в день в течение 6- 26 месяцев.

Ритуксимаб – химерическое моноклональное антитело, используется для лечения различных морфологических вариантов НС. Рекомендуется лишь при отсутствии эффекта от выше проведенной терапии. Назначается в дозе 375мг/м² поверхности тела, 1 раз в неделю, всего №4, внутривенно, капельно после премедикации. При стероид-резистентности рекомендуется проведение повторной биопсии (так как не исключается трансформация в ФСГС). При персистирующем НС несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, должны назначаться иАПФ или БРА, диуретики (петлевые + тиазидоподобные + антагонисты альдостерона), статины, антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Лечение очаговых и сегментарных гломерулярных повреждений (ФСГС).

При установлении ФСГС в иммуносупрессивной терапии не нуждаются (Уровень 2В):

- пациенты с диагностированной ФСГС, нормальной функцией почек и протеинурией менее 3,0г/сут (существует возможность спонтанной ремиссии);

- пациенты со сниженной функцией почек и с протеинурией менее 3,0г/сут (не исключается, что эти пациенты к моменту диагностики ФСГС имеют снижение уровня протеинурии по сравнению с предыдущим недиагностированным периодом).

Пациентам без противопоказаний к стероидной терапии назначается Метилпреднизолон или Преднизолон (Уровень 1А) в дозе 1мг/кг/сут (максимум 80мг/сут), внутрь. Длительность приема и начало снижения дозы зависят от скорости достижения полной или частичной ремиссии.

Пациентам с сопутствующими заболеваниями (тяжелый остеопороз, диабет, ожирение) инициальную терапию рекомендуют начинать с комбинации (Уровень 2В) низкой дозы Преднизолона (0,15-0,20мг/кг/сут, максимум 15мг/сут) + Циклоспорин (2-4мг/кг/сут, разделенных на 2 приема) или Такролимус (4мг/сут, внутрь, разделенных на 2 приема). Целевой уровень концентрации С0 циклоспорина в сыворотке крови 100-175нг/мл, такролимуса 4-7нг/мл. При СКФ < 40мл/мин применение ингибиторов кальцинейрина не рекомендуется по причине их нефротоксичности.

Для всех пациентов с ФСГС рекомендуется назначение нефропротективной терапии иАПФ или БРА (Уровень 1 В).

Пациентам с НС и ХБП рекомендуется назначение статинов (Уровень 2В).

Лечение диффузного мембранозного гломерулонефрита.

В течении 5 лет МН может наблюдаться спонтанная полная ремиссия протеинурии в 5-30% случаев, частичная ремиссия – в 25-40% в течение 5 лет.

Терминальная стадия ХБП у не леченных пациентов отмечается в 14% в течение 5 лет, 35% в течение 10 лет и 41% в течение 15 лет.

Поэтому иммуносупрессивную терапию необходимо начинать лишь в случаях необъяснимых причин повышения креатинина сыворотки крови, суточной протеинурии >4г/сут.

Иммуносупрессивная терапия включает чередование кортикостероидов (преднизолон 0,5мг/кг/сут или метилпреднизолон 0,4мг/кг/сут) в месяцы 1, 3, 5, начиная с пульс-терапии в начале каждого месяца + циклофосфамид в дозе 2-2,5мг/кг/сут, внутрь, в месяцы 2, 4, 6.

Альтернативой являются ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин или такролимус, дозировки как и при ФСГС) в сочетании с минимальной дозой преднизолона (метилпреднизолона).

ЦФ предпочтителен в случаях снижения СКФ < 30%, в других ситуациях предпочтительно начинать с ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина, как наиболее изученного препарата при

МН, по сравнению с такролимусом). Длительность лечения ИКН составляет 18-24 и более месяцев.

При отсутствии эффекта возможно применение ритуксимаба в аналогичной дозе и длительности, как и при ГНМИ.

В качестве не иммуносупрессивной терапии следует применять иАПФ, БРА, статины, диуретики (петлевые, тиазидоподобные, антагонисты альдостерона в маленькой дозе 12,5-25мг/сут), препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений (НМГ в профилактической или терапевтической дозе).

Лечение диффузного мезангиального пролиферативного гломерулонефрита.

Первая линия терапии включает нефропротективную терапию иАПФ или БРА, статины при повышении ЛПНП.

Лечение Ig-A- нефропатии иммуносупрессантами проводится в случае протеинурии $>1,0$ г/сут, повышения креатинина крови и морфологических признаках активности (пролиферативные и некротизирующие изменения клубочков) при биопсии. Иммуносупрессивная терапия монотерапию кортикостероидами, а при быстро прогрессирующем течении и находке полулуний при нефробиопсии требует проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии кортикостероиды в дебюте в виде пульс-терапии 15мг/кг веса в/в капельно №3, затем внутрь в дозе 1мг/кг/сут 60 дней, затем 0,6мг/кг/сут 60 дней, затем 0,3мг/кг/сут 60дней + циклофосфамид 0,5мг/м² , в/в капельно ежемесячно в течение 6 месяцев.

Во второй линии вместо циклофосфамида возможно применение микофеноловой кислоты или микофенолата мофетил Мофетила микофенолат

Лечение диффузного мезангиокапиллярного гломерулонефрита.

Лечение первичного заболевания (гепатиты В и С).

При МПГН 1 типа используют длительное лечение преднизолоном в альтернирующем режиме (30-60 мг/м² / 48 час). В некоторых исследованиях показана эффективность лечение микофенолатом мофетил Мофетила микофенолат.

Лечение отеков. Диуретики назначают при значительных отеках (назначение кортикостероидов обычно приводит к восстановлению диуреза на 5-10 день). Диуретики не назначают при рвоте, диарее, гиповолемии. При длительно сохраняющихся отеках назначают фуросемид 1-3мг/кг/сут внутривенно 3 раза в день через равные промежутки времени или торасемид 5-10мг внутрь. Для пациентов с рефрактерными отеками используется комбинация петлевых и тиазидоподобных диуретиков и/или калийсберегающих диуретиков (Спиронолактон), в тяжелых случаях - комбинация диуретиков и альбумина.

Другие медикаменты:

- Антациты или блокаторы протонной помпы при появлении гастроинтестинальных симптомов.
- Карбонат кальция (250-500мг/сут) длительно необходим, если терапия преднизолоном продолжается более 3 месяцев
- Обычно нет необходимости коррекции гиперлипидемии у стероидчувствительных пациентов, так как она купируется после наступления ремиссии.

Индикаторы эффективности лечения:

Достижение ремиссии нефротического синдрома (купирование отеков, исчезновение протеинурии), уменьшение/отмена преднизолона, замедление прогрессирования хронической болезни почек (стабильный уровень креатинина).

Нефротический синдром

Актуальность темы

Нефротический синдром

Нефротический синдром -клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий в себя массивную протеинурию ($\geq 3,5$ г/сутки), гипоальбуминемию, гиперлипидемию и отеки.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному нефротическим синдромом.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать нефротический синдром.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза нефротический синдром.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии и пальпации мочевыделительной системы.

б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования мочевыделительной системы, а так же виды лабораторных и инструментальных исследований;

в) из курса лучевой диагностики – методы рентгенографического исследования органов мочевыделительной системы.

г) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования мочевыделительной системы.

Блок информации для изучения темы

Этиология НС (первая классификация)

1. Гломерулонефриты. Они являются наиболее частой причиной НС. НС может быть при любой морфологической форме ГН. Наиболее частой морфологической формой ГН с НС у детей являются минимальные 9 изменения клубочков, а у взрослых мембранозная, мезангиокапиллярная, фокально-сегментарная, реже мезангиопролиферативная. Мембранозный ГН обнаруживают в 30-40% случаев НС; Мезангиокапиллярный (мембранопролиферативный) ГН – в 15%; Фокально-сегментарный гломерулосклероз – в 10-15%; Мезангиопролиферативный ГН – в 5-10%.
2. Вторичный, первичный и наследственный амилоидоз почек занимает второе место среди причин НС.
3. Системные заболевания – СКВ, ревматоидный полиартрит, пурпура Шенлейна-Геноха, микроскопический полиартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа-Стросса, Синдром Шегрена, саркоидоз, сывороточная болезнь.
4. Сахарный диабет (при развитии диабетического гломерулосклероза).
5. Неопластические состояния – лейкозы, лимфомы, миеломная болезнь, карциномы (бронхов, молочной железы, толстой кишки, желудка, почки), меланома.
6. Воздействие нефротоксических, лекарственных факторов – соли золота, пеницилламин, НПВС, соли лития, героин.
7. Аллергические реакции – укусы насекомых, змеиные яды, антитоксины.
8. Инфекционные факторы – бактерии, вирусы, простейшие, гельминты.
9. Наследственные заболевания – синдром Альпорта, болезнь Фабри.
10. Смешанные – нефропатия беременных, злокачественная артериальная гипертензия.
11. Тромбозы вен и артерий почек, аорты, нижней полой вены

Этиология НС (вторая классификация)

1. Первичное поражение почек:

- острый гломерулонефрит,
- хронический гломерулонефрит,
- быстро прогрессирующий гломерулонефрит,
- гипернефрома, амилоидоз,
- нефропатия беременных, синдром Альпорта.

2. Вторичная нефропатия, связанная с инфекцией:

- инфекционный эндокардит,
- сепсис,
- туберкулез,
- бронхоэктатическая болезнь,
- другие легочные нагноения.

3. Неинфекционная вторичная нефропатия:

- СКВ,
- ревматоидный артрит,
- синдром Гудпасчера,
- болезни крови,
- лимфогранулематоз,

- лекарственная болезнь,
- тромбоз почечных сосудов и нижней полой вены,
- криз отторжения трансплантатов.

Таким образом, этиология НС различна, а многочисленные его проявления имеют неспецифический характер, что в определенной степени обусловлено общностью патогенетических механизмов.

Патогенез

В основе НС лежит повреждение клубочкового фильтра с последующим повышением его проницаемости для белков кровяной плазмы. Судя по перечню заболеваний, стоящих за НС, можно говорить о различных механизмах повреждения капиллярной стенки. Наиболее типичным считают иммунное повреждение. Такое представление о НС основывается на принципиальном взгляде на болезни почек как на заболевания иммуновоспалительного характера. Иммунные механизмы, в частности, активация системы комплемента, взаимодействие антигена с антителом, образование иммунных комплексов, осаждение их на базальной мембране обуславливают ряд клеточных реакций иммунного воспаления (клеточная инфильтрация тканей, фагоцитоз, выход лизосомальных ферментов и других продуктов дегрануляции лейкоцитов). В результате этих механизмов происходит повреждение мембраны клубочка, что обуславливает массивную протеинурию с развитием нефротического синдрома. Другой частный путь расстройства сосудистой проницаемости – микроангиопатия, характерная для СД вообще и для диабетического гломерулосклероза, в частности. При амилоидозе почек происходит отложение амилоида в стенке капилляров клубочка, что приводит к деструкции ГБМ. Далее, возможно прямое токсическое действие на мембрану и подоциты при воздействии солей тяжелых металлов и некоторых лекарственных препаратов. Повреждение капиллярной стенки сопровождается протеинурией. Массивная протеинурия с суточным выделением более 3,5 г белка является основным симптомом нефротического синдрома. Поскольку белки мочи при нефротическом синдроме имеют плазменное происхождение, их сравнительное изучение представляет интерес, в частности, для определения степени селективности протеинурии, которая иногда используется для 11 оценки прогноза нефропатии. Селективная протеинурия наблюдается при изолированном повреждении подоцитов, неселективная – при поражении базальной мембраны. Развивающаяся вслед за массивной протеинурией гипопроотеинемия также является обязательным признаком нефротического синдрома. Содержание общего белка в сыворотке крови снижается до 40-30 и даже 25 г/л. Гипопроотеинемия нередко усугубляется потерей белка кишечником, усиленным катаболизмом белков организма, в том числе иммуноглобулинов, снижением реабсорбции белка канальцами из-за белковой блокады лимфатической системы почки и отека почечного интерстиция. Наряду со снижением уровня общего белка происходит снижение уровня альбуминов, развивается гипоальбуминемия. Основной причиной гипоальбуминемии является повышенная фильтрация альбумина через поврежденную стенку капилляров клубочка и неполная его реабсорбция в канальцах. В развитии гипоальбуминемии большое значение имеет также переход альбумина в отечную жидкость, особенно при значительных полостных отеках. Концентрация альбумина в абдоминальном и плевральном трансудатах колеблется от 1 до 5 г/л. При развитии больших отеков из плазмы крови в отечную жидкость переходит более 30 г белка. О гипоальбуминемии говорят при снижении альбуминов сыворотки менее 35 г/л; при тяжелом НС содержание альбуминов может снижаться до 15-20 и даже 8-10 г/л. Гипоальбуминемия приводит к падению онкотического давления. Гипоальбуминемия определяет также снижение транспортной функции альбумина как переносчика многих лекарственных препаратов и дезинтоксигирующей функции, так как взаимодействие альбумина с токсическими веществами, в частности со свободными жирными кислотами, предохраняет организм от их токсического

влияния. Помимо гипоальбуминемии при НС обнаруживают и другие признаки диспротеинемии – почти всегда имеется выраженная гипер- α_2 -глобулинемия, иногда выявляется гипер- γ -глобулинемия (при волчаночной и реже амилоидной этиологии нефротического синдрома), для нефротического типа нефрита обычно характерна гипо- γ -глобулинемия. Отеки – важный признак НС. Патогенез нефротических отеков сложен и складывается из ряда патофизиологических механизмов, приводящих к задержке натрия и воды и их накоплению в интерстиции (рис. 1). До начала 80-х годов XX века центральным звеном в развитии нефротического отека признавалось снижение онкотического давления вследствие гипоальбуминемии. Снижение онкотического давления плазмы и повышение сосудистой проницаемости ведут к выходу жидкости в интерстициальное пространство и к развитию гиповолемии. Гиповолемия вызывает компенсаторную активацию синтеза ренина с последующей усиленной продукцией альдостерона, АДГ с задержкой натрия и воды. Из-за низкого онкотического давления плазмы задержанный солевой раствор распределяется в основном в интерстициальном пространстве.

Эта теория, которая в настоящее время называется «классической», или теорией «неполного русла», подтверждалась выявлением высоких Протеинурия Повышение сосудистой проницаемости Гипоальбуминемия Снижение онкотического давления Транссудация Уменьшение объема циркулирующей крови Увеличение секреции АДГ Увеличение секреции альдостерона Задержка воды Уменьшение клубочковой фильтрации Увеличение реабсорбции натрия Отеки 13 показателей активности ренина и секреции альдостерона у многих больных с НС. Однако ряд наблюдений и исследований дали основания к пересмотру этой теории. Клинические исследования показали, что гиповолемия не является обязательным признаком НС. Было показано, что наряду с классическим гиповолемическим вариантом существует и гиперволемический вариант. Обращено внимание и на разнородность больных по активности РААС: активация РААС отмечалась при гиповолемическом варианте и отсутствовала при гиперволемическом. Таким образом, РААС не играет роли в задержке натрия при гиперволемическом НС. Первичным признается внутривнепочечный дефект «обработки» натрия – снижение величины клубочковой фильтрации и/или увеличение канальцевой реабсорбции натрия. Эта теория получила название теории «переполненного» русла, или переполнения. На настоящем уровне знаний принимается точка зрения, что оба механизма (т.е. неполное русло и переполненное русло) играют роль в задержке натрия у различных больных. Однако частота того или иного варианта НС исследователями оценивается различно. Представление о величине ОЦК при НС имеет не только теоретическое, но и важное клиническое значение, обосновывая показания к назначению диуретиков и ультрафильтрации. При гиперволемическом варианте рекомендуется интенсивное лечение диуретиками, в резистентных случаях показана ультрафильтрация. При гиповолемическом варианте диуретики следует назначать с осторожностью, чтобы не уменьшить и без того малый ОЦК и не привести к ОПН; ультрафильтрация противопоказана. Предлагаются клинические и лабораторные ориентиры для оценки ОЦК. Гиповолемический вариант более вероятен: при содержании альбумина в сыворотке ниже 2 г/дл, при величине СКФ выше 50% нормальной, при отсутствии гипертензии, при наличии ортостатической гипотензии, при гистологической картине минимальных изменений клубочков. О гиперволемическом варианте можно думать: при содержании альбумина сыворотки выше 2 г/дл, при СКФ менее 50% нормальной, при наличии гипертензии, при отсутствии ортостатического снижения АД, при других гистологических изменениях почек. Важный признак нефротического синдрома – гиперлипидемия с повышенным содержанием в крови холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов. Гиперлипидемия, гиперхолестеринемия возникают 14 компенсаторно в ответ на снижение содержания альбуминов в сыворотке крови. Объясняется это тем, что синтез альбумина и ХС идет общими метаболическими путями. Поэтому при развитии гипоальбуминемии компенсаторно растет синтез ЛП и ХС в печени.

Исследования последних лет показали, что гипоальбуминемия – это не единственная причина нарушения метаболизма липидов. Очень важной причиной дислипидемии является также потеря с мочой «фактора липолиза» (способствующего распаду липидов). Клиническое значение нефротической гиперлипидемии определяется ее атерогенным эффектом и вкладом в прогрессирование повреждения почек. Рядом исследований показано, что при НС увеличивается частота инфаркта миокарда и смертей от осложнений ИБС. Внутриклеточное и внеклеточное накопление липидов в структурах клубочка стимулирует пролиферативные и склеротические процессы. Водно-электролитные сдвиги при НС нередко сочетаются с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена в виде гипофосфатемии и особенно гипокальциемии с возможностью распространенного остеопороза. Объясняется это тем, что с мочой теряется холекальциферолсвязывающий белок, что приводит к дефициту витамина D и, как к следствию этого, – гипокальциемии и вторичному гиперпаратиреозу. При НС изменяется содержание основных микроэлементов как в плазме, так и в клеточных элементах. Могут выявляться гипоцинкемия, пониженное содержание кобальта, железа и трансферина, что объясняет сопряженную с нефротическим синдромом микроцитарную гипохромную анемию. У части больных с НС выявляется диабетоподобный ответ на нагрузку глюкозой, а также повышение экскреции инсулина, а в крови – количества гормона роста. Нередко обнаруживается гипогликемия натощак одновременно с базальной гиперинсулинемией. Параллельно с нарушениями белкового и липидного обмена при НС очень часто развиваются изменения в свертывающей и противосвертывающей системах, результатом которых является формирование условий гиперкоагуляции крови, в первую очередь за счет уменьшения активности антикоагулянтных (выведение с мочой антитромбина III) и фибринолитических факторов сывороточных протеаз, а также в связи с активацией кинин-каликреиновой системы. Гиперкоагуляция крови может усугубить морфологические изменения в почках, а также вызвать дальнейшее снижение диуреза вплоть до анурии, нарастание нефротического синдрома, сосудистый тромбоз. Выявление данного звена нарушений гомеостаза у нефрологических больных имеет большое значение для выбора методов патогенетической терапии. При нефротическом синдроме нередко изменения иммунитета. Показатели гуморального и клеточного иммунитета могут быть использованы для оценки степени нефропатии.

Классификация

1. По тяжести:

- Легкой степени (альбумины сыворотки крови 25-30 г/л).
- Умеренной степени (альбумины от 20 до 25 г/л).
- Тяжелой степени (альбумины менее 20 г/л).

2. По форме:

- НС без артериальной гипертензии, гематурии и азотемии.
- НС в сочетании с артериальной гипертензией и/или гематурией и/или азотемией.

3. По течению:

- Эпизодический (единичные эпизоды НС).
- Рецидивирующий (протекающий с обострениями).
- Персистирующий (постоянный НС).

4. По осложнениям:

- Неосложненный.
- Осложненный.

Уникальность НС в том, что он остается единой маской многих очень несхожих между собой, принципиально различающихся заболеваний. Развитие НС возможно при поражении почек иммуновоспалительной, аутоиммунной, метаболической, токсической и наследственной природы. НС подразделяют на первичный и вторичный. Первичный НС развивается при заболеваниях собственно почек, к ним относятся все морфологические типы идиопатического гломерулонефрита, а также врожденный, семейный НС и нефропатическая форма первичного амилоидоза. Вторичный НС развивается вследствие поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани (СКВ), ревматоидном артрите, геморрагическом васкулите, инфекционном эндокардите, хронических нагноительных заболеваниях, туберкулезе, сифилисе, паразитарных заболеваниях, нефропатии беременных и диабетическом гломерулосклерозе и др. В последние годы стали чаще встречаться такие причины вторичного НС, как паранеопластическая нефропатия, аллергические заболевания с системными проявлениями, лекарственная аллергия. Морфологической основой НС при вторичном его характере могут быть различные морфологические виды гломерулонефрита или амилоидоза.

Нефротический синдром

Определение и критерии.

Нефротический синдром – своеобразный клинико-лабораторный комплекс, которым весьма часто проявляются различные виды нефропатий, как первичные (самостоятельные), так и вторичные (симптоматические). Факт выявления у больного НС обязывает врача к дальнейшему движению от синдромного к нозологическому диагнозу, то есть к поиску конкретной причины (этиологии) нефротического синдрома. Развитие НС, кроме того, во многих случаях определяет особенности терапии больного.

Критерии нефротического синдрома :

1. массивная протеинурия – более 3,5 г/сутки;
2. гипоальбуминемия (менее 30 г/л);
3. гипопроteinемия;
4. отеки;
5. гиперлипидемия.

Последние два критерия не являются обязательными, при их отсутствии говорят о «неполном» или «формирующемся» НС. При тяжелом НС суточная протеинурия может достигать 20-50 г и более, периферические отеки – степени анасарки и появление транссудата в серозных полостях (плевральной, перикардиальной, брюшной).

Причины

1. Первичное поражение почек:

- острый и хронический гломерулонефрит;
- амилоидоз почек;
- рак паренхимы почек;
- врожденный нефротический синдром (врожденные инфекции, мутации ряда генов).

2. Вторичное поражение почек при:

- системных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты);
- сахарном диабете (диабетический гломерулосклероз);
- инфекционных заболеваниях (инфекционный эндокардит, туберкулез, хронические нагноительные процессы легких и др.);
- злокачественных опухолях;

●воздействии лекарственных препаратов (антибиотики, противоэпилептические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нестероидные противовоспалительные средства).

Клинические проявления

Ведущий клинический признак НС – отеки – от умеренных до достигающих степени анасарки с водянкой полостей (асцит, гидроторакс, гидроперикард), что обычно и определяет основные жалобы больных. Отеки иногда развиваются постепенно, иногда быстро – в течение одного дня. При длительном существовании отеков кожа становится бледной, сухой, атрофичной, на ней появляются бледные полосы растяжения. Полосы растяжения образуются также в связи с длительной терапией КС. Нефротические отеки рыхлые, легко перемещаются и оставляют ямку при надавливании пальцем. В период развития асцита состояние больного резко ухудшается: появляются поносы, вздутие живота, тошнота, рвота. При нарастании гидроторакса и гидроперикарда появляется одышка при физической нагрузке и в покое. Отек конъюнктивы и сетчатки часто сопровождается слезотечением и ухудшением зрения, а отек наружных половых органов приводит к затруднению и болезненности мочеиспускания. По своему происхождению нефротические отеки являются гипопротеинемическими. Развивающийся у 18 части больных вторичный гиперальдостеронизм и повышенная секреция АДГ делают отечный синдром более распространенным и стойким. Основной механизм отеков при НС подтверждается резко ускоренной волдырной пробой Олдрича, достигающей в выраженных случаях 1-2 мин (нормальные показатели – 40-50 мин). Большая потеря белка с мочой приводит к выраженной атрофии мышц, особенно заметной после схождения отеков. АД у большинства больных остается нормальным или даже пониженным. Во время терапии КС оно иногда повышается. Высокая артериальная гипертензия – плохой прогностический признак. Клиническая картина НС обусловлена также его продолжительностью, функциональными нарушениями почек и других органов, наличием или отсутствием осложнений. Больные нефротическим синдромом предъявляют обычно жалобы на сонливость и быструю утомляемость, наступающие, вероятно, под влиянием отрицательного азотистого баланса и часто встречающейся анемии. Некоторые больные обращают внимание на отсутствие аппетита и диарею, что можно связать отчасти с отеком слизистой оболочки ЖКТ. Многие больные отмечают не только отеки, но и онемение конечностей, выделение пенистой мочи. При НС происходят изменения во внутренних органах. Значительная роль в их возникновении принадлежит гемодинамическим расстройствам, нарушениям микроциркуляции. Считают, что изменения в миокарде обусловлены гипопротеинемией и могут быть обозначены как «нефротическая кардиомиопатия». Развитие анемии сопровождается тахикардией и появлением систолического шума над верхушкой и в точке Боткина. Выявлены морфологические и функциональные нарушения печени, поджелудочной железы, щитовидной железы и надпочечников. В диагностике нефротического синдрома большое значение придают лабораторным показателям. Суточная экскреция белка составляет от 3,5 до 20 г/сут. Изредка встречаются большие величины. Выявляется гипопротеинемия, особенно резко падает содержание альбуминов, уменьшается содержание γ -глобулинов, а содержание α_2 -глобулинов увеличивается. Когда содержание альбуминов в крови падает до 25 г/л, у больного появляются отеки. В крови повышается содержание липидов, особенно характерна гиперхолестеринемия. Моча больных НС имеет высокую относительную плотность (может достигать 1030-1050). В осадке ее содержатся гиалиновые, зернистые, эпителиальные и восковидные цилиндры, лейкоциты, липоиды, жироперерожденные клетки канальцевого эпителия. Содержание эритроцитов в осадке определяется характером основного заболевания. Эритроциты часто встречаются в моче больных ХГН, СКВ, геморрагическим васкулитом, значительно реже при амилоидозе. Если заболевание, на фоне которого развился НС, существует недолго, то функция почек обычно сохранена, о чем свидетельствует нормальный уровень креатинина в сыворотке крови, клубочковая фильтрация может быть даже

повышена. При этом содержание азота мочевины часто увеличено, что отражает изменения в белковом обмене, состояние печени, катаболизм белков. Степень выраженности проявлений НС может варьировать от протеинурии нефротического типа на фоне относительно удовлетворительного самочувствия до очень тяжелой клинической картины. Формирование НС может происходить различным темпом: быстро при остром и быстропрогрессирующем ГН, медленно при амилоидозе.

По характеру течения выделяют три варианта НС:

- Эпизодический, когда НС возникает в начале болезни, не повторяясь или редко рецидивируя в дальнейшем. Ремиссии развиваются спонтанно или в результате медикаментозного лечения. Продолжительность ремиссий колеблется от 7-8 до 15-20 лет. Этот наиболее благоприятный вариант течения НС чаще наблюдается при минимальных изменениях клубочков.
- Персистирующий вариант, когда НС сохраняется в течение 5-8 лет, несмотря на активную терапию. Морфологическим субстратом этого варианта НС являются мембранозный, мезангиокапиллярный и фибропластический ГН. Через 8-10 от начала развития НС формируется ХПН.
- Прогрессирующий и быстропрогрессирующий вариант, когда через 1-3 года выявляется ХПН. Данный вариант является наиболее неблагоприятным и наблюдается при экстракапиллярном, мезангиокапиллярном, фокально-сегментарном гломерулярном гиалинозе. Нередко одновременно имеется и артериальная гипертония.

ДИАГНОСТИКА НС

План обязательного обследования всех больных с впервые развившимся нефротическим синдромом:

- 1) тщательный сбор анамнеза.
- 2) осмотр, перкуссия и пальпация.
- 3) общий анализ крови. В большинстве случаев за счет гиповолемии наблюдается повышение гематокрита, а соответственно и относительное количество всех форменных элементов крови и гемоглобина. Если в анализе наблюдается панцитопения необходимо подумать в первую очередь об аутоиммунных заболеваниях (СКВ). Лейкоцитоз может свидетельствовать об инфекционных или нагноительных процессах.
- 4) общий анализ мочи. Наблюдается протеинурия более 3 г/сутки, мочевого осадок большей частью представлен эритроцитами. Если мочевого осадок скуден, а высокая протеинурия имеет упорное стабильное течение можно заподозрить амилоидоз (необходимо изучить анамнез, УЗИ (гепатоспленомегалия), сделать биопсию)
- 5) суточная потеря белка.
- 6) биохимический анализ крови (креатинин, мочевины (оценить функцию почек), общий белок и белковые фракции, холестерин и В-липопротеиды, АСТ, АЛТ, калий, натрий, кальций). При гломерулонефрите общий белок снижен, в белковых фракциях снижены альбумин и гамма-глобулины, повышены альфа2- и бета- глобулины. Повышение гамма-глобулинов наблюдается при коллагенозах, амилоидозе, миеломной болезни. Если общий белок нормальный или повышен можно подумать о миеломной болезни (трепанобиопсия).
- 7) сахар крови.
- 8) коагулограмма (тенденция к гиперкоагуляции). Кроме того её нужно исследовать перед назначением гепарина.
- 9) иммуноглобулины крови.
- 10) кровь на RW, ВИЧ, гепатиты В,С

11) ЭхоКГ

12) ФГДС – исключение рака желудка, перед назначением гепарина и преднизолона необходимо убедиться, что у больного нет язвы или эрозии желудка.

13) УЗИ органов брюшной полости, почек, органов малого таза – исключение объемных образований.

14) ФГ легких – исключение туберкулеза легких, абсцесса, рака.

15) Консультация гинеколога, уролога и проктолога, особенно для лиц старше 40 лет, для исключения паранеопластической нефропатии.

Дополнительные методы обследования больных с нефротическим синдромом (назначаются по показаниям):

1) Кровь на LE-клетки, АТ к ДНК, антинуклеарный фактор, АТ к Sm-Ag, антифосфолипидные АТ (при подозрении на СКВ).

2) Ревматоидный фактор и рентгенография суставов (при подозрении на ревматоидный артрит, наличии суставного синдрома).

3) Посев крови на стерильность (при подозрении на инфекционный эндокардит, сепсис).

4) Рентгенологическое исследование плоских костей, иммуноэлектрофорез белков крови и мочи, стерильная пункция (при подозрении на миеломную болезнь).

5) Колоноскопия (при подозрении на опухоль кишечника).

6) УЗДГ сосудов почек (при подозрении на тромбоз почечных сосудов).

Этап I. Подозрение на наличие НС (НС-предварительный диагноз)

Предварительный диагноз включает в себя: основной диагноз, в рамках которого развился НС (если он известен), указывается наличие НС или других клинически значимых синдромов, оценка функционального состояния почек и других органов и систем, вовлеченных в патологический процесс.

Пример1: Хронический гломерулонефрит, нефротическая форма, без нарушения функции почек.

Пример 2: СКВ. Люпус-нефрит с нефротическим синдромом. Панцитопения. ХПН 2а. В клинической практике наиболее часто причинами развития нефротического синдрома являются диабетическая и паранеопластическая нефропатия и хронический гломерулонефрит. Однако при обследовании больного с нефротическим синдромом в первую очередь исключают его вторичный генез. Этапность дифференциальной диагностики условна.

Этап II. Верификация НС

Клинические проявления нефротического синдрома: Слегка заметная отечность стоп, голеностопных суставов, лица называется пастозностью. Выраженные отеки всего тела, являющиеся крайней степенью гипергидратации, именуются анасаркой. При изучении отеков обязательной является пальпация отечных сегментов тела. Производится надавливание указательным пальцем на отечную область в месте, где анатомически близко от поверхности кожи находится костная ткань: тыльную поверхность стопы, кисти, передне-медиальная поверхность голени, область крестца, проекция остистых отростков позвонков. После надавливания образуется ямка, по глубине которой определяют степень отека. Следует напомнить, что у больных, находящихся на постельном режиме, отеки локализуются преимущественно в области поясницы и крестца. Отеки могут быть полостными и проявляться в виде жидкости в брюшной полости (асцит), плевральных полостях (гидроторакс), сердечной сорочке (гидроперикард), оболочках семенного канатика (гидроцеле). Для определения наличия асцита необходима перкуссия живота в положении стоя, лежа на боку и на спине. Перкуссия

осуществляется сверху вниз и определяет границу перехода тимпанита в тупой звук (звук над асцитической жидкостью). Признаки гидроторакса при объективном обследовании больного выявляются в ходе перкуссии грудной клетки. **Верификация синдрома** осуществляется с помощью лабораторных методов исследования: суточная потеря белка более 3,5 г/сутки, гипопротеинемия, гипоальбуминемия.

Этап III. Установление клинического диагноза НС

Клинический диагноз включает в себя: 1) Основное заболевание: этиологический и/или нозологический диагнозы; синдромальный диагноз; морфологический диагноз; функциональный диагноз. 2) Осложнения основного заболевания. 3) Сопутствующие заболевания. 4) Наличие и стадия ХПН. Нозологический диагноз устанавливается на основании проведенного обследования описанного выше, при выявлении одного из выше перечисленных заболеваний, приведших к формированию НС. Затем указываются основные синдромы (НС, артериальная гипертензия, кожно-суставной синдром и т. д.). Если больному проводилась биопсия почки, то в диагнозе указывается морфологическая форма гломерулонефрита. Наиболее часто встречающимися осложнениями НС являются нефротический криз, тромбоз почечных вен, инфекционные осложнения и атеросклероз сосудов (сердечно-сосудистый риск). Инфекционные осложнения в пневмонии, перитонита, сепсиса возникают в настоящее время в связи с иммунодепрессивной терапией. Внезапное возникновение «рожеподобных» кожных эритем самой различной локализации (чаще в области живота и нижних конечностей), сопровождающихся местными болями и лихорадкой, весьма характерно для присоединения инфекции и требует назначения антибиотиков. Для сосудистого тромбоза характерны сильные боли, геморрагические высыпания, тромбоцитопения, изменения в коагулограмме. Если указанные явления сопровождаются выраженными абдоминальными болями, часто с перитонеальными симптомами и снижением диуреза, то при исключении сосудистого тромбоза можно думать о развитии нефротического криза, обусловленного резким повышением активности кининовой системы. Для нефротического криза характерно резкое снижение артериального давления (гиповолемический шок), «рожеподобная» мигрирующая эритема, перитонеальные симптомы, нарастающие отеки. При нефротическом синдроме в связи с ранним развитием гиперлипидемии атеросклероз быстро прогрессирует, поэтому пациенты с НС имеют, как правило, высокий уровень сердечно-сосудистого риска.

Этап IV. Оценка НС

(гемодинамические параметры, осмотр, физикальное обследование, пальпация)

Жалобы:

- отеки;
- слабость;
- малое количество выделяемой за сутки мочи (см. механизм 3);
- сухость во рту (вследствие уменьшения объема плазмы крови – гиповолемии);
- жажда (из-за возбуждения питьевого центра при уменьшении объема циркулирующей крови);
- нарушение аппетита (отек слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта);
- одышка при физической нагрузке и в покое (при нарастании гидроторакса и гидроперикарда).

Осмотр:

- кожа сухая, шелушится (при длительном существовании отеков);
- ногти и волосы ломкие, тусклые (за счет снижения в плазме крови и клетках содержания основных микроэлементов);

- отеки от умеренных до анасарки с водянкой полостей;
- при больших отеках стрии (полосы растяжения) на бедрах, боковой поверхности грудной клетки, живота;
- атрофия мышц (из-за большой потери белка с мочой).

Пальпация:

- отеки рыхлые, легко перемещаются и оставляют ямку при надавливании пальцем.

Лабораторные данные

Общий анализ мочи:

- цилиндры гиалиновые, восковидные, зернистые (цилиндрурия);
- кристаллы холестерина (липидурия);
- жироперерожденные клетки канальцевого эпителия.

В суточной моче:

- протеинурия 3,5 г. сутки и более.

Биохимические исследования:

- гипопротеинемия;
- гипоальбуминемия
- гиперлипидемия (гиперхолестеринемия более 5,1 ммоль/л, гипертриглицеридемия).

Лечение нефротического синдрома

Главное в лечении нефротического синдрома – это лечение основного заболевания, вызвавшего нефротический синдром (если это заболевание удалось диагностировать). Если по результатам обследования нет подозрений на вторичный генез НС, то больного лечат по схемам, применяемым для лечения хронического гломерулонефрита.

Цель лечения:

ЛЕЧЕНИЕ	НА	АМБУЛАТОРНОМ	УРОВНЕ
Тактика			лечения:
· достижение	полной	или	частичной
· экстраренальных симптомов (АГ, отеки) и осложнений (электролитные нарушения, инфекции, нефротический криз).			ремиссии;
· замедление прогрессирования ХБП и отдаление ее терминальной стадии (диализ, трансплантация почки);			

Немедикаментозное

· режим	III;
· постельный при тяжелом состоянии пациента и наличии осложнений	
· дозированная физическая активность по 30 минут 5 раз в неделю.	
· отказ от курения;	
· отказ от алкоголя;	

Диета:

- сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), калораж по возрасту;
- при наличии отеков и АГ – ограничение употребления натрия хлорид (поваренной соли) < 1-2г/сут;
- мониторинг уровня протеинурии по тест-полоскам 1 раз в 1-2 недели, регулярное измерение АД.
- при нарастании протеинурии (рецидиве) определение протеин/креатининового коэффициента (для расчета суточной протеинурии) и коррекция иммуносупрессивной терапии;

- при резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии проведение повторной биопсии почки в условиях стационара.

Медикаментозное лечение:

При наличии персистирующей гломерулярной гематурии без/с протеинурией до 1г/сут показана нефропротективная терапия в виде антигипертензивных препаратов из группы иАПФ или БРА.

Патогенетическая терапия хронического гломерулонефрита (нефротический синдром, хронический нефритический синдром) отличается в зависимости от морфологического варианта гломерулонефрита, поэтому правомочна только после проведения биопсии почки, верификации морфологического диагноза и должна продолжаться в амбулаторных условиях. Терапия незначительных гломерулярных нарушений. Этот морфологический вариант (гломерулонефрит с минимальными изменениями – ГНМИ) встречается в 10-20% биопсии при НС у взрослых, тогда как у детей является причиной НС в 80% случаев. Поэтому, если в детской практике проведение биопсии почки требуется лишь при стероид-резистентности, тогда как у взрослых проведение биопсии почки требуется уже в дебюте НС. Лечение дебюта.

Метилпреднизолон 0,6-0,8мг/кг/сут или преднизолон 0,5-1мг/кг/сут (максимальные суточные дозы 64 и 80мг, соответственно) в течение 6-8 недель (предпочтительнее длительное назначение до 12-16 недель) в виде однократного приема в утреннее время, после приема завтрака (Уровень 1В). По достижению полной или частичной ремиссии – снижение дозы преднизолона на 5 мг каждые 3-4 дня до достижения дозы преднизолона 20-30мг/сут. Последующие 2-3 месяца прием преднизолона в альтернирующем режиме, т.е. через день с постепенным снижением дозы по 5мг каждые 1-2 недели, до достижения 10мг (Уровень 2В). Последующее снижение дозы по 2,5мг каждые 1-2 недели при альтернирующей схеме приема до полной отмены [4-6].

Более быстрое снижение дозы преднизолона возможно при появлении нежелательных явлений стероидной терапии. Пациенты, не достигшие полной или частичной ремиссии после приема полной дозы в течение 16 недель определяются как стероид-резистентные и требуют комбинированной терапии циклоспорином-А и минимальной дозой преднизолона 0,15-0,2мг/кг/сут.

Лечение рецидива. У 50-75% пациентов, ответивших на стероидную терапию встречаются рецидивы. При рецидиве назначается Преднизолон в дозе 60 максимум 80мг/сут в течение 4-х недель с последующим снижением по 5 мг каждые 3-5 дней до полной отмены в течение 1-2 мес [7, 8].

При частых (3 и более в течение 1 года) рецидивах или стероид-зависимой (рецидив на фоне приема стероидов) форме используется комбинированная терапия: низкие дозы преднизолона 0,15-0,20мг/кг/сут + один из следующих групп препарат: алкилирующие агенты (циклофосфамид), антиметаболиты (микофеноловая кислота, мофетила микофенолат), ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин-А или Такролимус) [10] [УД-А]. Циклофосфамид 2мг/кг/сут, внутрь в течение 8-12 нед, под контролем числа лейкоцитов (не менее $3 \times 10^9/\text{л}$) + профилактика геморрагического цистита (месна) [10, 11]. Циклоспорин-А микроэмульсионная форма в дозе 3мг/кг/сут, внутрь в 2 приема, не микроэмульсионная форма в дозе 4-5мг/кг/сут, внутрь в 2 приема, при целевой С0 концентрации 100-200нг/мл в течение 18-24 месяцев и более (Уровень 2В). [8-11]. Микофеноловая кислота, внутрь в дозе 540-720мг x 2 раза или мофетила микофенолат внутрь в дозе 750-1000мг x 2 раза в день в течение 6-26 месяцев [8]. Ритуксимаб – химерическое моноклональное антитело, используется для лечения различных морфологических вариантов НС. Рекомендуются лишь при отсутствии эффекта от выше проведенной терапии. Назначается в дозе 375мг/м² поверхности тела, 1 раз в неделю, всего №4, внутривенно, капельно после премедикации [УД-В].

При стероид-резистентности рекомендуется проведение повторной биопсии (так как не исключается трансформация в ФСГС).

При персистирующем НС несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, должны назначаться иАПФ или БРА, диуретики (петлевые + тиазидоподобные + антагонисты альдостерона), статины, антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) для профилактики тромбоэмболических осложнений. Лечение очаговых и сегментарных гломерулярных повреждений (ФСГС). ФСГС бывает первичным и вторичным. Поэтому необходимо внимательно собрать анамнез и провести дополнительные исследования для поиска / исключения ФСГС, ассоциированного с ВГ-В, С, с ВИЧ и другими состояниями. При установлении ФСГС в иммуносупрессивной терапии не нуждаются (Уровень 2В):

- пациенты с диагностированной ФСГС, нормальной функцией почек и протеинурией менее 3,0г/сут (существует возможность спонтанной ремиссии);

- пациенты со сниженной функцией почек и с протеинурией менее 3,0г/сут (не исключается, что эти пациенты к моменту диагностики ФСГС имеют снижение уровня протеинурии по сравнению с предыдущим недиагностированным периодом).

Пациентам без противопоказаний к стероидной терапии назначается Метилпреднизолон или Преднизолон (Уровень 1А) в дозе 1мг/кг/сут (максимум 80мг/сут), внутрь. Длительность приема и начало снижения дозы зависят от скорости достижения полной или частичной ремиссии. Пациентам с сопутствующими заболеваниями (тяжелый остеопороз, диабет, ожирение) инициальную терапию мы рекомендуем начинать с комбинации (Уровень 2В) низкой дозы Преднизолона (0,15-0,20мг/кг/сут, максимум 15мг/сут) + Циклоспорин (2-4мг/кг/сут, разделенных на 2 приема) или Такролимус (4мг/сут, внутрь, разделенных на 2 приема). Целевой уровень концентрации С0 циклоспорина в сыворотке крови 100-175нг/мл, такролимуса 4-7нг/мл.

При СКФ < 40мл/мин применение ингибиторов кальциневрина не рекомендуется по причине их нефротоксичности. Для всех пациентов с ФСГС рекомендуется назначение нефропротективной терапии иАПФ или БРА. Пациентам с НС и ХБП рекомендуется назначение статинов (Уровень 2В). Пациентов, получающим терапию циклоспорином и статинами, необходимо мониторировать на предмет рабдомиолиза (при взаимодействии циклоспорина и статинов).

Лечение диффузного мембранозного гломерулонефрита. Мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной НС у взрослых и может выявляться в 30-50% биопсированных случаев. Причиной вторичной МН могут быть инфекции (ВГ-В, С, опухолевые заболевания, в частности неходжкинские лимфомы и др, лекарства, системные заболевания). Поэтому прежде, чем приступить к патогенетической терапии, необходимо провести дополнительные исследования для поиска/исключения выше названных причин вторичной МН. В течении МН может наблюдаться спонтанная полная ремиссия протеинурии в 5-30% случаев в течение 5 лет [18-19], частичная ремиссия – в 25-40% в течение 5 лет [16]. Терминальная стадия ХБП у нелеченных пациентов отмечается в 14% в течение 5 лет, 35% в течение 10 лет и 41% в течение

15

лет

[20].

Поэтому иммуносупрессивную терапию необходимо начинать лишь в случаях необъяснимых причин повышения креатинина сыворотки крови, суточной протеинурии >4г/сут. Иммуносупрессивная терапия включает чередование кортикостероидов (преднизолон 0,5мг/кг/сут или метилпреднизолон 0,4мг/кг/сут) в месяцы 1, 3, 5, начиная с пульс-терапии в начале каждого месяца + циклофосфамид в дозе 2-2,5мг/кг/сут, внутрь, в месяцы 2, 4, 6. Альтернативой являются ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин или такролимус, дозировки как и при ФСГС) в сочетании с минимальной дозой преднизолона (метилпреднизолона). ЦФ предпочтителен в случаях снижения СКФ < 30%, в других ситуациях предпочтительно начинать с ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина, как наиболее изученного препарата при МН, по сравнению с такролимусом). Длительность лечения ИКН составляет 18-24 и более месяцев. При

отсутствии эффекта возможно применение ритуксимаба в аналогичной дозе и длительности, как и при ГНМИ. В качестве не иммуносупрессивной терапии следует применять иАПФ, БРА, статины, диуретики (петлевые, тиазидоподобные, антагонисты альдостерона в маленькой дозе 12,5-25мг/сут), препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений (НМГ в профилактической или терапевтической дозе).

Лечение диффузного мезангиального пролиферативного гломерулонефрита.

Первая линия терапии включает нефропротективную терапию иАПФ или БРА, статины при повышении ЛПНП. Лечение Ig-A-нефропатии иммуносупрессантами проводится в случае протеинурии >1,0г/сут, повышения креатинина крови и морфологических признаках активности (пролиферативные и некротизирующие изменения клубочков) при биопсии [24-29]. Иммуносупрессивная терапия монотерапию кортикостероидами, а при быстро прогрессирующем течении и находке полулуний при нефробиопсии требует проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии кортикостероиды в дебюте в виде пульс-терапии 15мг/кг веса в/в капельно №3, затем внутрь в дозе 1мг/кг/сут 60 дней, затем 0,6мг/кг/сут 60 дней, затем 0,3мг/кг/сут 60 дней + циклофосфамид 0,5мг/м2, в/в капельно ежемесячно в течение 6 месяцев. Во второй линии вместо циклофосфамида возможно применение микофеноловой кислоты или микофенолата мофетил Мофетила микофенолат (не забывать тератогенное действие и при планировании беременности отказаться от данной группы препаратов).

Лечение диффузного мезангиокапиллярного гломерулонефрита (мембранопротективный гломерулонефрит – МПГН).

Лечение первичного заболевания (гепатиты В и С). При МПГН 1 типа используют длительное лечение преднизолоном в альтернирующем режиме (30-60 мг/м2 / 48 час). В некоторых исследованиях показана эффективность лечение микофенолатом мофетил. Лечение отеков. Диуретики назначают при значительных отеках (назначение кортикостероидов обычно приводит к восстановлению диуреза на 5-10 день). Диуретики не назначают при рвоте, диарее, гиповолемии. При длительно сохраняющихся отеках назначают фуросемид 1-3мг/кг/сут внутривенно 3 раза в день через равные промежутки времени или фуросемид 1-3мг/кг/сут внутривенно 3 раза в день. Для пациентов с рефрактерными отеками используется комбинация петлевых и тиазидоподобных диуретиков и/или калий-сберегающих диуретиков (Спиронолактон), в тяжелых случаях-комбинация диуретиков и альбумина.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Диагностические мероприятия: оценка состояния с физикальным обследованием – измерение АД, ЧСС, аускультация.

Медикаментозное лечение:

Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи (смотреть клинические протоколы по соответствующим нозологиям):

- лечение острой сердечной недостаточности (отек легких);
- купирование гипертонического, нефротического криза;
- диуретики при наличии перегрузки жидкостью.

ЛЕЧЕНИЕ	НА	СТАЦИОНАРНОМ	УРОВНЕ
Тактика	лечения: см.	амбулаторный	уровень.
Немедикаментозное	лечение: см.	амбулаторный	уровень.
Медикаментозное	лечение: см.	амбулаторный	уровень.

Прогноз больных

В случае поздней диагностики и неправильно подобранного лечения, нефротический синдром может спровоцировать различного рода осложнения. Это может быть: задержка роста, недостаток белка в организме, ломкость ногтей и волос, боль и слабость в мышцах, а также облысение.

Главной угрозой нефротического синдрома будет увеличенная чувствительность организма к воспалительным процессам, что обусловлено вирусами, бактериями и микроорганизмами. Это связано с пониженной защитой организма в результате потери иммуноглобулинов. Течение и прогноз нефротического синдрома определяются многими факторами: возрастом больных, причиной развития нефротического синдрома, клиническими особенностями нефропатии (прогноз хуже при сочетании нефротического синдрома с артериальной гипертензией, выраженной гематурией), морфологическими особенностями нефропатии, адекватностью проводимой терапии, наличием осложнений. Липоидный нефроз имеет наиболее благоприятный прогноз (особенно у детей) вследствие склонности к самопроизвольным ремиссиям и обычно хорошей реакции на кортикостероиды, хроническая почечная недостаточность у таких больных развивается редко. Прогноз при первичном мембранозном гломерулонефрите существенно хуже: в пределах 10 лет примерно у трети взрослых пациентов развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности или наблюдается смерть от интеркуррентного заболевания. Прогноз первичного нефротического синдрома, развившегося на фоне других нефропатий, еще менее благоприятен: у значительной части больных в пределах 5—10 лет развивается артериальная гипертензия и прогрессирующая хроническая почечная недостаточность, требующая гемодиализа и/или трансплантации почки. Течение и прогноз вторичного нефротического синдрома определяются не только собственно нефропатией, но и характером и течением основного заболевания.

Дифференциальная диагностика при мочекаменной болезни

Актуальность.

Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Мочекаменная болезнь (МКБ) - полиэтиологичное заболевание, для которого характерно образование в почке и мочевыводящих путях конкрементов, формирующихся из составных частей мочи, обусловленное нарушением обмена веществ вследствие различных эндогенных и/или экзогенных причин, включая наследственные.

Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость уролитиазом колеблется от 1 до 20% , выше среди мужчин, чем среди женщин (соотношение около 3:1) и наиболее часто проявляется в возрасте 40 - 50 лет. Однако в последние десятилетия это соотношение имеет обратную тенденцию, так, по данным Stamatelou и соавт., на основании регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), эта пропорция составила 1,75 к 1. Рецидивирование мочекаменной болезни отмечается в 30% - 50% в течение 5 - 10 лет после первого эпизода. В 2005 году в Российской Федерации было зарегистрировано 646 532 случая МКБ среди взрослого населения. В 2016 году заболеваемость уролитиаза составила 866742 случаев. Прирост заболеваемости МКБ в РФ за исследуемый период составил 34,1%. Анализ распространенности МКБ на 100000 населения РФ показал, что в 2005 году число случаев уролитиаза была равна 567,6, в 2016 году - 737,5. Зарегистрирован ежегодный равномерный прирост пациентов с диагнозом МКБ, который составил 29,9%. На основании данных пациентов с мочекаменной болезнью, содержащихся в реестре "Rochester Epidemiology Project", с 1984 по 2003 г., которые включали данные СКТ почек 2 239 пациентов, была разработана номограмма для расчета риска рецидива, именуемая "ROKS" номограммой. Согласно этой номограмме симптомный рецидив после первого эпизода камнеобразования встречается со следующей частотой: 11% в 2 года, 20% в 5 лет, 31% в 10 лет, и 39% в 15 лет.

Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Мочекаменная болезнь (N20):

N20 - Камни почки и мочеточника

N20.0 - Камни почки

N20.1 - Камни мочеточника
N20.2 - Камни почек с камнями мочеточника
N20.9 - Мочевые камни неуточненные

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному мочекаменной болезнью

Учебно-целевые задачи:

- На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать заболевание
- Уметь составить план лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для подтверждения диагноза
- Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями
- Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
- Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.
- Уметь сформулировать прогноз больного.
- Уметь определить меры профилактики обострения

Блок информации для изучения темы

Мочекаменная болезнь (МКБ) – полиэтиологичное заболевание, для которого характерно образование в почке и мочевыводящих путях конкрементов, формирующихся из составных частей мочи, обусловленное нарушением обмена веществ вследствие различных эндогенных и/или экзогенных причин, включая наследственные. Классификация:

Конкременты классифицируют по следующим критериям:

- размер;
- локализация;
- рентгенологические характеристики;
- этиология формирования камней;
- минералогический состав камней;
- группа риска камнеобразования

Размер конкремента:

Как правило, размер конкремента обозначается в миллиметрах, с указанием 1 или 2 измерений. Также конкременты можно подразделить на группы размером < 5 мм, 5–10 мм, 10–20 мм и > 20 мм.

Локализация конкремента:

Конкременты можно классифицировать в зависимости от их расположения в анатомических структурах мочевых путей выделяют:

- камни чашечек;
- камни лоханки;
- двусторонние камни чашечек;
- камни верхней трети мочеточника;
- камни средней трети мочеточника;
- камни нижней трети мочеточника;
- камни мочевого пузыря;

– камни уретры.

Рентгенологические характеристики:

Конкременты можно классифицировать в соответствии с их изображением на обзорном снимке органов мочевой системы (табл. 3), которое зависит от их минералогического состава. При проведении бесконтрастной компьютерной томографии (КТ) для классификации можно использовать шкалу единиц Ха- унсфилда (HU), поскольку КТ предоставляет информацию о плотности конкремента и его структуре (твердости). Эта информация непосредственно влияет на выбор тактики лечения.

Таблица 1. Рентгенологические характеристики.

Рентгенконтрастный конкремент	Плохая рентгеноконтрастность	Рентгеннегативный конкремент
Дигидрат оксалата кальция	Фосфат магния и аммония	Мочевая кислота
Моногидрат оксалата кальция	Апатит	Урат аммония
Фосфаты кальция	Цистин	Ксантин
		2,8-дигидроксиаденин

Конкременты можно подразделить на те, которые образовались вследствие **инфекции (инфекционные)**, и те, которые не были вызваны инфекцией (**неинфекционные**), а также конкременты, возникшие вследствие генетических нарушений, и конкременты образовавшиеся как побочное явление при приеме лекарств (лекарственные) (табл. 2).

Таблица 2. Классификация конкрементов на основе их этиологии.

Мочевая кислота
Инфекционные конкременты Фосфат магния и аммония Апатит Урат аммония
Генетические причины Цистин Ксантин 2,8 - дигидроксиаденин
Лекарственные конкременты
Неинфекционные конкременты Оксалаты кальция Фосфаты кальция

Таблица 3. Клиническая классификация мочекаменной болезни

1. Одиночный камень	1. Первичный	1. Инфицированный
2. Множественные камни	2. Рецидивные	2. Неинфицированные
3. Коралловидные камни	истинно рецидивные;	
	ложнорецидивные	
	3. Резидуальные	

Этиология

Теории камнеобразования

- Матричная теория (десквамация эпителия в результате развития инфекционного заболевания мочевыделительной системы).
- Коллоидная теория (переход защитных коллоидов из липофильной формы в липофобную, что создаёт благоприятные условия для патологической кристаллизации).
- Ионная теория (в результате недостаточности протеолиза мочи в условиях изменённого значения pH)
- Теория преципитации и кристаллизации (образование камней в перенасыщенной моче при интенсивном процессе кристаллизации).
- Ингибиторная теория (нарушение баланса ингибиторов и промоторов, поддерживающих метастабильность мочи).

Таким образом, во всех теориях отмечается нарушение метастабильности мочи и перенасыщенности мочи камнеобразующими веществами.

Факторы риска (экзогенные и эндогенные)

- Начало болезни до 25 лет;
- Единственная функционирующая почка;
- Болезни, ассоциирующиеся с формированием камней;
- МКБ в семейном анамнезе;
- Проживание в эндемических регионах;
- Однообразная пища, богатая веществами, способствующими камнеобразованию;
- Недостаток в пище витамина А и группы В;
- Лекарственные препараты (кальция, Vit. D, аскорбиновая кислота, (>4г. в сутки), сульфаниламиды;
- Аномалии развития мочевыделительной системы (канальцевая эктазия; структура ЛМС; дивертикул чашечки; киста чашечки; стриктура мочеточника; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; уретероцеле; подковообразная почка).

Заболевание других систем:

- гиперпаратиреоз,
- почечный канальцевый ацидоз,
- еюно-имальный анастомоз,
- болезнь Крона,
- состояние после подвздошной резекции кишечника,
- синдром мальабсорбции,
- саркоидоз,
- гипертиреоз;

Необходимым условием поддержания солей в растворённом виде является концентрация водородных ионов, показателем которой является рН мочи.

Нормальное значение рН мочи 6,2-6,4 обеспечивает стабильное коллоидное состояние мочи.

Клиническая картина

Симптомы мочекаменной болезни зависят от выраженности нарушения оттока мочи из почки. Одним из наиболее выраженных и частых проявлений МКБ является почечная колика, наиболее характерным симптомом которой являются приступообразные боли в поясничной области.

Приступ болей возникает внезапно, обычно связан с физическим напряжением, ходьбой, тряской, обильным приёмом жидкости. Боли появляются в пояснице с одной стороны, могут распространяться на соответствующую половину живота. Боли могут продолжаться в течение нескольких часов и даже дней, периодически обостряясь. Больные ведут себя беспокойно, не находя положения тела, при котором уменьшились бы болевые ощущения. Вслед за болями появляются тошнота, рвота, рефлекторная задержка стула, иногда поллакиурия. Приступ почечной колики сопровождают общие симптомы - слабость, головная боль, сухость во рту, озноб и др. Продолжительность почечной колики различная, после отхождения камней, солей боль прекращается. Чем ниже опускается камень по мочеточнику, тем сильнее выражены дизурические расстройства.

Гематурия появляется вследствие пиеловенозного рефлюкса в форникальной зоне в результате резкого повышения внутрилоханочного давления, усиливается к концу дня при движениях. При почечной колике, полном нарушении оттока мочи гематурия исчезает и возобновляется после восстановления проходимости мочевых путей.

Дизурия возникает при расположении камней в юкставезикальном и интрамуральном отделах мочеточника. Вследствие рефлекторных влияний бывает поллакиурия, а во время почечной колики – даже острая задержка мочи.

Лейкоцитурия как признак инфицирования мочевых путей наблюдается в 90% случаев при мочекаменной болезни. Во время приступа почечной колики нередко возникает озноб, повышается температура тела. Появление **мутной** мочи – симптом восстановления проходимости мочеточника. Мочекаменная болезнь может привести к гнойным осложнениям в почках, которые не купируются антибактериальной терапией и являются показанием для экстренного хирургического вмешательства.

Отхождение камней, как правило, сопровождается почечной коликой, однако может быть без болевых ощущений. Способность к самостоятельному отхождению во многом зависит от размера и локализации камня, а также анатомо-функционального состояния верхних мочевых путей. При длительном нахождении камня в мочеточнике без тенденции к отхождению прогрессивно ухудшается функциональное состояние мочевых путей и почки, вплоть до её гибели.

Бессимптомное течение камней почек наблюдается редко (3—10% наблюдений).

Особенности симптоматики при различной локализации камня

Если камень находится в почке, появляется тупая, ноющая боль в области поясницы. Возможно появление крови в моче. Характерна связь боли с движением, изменением положения тела.

Если камень находится в мочеточнике, боль из поясничной области смещается в область паха, может отдавать в бедро или половые органы. При расположении камня в нижней части мочеточника больной испытывает частые позывы к мочеиспусканию.

Если камень полностью перекрыл мочеточник, то давление мочи в почке резко увеличивается, что вызывает приступ почечной колики.

Если камень находится в мочевом пузыре, больной испытывает боль внизу живота, отдающую в промежность и половые органы. Боль может усиливаться при мочеиспускании и движении. Другое проявление - учащённые позывы к мочеиспусканию. Позывы могут проявляться при ходьбе, тряске, физической нагрузке. Во время мочеиспускания может отмечаться симптом «прерывания струи» - ток мочи неожиданно прерывается и возобновляется только после перемены положения тела.

Диагностика

Необходимо детализировать жалобы и уделить внимание следующим особенностям анамнеза: длительность и характер мочекаменной болезни (односторонний, двусторонний, рецидивный), эпизоды камнеотхождения, эпизоды гематурии и её характер, возможная наследственность по заболеванию, предшествующие методы лечения (консервативные и хирургические), сопутствующие заболевания (эндокринные, желудочно-кишечного тракта, травмы крупных костей и суставов и т. д.).

При отсутствии почечной колики и хронической почечной недостаточности состояние больного может быть удовлетворительным. Пациенты с почечной коликой, обусловленной отхождением камня, жалуются на интенсивную приступообразную боль в пояснице, тошноту, рвоту, озноб, субфебрильную температуру тела. При локализации камня в нижней трети мочеточника пациенты испытывают императивные позывы на мочеиспускание, иррадиацию болей в паховую область.

Бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек отмечается у больных с сопутствующей анемией при тяжёлом двустороннем процессе, осложнённом хроническим пиелонефритом и почечной недостаточностью. Депигментация кожи голеней и стоп может указывать на А-авитаминоз, перенесённую пеллагру. У молодых пациентов (моложе 45 лет) может наблюдаться артериальная гипертензия (почечная гипертензия). Для больных с уратным литиазом характерна избыточная масса тела.

Пальпация почек проводится бимануально. Обычно почки не прощупываются. Нижний полюс почки, особенно правой, может пальпироваться при крупных коралловидных камнях. При пиелонефрозе почка увеличена в размерах, эластической консистенции, с неровной поверхностью. При пальпации области почек и при сотрясении поясничной области нередко отмечается болезненность. Положительный симптом поколачивания может свидетельствовать о наличии камня в почке.

Мочеточник, даже при наличии в нём камня, безболезнен. При уретерите и периуретерите болезненность может определяться при пальпации в местах физиологического сужения мочеточников - в **точках Турне**. Верхняя болевая точка, соответствующая пиелоуретеральному соустью, при пальпации брюшной стенки определяется на уровне пупка в 3-4 см справа или слева от него. *Средняя точка Турне* находится на пересечении l. biiliaca с линией, проведённой из верхней болевой точки к tuberculum rubicum. Надавливание на брюшную стенку в этой точке вызывает болезненность при расположении камня у среднего физиологического сужения - выше подвздошных

сосудов. И, наконец, *нижняя болевая точка Турне*, соответствующая третьему физиологическому сужению мочеточника - перед интрамуральным отделом - определяется только при бимануальной, ректальной или вагинальной пальпации.

Лабораторная диагностика

Клиническими анализами крови могут быть выявлены анемия почечного генеза или обусловленная почечной недостаточностью. В активную фазу калькулёзного пиелонефрита отмечаются лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Имеет значение оценка рН мочи, относительная плотность её по общему анализу мало показательна ввиду однократности исследования. Лейкоциты в общем анализе мочи свыше 10 в поле зрения свидетельствуют о воспалительном заболевании почек и мочевых путей. Обычное количество лейкоцитов тем не менее не исключает наличие пиелонефрита. Эритроциты в моче, как правило, свежие, - патогномоничны для мочекаменной болезни. Кристаллы солей могут быть эпизодическими и нередко зависят от характера питания. Неоднократные, месяцами появляющиеся в моче кристаллы мочевой кислоты в сочетании с низким рН свидетельствуют о мочекишлом диатезе, фосфаты кальция и магния при рН 7,0 и выше - о фосфатурии, оксалаты кальция об оксалурическом диатезе. Однако это ещё требует получения дополнительных данных: о содержании мочевой кислоты в сыворотке крови и в суточной моче, степени оксалурии, структуре и составе мочевых конкрементов. Бактериологические посевы мочи и определение чувствительности флоры к антибактериальным препаратам дают возможность проводить этиотропное лечение калькулёзного пиелонефрита, являющегося одной из причин рецидивов камнеобразования. Особенно это касается калькулёзного пиелонефрита при коралловидных камнях.

Суммарная функция почек определяется уровнем **мочевины и креатинина** в сыворотке крови. При сочетании калькулёзного пиелонефрита с хроническим гломерулонефритом, у некоторых больных с нефролитиазом единственной почки или с двусторонними камнями, осложнёнными ХПН, проводится определение парциальных функций почек.

Обструкция мочевых путей конкрементом вызывает нарушение фильтрации, постепенно, особенно при наличии пиелонефрита, присоединяются снижение секреции и реабсорбции. При хроническом течении это свидетельствует о поражении канальцев, что свойственно пиелонефриту.

Проба Зимницкого является самым физиологичным исследованием способности почек концентрировать мочу. Снижение относительной плотности мочи, монотонность показателей свидетельствуют о нарушениях функции почек.

Биохимические обменные исследования включают определение в сыворотке крови и в суточной моче кальция, неорганического фосфора, мочевой кислоты и магния. Желательно исследование в моче оксалатов, аминокислот (цистина).

Повышение уровня кальция (гиперкальциемия), снижение уровня фосфора и магния в сыворотке крови – признаки нарушенного метаболизма, которые рассматриваются как факторы риска рецидивного камнеобразования и требуют исключения почечной формы гиперпаратиреозидизма.

Гиперурикемия и гиперурикурия, называемая за рубежом гиперурикозурией, свидетельствуют о нарушенном синтезе мочевой кислоты, что имеет место при мочекишлом диатезе, подагре, почечной недостаточности и некоторых других заболеваниях.

Гиперфосфатурия может быть проявлением фосфатурического диатеза, врождённого или приобретённого вследствие первичных заболеваний желудка или центральной нервной системы. Чаще же - фосфатурия ложная (с рН 8,0 и выше), что зависит от щёлочеобразующих бактерий - протейной флоры мочи.

Гипомагниемия и гипомагниурия могут иметь место у части больных с оксалатным уролитиазом.

Гипероксалурия (свыше 100 мг в сутки) свидетельствует об оксалурическом диатезе.

Цистинурия выявляется при сравнительно редко дифференцируемом цистиновом диатезе, при котором образуются камни, состоящие из сернистых соединений аминокислоты.

Исследование уровня гормонов (кальцитонин и паратгормон) проводится при диагностике гиперпаратиреоза, особенно у больных с коралловидными, двусторонними и рецидивными камнями при повышенном уровне кальция сыворотки крови.

Бактериологическое исследование (посев) **мочи** позволяет идентифицировать микрофлору мочи и определить титр бактериурии.

Качественные и количественные анализы мочевых камней проводят с помощью инфракрасной спектрофотометрии. Анализ элементарного и фазового состава мочевого камня – обязательный элемент современной диагностики МКБ, поскольку знание химической структуры камня, патогенеза заболевания и возникших в организме метаболических нарушений позволяет выработать адекватную медикаментозную консервативную терапию.

Лучевая диагностика

УЗИ почек позволяет судить:

- прямом представлении о камне в почке и предпузырном отделе мочеточника;
- косвенном представлении о расширении ЧЛС, проксимального и дистального отдела мочеточника.
- УЗИ позволяет оценить отёк паренхимы, выявить очаги гнойной деструкции и индекс резистентности почечных артерий.

Крупные камни отражают сильные эхосигналы, и позади камня образуется коническая или цилиндрическая тень в зависимости от вида сканирования. Мелкие камни, особенно не выявляемые рентгенологически, обнаружить при УЗИ сложнее. Существовало мнение о том, что при УЗИ можно выявить камни не менее 1 см в диаметре, затем – не менее 6 мм. В последние годы в связи с появлением ультразвуковых аппаратов второго поколения возможности этого метода увеличились. Особенно хорошо дифференцировать рентгеноконтрастные камни с опухолью лоханки, так как их в связи с разной структурой отличают неодинаковые эхосигналы. Ультразвуковая картина камней почек характеризуется наличием более эхогенного по сравнению с окружающей средой эхоплотного участка, а также – акустической тени дистальнее камня. Особенно информативно определяются камни при расширении чашечно-лоханочной системы. Преимущество ультрасонографии в диагностике мочекаменной болезни заключается и в возможности её применения при почечной недостаточности, при рентгеноотрицательном уролитиазе, а также в дифференциальной диагностике рентгеноотрицательных конкрементов и папиллярных опухолей лоханки почки.

Ведущая роль в распознавании уролитиаза принадлежит рентгенологическому исследованию. Оно начинается с обзорного рентгеновского снимка почек и мочевых путей. Нередко тень камня мочеточника накладывается на кости таза и маскируется ими, пока конкремент не сместится в нижний отдел мочеточника и, выйдя за пределы костей таза, станет определяемым. Кроме того, камни могут быть рентгеноконтрастными или малоконтрастными, что зависит от их химического состава. Конкременты, состоящие из

фосфатов, карбонатов и особенно оксалатов кальция ввиду сравнительно высокой относительной молекулярной массы хорошо задерживают рентгеновские лучи, и они отчётливо видны на рентгенограммах. Камни, состоящие из мочевой кислоты и её солей (ураты), из аминокислот (цистиновые), а также «молодые», «мягкие» фосфатные камни не всегда видны на обзорных рентгенограммах, так как имеют низкую относительную молекулярную массу и рентгеновские лучи плохо или почти не задерживают. Для того чтобы тень конкремента стала видимой, на небольшой плёнке производится прицельный снимок почки или мочеточника, во время которого рентгеновские лучи концентрируются на более ограниченном участке и лучше задерживаются камнем. Конкременты нижнего отдела мочеточника приходится дифференцировать с тенями флеболитов в брюшной полости, имеющих характерную округлую форму с просветами и участками обызвествления в органах таза.

Экскреторная урография может служить косвенным подтверждением нахождения камня в мочеточнике, вызывавшего его обтурацию (рис. 6). На внутривенных урограммах можно видеть дефект наполнения лоханки или мочеточника за счёт камня. Показаниями к экскреторной урографии являются: камень ((данные УЗИ и обзорного снимка), размеры которого не позволяют рассчитывать на самостоятельное отхождение, рентгенонегативный камень, уретерогидронефроз, двусторонний нефролитиаз, рецидив заболевания, любые патологические изменения в противоположной почке при одностороннем нефролитиазе, сомнения в генезе почечечной колики и т. д.

Экскреторную урографию не назначают пациентам:

- принимающих метформин,
- больным миеломатозом;
- с аллергической реакцией на контрастное вещество;
- с уровнем креатинина в сыворотке крови более 200 ммоль/л.

Современным методом выявления рентгенонеконтрастных камней является **компьютерная томография**. Она даёт возможность выявлять мелкие конкременты в передних и задних отделах почки, взаимоотношение их с крупным коралловидным камнем, что имеет значение для выбора правильной тактики хирургического лечения. Иногда компьютерная томография является завершающей в ряде методов при выявлении рентгенонеконтрастного камня.

Мультиспиральную компьютерную томографию выполняют при:

- подозрении на уратный нефролитиаз;
- сложной форме коралловидного нефролитиаза;
- возникновении подозрения на опухоль мочевых путей;
- если камень не диагностирован другими методами исследования.
- МСКТ позволяет осуществить виртуальную реконструкцию полученных изображений и оценить плотность камня, что, в свою очередь, помогает определить показания или противопоказания к проведению ДЛТ

Дополнительное обследование включает:

- ретроградную или антеградную уретерографию, пиелографию (позволяют диагностировать проходимость мочеточника на всём протяжении);
- динамическую сцинтиграфию для отдельного и посегментарного исследования секреторной и эвакуаторной функции почек;

- аортографию для анализа ангиоархитектоники почки, что особенно важно при планировании повторных операций по поводу коралловидного нефролитиаза, когда возможны конфликты с сосудами при их выделении.

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Обострение хронического поясничного остеохондроза /грыжа межпозвоночного диска	Боли в поясничной области	Осмотр невролога, Обзорный рентген поясничного отдела позвоночника, КТ поясничного отдела позвоночника	Длительность анамнеза заболевания, наличие травм позвоночника, болевой синдром в виде колики, лейкоцитурия, гематурия
Острый аппендицит	Симптом Кохера, явления интоксикации, лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево	Пальпация, Анализы крови, мочи.	Отрицательный симптом Щеткина Блюмберга, болевой синдром в виде колики, наличие лейкоцитурия, гематурия
Острый панкреатит	Боли иррадирующие в поясничную область, тошнота, рвота	Альфа-амилазы крови, УЗИ, КТ органов брюшной полости	Боли после погрешности в диете, отсутствие многократный характер рвоты, отсутствие симптома Мейо-Робсона, лейкоцитурия, гематурия
Острый холецистит	Боли иррадирующие в поясничную область, тошнота, рвота	УЗИ, КТ органов брюшной полости	Боли после погрешности в диете, лейкоцитурия, гематурия
Внематочная беременность	Связь с менструальным циклом, картина внутреннего кровотечения	Анализы крови, мочи, УЗИ.	Отсутствие набухания заднего свода прямой кишки
Миома матки, эндометрит, сальпингооофарит, киста яичника	Боли в надлобковой области	УЗИ матки, и их придатков, осмотр гинеколога	Связь болевого синдрома с менструальным циклом, наличие лейкоцитурии
Цистит, опухоль мочеочника	Лейкоцитурия, гематурия	УЗИ м/пузыря, мочеочников, КТ с болюсным	Отсутствие дефекта наполнения, отрицательный

		усилением, ретроградная уретеропиелография	симптом Шивасу.
--	--	--	-----------------

Лечение

Лечение пациента с камнем почки или мочеточника

Выбор тактики лечения при камнях ВМП зависит от нескольких факторов, включая состав камня, размер и выраженность симптомов.

Почечная колика

Купирование болевого синдрома

Первый этап лечения при почечной колике – купирование боли.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая метамизол (синоним дипирон), пиразолон эффективно купируют боль у пациентов с почечной коликой и превосходят по обезболивающему эффекту опиаты. После НПВС пациентам реже требуется дальнейшая анальгезии в краткосрочной перспективе.

Необходимо учитывать, что диклофенак и ибупрофен повышают риск сердечно-сосудистых осложнений. Диклофенак противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью (класс NYHA II-IV), ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и цереброваскулярной патологией. При наличии высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, диклофенак назначают только при вынужденных показаниях. Поскольку риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии, необходимо использовать наименьшую дозу с самым коротким действием.

Профилактика повторного приступа почечной колики

У пациентов с камнями в мочеточнике, которые могут выйти самостоятельно, таблетки или суппозитории НПВС (диклофенак натрия, 100–150 мг/сут в течение 3–10 дней) могут снять воспаление и снизить риск повторного возникновения боли [80–82]. Хотя диклофенак может влиять на функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью, он не оказывает отрицательного влияния при нормально функционирующих почках.

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования повторные приступы почечной колики отмечались значительно реже у пациентов, получавших НПВС в течение первых 7 дней лечения. Кроме того, риск повторной колики снижает ежедневный прием альфа-блокаторов.

Если лекарственная терапия не позволяет купировать болевой синдром, следует выполнить дренирование с использованием мочеточникового стента или чрескожной нефростомии (ЧН), либо удалить камень.

Лечение сепсиса и/или анурии при обструкции почки

Обструкция почки с признаками инфекции мочевых путей (ИМП) и/или анурией является экстренным состоянием. При обструктивном пиелонефрите, развившемся вследствие камня, обструкции единственной почки или двусторонней обструкции почек, необходимо выполнить срочную декомпрессию почки для предотвращения дальнейших осложнений.

Декомпрессия

В настоящее время существуют 2 метода срочной декомпрессии при обструкции ВМП:

- установка постоянного мочеточникового стента;
- чрескожная нефростомия (ЧН).

На сегодня недостаточно данных, подтверждающих преимущество ЧН перед ретроградным стентированием в качестве первичного лечения инфицированного

гидронефроза. Кроме того, отсутствуют достоверные данные, о более высокой частоте осложнений после стентирования моче-точника, чем после ЧН.

Только в одном рандомизированном исследовании оценивали декомпрессию ВМП при обструктивном пиелонефрите. По осложнениям ЧН получено много убедительных данных, но осложнения стентирования описаны не так хорошо. Окончательное лечение, направленное на удаление камней, можно проводить только после устранения инфекции после полного курса антибактериальной терапии.

После срочной декомпрессии в случае воспаления, возникшего на фоне обструкции мочевыводящих путей, необходимо выполнить бактериальный посев мочи и крови с определением чувствительности, после чего следует незамедлительно назначить антибактериальную терапию или продолжить, если ее проводили до анализа. Схему лечения необходимо скорректировать с учетом результатов бактериального посева. В ряде случаев имеется необходимость в проведении интенсивной терапии.

Специфическое лечение камней почки

Естественное течение небольших, бессимптомных камней, которые не вызывают обструкцию и риск прогрессирования остается неясным. В настоящее время не достигнуто консенсуса по длительности наблюдения, времени и типу лечения.

Доступные варианты включают наблюдение, гемолиз и активное удаление камня.

Консервативное лечение (наблюдение)

Наблюдение за пациентами с камнями в почках, особенно при их локализации в чашках, зависит от естественного течения заболевания

Фармакологическое лечение

Чрескожный гемолиз

В настоящее время чрескожный гемолиз используется редко. Его можно проводить при инфекционных и уратных камнях. Для растворения струвитных камней используют раствор Суби G (Suby's G) (10% гемиацидрин, pH 3,5-4).

Пероральный гемолиз

Пероральный гемолиз эффективен только при камнях из мочевой кислоты, но не камнях из натрия или аммония урата. Информацию по составу камня может дать ранее выполненный анализ, кроме того, тип камня можно предположить по показателю pH мочи и данным обзорной урографии.

В основе лечения лежит подщелачивание мочи с помощью приема цитратных смесей или двууглекислого натрия. При планировании гемолиза следует отрегулировать уровень pH до 7,0-7,2. Гемолиз более эффективен при высоком уровне pH, но это повышает риск образования камней из кальция фосфата.

Для оценки динамики гемолиза рентгеннегативных камней используют УЗИ, однако в некоторых случаях требуется КТ без контраста.

В случае обструкции мочевыводящих путей камнем из мочевой кислоты показан пероральный гемолиз в сочетании с дренированием мочевыводящих путей

Комбинация подщелачивания и приема тамсулозина позволяет получить максимальную частоту удаления камней дистального отдела мочеточника.

Дистанционная литотрипсия (ДЛТ)

Эффективность ДЛТ зависит от литотриптора и следующих факторов:

- размера, локализации (в мочеточнике, лоханке или чашке) и структуры (твердости) конкремента;
- особенностей телосложения пациента;
- особенностей проведения ДЛТ

Каждый из этих факторов оказывает влияние на частоту повторных сеансов лечения и эффективность ДЛТ.

Противопоказания к ДЛТ

ДЛТ имеет ряд противопоказаний, таких как:

- беременность, из-за возможного влияния ударной волны на плод;
- геморрагический диатез, который следует компенсировать не менее чем за 24 ч до и 48 ч после процедуры [128];
- нелеченая ИМП;
- серьезные деформации опорно-двигательного аппарата и тяжелая степень ожирения, которые не позволяют точно навести ударную волну на камень;
- аневризма артерии, расположенная вблизи от камня;
- анатомическая обструкция мочевыводящих путей дистальнее камня.

Эндоурологические методы удаления камней. Чрескожная нефролитотрипсия (ЧНЛ)

В настоящее время ЧНЛТ остается стандартом лечения крупных камней почки. Доступны различные ригидные и гибкие нефроскопы и выбор, преимущественно, зависит от предпочтений хирурга. Стандартный размер доступа составляет 24-30 Ch. кожухи меньшего размера (< 18 Ch) вначале были разработаны для детей, однако их применение у взрослых становится все более популярным.

Хотя эффективность инструментов меньшего калибра считается высокой, она имеет более длительное время операции, а ее преимущества по сравнению со стандартной ЧНЛТ у отдельных пациентов до сих пор не доказаны. В литературе показано, что меньший размер доступа связан с более низким риском геморрагических осложнений, но по этому вопросу необходимо провести больше исследований. Инструменты меньшего калибра несут риск повышения внутривисочечного давления.

Противопоказания

Пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо тщательно наблюдать как перед операцией, так и после нее. Перед ЧНЛТ следует отменить антикоагулянты.

К другим важным противопоказаниям относятся:

- нелеченая ИМП;
- опухоль на предполагаемом пути доступа к камню;
- потенциально злокачественная опухоль почки;
- беременность

Открытые и лапароскопические операции по удалению камней в почке

Совершенствование ДЛТ и эндоурологических операций (УРС и ЧНЛТ) привело к значительному уменьшению показаний для открытых или лапароскопических операций. общепринято, что при наиболее сложных камнях, включая коралловидные камни, полностью или частично заполняющие ЧЛС, в качестве терапии 1-й линии следует выполнять ЧНЛТ. кроме того, в качестве альтернативы может выступать комбинация ЧНЛТ и РИРХ. тем не менее, если разумное количество чрескожных операций не даст положительного результата или если многократные эндоурологические операции оказались неэффективными, целесообразно выполнение открытой операции.

Показания к активному удалению камней почек

- рост камня;
- камни у пациентов с высоким риском камнеобразования;
- обструкция, вызванная камнями;
- инфекция;

- симптоматические камни (боль, гематурия);
- камни размером > 15 мм;
- камни размером < 15 мм, если наблюдение не является предпочтительной тактикой;
- выбор пациента
- сопутствующие заболевания
- социальное положение (профессия или путешествия)

Риск клинического проявления или необходимости в лечении составляет около 10-25% в год, что соответствует суммарной 5-летней вероятности на уровне 48,5%. В ходе проспективного рандомизированного исследования с наблюдением > 2 лет не обнаружено различий между ДЛт и наблюдением при бессимптомных камнях чашек < 15 мм по частоте полного удаления камней, симптомам, необходимости дополнительного лечения, качеству жизни, функции почек и показателям госпитализации. Хотя некоторые авторы рекомендуют профилактическое лечение таких камней для профилактики почечной колики, гематурии, инфекции и роста камня, в литературе представлены противоречивые данные. При периоде наблюдения почти 5 лет после ДЛт, в двух исследованиях показано, что до 25% больных с небольшими резидуальными фрагментами требуется лечение.

Выбор метода активного удаления камней почки

Камни в почечной лоханке или верхних/средних чашках

При камнях почек можно назначать ДЛт, ЧНЛт или РИРХ. Хотя эффективность ЧНЛт практически не зависит от размера камней, при ДЛт и УРС она обратно пропорциональна размеру камней. ДЛт дает высокие показатели полного удаления камней при размере < 20 мм, кроме локализации в нижней чашке. Эндоурологические вмешательства являются альтернативным методом, поскольку снижают необходимость повторного лечения и требуют меньше времени для полного удаления камня. При более крупных камнях (> 20 мм) лечение следует начинать с ЧНЛт, поскольку ДЛт в таких случаях зачастую требует многократных сеансов и сопряжена с риском обструкции мочеточника (колика, «каменная дорожка»), что требует дополнительных вмешательств. В настоящее время не рекомендуется проводить гибкую УРС в качестве терапии 1-й линии при камнях размером > 20 мм в неосложненных случаях, поскольку необходимо проводить многоэтапные операции. Однако она может быть методом 1-й линии, если нельзя провести ЧНЛт.

Камни в нижних чашках

При локализации камня в нижних чашках после ДЛт отмечается более низкая частота полного удаления камней, чем при других локализациях. Хотя при этом эффективность дезинтеграции камней не уменьшается, фрагменты часто остаются в чашке и приводят к повторному камнеобразованию. При локализации камней в нижних чашках частота полного удаления камней после ДЛт составляет 25-95 %. В связи с этим высказываются мнения о предпочтительном применении эндоскопических операций при такой локализации камней, даже при размере до 1 см.

Факторы, снижающие эффективность ДЛт:

- острый угол между шейкой чашки и лоханкой
- Длинная чашка
- Узкая шейка чашки

Эффективность дополнительных методов, таких как инверсия, вибрация, гидратация, остается спорной.

При наличии прогностических факторов неэффективности ДЛт, возможно, целесообразно проводить ЧНЛт и РИРХ, даже при камнях меньшего размера. Ретроградная внутривидеохирургия имеет сопоставимую эффективность с ДЛт. В недавно

опубликованных исследованиях показано превосходство РИРХ над ДЛТ по частоте полного удаления камней, хотя метод более инвазивный. В зависимости от навыка хирурга, РИРХ позволяет удалять камни размером до 3 см.

При сложных камнях альтернативными вариантами служат открытые или лапароскопические операции.

Реабилитация

Специфическая реабилитация пациентов с МКБ после перенесенного приступа почечной колики или перенесенной операции по поводу мочекаменной болезни ввиду отсутствия данных об эффективности последней не применяется.

Необходимо учитывать, что после чрескожных операций риск отсроченных кровотечений, связанных с формированием артериовенозной фистулы или псевдоаневризмы составляет 1,5% в течение первого месяца, в связи с чем рекомендуется избегать в данный период после операции интенсивных физических нагрузок.

Профилактика

Пациентам, относящимся к низкой группе риска по рецидиву МКБ рекомендуется поддержание суточного диуреза в объеме 2,5 литра.

При соблюдении питьевого режима делать акцент на объем диуреза, который должен составлять не менее 2,5 литров в сутки для адекватной вторичной профилактики камнеобразования. Исключение составляют пациенты с хронической сердечной недостаточностью в связи с риском развития кардиальных осложнений, связанных с гипергидратацией. Питье жидкости должно осуществляться циркадианно, но равномерно в течение суток. При возможности мониторинга - относительная плотность мочи, свидетельствующая об адекватном питье, должна быть не более 1010.

Пациентам, относящимся к низкой группе риска по рецидиву МКБ рекомендуется потребление с пищей кальция в диапазоне 1000 - 1200 мг в сутки, ограничение потребления соли до 3 - 5 грамм в сутки, ограничение потребления белка до 0.8 - 1 гр/кг массы тела в сутки

Немаловажным аспектом вторичной профилактики является "нормализация" образа жизни - так борьба с ожирением или гипертензией может снизить риски специфического камнеобразования.

Рекомендуется дополнительное обследование пациентам, относящимся к высокой группе риска по рецидиву МКБ, с целью выявления метаболических нарушений, включающее:

- анализ крови биохимический общетерапевтический с определением уровня ионизированного кальция, фосфора, мочевой кислоты, витамина Д 25ОН;
- биохимический анализ суточной мочи;
- определение уровня паратиреоидного гормона в крови.

Сбор анализа суточной мочи осуществлять не ранее 20 дней с момента отхождения или удаления камня с целью повышения достоверности результатов. Анализ суточной мочи желательно выполнять двукратно с разницей в одну неделю для повышения достоверности результатов. При исследовании суточного анализа мочи должны оцениваться следующие показатели: кальций; оксалаты; цитрат; фосфор мочевая кислота, сульфат, креатинин, магний, фосфаты, калий, хлориды, натрий, цистин (при подозрении на цистиновый характер камнеобразования), объем мочи за сутки (диурез). После сдачи средней порции мочи в лабораторию, желательно выполнение биохимического анализа крови в течение тех же суток для более адекватного отражения метаболического статуса.

Пациентам, относящимся к высокой группе риска по рецидиву МКБ, коррекция консервативной и медикаментозной противорецидивной терапии в соответствии с типом выявленных нарушений в ходе дополнительного расширенного обследования

При выявлении заболеваний, способных влиять на риск рецидива МКБ, необходима консультация профильных специалистов: врачей-нефрологов, врачей-ревматологов, врачей-эндокринологов и др.

Рекомендуется выполнение контрольного анализа суточной мочи через 8 - 12 недель после начала терапии пациентам, относящимся к высокой группе риска по рецидиву МКБ, с целью оценки эффективности проводимой терапии.

При условии нормализации параметров суточной мочи данный анализ следует выполнять не чаще одного раза в год.

Пациентам с МКБ рекомендуется выполнение визуализационных методов обследования (УЗИ, обзорная урография (рентгенография мочевого выделительной системы), СКТ по низкодозовому протоколу) не реже одного раза в год с целью исключения рецидива МКБ или для мониторинга размеров существующих камней.

Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- 1) Камни почек, требующие оперативного вмешательства;
- 2) Камни мочеточников, требующие оперативного вмешательства;
- 3) Социальный статус пациента, требующий удаления бессимптомных камней мочевой системы.

Показания для экстренной госпитализации:

- 1) Инфекционные осложнения МКБ;
- 2) Некупируемый болевой синдром, вызванный камнями мочевой системы;
- 3) Полная обструкция ВМП камнем;

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Восстановление оттока мочи из почки;
2. Отсутствие признаков системного воспаления;
3. Отсутствие риска осложнений МКБ.

Современная клиническая практика лечения МКБ включает в себя множество вариантов оперативных методик избавления пациентов от камней мочевых путей при возможной их равнозначной эффективности конечного результата. Однако у каждой из операций имеются различия в частоте рисков развития осложнений, времени избавления от камня и степени ее инвазивности. Зачастую, выбор операции зависит от предпочтений врача, что приводит к отсутствию осведомленности пациента о плюсах и минусах той или иной операции и, тем самым, усугубляет его приверженность к лечению. Необходимо подробно информировать пациента обо всех существующих методах лечения МКБ и их осложнениях, с целью повышения осведомленности и помощи в принятии решения о выборе метода оперативного вмешательства.

Амилоидоз

1. Актуальность темы

Амилоидоз (*amyloidosis*; греческий *amylon* — крахмал, *eidos* — вид + *-ōsis*), амилоидная дистрофия — нарушение белкового обмена, выражающееся в отложении и накоплении в тканях белковых веществ с характерными физико-химическими свойствами. Этиологически и патогенетически объединяет разные процессы, ведущие к образованию в тканях сложного глюкопротеида — амилоида. Изучению амилоидоза способствовали описания Рокитанским (С. Rokitansky, 1844) «сальной болезни» и Вирховом (R. Virchow, 1853) амилоида, а также создание экспериментальной модели амилоидоза Н. П. Кравковым и Кучинским (М. N. Kuczynski). Наиболее распространена казеиновая модель амилоидоз, получаемая путем введения мышам или кроликам подкожно 5—10% взвеси или раствора казеината натрия. Однако экспериментальный амилоидоз можно вызвать также с помощью культуры золотистого стафилококка, синегнойной и дифтерийной палочек, гонококка, холерного вибриона, скарлатины, протеолитических ферментов, коллоидных растворов серы, селена и другое.

Распространение амилоидоз в различных странах неодинаково. Частота его в Испании — 1,9% вскрытий, в Португалии — 1,4%, Израиле — 0,55%, в Японии — только 0,1%, что некоторые авторы склонны объяснять особенностями питания населения.

Наиболее частая локализация амилоидоз — почки, где он обнаруживается, по данным А. А. Демина (1970), в 1,4% случаев, по данным Г. П. Шульцева (1970), охватывающим секционные наблюдения 60—70-х годов, — в 1,9% случаев.

Амилоид и его свойства

Амилоид имеет сложное строение. Основным компонентом его являются белки, среди которых обнаружены как фибриллярные (тканевые) белки типа коллагена, так и плазменные белки — α - и γ -глобулины, фибриноген. Полисахариды амилоида представлены хондроитинсерной и гиалуроновой кислотами, гепарином, нейраминной кислотой, причем преобладают хондроитинсульфаты. Амилоид обладает антигенными свойствами; устойчив к действию многих ферментов, кислот, щелочей благодаря прочности связей между белковыми и полисахаридными компонентами.

Химический состав амилоида неодинаков при различных формах и типах амилоидоз, чем объясняется различное его отношение к красителям (конго красный, метил- или генцианвиолет, йод и йод-грюн) и разная интенсивность характерной метахроматической реакции; в ряде случаев эта реакция отсутствует (ахроматический амилоид, или ахроамилоид, параамилоид). Наиболее специфичной для амилоида является его люминесценция с тиофлавином S или T.

Амилоид имеет фибриллярную паракристаллическую структуру. В связи с этим он обладает дихроизмом и анизотропией (см.); последняя наиболее отчетливо выражена при окраске конго красным (рис. 1). Спектр положительного двойного лучепреломления амилоида лежит в пределах 540—560 нм. Эти поляризационно-оптические свойства амилоида позволяют отличать его от коллагена, ретикулина, эластина.

В отличие от коллагена, структурные белки фибрилл амилоида богаты триптофаном и не содержат гидроксипролина, связаны с небольшим количеством нейтральных Сахаров и сиаловой кислоты.

Структурно-химические свойства фибрилл определяют специфическое окрашивание амилоида конго красным, молекулы которого прочно удерживаются между филаментами фибриллы водородными связями сульфогрупп красителя с основными группами белка.

Помимо фибрилл, в амилоиде выделены специфические палочковидные структуры («периодические палочки», или Р-компонент) диаметром 10 нм и длиной до 400 нм. Они состоят из отдельных пентагональных образований диаметром 9—10 нм, расположенных друг от друга на расстоянии 4 нм. Каждое такое образование представлено пятью треугольными компонентами до 2,5 нм в диаметре.

Палочковидные структуры относятся к глюкопротеидам сывороточного происхождения, в них по сравнению с фибриллами амилоида значительно выше содержание нейтральных сахаров и сиаловой к-ты; они определяют антигенные свойства амилоида.

Факторы риска

Известно, что большинству пациентов с диагнозом "амилоидная дистрофия" этот диагноз был поставлен после сорока лет. Согласно данным Американского гематологического сообщества (American Society of Hematology), мужчины в большей степени подвержены данному заболеванию, чем женщины (около 60-ти - 65-ти процентов пациентов с диагнозом "амилоидоз" – это мужчины). Причина данного гендерного фактора риска неизвестна. Развитию амилоидной дистрофии также больше подвержены те индивидуумы, которые страдают от хронических инфекций или воспалительных заболеваний. К примеру, у 10-ти - 15-ти процентов пациентов, у которых был выявлен амилоидоз, данное заболевание развилось на фоне множественной миеломы (одного из типов рака костного мозга).

Как известно, некоторые формы амилоидной дистрофии имеют наследственный характер. Это означает, что те люди, у которых в семейном анамнезе есть упоминание о данном заболевании, подвергаются большему риску развития амилоидоза. Те индивидуумы, которые страдают от заболеваний почек, требующих процедуры почечного диализа (особенно, если данное лечение длится более пяти лет), также подвергаются повышенному риску развития определенной формы амилоидоза. Причина этого явления заключается в том, что с помощью процесса диализа невозможно сделать так, чтобы такой сложный белок, как амилоид, мог быть удален из крови. Именно поэтому наблюдаются аномальные отложения амилоидного белка в окружающих тканях. Однако данное состояние крайне редко развивается на фоне современных методов диализа.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному амилоидозом.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать амилоидоз.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза амилоидоза.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

2. Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

- а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссии, аускультации дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой, пищеварительной систем.
- б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой, пищеварительной систем; виды лабораторных и инструментальных исследований;
- в) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования сердца, ЭКГ.

3. Блок информации для изучения темы

Патогенез амилоидоза

Несмотря на различие в типах амилоидного белка, существует общность патогенеза различных клинических форм амилоидоза. Основной причиной развития болезни служит наличие определенного, нередко повышенного количества амилоидогенного предшественника. Как уже указывалось, появление или усиление амилоидогенности может быть обусловлено циркуляцией вариантов белков с повышенной общей гидрофобностью молекулы, нарушенным соотношением поверхностных молекулярных зарядов, что приводит к нестабильности белковой молекулы и способствует ее агрегации в амилоидную фибриллу. Эти механизмы особенно ярко прослеживаются на примере белков, в функцию которых заложена необходимость физиологического изменения конформации. Так, практически все аполипопротеины, вынужденные разворачивать свою вторичную структуру в процессе транслокации холестерина, через стенку сосуда, участвуют в патогенезе различных форм амилоидоза. На последнем этапе амилоидогенеза происходит взаимодействие амилоидного белка с белками плазмы крови и гликозаминогликанами тканей. Кроме структурных особенностей, имеют значение также физико-химические свойства межклеточного матрикса, где происходит сборка амилоидной фибриллы. В практике экспериментального амилоидоза хорошо известна способность суспензии амилоидных масс (амилоидускоряющая субстанция), полученной из тканей животных, пораженных амилоидом, провоцировать амилоидоз при введении здоровым животным. В клинической практике у больных АТТР-амилоидозом, несмотря на прекращение циркуляции патологического транстиретина после трансплантации здоровой печени, продолжается нарастание массы амилоидных депозитов в сердце за счет захвата нормального неизмененного транстиретина.

Многие формы амилоидоза можно объединить также по признаку возникновения в пожилом и старческом возрасте (AL, АТТР, АІАРР, ААpoA1, AFib, ALys, ААНF, А-бета), что указывает на наличие механизмов возрастной эволюции структуры определенных белков в сторону повышенамилоидогенности и позволяет рассматривать амилоидоз как одну из моделей старения организма.

Классификация

Классификация амилоидоза почек

(С.И. Рябов, 1982 г.)

◆ Стадия амилоидоза почек:

- ◇ начальная;
- ◇ клинических проявлений;
- ◇ терминальная.

◆ Фаза амилоидоза почек:

◇ латентная- амилоид присутствует в интермедиарной зоне и по ходу прямых сосудов пирамидок развивается отек и очаги склероза. Стадия длится 3-5 и более лет. В этот период при реактивном амилоидозе преобладают клинические проявления основного заболевания (например, гнойного процесса в легких, туберкулеза, ревматоидного артрита и т. д.).

◇ протеинурическая- амилоид появляется прежде всего в мезангии, в петлях капилляров, в пирамидах и корковом веществе гломерул, в сосудах. Развиваются склероз и атрофия нефронов, гиперемия и лимфостаз. Почки увеличены и плотны, матово-сери-розового цвета. Протеинурия в начале выражена умеренно, может какой-то период быть даже преходящей, уменьшаться и увеличиваться, но затем становится стойкой (стадия перемежающейся протеинурии). Некоторые исследователи выделяют в этой стадии два периода: селективной и неселективной протеинурии. Продолжительность стадии от 10 до 13 лет.

◇ нефротическая- амилоидно-липоидный нефроз – амилоид во всех отделах нефрона. Имеются склероз и амилоидоз мозгового слоя, но корковый слой без выраженных склеротических изменений. Продолжительность стадии до 6 лет. Как в протеинурической, так и в нефротической стадии почки увеличены, плотные (большая сальная почка). Клинически эта стадия проявляется классическим нефротическим синдромом со всеми его признаками: с развитием массивной протеинурии (с потерей белка с мочей более 3-5 граммов в сутки), гипопротеинемии с гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, липидурии с отеками до степени анасарки. В мочевом осадке находят гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии – зернистые цилиндры. Возможны микро-и макрогематурия, лейкоцитурия без признаков пиелонефрита.

◇ терминальная (уремическая)- амилоидная сморщенная почка – уменьшенная в размерах, плотная, с рубцами почка. Хроническая почечная недостаточность мало отличается от таковой при других заболеваниях почек. Считается, что в отличие от гломерулонефрита, при котором наступление ХПН, протекающей с полиурией, может приводить к хотя бы частичному сжидению отеков, при амилоидозе азотемия развивается на фоне низкого артериального давления и нефротического синдрома.

◆ Течение амилоидоза почек:

- ◇ медленно прогрессирующее;
- ◇ быстро прогрессирующее;
- ◇ рецидивирующее.

Различают следующие виды *амилоидоза почек*:

- ◆ Генетический амилоидоз почек

В основе генетического амилоидоза почек лежит генетический дефект синтеза белка.

- ◆ Первичный амилоидоз почек

Причина первичного амилоидоза почек неизвестна; чаще бывает генерализованным.

- ◆ Вторичный амилоидоз почек

Вторичный амилоидоз почек связан с рядом хронических заболеваний и патологических состояний.

- ◆ Старческий амилоидоз почек.

- ◆ Локальный опухолевидный амилоидоз почек.

В последние годы стала возможным более точная биохимическая идентификация белков, входящих в состав амилоидных фибрилл. На этом основании выделены типы амилоида, определена связь с клиническими формами амилоидоза почек. Изучены белки предшественники для каждого типа и клетки, участвующие в синтезе белков. Это позволило внести изменения в клиническую классификацию амилоидоза.

Классификация амилоидоза ВОЗ

В **классификации амилоидоза ВОЗ (1993)** приводится тип амилоидоза, затем указывается белок предшественник, потом клиническая форма. Среди системных амилоидозов почек выделяют: AA, AL, ATTR, Ab2M-диализный амилоидоз.

- ◆ AA - амилоидоз

AA - *амилоидоз* - объединяет вторичный или реактивный амилоидоз при периодической болезни, ревматоидном артрите - РА (43%), анкилозирующем спондилоартрозе (болезни Бехтерева), системной красной волчанке (СКВ), псориазическом артрите, раке почки, лимфоме, лимфогранулематозе, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона. В тоже время AA - амилоидоз часто встречается и при гнойно-деструктивных процессах, туберкулезе и т.д.

- ◆ AL - амилоидоз

AL - *амилоидоз* включает первичный идиопатический амилоидоз, амилоидоз при множественной миеломе, при В-клеточных опухолях, болезни Вальденстрема. Предшественником AL - амилоидоза служат легкие цепи моноклонального Igλ и X-типов. К основным органам-мишеням при AL - амилоидозе относят сердце, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), почки.

- ◆ ATTR - амилоидоз

К ATTR - *амилоидозу* относится семейная амилоидная полинейропатия, семейная амилоидная кардиопатия, а также старческий амилоидоз (у лиц, старше 70 лет).

◆ $A\beta_2M$ - диализный амилоидоз

$A\beta_2M$ - диализный амилоидоз - это новая форма системного амилоидоза.

◆ $A\beta$ - амилоидоз

$A\beta$ - амилоидоз - при болезни Альцгеймера, иногда семейные случаи.

◆ $AJAPP$ - амилоидоз

$AJAPP$ - амилоидоз островков Лангерганса при II типе сахарного диабета и инсулиноме.

Клиническая картина

В клинической практике наибольшее значение имеют AA - и AL -типы системного амилоидоза, которые протекают с вовлечением в патологический процесс многих органов, однако чаще манифестируют симптомами моноорганного поражения. В дальнейшем развивается, как правило, столь характерный для этих типов амилоидоза полиморфизм клинических проявлений. AA - и AL -амилоидоз у мужчин отмечают в 1,8 раза чаще, чем у женщин. Для вторичного амилоидоза характерно более раннее начало, чем для первичного (средний возраст заболевших – около 40 и 65 лет соответственно). Среди многочисленных клинических проявлений AA - и AL -амилоидоза наряду с общими для обоих типов симптомами существуют характерные лишь для AL -типа признаки (периорбитальные геморрагии, макроглоссия, поражение кожи и др.) [7–9]. Кроме того, клинические проявления, напоминающие признаки первичного амилоидоза, возможны при $ATTR$ - и $A\beta$ -амилоидозе (синдром запястного канала и др.). Поражение почек – ведущий клинический признак AA - и AL -амилоидоза. При AA -амилоидозе почки вовлечены в патологический процесс практически у всех больных, при AL -типе частота нефропатии также высока и приближается к 80%. Поражение почек наблюдают и при $ATTR$ -амилоидозе, однако у большинства больных семейной амилоидной невропатией отмечают несоответствие между клиническими и морфологическими признаками нарушений почек.

Амилоид при AA - и AL -типах амилоидоза локализуется преимущественно в клубочках, однако у 10% больных первичным амилоидозом и у значительной части больных наследственной невропатией отмечают только отложения вне клубочков. Амилоид откладывается также в других почечных структурах: в базальной мембране канальцев (преимущественно дистальных и петли Генле), интерстиции, стенках сосудов. Клинически амилоидная нефропатия манифестирует, как правило, изолированно протеин урией и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурическая, нефротическая, ХПН. Только у 20% больных AA -амилоидозом ХПН развивается без предшествующего нефротического синдрома. При AL -амилоидозе стадийность течения амилоидной нефропатии проявляется менее отчетливо [9]. К особенностям амилоидоза почек относят редкость гематурии и лейкоцитурии («скудный» мочевой осадок), а также артериальной гипертензии, которую даже при ХПН отмечают лишь у 20% больных AA -амилоидозом и еще реже при AL -амилоидозе. Нефротический синдром и большие размеры почек сохраняются даже при развитии и прогрессировании ХПН. Величина протеинурии не коррелирует с выраженностью амилоидных отложений в почках (при преимущественно сосудистом поражении протеинурия может быть минимальной) и зависит от степени деструкции подоцитов. Максимальную потерю белка обнаруживают

через участки базальной мембраны, которые пропитаны амилоидом и лишены эпителиального покрытия. Амилоидоз почек у большинства больных диагностируют на стадии нефротического синдрома, у 33% – на стадии ХПН. В редких случаях амилоидная нефропатия может проявляться остонефротическим синдромом и макрогематурией. Описаны также синдром Фанкони и тромбоз почечных вен. Поражение сердца отмечают у подавляющего большинства больных AL-амилоидозом и у части пациентов с ATTR-амилоидозом, в то время как для AA-амилоидоза этот симптом не характерен. В результате замещения миокарда амилоидными массами развивается рестриктивная кардиомиопатия. Клинически определяют кардиомегалию, рано развивается сердечная недостаточность (у 22% больных уже в дебюте болезни), которая быстро прогрессирует и почти у 50% пациентов, наряду с аритмиями, бывает причиной смерти. Особенностью сердечной недостаточности при первичном амилоидозе служит ее рефрактерность к терапии, в первую очередь сердечными гликозидами. Нарушения ритма и проводимости при AL-амилоидозе многообразны: мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, синдром преждевременного возбуждения желудочков, различные блокады и синдром слабости синусового узла. Вследствие отложения амилоида в коронарных артериях возможно развитие инфаркта миокарда, обнаруживаемого на аутопсии у 6% больных. Амилоидные отложения в клапанных структурах симулируют картину клапанного порока. Основным признаком амилоидоза сердца на электрокардиограмме бывает снижение вольтажа зубцов комплекса QRS. Описан инфарктоподобный тип электрокардиограммы. Наиболее адекватным методом диагностики амилоидной кардиомиопатии считают эхокардиографию, с помощью которой можно диагностировать симметричное утолщение стенок желудочков, дилатацию предсердий, нарушения гемодинамики. Серьезным патологическим признаком при AL-амилоидозе служит ортостатическая артериальная гипотония, которую наблюдают у 11% больных в момент постановки диагноза. Обычно этот симптом связан с автономной дисфункцией (поражение вегетативной нервной системы) и в тяжелых случаях сопровождается синкопальными состояниями. Артериальная гипотония бывает также у больных AA-амилоидозом, но в этом случае ее причиной служит надпочечниковая недостаточность вследствие отложения амилоида в надпочечниках. Поражение дыхательной системы возникает при первичном амилоидозе примерно у 50% больных, а при вторичном – у 10–14%. В большинстве случаев оно протекает бессимптомно или со скудной клинической симптоматикой. При AL-амилоидозе одним из ранних признаков болезни может быть охриплость или изменение тембра голоса вследствие отложения амилоида в голосовых связках, опережающего его появление в дистальных отделах дыхательных путей. В легких амилоид откладывается преимущественно в альвеолярных перегородках (что приводит к развитию кашля и одышки) и стенках сосудов. Описаны также ателектазы и инфильтраты в легких. Рентгенологическая картина не специфична, смерть от прогрессирующей дыхательной недостаточности наступает редко.

Поражение органов пищеварения наблюдают при амилоидозе в 70% случаев, причем у больных с AL- и AA-типами амилоидоза частота поражения тех или иных отделов ЖКТ различна. У 25% больных первичным амилоидозом отмечают амилоидное поражение пищевода, проявляющееся преимущественно дисфагией, которая может быть одним из ранних симптомов заболевания. О поражении желудка и кишечника могут свидетельствовать изъязвления и перфорации их стенок с возможным кровотечением, а также препилорическая непроходимость желудка или механическая кишечная непроходимость из-за отложения амилоидных масс. У больных с преимущественным поражением толстой кишки возможно появление клинических симптомов, имитирующих язвенный колит. Наиболее частым желудочно-кишечным проявлением AL-амилоидоза,

отмечаемым почти у 25% пациентов, бывает тяжелая моторная диарея с вторичным нарушением всасывания. Возможной причиной тяжелой диареи при этом, наряду с инфильтрацией кишечной стенки, и в том числе ворсин, амилоидом, у больных AL-амилоидозом служит автономная (вегетативная) дисфункция. Истинный синдром нарушенного всасывания развивается приблизительно у 4–5% больных. При AA-амилоидозе эти симптомы иногда также возможны, в том числе как единственное клиническое проявление амилоидоза. Поражение печени при AA- и AL-амилоидозе наблюдают практически в 100% случаев, при этом обычно отмечают небольшое увеличение печени и 3–4-кратное повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Увеличению печени обычно сопутствует небольшое увеличение селезенки. Тяжелое поражение печени с выраженной гепатомегалией и развернутыми признаками тяжелого холестаза отмечается значительно реже (у 15–25% больных) и более характерно для AL-амилоидоза. Несмотря на выраженную гепатомегалию, функция печени обычно остается сохранной. Редким признаком амилоидоза печени бывает внутрипеченочная портальная гипертензия, которая чаще сочетается с выраженной желтухой, холестазом, печеночной недостаточностью и свидетельствует о далеко зашедшем поражении печени с риском пищеводного кровотечения, печеночной комы. При некоторых вариантах семейного ALys-амилоидоза описаны тяжелые спонтанные внутрипеченочные кровотечения. Редким проявлением амилоидоза селезенки бывает ее спонтанный разрыв. Поражение нервной системы, представленное симптомами периферической невропатии и вегетативной дисфункции, отмечают у 17% больных AL-амилоидозом и у пациентов с семейной амилоидной невропатией разных типов (ATTR, AProA1 и др.). Клиническая картина невропатии при всех типах амилоидоза практически одинакова, поскольку обусловлена сходными процессами: в первую очередь, дегенерацией миелиновой оболочки нервов, а также компрессией нервных стволов отложениями амилоида и ишемией в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов. В большинстве случаев возникает симметричная дистальная невропатия с неуклонным прогрессированием. В дебюте поражения нервной системы наблюдают, главным образом, сенсорные нарушения, в первую очередь болевой и температурной чувствительности, позже присоединяются нарушения вибрационной и позиционной чувствительности, двигательные нарушения. Ранними симптомами невропатии бывают парестезии или мучительные дизестезии (чувство онемения). Нижние конечности вовлекаются в патологический процесс чаще, чем верхние. Автономные дисфункции часто манифестируют ортостатической артериальной гипотонией (см. выше), иногда с обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, импотенцией у мужчин. У 20% больных AL-амилоидозом и у большинства пациентов с амилоидозом на фоне проведения гемодиализа выявляют синдром запястного канала, обусловленный сдавлением срединного нерва в запястном канале амилоидом, откладывающимся в связках запястья.

Клинически этот синдром проявляется интенсивными болями и парестезиями в I–III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара. К особенностям синдрома запястного канала при диализном амилоидозе относят его преимущественное развитие на той руке, где сформирована фистула, а также усиление болей во время процедуры гемодиализа, возможно, в результате развития феномена обкрадывания, индуцированного фистулой, что приводит к ишемии срединного нерва. Поражение кожи наблюдают почти у 40% больных первичным амилоидозом. Для него характерно разнообразие проявлений, наиболее частыми из которых бывают параорбитальные геморрагии (патогномоничны для AL-амилоидоза), возникающие при малейшем напряжении. Описаны также папулы, бляшки, узелки, пузырьковые высыпания. Нередко наблюдают индурацию кожи, аналогичную

склеродермической. Редким вариантом поражения кожи при AL-амилоидозе служат нарушения пигментации (от выраженного усиления до тотального альбинизма), алопеция, трофические нарушения. Поражение опорно-двигательного аппарата характерно для пациентов с диализным амилоидозом и редко (в 5–10% случаев) возникает у больных AL-амилоидозом (исключая костные изменения при миеломной болезни). При этом характер тканевого отложения амилоида сходен при обоих этих типах амилоидоза: амилоид откладывается в костях, суставном хряще, синовии, связках и мышцах. При диализном амилоидозе наиболее часто отмечают триаду признаков – плече-лопаточный периартрит, синдром запястного канала и поражение сухожильных влагалищ сгибателей кисти, приводящее к развитию сгибательных контрактур пальцев. Кроме них, характерно развитие кистозного поражения костей из-за отложения амилоида. Типичны амилоидные кисты в костях запястья и головках трубчатых костей. Со временем эти отложения увеличиваются в размерах, становясь причиной патологических переломов. Частым признаком диализного амилоидоза бывает также деструктивная спондилоартропатия в результате амилоидного поражения межпозвонковых дисков, преимущественно в шейном отделе позвоночника. Амилоидные отложения в мышцах чаще наблюдают при первичном амилоидозе. Они проявляются псевдогипертрофией или атрофией мышц, затрудняющими движения, мышечными болями. Макроглоссия, обусловленная выраженной инфильтрацией мышц амилоидом, – это патогномоничный симптом AL-амилоидоза, который встречается примерно у 20% пациентов и нередко сочетается с псевдогипертрофией других групп поперечно-полосатой мускулатуры. В тяжелых случаях макроглоссия не только затрудняет прием пищи и речь, но и приводит к обструкции дыхательных путей. При AA-амилоидозе она не развивается. Среди других органных поражений при амилоидозе известны поражение щитовидной железы с развитием клинической картины гипотиреоза (AL-амилоидоз), надпочечников с появлением симптомов их недостаточности (чаще при AA-амилоидозе), экзокринных желез, приводящее к возникновению сухого синдрома, лимфаденопатия. Редким проявлением, описанным при AL- и ATTR- амилоидозе, бывает поражение глаз

Ориентировочная основа действия

(этапы диагностического поиска)

Диагностические критерии

Жалобы:

- слабость, повышенная утомляемость;
- головная боль;
- отеки на ногах, руках и лице;
- повышенное артериальное давление;
- тошнота, диарея (понос);
- боли в области сердца;
- боли в мышцах.

Анамнез:

- потеря веса;
- наличие моноклональной гаммапатии неясного генеза;
- хронические воспалительные (гнойные) заболевания;

хронические инфекции;
наследственность.

Физикальное обследование

Общий осмотр:

периорбитальная пурпура (наблюдается в 15% случаев);
макроглоссия характерно для первичного амилоидоза (AL);
одышка при физической нагрузке (наблюдается около 40% больных);
признак наплечника (околосуставная инфильтрация амилоида приводит к ложной гипертрофии и к увеличению объема мускулатуры плечевого пояса и бедра).

Аускультация:

возможно наличие нарушения сердечного ритма.

Пальпация:

отеки нижних конечностей, из-за гипоальбуминемии и нефротического синдрома, а также из-за застоя в большом круге кровообращения вследствие рестриктивной кардиомиопатии (наблюдается в 50% случаев);
увеличение печени и селезенки;
парестезии (наблюдается около у 15% больных);
спастические боли в ЖКТ;
возможно наличие увеличения подчелюстных слюнных желез.

Лабораторные исследования:

общий анализ крови – анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ;
общий анализ мочи – протеинурия, микрогематурия, асептическая лейкоцитурия;

биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, Na, Ca, холестерин, сахар в сыворотке крови) – гипопроteinемия (за счёт гипоальбуминемии), гиперглобулинемия, гипонатриемия, гипопротромбинемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия.

Инструментальные исследования:

УЗИ органов брюшной полости и почек – визуализируются увеличенные уплотнённые почки (большие жировые почки).

**Дифференциальная диагностика
АА и AL типов амилоидоза**

Признак	АА - амилоидоз	AL- амилоидоз
Хр. воспалительное заболевание	есть	нет
Возраст в среднем	≈ 40 лет	>65 лет
Дефицит X фактора	нет	есть
Геморрагический синдром, параорбитальные геморрагии	редко	часто
Плазматизация костного мозга, часто – белок Бенс - Джонса	нет	есть
Макроглоссия	нет	есть
Ортостатическая гипотония, синдром карпального канала	нет	есть
Кардиомиопатия	редко	часто

Лекарственная терапия

Лечение амилоидоза заключается в снижении образования патологического белка и защита органов от его воздействия. При АА-амилоидозе применяются противовоспалительные мероприятия с использованием хирургических методов. При вторичном амилоидозе проводится лечение основного заболевания. При AL амилоидозе проводится подавление клона плазматических клеток, синтезирующий иммуноглобулин легкой цепи. Остановка отложения иммуноглобулинов легкой цепи позволяет организму растворить и вывести излишек амилоида, что предотвращает дальнейшее отложение амилоида. Пациентам с амилоидозом, у которых проводилась биопсия, имеющие висцеральный синдром (то есть, амилоид в сердце, печени, почках, нервах, легком, или кишечнике) рекомендуется трансплантация стволовых клеток/химиотерапии, которое выполняется в специализированном центре для лечения амилоидоза.

Немедикаментозное лечение:

режим III: постельный при тяжелом состоянии пациента и наличии осложнений, дозированная физическая активность, здоровый образ жизни, отказ от курения и от приема алкоголя;

Диета: №7. Сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), калораж по возрасту, при наличии отеков и АГ – ограничение употребления натрия хлорид (поваренной соли) < 1-2г/сут;

мониторинг уровня протеинурии по тест-полоскам 1 раз в 1-2 недели, регулярное измерение АД.

при нарастании протеинурии (рецидиве) определение протеин/креатининового коэффициента (для расчета суточной протеинурии) и коррекция патогенетической терапии; при резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии коррекция терапии в условиях стационара.

Медикаментозное лечение: медикаментозное лечение амилоидоза почек заключается в применении химиотерапии совместно с трансплантацией стволовых клеток. AL тип амилоидоза.

Впервые диагностированный AL амилоидоз [17]:

Миелоаблативная химиотерапия с использованием высоких доз мелфалана* и ТСК;

Миелоаблативная химиотерапия с высокими дозами мелфалана* (после регистрации в РК) и ТСК с использованием индукционной терапии бортезомиба с дексаметазоном;

Показания для ТСК:

возраст <70 лет;

минимальные признаки сердечной недостаточности (NYHA<III) и с сохранением фракции выброса;

уровень креатинина в сыворотке ≤ 177 мкмоль / л (≤ 2 мг/дл); вовлечение амилоидом менее 3-х органов.

Противопоказания для ТСК:

выраженная сердечная недостаточность;

общий билирубин > 51 мкмоль / л (> 3 мг/дл);

эхо фракция выброса $< 45\%$;

сывороточный тропонин $> 0,1$ мкг/л ($> 0,1$ нг/мл).

NB! Стандартным условием для трансплантации является однократное введение мелфалана*. Это, как правило, дается с учетом риска в дозах от 140 мг/м^2 для пациентов промежуточного риска, до 200 мг/м^2 для пациентов с низким уровнем риска. Сбор стволовых клеток предполагает использование только факторов роста.

Минимальный сбор стволовых клеток должно быть 3×10^6 CD34 клеток на кг веса пациента.

NB! Пациенты могут также получить индукционную терапию бортезомибом плюс дексаметазона перед ТСК.

При неполном ответе на ТСК

Химиотерапия после ТСК

Пациентам, которые не достигают нормализацию уровней свободной легкой цепи иммуноглобулина, рекомендуется сочетание мелфалана* и дексаметазона/циклофосфамида, дексаметазона и талидомида*. Циклы повторяются ежемесячно на срок до 1 года.

Показания для корректирования доза режима ЦДТ:

возраст > 70 лет;

сердечная недостаточность выше, чем NYHA II;

со значительной перегрузкой жидкостью организма.

NB! Пациенты после ТСК с частичной чувствительностью начинают полностью отвечать в следствие адъювантной терапии талидомидом и дексаметазоном . талидомид довольно токсичен для чувствительных пациентов, и толерантность не образуется у пациентов на предложенную дозу 200 мг/сут, которая обычно используется у пациентов с множественной миеломой. Больные с амилоидозом обычно не переносят дозы талидомида >50 мг/сут. Талидомид вызывает значительные неврологические симптомы, запор, кожная сыпь, и сонливость. Терапия обычно не превышает одного года.

Основным комбинациями лекарственным препаратом являются мелфалан с дексаметазоном/циклофосфамид + дексаметазон + талидомид.

При неэффективности ТСК, дополнительно рекомендуется проведение химиотерапии:

мелфалан* и дексаметазон назначается от 6 до 12 месяцев/бортезомиб и дексаметазон назначается с чередованием в одну неделю бортезомиб, а в следующую неделю дексаметазон, в течение до 45 недель/монотерапия бортезомибом.

при неэффективности предыдущего лечения бортезомибом, можно рассматривать терапию леналидомидом с дексаметазоном.

Основным комбинациями лекарственных препаратом являются мелфалан с Дексаметазоном/Бортезомиб с Дексаметазоном/монотерапия с Бортезомибом
Альтернативным комбинациям лекарственных препаратов являются Леналидомид с Дексаметазоном.

AL амилоидоз не подлежащие ТСК.

Впервые диагностированные.

Химиотерапия:

сочетание мелфалана с дексаметазоном является основным вариантом для терапии .;

к дополнительным препаратам относятся циклофосфамид, дексаметазон и талидомид /леналидомид с дексаметазоном ;

монотерапию дексаметазоном можно назначать пациентам, которые чувствительны к терапии мелфаланом . **Показания для ТСК:**

возраст <70 лет;

минимальные признаки сердечной недостаточности (NYHA<III) и с сохранением фракции выброса;

уровень креатинина в сыворотке ≤ 177 мкмоль / л (≤ 2 мг/дл); вовлечение амилоидом менее 3-х органов.

NB! На данном этапе рекомендуется определение свободной легкой цепи иммуноглобулина для оценки эффективности лечения и определения продолжительности терапии (от 6 до 12 месяцев).

NB! Основным комбинациями лекарственных препаратов являются мелфалан* с Дексаметазоном.

Альтернативным комбинациям лекарственных препаратов являются циклофосфамид + дексаметазон + талидомид*/леналидомид + дексаметазон/монотерапия с дексаметазоном.

ВВ! При частичной неэффективности первого курса химиотерапии рекомендуется лечение Бортезомибом.

При возникновении рецидива после основного лечения:

Повторные курсы химиотерапии рекомендуются месячные курсы мелфалана* и дексаметазона, циклофосфамида в течение от 6 до 12 месяцев, дексаметазона и талидомида* (ЦДТ), леналидомида с дексаметазоном ежемесячно на неопределенный срок/следует учитывать курсы с бортезомибом и дексаметазоном.

Основным комбинациями лекарственных препаратов являются мелфалан* с дексаметазоном/циклофосфамид + дексаметазоном + талидомид*/леналидомид с Дексаметазоном/Дексаметазон с Бортезомибом.

Лечение АА типа амилоидоза.

Лечение основного заболевания:

лечение включает в себя полный контроль основного системного воспалительного процесса; при воспалительных артропатиях используются инфликсимаб и этанерцепт со средней продолжительностью лечения 20 месяцев [22]. Блокада интерлейкина-1 возможна при неэффективности/отказа пациента от инфликсимаба или этанерцепта [22];

основные лекарственные препараты инфликсимаб/этанерцепт. Дополнительно могут использоваться анакинра*, цанакинумаб или рилонацепт*.

ВВ! Если амилоидоз обусловлен локализованной формой болезни Кастельмана, эффективным методом является резекция опухоли.

Семейный вторичный амилоидоз

Семейная средиземноморская лихорадка рекомендуется применение колхицина* от 0,5 до 0,6 мг 2 раза в день.

Транстиретиновая форма амилоидоза:

Дифлунизал* замедляет прогрессирование нейропатии при множественной мутантной форме транстиретинового амилоидоза [24]. Тафамидис задерживает прогрессирование нейропатии при наследственном Val30Met транстиретиновом амилоидозе [25]. Основные лекарственные препараты дифлунизал* или тафамидис*.

Химиотерапевтические лекарственные средства

Моноклональные антитела

введение антител под названием 11-1f4 индуцирует облегченный клеточноопосредованный воспалительный ответ, что приводит к быстрому снижению амилоидом [43-44]. Этанерцепт рекомендуется для лечения пациентов с поздними стадиями AL (УД-С) [45];

эпродисат* снижает риск диализ-зависимой почечной недостаточности у пациентов с АА амилоидозом путем дестабилизации каркаса гликозаминогликана амилоидных фибрилл [40].

Лечение AL типа амилоидоза

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Мелфалан*	140-200мг/м ²	Однократно
Бортезомид	1.3 мг/м ²	2 раза в неделю по схеме
Дексаметазон	40 мг/сут	1 раз в день внутрь или в/в по схеме
Циклофосфамид	10 мг/кг	1 день в/в
Талидомид*	200 мг/сут	1 раз в день желательно перед сном и не менее 1 часа после еды
Леналидомид	25 мг/сут	1 раз в день по схеме

Лечение AA типа амилоидоза

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Инфликсимаб	3-10 мг/сут	1 раз в сутки в/в по схеме
Этанерцепт	50 мг	1 раз в неделю п/к
Анакинра*	100 мг	1 раз в день п/к
Цанакинумаб	150-300 мг	1 раз в 4 недели п/к по схеме
Рилонацепт*	320 мг/сут	По 160 мг п/к на разные участки

Семейный вторичный амилоидоз

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Колхицин*	0,5- 0,6 мг	2 раза в сутки
Дифлунизал*	250-500 мг	Внутрь 2 раза в день

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Нефропротективная терапия – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		
Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Лизиноприл	5 – 10 мг	1- 2 раза
Рамиприл	5 – 10 мг	1- 2 раза
Фозиноприл	5 – 10 мг	1- 2 раза
Периндоприл	2,5 – 5 мг	1- 2 раза
Нефропротективная терапия – блокаторы ренин-ангиотензина II		

Лозартан 50-100 мг 1-2 раза		
Валсартан 80-160 мг 1-2	раза	
Кандесартан 8 – 16 мг 1-2	раза	
Диуретики		
Петлевые: фуросемид	1-3мг/кг/сут	1 раз
торасемид	5-10 мг	1 раз
Тиазидоподобные:		
гипотиазид	25-100 мг	1 раз
индапамид	1,25-5 мг	1 раз
Антагонисты альдостерона		1 раз
спиронолактон	12,5-25мг/сут	

Антикоагулянты		
Гепарин натрия	2500-5000 МЕ	1-2 раза в день
Надропарин	1000-5000 МЕ	1-2 раза в день
кальция Эноксапарин натрия	1000-5000 МЕ	1-2 раза в день
Статины		
Розувастатин	10-20 мг	1 раз в день
Симвастатин	10-20 мг	1 раз в день
Аторвастатин	10-20 мг	1 раз в день
Заменители плазмы и других компонентов крови		
Альбумин	10 % 200 мл, 20% 100 мл	по потребности

Хирургическое вмешательство: Трансплантация донорской почки.

Трансплантация стволовых клеток Показания для ТСК:

младше 70 лет;

с минимальной сердечной недостаточностью (класс <III по NYHA) и сохранившейся фракцией выброса;

креатинин в сыворотке крови ≤ 177 мкмоль / л (≤ 2 мг/дл); вовлечение в процесс менее 3-х органов.

NB! Миелоаблативная химиотерапия с использованием мелфалана* с последующей трансплантацией стволовых клеток для восстановления показано для пациентов, с низким риском осложнений, связанных с лечением [27] (УД-А). Преимущества трансплантации для амилоидоза не были достоверно доказаны [28-29] (УД-В). ТСК является единственной терапией, проводимой в данном случае.

Осложнения ТСК:

внезапная сердечная смерть;
кровотечение из желудочно - кишечного тракта;
почечная недостаточность.

Другие виды лечения:

заместительная почечная терапия (гемодиализ, гемодиализация, перитонеальный диализ).

Показания для консультации специалистов: консультация профильных специалистов при наличии сопутствующей патологии.

Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

неконтролируемое осложнение нефротического синдрома и ОПП;
внепочечные проявления амилоидоза, требующие госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Индикаторы эффективности лечения

стабилизация/восстановление функции жизненно важных органов;
предотвращение функциональных нарушений, с увеличением продолжительности жизни больных;
регресс нефротического синдрома;
уменьшение протеинурии;
уменьшение отложений амилоида в тканях.

Дальнейшее ведение:

амбулаторное наблюдение специалиста по месту жительства;
УЗИ почек 1 раз в 3 месяца;
анализы крови, мочи 1 раз 3 месяца.

Прогноз при амилоидозе

Амилоидоз характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Прогноз заболевания зависит от типа амилоида, степени вовлечения различных органов, главным образом сердца и почек, наличия и характера предрасполагающего заболевания. Наиболее серьезен прогноз при AL-амилоидозе. По данным клиники Мейо, средняя продолжительность жизни больных этим типом амилоидоза составляет лишь 13,2 мес., 5-летняя выживаемость – 7%, 10-летняя – всего 1%. При этом самая низкая продолжительность жизни отмечена у пациентов с застойной недостаточностью кровообращения (6 мес.) и ортостатической артериальной гипотонией (8 мес.). Наиболее частыми причинами смерти больных с AL-типом амилоидоза бывают сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца (48%), уремия (15%), сепсис и инфекции (8%). Несмотря на то что смерть от уремии отмечают значительно реже, чем от кардиальных причин, ХПН разной степени выраженности регистрируют более чем у 60% умерших. Прогноз при AA-амилоидозе более благоприятен и зависит, главным образом, от

характера предрасполагающего заболевания и возможности его контроля. Средняя продолжительность жизни больных с этим типом амилоидоза от момента верификации диагноза составляет 30– 60 мес. (большая при вторичном амилоидозе, меньшая при амилоидозе в рамках периодической болезни). Эффективное лечение предрасполагающих заболеваний, в том числе полное излечение туберкулеза или хронических заболеваний, не исключает возможности развития амилоидоза в дальнейшем, однако замедляет его прогрессирование, улучшая прогноз. Эффективная терапия ревматоидного артрита позволяет продлить течение амилоидной нефропатии, замедляя наступление ХПН. Основной причиной смерти больных АА-типом амилоидоза служит почечная недостаточность. Достижения последних лет в изучении проблемы амилоидоза, позволившие сформулировать четкие критерии классификации клинических форм амилоидоза и подходы к лечению, дали возможность существенно улучшить прогноз больных разными типами амилоидоза.

Поражение почек при сахарном диабете

Актуальность

Диабетическая болезнь почек (ДБП) – специфическое прогрессирующее поражение почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН) и необходимости применения методов заместительной почечной терапии (ЗПТ): гемодиализа (ГД), перитонеального диализа, трансплантации почки.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – надпочечное понятие, обобщающее повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², персистирующие в течение более трех месяцев, вне зависимости от первичного диагноза. Термин ХБП особенно актуален для больных сахарным диабетом (СД), учитывая важность и необходимость унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике почечной патологии, особенно в случаях минимальной выраженности и трудно устанавливаемой природы заболевания. Варианты почечной патологии при СД (собственно диабетический гломерулосклероз, инфекция мочевых путей, хронический гломерулонефрит, лекарственный нефрит, атеросклеротический стеноз почечных артерий, тубулоинтерстициальный фиброз и др.), имея различные механизмы развития, динамику прогрессирования, методы лечения, представляют особую проблему для больных диабетом, поскольку их частое сочетание носит взаимно отягощающий характер

Этиология и патогенез

Диабетическая нефропатия (или диабетическая болезнь почек) (ДН) — результат воздействия метаболических и гемодинамических факторов на почечную микроциркуляцию, модулируемый генетическими факторами.

Гипергликемия — основной инициирующий метаболический фактор развития диабетической нефропатии, реализующийся через следующие механизмы:

- неферментативное гликозилирование белков почечных мембран, нарушающее их структуру и функцию;
- прямое глюкозотоксическое воздействие, связанное с активацией фермента протеинкиназы С, которая регулирует сосудистую проницаемость, контрактильность, процессы пролиферации клеток, активность тканевых факторов роста;

- активация образования свободных радикалов, обладающих цитотоксическим действием; - нарушенный синтез важнейшего структурного гликозаминогликана мембраны клубочка почки — гепарансульфата. Снижение содержания гепарансульфата приводит к потере базальной мембраной важнейшей функции — зарядоселективности, что сопровождается появлением микроальбуминурии, а в дальнейшем, при прогрессировании процесса, и протеинурии.

Гиперлипидемия — другой мощный нефротоксический фактор. Согласно современным представлениям, процесс развития нефросклероза в условиях гиперлипидемии аналогичен механизму формирования атеросклероза сосудов (структурное сходство мезангиальных КР89⁺ клеток и гладкомышечных клеток артерий, богатый рецепторный аппарат ЛПНП, окисленных ЛПНП в том и другом случае).

Протеинурия – важнейший негемодинамический фактор прогрессирования ДН. При нарушении структуры почечного фильтра крупномолекулярные белки приходят в соприкосновение с мезангием и клетками почечных канальцев, что приводит к токсическому повреждению мезангиальных клеток, ускоренному склерозированию клубочков, развитию воспалительного процесса в интерстициальной ткани. Нарушение тубулярной реабсорбции – основной компонент прогрессирования альбуминурии.

Артериальная гипертензия (АГ) у больных СД1 развивается вторично вследствие диабетического поражения почек. У больных СД2 эссенциальная АГ в 80% случаев предшествует развитию диабета. Однако и в том, и в другом случае она становится наиболее мощным фактором прогрессирования почечной патологии, превосходя по силе своей значимости метаболические факторы. Патофизиологические особенности течения СД — нарушение циркадного ритма АД с ослаблением его физиологического снижения в ночные часы и ортостатическая гипотония.

Внутриклубочковая гипертензия — ведущий гемодинамический фактор развития и прогрессирования диабетической нефропатии, проявлением которой на её ранних стадиях служит гиперфльтрация. Открытие этого феномена стало «прорывным» моментом в понимании патогенеза ДН. Механизм активируется хронической гипергликемией, вызывая вначале функциональные, а затем структурные изменения в почках, приводящие к появлению альбуминурии. Длительное воздействие мощного гидравлического пресса инициирует механическое раздражение прилежащих структур клубочка, способствующее гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума (начальный склеротический процесс). Другим важным открытием было определение сверхвысокой активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при СД. Локальная почечная концентрация ангиотензина II (АII) в 1000 раз превышает его содержание в плазме. Механизмы патогенного действия АII при СД обусловлены не только мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромботической активностью. В почках АII вызывает внутриклубочковую гипертензию, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани посредством выброса цитокинов и факторов роста.

Анемия – важный фактор прогрессирования ДН, ведет к почечной гипоксии, усиливающей интерстициальный фиброз, тесно коррелирующий со снижением почечной функции. С другой стороны, выраженная ДН приводит к развитию анемии.

Курение в качестве независимого фактора риска развития и прогрессирования ДН при остром воздействии ведет к активации симпатической нервной системы, влияя на АД и почечную гемодинамику. Хроническое воздействие никотина приводит к дисфункции эндотелия, а также к гиперплазии клеток интимы сосудов.

Риск развития ДН определенно детерминирован генетическими факторами. Только у 30–45% больных СД1 и СД2 развивается это осложнение. Генетические факторы могут действовать непосредственно и/или совместно с генами, влияющими на кардиоваскулярные заболевания, определяя степень восприимчивости органа-мишени к воздействию метаболических и гемодинамических факторов. Поиск ведется в направлении определения генетических дефектов, обуславливающих структурные особенности почек в целом, а также изучения генов, кодирующих активность различных ферментов, рецепторов, структурных белков, участвующих в развитии ДН. Генетические исследования (геномный скрининг и поиск генов-кандидатов) диабета и его осложнений сложны даже в гомогенных популяциях.

Результаты исследований ACCOMPLISH, ADVANCE, ROADMAP и некоторых других позволили признать ХБП независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) по риску осложнений. В классификации кардиоренальных взаимоотношений выделен 4 тип (хронический нефрокардиальный синдром), отражающий иницирующую роль хронической почечной патологии в снижении коронарной функции, развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и повышении риска серьезных кардиоваскулярных событий посредством общих гемодинамических, нейрогормональных и иммунно-биохимических обратных связей. Эти взаимоотношения очень ярко проявляются при ДН.

Популяционные данные свидетельствуют о высочайшем риске сердечно-сосудистой смертности у больных на ГД независимо от возраста, приравненном к риску сердечнососудистой смертности у больных в возрасте 80 лет и более. До 50% этих пациентов имеют асимптоматическую значимую ишемию миокарда. Факт снижения почечной функции вследствие развития ДН ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии, поскольку обеспечивает действие дополнительных нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурии, системного воспаления, анемии, гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина D и др.

1.3. Эпидемиология

СД и ХБП – две серьезные медицинские и социально-экономические проблемы последних лет, с которыми столкнулось мировое сообщество в рамках пандемий хронических болезней. Частота развития ДН тесно зависит от длительности заболевания, с максимальным пиком в сроки от 15 до 20 лет течения СД. Согласно данным Государственного регистра СД распространенность ДН в среднем около 30% при СД1 типа (СД1) и СД2 типа (СД2). В России, по данным регистра Российского диализного общества на 2011 г., больные СД обеспечены диализными местами лишь на 12,2% хотя реальная потребность такая же, как в развитых странах (30-40%). Менее учтенной и исследованной остается когорта больных СД с начальной и умеренной почечной недостаточностью, что затрудняет прогнозирование динамики распространенности ТПН и потребности в ЗПТ. Пятилетняя выживаемость больных СД, начавших лечение ГД наиболее низкая по сравнению с другими нозологическими группами, что свидетельствует о центральной роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических сдвигов, характерных для почечной недостаточности. Более высокие показатели выживаемости пациентам с СД обеспечивает трансплантация почки (особенно живой родственной), что позволяет рассматривать этот метод ЗПТ как оптимальный для данной категории больных.

Наличие ДН – важный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. Популяционное исследование в штате Альберта (Канада), включавшее 1,3 млн, госпитализированных пациентов и в дальнейшем наблюдаемых в течение 48 месяцев, продемонстрировало значимость ХБП в сочетании с СД для развития инфаркта миокарда

(ИМ), сопоставимую с предшествующим ИМ. Риск общей смертности, включая в первые 30 дней после ИМ, оказался наиболее высоким в группе пациентов, имевших СД и ХБП. По данным USRDS имеются значимые различия в частоте сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП и без ХБП независимо от возраста.

1.4. Кодирование по МКБ-10

E10.2 - Инсулинзависимый сахарный диабет с поражением почек

E11.2 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражением почек

E10.7 - Инсулинзависимый сахарный диабет с множественными осложнениями

E11.7 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с множественными осложнениями

E13.2 - Другие уточненные формы сахарного диабета с поражением почек

E13.7 - Другие уточненные формы сахарного диабета с множественными осложнениями

E14.2 - Сахарный диабет неуточненный с поражением глаз

E14.7 - Сахарный диабет неуточненный с множественными осложнениями

1.5. Классификация

Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэкскреторных функций.

Уровень экскреции альбумина с мочой, отражающий системную эндотелиальную дисфункцию, состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционную ёмкость проксимальных канальцев, является другим важным показателем почечной функции. Для количественного определения экскреции альбумина с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбодиметрические методы. Альтернативным методом количественной оценки альбуминурии, не подверженным влиянию гидратации, служит измерение отношения альбумин/креатинин (А/Кр) в нефиксированном по времени произвольном образце мочи. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, наилучшим образом коррелирующая с 24-часовой экскрецией белка. Выделяют три категории альбуминурии.

Стадии диабетической нефропатии:

Стадия	Длительность и описание	СКФ (работа почек)	Объем альбуминурии	Кровяное давление
I	Работа почек усилена, гиперфльтрация. Констатируется при диагностике СД	Повышена	Может быть в минимальном размере	Обычно в пределах нормы
II	Начинает утолщаться мембрана клубочка. Развивается в первые 5 лет	Нормальная	Может быть слегка повышен, если есть дополнительные стимулирующие факторы	Может быть повышено
III	Микроальбуминурия. Развивается на 6-15м году заболевания	Начинает снижаться	30-300 мг/24ч	Обычно наблюдается артериальная

				гипертензия
IV	Макроальбуминурия. Развивается на 15-25м году заболевания	Резко снижается	>300 мг/24 ч (может превышать даже 3,5 г/24ч)	Выраженная артериальная гипертензия
V	Конечная почечная недостаточность. Необходима заместительная почечная терапия. Развивается на 25-30 году заболевания	СКФ 0-15 мл/мин	Повышен, постепенно снижается	Выраженная артериальная гипертензия

Традиционные градации альбуминурии: нормо- (<20 мкг/мин в утренней порции мочи), микро- (20-199 мкг/мин), макроальбуминурия (>200 мкг/мин) в настоящее время используется реже.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

Специфические симптомы ДН на стадии ХБП С1-3а А1-2 отсутствуют у больных СД2 и у большинства больных СД1 (редко отмечают эпизоды повышения АД). На стадии ХБП С4- 5 отмечают слабость, сонливость, быструю утомляемость, выраженные стойкие отеки, стабильно повышенное АД, тошноту, иногда рвоту без облегчения состояния.

2.2. Физикальное обследование

На стадии ХБП С3-5 А3 отмечают отеки стоп, голеней, иногда бедер, лица, нарастание и постоянно повышенное АД у 80-90% больных.

2.3. Лабораторная диагностика

Всем пациентам с сахарным диабетом 2 типа и пациентам с сахарным диабетом 1 типа при длительности заболевания более 5 лет как минимум один раз в год рекомендовано проводить исследование на наличие белка в моче (общий анализ мочи, анализ утренней порции мочи на соотношение альбумин/креатинин)

В ходе первого обследования пациентов СД определяется уровень креатинина сыворотки и рассчитывается СКФ по формуле СКД-EPI. Если СКФ 30 мг/г (>3 мг/ммоль), повторить исследование через 3 месяца или ранее. Если значения СКФ 30 мг/г (>3 мг/ммоль) сохраняются, по крайней мере, 3 месяца диагностируется ХБП и проводится лечение. Если оба исследования соответствуют нормальным значениям, то их следует повторять ежегодно.

Группы риска развития ДН, нуждающиеся в проведении ежегодного скрининга альбуминурии и СКФ.

Категории больных	Начало скринирования
Больные СД 1, заболевшие в раннем детском возрасте и постпубертатном возрасте	Через 5 лет после дебюта диабета, далее – ежегодно (IB)
Больные СД 1, заболевшие в пубертатном возрасте	Сразу при постановке диагноза, далее – ежегодно
Больные СД 2	Сразу при постановке диагноза, далее –

	ежегодно (IV)
Беременные на фоне СД или больные гестационным СД	1 раз в триместр

Всем пациентам с сахарным диабетом рекомендовано определение уровня креатинина сыворотки и расчет СКФ по формуле СКD-EPI, а также определение в случайной порции мочи отношения альбумин/креатинин.

2.4 Иная диагностика

В случае затруднений этиологической диагностики почечной патологии и/или ее стремительного прогрессирования рекомендовано проведение консультации нефролога.

В то время, как классические гистологические изменения диабетического гломерулосклероза наиболее часто определяются у больных СД1 с ДН, у больных СД2 с почечной дисфункцией морфологические изменения более гетерогенны. В серии биопсий почек у больных СД2 даже при протеинурии почти в 30% случаев определяются атипичные структурные изменения. Стереотипное представление о ДН может маскировать у них различные заболевания почек при СД: одно- или двусторонний атеросклеротический стеноз почечных артерий, тубулоинтерстициальный фиброз, инфекцию мочевых путей, интерстициальный нефрит, лекарственный нефрит и др. В связи с чем в спорных ситуациях показан консультация нефролога.

При необходимости наряду с обязательными методами исследования для диагностики почечной патологии при СД (альбуминурия, осадок мочи, креатинин, калий сыворотки, расчет СКФ) проводятся дополнительные (дуплексное ультразвуковое исследование почек и почечных сосудов; ангиография почечных сосудов для диагностики стенозирующего процесса, эмболии сосудов и др.).

Рекомендовано осуществлять скрининг кардиоваскулярной патологии у всех больных СД и ДН.

Категории СКФ и альбуминурии позволяют стратифицировать больных СД и ХБП по риску сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности. В качестве обязательных методов обследования можно отметить ЭКГ, ЭхоКГ, дополнительных: Пробы с физической нагрузкой: тредмил тест, велоэргометрия), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (сцинтиграфия) миокарда с нагрузкой, стресс-эхокардиография (с нагрузкой, с добутином), МСКТ, Коронарография.

Лечение

Поддержание уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\leq 7,0$

Агрессивный контроль артериального давления, начиная с приема ингибиторов ангиотензина

Контроль уровня глюкозы в крови

Лечение первой линии предполагает строгий контроль уровня глюкозы для поддержания $HbA_{1c} \leq 7,0$; поддержание нормального уровня гликемии снижает микроальбуминурию, но может не задерживать прогрессирование ДН после ее дебюта.

Контроль гликемии становится проблематичным на выраженных стадиях ХБП в силу ряда причин. Это, прежде всего, риск гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина и антигликемических агентов и их метаболитов. Риск гипогликемий может превысить преимущества гликемического контроля (вплоть до развития жизнеугрожающих аритмий). Кроме того, достоверность гликированного гемоглобина (HbA1c) как показателя компенсации углеводного обмена на этих стадиях ХБП, часто сопровождающихся анемией, ограничена из-за уменьшения периода полужизни эритроцитов, изменения их свойств под действием метаболических и механических факторов, влияния терапии. Ситуация усложняется тем, что выраженная гипергликемия, изменяя функциональные свойства мембраны эритроцитов и гемоглобина, и, соответственно, приводя к гипоксии, ускоренной деструкции красных кровяных клеток, их повышенной адгезии к эндотелию, сама по себе может способствовать уменьшению периода полужизни эритроцитов. Тем не менее, необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП, очевидна при большой осторожности при его интенсификации с учетом повышенного риска кардиоваскулярной смертности в соответствии с выраженностью почечной дисфункции. Особенно сложно контролировать гликемию пациентам с СД, получающим диализную терапию. Это пациенты с развернутой клиникой микро-и макрососудистых осложнений, нарушенной функцией автономной нервной системы, проявляющейся в том числе неспособностью распознавать гипогликемию, высочайшим риском общей и кардиоваскулярной смертности. В такой сложной клинической ситуации целесообразным представляется максимально индивидуальный подход для определения целевых показателей гликемического контроля и выбора сахароснижающих препаратов при СД2 с учетом имеющихся ограничений.

Инсулинотерапия как наиболее эффективная обеспечивает наибольшее снижение HbA1c. На 4-5 стадиях ХБП потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, снижения уровня катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопротеинемией, что требует соответствующей редукции дозы. Важно отметить частоту автономной нейропатии у пациентов с ХБП, проявляющуюся, в том числе, нераспознаванием «гипо». Следует отметить предпочтительность аналогов инсулина для этой группы пациентов с учетом их преимуществ по минимизации риска гипогликемий и необходимость мониторингирования гликемии. Меньше внимания уделяется вопросам возможности развития инсулинорезистентности с соответствующим повышением потребности в инсулине на выраженных стадиях ХБП под влиянием уремических токсинов, гипепаратиреоза, дефицита витамина D, ожирения, содержания глюкозы в диализных растворах.

Препараты **сульфонилмочевины** (Толбутамид, Хлорпропамид, Глибенкламид, Глипизид, Гликвидон, Гликлазид, Глимепирид) имеют такую же длительную историю применения, как и метформин – более 50 лет. Эта группа с выраженным гипогликемическим эффектом, усиливающимся на фоне снижения СКФ из-за аккумуляции активных метаболитов. Другие факторы могут вносить свой вклад в повышение риска гипогликемий – высокие дозы, пропуск приема углеводов, недостаток питания, сниженный аппетит, чрезмерный прием алкоголя, печеночная дисфункция, сердечная недостаточность, пожилой возраст, взаимодействие с другими препаратами (аспирин, сульфониламиды, гемифиброзил, варфарин и др.), которые способны вытеснять сульфонилмочевинные препараты в плазме из их связи с белками. При развитии почечной патологии (включая ХБП 4 ст) возможно

применение гликлазида, глимепирида, гликвидона в редуцированной дозе при условии адекватного контроля гликемии.

Представитель группы **глинидов**, обладающих стимулирующим влиянием на секрецию инсулина (менее выраженную, чем сульфонилмочевинные препараты и, соответственно, меньшим риском гипогликемий), – репаглинид, метаболизируется, в основном, в печени. Применение этого препарата не противопоказано у лиц с ХБП, включая диализных.

Глитазоны обладают не только сахароснижающим эффектом, благодаря повышению чувствительности к инсулину, но и прямым подоцитопротективным влиянием, независимым от гликемии, подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях при недиабетических почечных повреждениях, что делает их весьма привлекательными для больных с СД и ХБП. Но установленные ассоциации при применении этих препаратов с задержкой жидкости, прибавкой массы тела, ухудшением сердечной недостаточности (часто сочетающейся с почечной патологией в рамках нефрокардиального синдрома), остеопорозом, особенно у менопаузальных женщин, раком мочевого пузыря, сужают показания по их применению. Несмотря на низкий риск гипогликемий и особенности фармакокинетики, не требующей альтерации дозы, глитазоны требуют очень большой осторожности при применении у лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Ингибиторы альфа-глюкозидазы ([Акарбоза](#), [Миглитол](#), [Воглибоз](#)) имеют ограниченный гипогликемический эффект при побочных явлениях (газообразование, диарея), ограничивающих их применение. Эти препараты не рекомендуются при снижении почечной функции. Поиск средств контроля углеводного обмена, соответствующих современным требованиям эффективности и безопасности у лиц с ХБП, определяет повышенный интерес к возможностям инновационных препаратов инкретинового ряда. Они дополняют терапевтический арсенал клинициста благодаря улучшению функции бета-клеток, усилению глюкозозависимой секреции инсулина с низким риском гипогликемии, подавлению повышенной секреции глюкагона, благоприятным сердечно-сосудистым эффектам, способности контролировать массу тела. Это перспективные и многообещающие средства метаболического контроля в комплексной терапии сложнейшей группы пациентов с СД2 и ХБП. Особого внимания при применении **агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида -1** (αГПП-1) у пациентов с ХБП заслуживают гастроинтестинальные проблемы (гастропарез, энтеропатия и др., чаще развивающиеся при применении эксенатида), снижающие качество жизни, осложняющие контроль гликемии, влияющие на нутритивный статус. Применение αГПП-1 может усугубить эти проблемы ввиду потенциальной способности снижать моторику желудка и всасывания не только глюкозы, но и препаратов, требующих точного контроля концентрации (иммуносупрессантов у лиц с трансплантированной почкой). Комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков – необходимая нефропротективная терапия при ХБП у больных СД2 – требует особой бдительности при назначении эксенатида ввиду возможного усугубления почечной дисфункции при развитии побочных эффектов. У пациентов со СКФ 30-50 мл/мин/1,73м² требуется осторожное назначение препарата под контролем функции почек. Лицам со СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² эксенатид противопоказан. Другой препарат группы αГПП-1 – лираглутид, обладающий 97% гомологичностью с человеческим ГПП-1 демонстрирует близкие с эксенатидом эффекты при меньшей выраженности побочных эффектов и большим периодом полувыведения, позволяющим вводить препарат 1 раз в день. Применение лираглутида у лиц с ХБП и ТПН (на перитонеальном диализе) не

продemonстрировало значимого повышения его экспозиции и риска развития побочных эффектов. Требуют особого внимания пациенты с гипоальбуминемией, поскольку 98% препарата связывается с белками крови. Опыт применения лираглутида у пациентов с умеренной почечной недостаточностью пока ограничен. В настоящее время применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в т.м. числе с ТПН, противопоказано.

Ингибиторы дипептидилпептидазы -4 (ИДПП-4) заняли достойное место в международных и отечественных рекомендациях по лечению больных СД2. Определена эффективность и безопасность этих средств для лиц с нормальной функцией почек. В сравнении с другими гипогликемизирующими средствами ИДПП-4 демонстрируют при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтерстициальных эффектов, что делает их весьма привлекательными для контроля гликемии в условиях развивающейся почечной патологии. Применение этих препаратов при нарушении функции почек зависит от стадии ХБП. Следует особо отметить, что субстратами ДПП-4, помимо инкретиннов, является ряд пептидов с известными кардиоваскулярными эффектами - BNP, NPY, PYY, SDF-1альфа, что открывает новые перспективы, помимо влияния на гликемический контроль, связанные с кардио-и нефропротективными свойствами. В ряду новых препаратов, активно разрабатываемых фармацевтическими компаниями, - селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы (**глифлозины**). Применение этих препаратов позиционируется с усилением натрийуреза с последующим умеренным снижением артериального давления посредством влияния на ренин-ангиотензиноподостероновую систему (вероятно, повышая эффективность блокады этой системы) и снижением массы тела при усилении глюкозурии. Наряду с выраженным сахароснижающим действием, по результатам исследований они демонстрируют ряд побочных эффектов, осложняющих их применение, прежде всего частота мочевого и генитальной инфекции, крайне нежелательных у лиц с диабетом и поражением почек. В то же время, исследование EMPA-REG OUTCOME, включавшее пациентов с высоким риском ССЗ, показало преимущество терапии эмпаглифлозином в сравнении с плацебо по достижению конечной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт). Важно, что эти эффекты не зависели от функции почек – 25% участников имели СКФ менее 60 мл/мин, а 28% и 11% соответственно МАУ и протеинурию. Наряду с позитивным влиянием на ССС, пациенты группы эмпаглифлозина, продемонстрировали снижение альбуминурии.

Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях ХБП.

Препарат	Стадия ХБП
Метформин	C1–3a
Глибенкламид (в т. ч. микронизированный)	C1–2
Гликлазид и гликлазид МВ	C1–4
Глимепирид	C1–4

Гликвидон	C1–4
Глипизид и глипизидретард	C1–4
Репаглинид	C1–4
Натеглинид	C1–3
Пиоглитазон	C1–4
Росиглитазон	C1–4
Ситаглиптин	C1–5
Саксаглиптин	C1–5
Линаглиптин	C1–5
Алоглиптин	C1–3
Эксенатид	C1–3
Лираглутид	C1–3
Ликсисенатид	C1–3a
Акарбоза	
Инсулины	

Контроль артериального давления

Контроль глюкозы также должен сочетаться со строгим контролем артериального давления <130/80 мм рт. ст., также некоторые эксперты сейчас рекомендуют артериальное давление < 140/90 мм рт. ст. Некоторые предполагают, что АГ должно быть от 110 до 120/65 до 80 мм рт. ст., особенно у больных с белковой экскрецией > 1 г/день; однако, другие утверждают, что значения артериального давления < 120/85 мм рт. ст. связаны с увеличением сердечно-сосудистой смертности и сердечной недостаточности. Артериальная гипертензия (АГ) играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН, также, как и в развитии макроваскулярной патологии, что требует оптимизации контроля АД. По мере прогрессирования ДН роль метаболических факторов снижается, и возрастает роль гемодинамических (АГ, внутриклубочковая гипертензия). В международных рекомендациях ESH/ESC 2013 г. по АГ сформулированы целевые уровни АД у больных с ХБП.

Целевые уровни АД и терапевтические стратегии у больных ХБП

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Следует рассматривать снижение систолического АД	II	B
Целевое диастолическое АД	I	A
При наличии явной протеинурии можно рассмотреть снижение систолического АД	II	B
Блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии микроальбуминурии или явной протеинурии	I	A
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами	I	A
Комбинация двух блокаторов РААС, хотя потенциально более эффективна в снижении протеинурии, не рекомендуется	III	A
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ	III	C

Анализ результатов исследований, в которых больные ХБП были рандомизированы для достижения более низкого (<125-130 мм рт. ст.) и более высокого (<140 мм рт. ст.) целевого уровня систолического АД, не выявил различий между группами по риску развития почечной недостаточности или смерти.

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи, больным сахарным диабетом целевое значение АД при СД, включая больных с ХБП, на фоне антигипертензивной терапии 120-140/70-85 мм.рт.ст.

При СД 1 генез АГ на 80-90% связан с развитием ДН. Она наблюдается у 35-40% больных СД 1. АГ при СД 1 носит Na-зависимый и объемзависимый характер. В отличие от больных СД 1, у больных СД 2 АД уже повышено до развития ДН. У 80% больных СД 2 в момент диагностики заболевания амбулаторный контроль выявляет повышенное АД или нарушенный циркадный профиль АД (<15% снижения в ночные часы). Развившаяся ДН усиливает АГ следующими механизмами:

задержка натрия;

чрезмерная активация РААС, по крайней мере, локальной в почках;

симпатическая гиперактивация;

замедление эндотелийзависимой вазодилатации.

Эти механизмы определяют выбор антигипертензивных средств –ИАПФ, БРА, петлевые диуретики, блокаторы симпатической системы.

Ингибирование ангиотензина – это терапия первой линии. Таким образом, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II являются антигипертензивными препаратами выбора; они уменьшают артериальное давление и протеинурию и замедляют прогрессирование ДН. Ингибиторы АПФ обычно стоят дешевле, а блокаторы АР II можно использовать вместо ингибиторов АПФ в тех случаях, когда последние вызывают стойкий кашель. Лечение должно начинаться, когда выявляется микроальбуминурия, в независимости от того, есть ли артериальная гипертензия; некоторые эксперты рекомендуют использование лекарств до клинических проявлений заболевания почек.

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является наиважнейшей в терапии почечной патологии у больных СД, обеспечивая основной рено – и кардиопротективный эффект. ИАПФ стали первыми препаратами, внедренными в клиническую практику для блокирования активности РААС с целью профилактики развития и прогрессирования ДН и недиабетических хронических заболеваний почек. Комплексное воздействие ИАПФ и БРА включает антигипертензивное, антипротеинурическое действие, отсроченные негемодинамические эффекты, опосредованные снижением почечной экспрессии трансформирующего фактора-бета, и других цитокинов, а также антиатерогенные эффекты путем редукции концентрации циркулирующих молекул адгезии.

Наряду с явными преимуществами терапии ИАПФ, опыт их длительного применения показал ряд недостатков, которые ограничивают их использование. ИАПФ нередко вызывают сухой кашель, ангионевротический отек, обусловленные уменьшением распада брадикинина и подобных ему сосудорасширяющих метаболитов. Длительное (более 25 лет) применение ИАПФ показало, что в реальной клинической практике нефропротективный эффект от применения ИАПФ развивается только у 50% больных с ДН. У части пациентов с ДН, несмотря на использование ИАПФ, продолжает прогрессивно снижаться почечная функция даже при удовлетворительном уровне контроля АД. Причинами недостаточной эффективности ИАПФ (феномен ускользания) могут быть активность альтернативных путей образования ангиотензина II, (контролируемые химазой, катепсином G, тонином и др.), злоупотребление солью, а также генетические факторы. Причины, механизмы, время развития феномена, а также его клиническое значение остаются пока предположительными и мало освещенными в литературе. Более полную и селективную блокаду системы могут обеспечить БРА, которые действуют как антагонисты ангиотензина II (АП) в отношении АТ 1-рецепторов, опосредующих основные сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РААС при сохранении функции АТ 2-рецепторов, обеспечивающих

дополнительное органопротективное действие. Заслуживает особого внимания тот факт, что ренопротективный эффект длительной терапии БРА в отличие от ИАПФ у больных СД не зависит от полиморфизма гена АПФ (DD или II). БРА реже вызывают гиперкалиемию за счет уменьшения канальцевой реабсорбции калия. В лечении больных СД с нормальным уровнем АД и альбуминурией уровней А2 и А3 также должны применяться ИАПФ или БРА. В этой ситуации снижение степени альбуминурии может считаться целью лечения диабетического поражения почек. Регулярный контроль экскреции альбумина позволит оценить эффективность терапии и прогрессирование патологии (ПС).

Применение ИАПФ и БРА требует регулярного мониторингования уровня калия и креатинина.

ИАПФ и БРА подавляют альдостерон (конечный продукт системы, подтвердивший свою роль как важного фактора прогрессирования кардиоваскулярных и почечных заболеваний), однако у части больных после начального периода эффективного подавления его уровень вновь может повыситься. Развивается феномен «ускользания ингибиции альдостерона» (по аналогии с АП). Этот феномен развивается приблизительно у 20% пациентов с сердечной недостаточностью и приблизительно у 40% с ДН. Его развитие связывают с неполной блокадой РААС, недостаточной комплаентностью, вариантностью употребления натрия и гомеостаза калия, фармакогенетикой, различиями в продукции АП в тканях и чувствительностью надпочечников к АП. Проблемой блокады альдостерона остается неселективность широко применяемого для этой цели препарата спиронолактона**, позволяющая связываться с прогестероновыми и андрогенными рецепторами (гинекомастия у мужчин и менструальные дисфункции у женщин). Эти побочные эффекты преодолеваются применением селективных антагонистов рецепторов альдостерона (эплеренон).

Диуретики петлевые (фуросемид, торасемид) требуются большинству пациентов в дополнение к ингибированию ангиотензина для достижения целевых уровней артериального давления. Необходимо уменьшить дозу, если развиваются симптомы ортостатической гипотензии или уровень сывороточного креатинина повышается более чем на 30%.

Негидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем и верапамил) обладают также антипротеинурическими и ренопротекторными свойствами и представляют собой обоснованную альтернативу для пациентов с гиперкалиемией или другими противопоказаниями к приему ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II

В отличие от этого, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин) не снижают протеинурию, несмотря на то, что они являются полезным дополнением для контроля кровяного давления и могут являться кардиозащитными в комбинации с ингибиторами АПФ. Ингибиторы АПФ и негидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов обладают большим антипротеинурическим и ренопротективным эффектом при совместном применении, а их антипротеинурический эффект усиливается ограничением потребления натрия. Следует с осторожностью применять негидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов совместно с бета-блокаторами из-за потенциального риска ухудшения брадикардии.

Статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин) следует использовать в качестве терапии первой линии для лечения дислипидемии у пациентов с ДН, так как они снижают риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и содержания белка в моче.

Лечебные мероприятия, направленные на нормализацию липидного обмена, способствуют улучшению функции почек. Терапия ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарового-кофермента А - статинами - для поддержания целевых показателей липидного обмена наиболее эквивалентна для профилактики сердечнососудистой патологии и прогрессирования ДН. Наряду с эффективной коррекцией липидного обмена эти препараты обладают умеренным антипротеинурическим действием, подавляют выработку профиброгенных факторов. Согласно рекомендациям NKF-KDOQI применение статинов или комбинированной терапии статинами/эзитимибом снижает риск серьезных атеросклеротических событий у пациентов с СД и ХБП, включая лиц с трансплантированной почкой. Не рекомендовано инициировать терапию статинами у больных СД, находящихся на лечении гемодиализом при отсутствии специфических сердечно-сосудистых показаний для их применения, что является крайне редкой клинической ситуацией.

Антиагреганты

Дополнительно к основным нефропротективным средствам при ведении больных СД с почечной патологией применяют и антиагреганты, прежде всего, с целью кардиопротекции. Стандарты мультифакторной терапии включают аспирин для больных СД с почечной патологией для первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики. Рекомендации ESH/ESC 2013 подтвердили их особую значимость для пациентов с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² в профилактике сердечно-сосудистых событий.

Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоез, препараты железа). Анемия – модифицируемый фактор риска прогрессирования ДН и сердечно-сосудистых заболеваний. Коррекцию почечной анемии следует проводить эритропоез-стимулирующими средствами (ЭСС), в сочетании с препаратами железа на додиализном этапе с целью уменьшения сердечно-сосудистой смертности, замедления прогрессирования ДН повышения выживаемости, и качества жизни. Для пациентов с ХБП и анемией (независимо от возраста и стадии ХБП) при первичном обследовании включаются клинический анализ крови, включающий концентрацию гемоглобина, индексы эритроцитов, количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов, количество тромбоцитов, абсолютное число ретикулоцитов; оценка уровня ферритина сыворотки, насыщения трансферрина сыворотки (НТС), уровней витамина В12 и фолатов в сыворотке. Анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин. Тяжесть анемии оценивается по гемоглобину, а не по гематокриту, поскольку последний относительно нестабилен, его измерения не стандартизованы и зависят от оборудования. Определение уровня эритропоетина рутинно не используется для определения его недостаточности как причины анемии у пациентов с ХБП в большинстве клинических ситуаций. Эритропоетическую активность можно оценить по абсолютному числу ретикулоцитов. Коррекция дефицита железа пероральными или внутривенными препаратами может снизить выраженность анемии у пациентов с ХБП. Нескорректированный дефицит железа – важная причина пониженной чувствительности к терапии ЭСС. Важно выявлять дефицит железа, поскольку его коррекция может быстро компенсировать связанную с ним анемию, а исследование причин дефицита железа, которое

должно последовать за его выявлением, может привести к установке диагноза. В отсутствие менструальных кровопотерь, истощение запасов железа и его дефицит могут быть связаны с кровопотерями через желудочно-кишечный тракт, вследствие задержки крови в диализаторе и магистральных, при хирургических процедурах (таких как создание сосудистого доступа), частым забором крови, влиянием на абсорбцию железа противоязвенных и фосфат-связывающих препаратов, сниженной абсорбцией железа вследствие воспаления.

Ограничение белка в питании привело к получению разных результатов. Американская ассоциация диabetологов рекомендует лицам с сахарным диабетом и клинически выраженной нефропатией ограничивать употребление белка до 0,8-1,2 г/кг массы тела в день. Не рекомендуется значительно ограничение употребления белка.

Добавки витамина D, как правило, с холекальциферолом (витамин D₃).

Бикарбонат натрия назначен для поддержания концентрации сывороточного бикарбоната > 22 мг-экв/л, может замедлить прогрессирование заболевания у пациентов с хронической болезнью почек и метаболическим ацидозом.

Диализ

Выбор диализной терапии должен быть индивидуальным. При этом следует учитывать как социальные, так и медицинские аспекты предстоящей диализной терапии. При отсутствии противопоказаний необходимо ориентировать пациентов на перспективу пересадки почки, рассматривая ГД или перитонеальный диализ как временный этап при подготовке к трансплантации. Согласно рекомендациям KDIGO имеются преимущества при трансплантации почки от живого донора лицам со СКФ менее 20 мл/мин/1,73м² при убедительном свидетельстве необратимого прогрессирования ХБП в течение последних 6-12 месяцев. Этот метод обеспечивает полное излечение от почечной недостаточности на период функционирования трансплантата, лучшую реабилитацию и выживаемость.

Трансплантация почки

Трансплантация почки, изолированная или с одновременной или последующей трансплантацией поджелудочной железы, является методом выбора для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Пятилетняя выживаемость пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после трансплантации почки составляет почти 60%, по сравнению с 2% у пациентов, находящихся на диализной терапии, которым не была выполнена трансплантация (хотя возможно, что эти результаты получены на неоднородных группах пациентов). Двухлетняя выживаемость почечного аллотрансплантата составляет более 85%.

Лечение диабетической нефропатии

Стадия диабетической нефропатии	Принципы лечения
---------------------------------	------------------

ХБП 1-3 А2	<p>Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c</p> <p>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) как препараты выбора; противопоказаны при беременности</p> <p>Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД</p> <p>Коррекция дислипидемии</p> <p>Коррекция анемии</p> <p>Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты)</p> <p>Осторожность при проведении рентгеноконтрастных исследований</p>
ХБП 1-3 А3	<p>Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c</p> <p>Ограничение животного белка (0,8 г/кг массы тела в сутки)</p> <p>ИАПФ или БРА как препараты выбора; противопоказаны при беременности</p> <p>Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД</p> <p>Коррекция дислипидемии</p> <p>Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа)</p> <p>Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты)</p> <p>Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур</p> <p>Контроль статуса питания</p>
ХБП 4	<p>Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c</p> <p>Ограничение животного белка (0,8 г/кг массы тела в сутки)</p> <p>ИАПФ или БРА как препараты выбора; уменьшение дозы при СКФ <30мл/мин/1,73м²</p> <p>Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД</p> <p>Коррекция гиперкалиемии</p> <p>Коррекция дислипидемии</p> <p>Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена</p> <p>Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа)</p> <p>Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты)</p> <p>Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур</p> <p>Контроль статуса питания</p>
ХБП 5	<p>Гемодиализ</p> <p>Перитонеальный диализ</p> <p>Трансплантация почки</p>

--	--

4. Реабилитация

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы- высокоэффективный метод лечения для больных СД и ТПН, который, наряду с восстановлением почечной функции и эугликемией, приводит к стабилизации поздних диабетических осложнений, определяющих выживаемость пациентов. При проведении данной операции должны быть взвешены все аспекты отношения риска и пользы, подбора и подготовленности реципиентов, учтены возможности современных методов иммуносупрессии. Учитывая высокую смертность больных на диализе, ранняя додиализная трансплантация почки от живого донора в настоящее время считается наиболее предпочтительной. Современные методы инсулинотерапии с использованием постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора (инсулиновой помпы) нового поколения с устройством для непрерывного мониторингирования гликемии в режиме реального времени у пациентов с диабетом 1 типа с трансплантированной почкой способны обеспечить метаболический контроль, сопоставимый с пересадкой поджелудочной железы и почки, но с меньшим риском развития посттрансплантационных осложнений.

5. Профилактика

В качестве профилактики рекомендовано достижение и стойкое поддержание целевых уровней гликемии, артериального давления, уровня липидов. Мониторинг в зависимости от стадии ДН.

Поражения почек при диффузных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах.

Актуальность темы.

Болезни почек представляют собой многочисленную и разнообразную как в клиническом, так и в морфологическом проявлении группу болезней, классификация которых вызывала, да и вызывает до настоящего времени, горячие споры у специалистов различного профиля, которым приходится диагностировать и лечить эти болезни.

Первая классификация болезней почек была предложена Р.Брайтом в начале прошлого века. Из всех болезней Брайт выделил только те заболевания почек, при которых наблюдаются протеинурия, отеки и гипертрофия сердца. В начале нынешнего столетия клиницист Фольгард и патологоанатом Фар болезнь Брайта, как ее именовали прежде, разделили на три большие группы: нефриты, нефрозы и нефросклерозы. Однако, и эта классификация, несмотря на то, что просуществовала почти полстолетия, не может в полной мере удовлетворить запросы современной науки о болезнях почек, именуемой нефрологией.

Появление в середине 50-х годов чрескожной почечной биопсии позволило исследовать морфологически патологические процессы, происходящих в почках в динамике, что значительно улучшило знания о почечных заболеваниях. До этого изучались почки у умерших людей, у которых эти изменения резко выражены и, в основном, были характерными для конечной стадии заболевания. Электронная микроскопия позволила увидеть неопределяемые при световой микроскопии нарушения. Иммунофлуоресцентные исследования доказали, что многие гломерулярные заболевания развиваются в результате иммунологических реакций (т.е. из-за накопления антител либо иммунных комплексов). Таким образом, в настоящее время, благодаря современным методам клинического, иммунологического, биохимического и морфологического исследований, особенно при изучении биоптатов почек, получены принципиально новые данные о сущности, патогенезе и морфологии многих заболеваний почек.

Все больные с заболеваниями почек должны быть обследованы комплексно. В большинстве случаев необходимо проведение биопсии почек для установления патологической основы поражения. Это имеет большое значение, т.к. некоторые состояния требуют неотложной специфической терапии. И наоборот, существуют состояния, при которых терапевтические мероприятия практически не дают эффекта. У таких больных предупреждается проведение потенциально вредной терапии, т.к. препараты, применяемые при заболеваниях почек, обладают серьезными побочными эффектами.

Поражения почек при ДЗСТ в литературе описаны достаточно хорошо, что касается системных васкулитов (СВ), то продолжается поиск значимых дифференциально-диагностических критериев этих заболеваний. Известно, что при ревматоидном артрите вовлечение в иммуновоспалительный процесс почек встречается нередко. Может наблюдаться мезангиальный или мембранозный вариант гломерулонефрита, однако часто он связан не с самим РА, а с применением различных препаратов для лечения этого заболевания (лекарственно-индуцированное поражение). Часто такие формы гломерулонефрита возникают на фоне применения препаратов золота. Наиболее неблагоприятным для прогноза РА является амилоидоз почек, протекающий с высокой протеинурией (более 3 г/сутки), гипопротеинемией, гиперхолестеринемией, гиперазотемией и отечным синдромом. У больных дерматополимиозитом (ДМ) может наблюдаться развитие гломерулопатии или сосудистой патологии почек с фибриноидным некрозом стенок артериол и тромбозами, т.е. гистологическая картина так называемой тромботической микроангиопатии. При остром течении ДМ тяжелая персистирующая миоглобинурия может

привести к развитию почечной недостаточности вследствие острого пигмент-ассоциированного канальцевого некроза. У 40% больных ДМ отмечается транзиторная протеинурия с микрогематурией и цилиндрурией.

Цель занятия и его учебно-целевые задачи

Цель: на основании знания этиологии, патогенеза, классификации, клиники и принципов лечения ординатор должен научиться распознавать заболевание и уметь назначить лечение больному у которого выявлено поражение почек при ДЗСТ.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать поражение почек.

Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза.

Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями лёгких.

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

Уметь определить меры профилактики обострений.

1. Базисные знания

Для изучения данной темы необходимо восстановить следующие знания:

- а) из курса пропедевтики внутренних болезней – методы физикального исследования, перкуссия, пальпация почек.
- б) из курса «внутренние болезни» – методы обследования почек; виды лабораторных и инструментальных исследований;
- в) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования

Блок информации для изучения темы

Поражения почек могут встречаться при следующих заболеваниях соединительной ткани:
системной красной волчанке,
системной склеродермии
гранулематозе Вегенера,
узелковом периартериите
синдроме Гудспатчера,
Геморрагический васкулит
Болезнь Такаюсу
Синдром Черджа-Стросс
ревматоидном артритом,

Системная красная волчанка:

Системная красная волчанка (СКВ) сопровождается развитием у 40-60% больных хронического гломерулонефрита. В основе его патогенеза лежит иммунокомплексный механизм, характеризующийся отложением в различных структурах ткани почки иммунных депозитов, содержащих антитела к ДНК. Наличие антител к ДНК в сыворотке крови и гипокомплементемия могут являться предвестником клинических проявлений почечной патологии. Для прогнозирования течения волчаночного гломерулонефрита требуется выяснение его морфологического варианта [4, 5]. Существуют общие положения, которыми волчаночный гломерулонефрит отличается от других гломерулонефритов. Белковые депозиты в клубочках могут локализоваться во всех трех пространствах клубочка: в мезангиальном, субэндотелиальном и субэпителиальном. В составе депонирующихся иммунных комплексов чаще всего определяется так называемый «full house» - весь набор иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) и компонентов комплемента (C3 и C1q), представленный в диагностической панели. Иммунные комплексы могут откладываться не только в клубочках, но и в тубулярной базальной мембране и стенках сосудов. В гломерулярном аппарате наблюдаются все известные патологические изменения различной степени выраженности, но та или иная степень увеличения клеточности отмечается в подавляющем большинстве случаев. Из патогномоничных ультраструктурных признаков следует отметить наличие тубуло-ретикулярных структур в цитоплазме эндотелиальных клеток, лимфоцитов и моноцитов, а также организацию белковых депозитов, напоминающих рисунок отпечатков пальцев. Клинические проявления волчаночного гломерулонефрита очень разнообразны и зависят от его морфологического варианта, давности и эволюции заболевания. Как правило, это различные сочетания протеинурии, гематурии, артериальной гипертензии и гиперазотемии. Следует отметить, что СКВ и, соответственно, волчаночный гломерулонефрит чаще встречаются у женщин молодого возраста. В настоящее время принята следующая классификация гломерулонефрита при СКВ:

Классификация Lupus-нефрита (ISN/RPS, 2004 г.)

I класс. Минимальный мезангиальный Lupus-нефрит.

II класс. Мезангиальный пролиферативный Lupus-нефрит.

III класс. Фокальный Lupus-нефрит (50% клубочков).

VI класс. Склерозирующий Lupus-нефрит.

V класс. Мембранозный Lupus-нефрит.

I класс.

Минимальный мезангиальный Lupus-нефрит подразумевает, что на светооптическом уровне патологические изменения не определяются. При иммунофлюоресцентном и ультраструктурном исследованиях выявляются мезангиальные депозиты.

II класс. Мезангиальный пролиферативный Lupus-нефрит подразумевает наличие на световом уровне незначительной мезангиальной гиперклеточности. При иммунофлюоресцентном и электронно-микроскопическом исследованиях определяются мезангиальные депозиты, а также единичные мелкие депозиты в капиллярной стенке (субэндой субэпителиальные). Если депозиты в капиллярной стенке определяются на световом уровне, то класс волчаночного Lupus-нефрита должен устанавливаться выше. Этот же принцип работает и для склеротических изменений, при наличии которых класс волчаночного Lupus-нефрита должен быть выше (рис. 2).

III класс. Фокальный Lupus-нефрит предполагает вовлечение > 50% представленных в материале нефробиопсии клубочков. Процесс может быть активным (A) или неактивным (C), сегментарным (S) и/или глобулярным (G), эндокапиллярным и/или экстракапиллярным, с фокальными субэндотелиальными депозитами; а также с мезангиальной пролиферацией или без таковой. Для волчаночного Lupus-нефрита этого класса приняты следующие обозначения: III (A) - фокальный пролиферативный Lupus-нефрит (активные изменения); III (A/ C) - фокальный пролиферативный и склерозирующий Lupus-нефрит (активные и хронические изменения); III (C) - фокальный склерозирующий Lupus-нефрит (хронические неактивные изменения со склерозом клубочков). **IV класс.** Диффузный Lupus-нефрит предполагает вовлечение > 50% представленных в материале нефробиопсии клубочков. Процесс может быть активным (A) или неактивным (C), сегментарным (S) и/или глобулярным (G), эндокапиллярным и/или экстракапиллярным, как правило, с диффузными субэндотелиальными депозитами; с мезангиальной пролиферацией или без таковой.

Обозначения аналогичны таковым в III классе. Для этого класса в гистологическом заключении особенно важно отмечать сегментарный либо глобулярный характер вовлечения клубочков в патологический процесс, поскольку между ними существует разница в клиническом течении и прогнозе. При диффузном пролиферативном Lupus-нефрите (IV класс) на первый план выходят такие проявления нефритического синдрома, как цилиндрурия, изогипостенурия, отечный синдром, гематурия, протеинурия. В дальнейшем он сопровождается развитием почечной недостаточности. Нефротический синдром (протеинурия, гипопроteinемия, гиперхолестеринемия, отечный синдром) и высокая артериальная гипертензия (АГ не входит в симптомокомплекс нефротического синдрома) являются неблагоприятными прогностическими признаками.

VI класс. Склерозирующий Lupus-нефрит устанавливается при полном склерозе более 90% клубочков, представленных в материале нефробиопсии.

V класс. Мембранозный Lupus-нефрит предполагает наличие на светооптическом, иммунофлюоресцентном или ультраструктурном уровнях субэпителиальных депозитов (глобулярных или сегментарных) или их морфологического соответствия, с мезангиальной пролиферацией или без таковой. На сегодняшний день при сочетании мембранозного волчаночного Lupus-нефрита с другими вариантами поражения

рекомендуется обозначать каждый класс отдельно, например, «классы V и II», «классы V и III», «классы V и IV».

Наряду с поражением гломерулярного аппарата при СКВ различают следующие варианты поражения сосудов: - артерио-и артериолосклероз; - отложение иммунных комплексов без васкулита; - невоспалительная некротизирующая васкулопатия (Liprus-васкулопатия); - некротизирующий васкулит (очень редко); - тромботическая микроангиопатия (ТМА): ассоциированная с антифосфолипидным синдромом; ассоциированная со склеродермией; - тромбоз почечной вены.

По мере эволюции волчаночного гломерулонефрита может происходить трансформация одного класса в другой. В большинстве случаев происходит переход гломерулонефрита в более тяжелые формы. Повторные нефробиопсии, как правило, показаны при ухудшении клинического течения заболевания. Прогноз для почечной функции и жизни пациента определяется не столько тяжестью поражения клубочков, сколько тяжестью поражения тубуло-интерстициального компонента и сосудов.

При системной склеродермии (ССД) поражение почек выявляется в 5-45% случаев, а по данным морфологического исследования - у 70-100% больных. В основе поражения почек при ССД лежат сосудистые изменения микроциркуляторного русла. При ангиографических исследованиях выявляются наиболее выраженные изменения в междольковых артериях - их просвет сужается, имеет неравномерный диаметр, просвет многих из них полностью облитерирован. Главная почечная артерия обычно не вовлекается в патологический процесс. Снижение клубочковой фильтрации является ранним признаком поражения почек нередко при отсутствии или минимальных изменениях в моче. Одновременное снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации чаще встречается у больных с изменениями в моче.

Для обозначения почечной патологии при ССД используют термин «склеродермическая нефропатия», который включает острые и хронические варианты течения. Острая склеродермическая нефропатия (истинная склеродермическая почка, склеродермический почечный криз) характеризуется быстрым развитием почечной недостаточности вследствие генерализованного поражения артериол по типу синдрома Рейно с резким сокращением кровотока в корковом слое почек, возникновением кортикальных некрозов. Клинически выявляются быстро нарастающая протеинурия, изменение осадка мочи, олигурия, нередко в сочетании с артериальной гипертензией, ретино- и энцефалопатией. У 85% больных через 1,5-2 месяца после появления изменений в моче наступает летальный исход. Такой вид поражения почек обычно развивается в первые пять лет болезни.

При субклиническом течении хронической склеротической нефропатии отмечаются незначительные и нестойкие изменения в моче и/или нарушения клубочковой фильтрации при сохранении почечного кровотока, а при умеренно выраженном течении наблюдаются небольшие, но стойкие изменения в моче в сочетании с более выраженным нарушением клубочковой фильтрации и нормальном почечном кровотоке.

На светооптическом уровне острые изменения в клубочках характеризуются набуханием эндотелиальных клеток, отслойкой эндотелия от гломерулярной базальной мембраны с субэндотелиальным просветлением, сморщиванием капиллярной стенки, тромбозом капилляров и мезангиолизом. В артериолах определяется фибрин в стенках и/или просветах сосудов (тромбо-некротические изменения), аневризматическое расширение

артериол, тромбоз, пролиферация эндотелия с формированием т.н. «гломерулоидной» структуры. В артериях определяется утолщение интимы с клеточной пролиферацией («луковичная шелуха»), иногда с наличием фибрина, набухание эндотелия (эндотелиоз), иногда тромбоз и, как следствие, кортикальный некроз. Иммунофлюоресцентное исследование выявляет экспрессию фибрина в стенках гломерулярных капилляров, артериол и артерий. Фибрин может определяться в просвете тех же сосудов. Поражение почек при хроническом течении ССД характеризуется расширением мезангиального пространства клубочков, утолщением капиллярной стенки с удвоением ее контура, сморщиванием капиллярной стенки, сегментарным склерозом капиллярных петель, иногда «лапчатым» видом клубочков из-за подчеркивания анатомической дольчатости. В артериолах отмечается выраженная гипертрофия мышечного слоя, окклюзия просвета в результате организации тромба или выраженного фиброза. На этой стадии очень характерен субэндотелиальный фиброз в стенках артериол.

В артериях определяется выраженный интимальный фиброз с сужением просвета сосуда.

Часто поражение почек встречается при **системных васкулитах (СВ)**. Почки являются одним из наиболее васкуляризированных органов, и практически все васкулиты приводят к тем или иным нарушениям их функции. В зависимости от вовлечения в патологический процесс сосудов разного калибра формируются особенности поражения почек при СВ.

Узелковый полиартериит (УП) - некротизирующий васкулит, протекающий с поражением артерий мелкого и среднего калибра, характерной особенностью которого является образование аневризм. Изменения артерий носят сегментарный характер и чаще возникают в местах их разветвления. Поражение сосудов почек у больных УП встречается с частотой от 25 до 75%. Вовлечение в патологический процесс почек характеризуется умеренной гематурией, редко макрогематурией, протеинурией и стойкой артериальной гипертензией. В подавляющем проценте случаев нефритический синдром при УП связан не с гломерулонефритом, а с поражением междольковых и более крупных сосудов, что выявляется при ангиографии. По мнению большинства исследователей, поражение клубочков развивается не в результате формирования иммунновоспалительного процесса в них, а вторично в результате ишемии, возникающей на фоне поражения междольковых сосудов, приводя к формированию ишемического коллапса капиллярных петель, а также сегментарного и полного склероза клубочка. У больных УП с поражением почек очень часто формируется стойкая симптоматическая ренопривная артериальная гипертензия, ведущая к развитию тяжелых осложнений со стороны органов-мишеней - сердца и головного мозга (инсульт, инфаркт миокарда). УП характеризуется некротизирующим воспалением в артериях среднего и мелкого калибра. Важно то, что при этом не развивается васкулит в артериолах, капиллярах и венах, а также отсутствует гломерулопатия. Микроскопический полиангиит (МПА) относится к группе некротизирующих полиангиитов, ассоциированных с антинейрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA). Для него характерен некротизирующий васкулит мелких сосудов: капилляров, венул и артериол. Возможно вовлечение в процесс средних артерий. Часто развивается некротизирующий (полулунный) гломерулонефрит и капиллярит в легких. Процесс может проявляться гломерулонефритом или пульмоно-ренальным васкулитным синдромом. Указания на то, что при микроскопическом полиангиите также, как при гранулематозе Вегенера (ГрВ), может наблюдаться формирование гранул, обесценивает этот морфологический критерий. Таким образом, в материале нефробиопсии на гистологическом уровне дифференциальная диагностика этих двух васкулитов (микроскопического полиангиита и гранулематоза Вегенера)

невозможна. В такой ситуации морфологу правильнее использовать групповой термин - некротизирующий полиангиит. Активность МПА со скудной клинической симптоматикой может иметь место до появления выраженных почечных симптомов, поэтому в материале нефробиопсии обнаруживаются как активные гломерулярные повреждения, так и признаки склероза. Полулунное поражение развивается более чем в 60% клубочков почти во всех случаях. В целом, гистологические изменения в почках при МПА укладываются в картину некротизирующего (полулунного) гломерулонефрита. Достаточно быстро гломерулонефрит при МПА осложняется формированием хронической почечной недостаточности. Однако быстро прогрессирующий гломерулонефрит при МПА может дебютировать изолированно, без признаков поражения других органов и тканей.

Гранулематоз Вегенера:

Макроскопически изменения в почках обычно не выявляются, но возможно образование рубцов, инфарктов; описан разрыв аневризмы почечной артерии. По данным Н. Е. Ярыгина и К. А. Горнак (1970). в сосудах почек постоянно обнаруживаются признаки мукоидного набухания, плазматическое пропитывание и фибриноидные изменения. В части случаев деструктивно-продуктивный панваскулит заканчивается полным разрушением стенки сосуда с образованием полиморфно- клеточных узелков и некрозом.

Острая фаза заболевания характерна очаговым некротизирующим гломерулитом с фибриноидным некрозом и тромбозом капиллярных клубочков. Возможны также пролиферативно-экссудативные реакции в клубочках с формированием полулуний, утолщением капиллярных мембран в виде «проволочных петель». Специфично для гранулематоза Вегенера образование гранул с наличием гигантских клеток и некрозом в центре. Описаны также диффузные нефриты. В единичных наблюдениях сообщается о возможности развития пиелонефрита с некрозом сосочков.

Клинические особенности. Условно принято делить клиническое течение гранулематоза Вегенера на четыре стадии:

1) риногенную, характеризующуюся гранулематозно-некротическим воспалением верхних дыхательных путей; 2) пульмональную — хронический гранулематозно-ульцерозный трахеобронхит и пневмонит; 3) генерализованную с поражением ряда органов и в первую очередь почек; 4) терминальную с развитием почечной или легочно-сердечной недостаточности.

В ²/3 случаев заболевание начинается с воспалительных явлений в верхних дыхательных путях, в 7 случаев первым клиническим признаком является поражение трахеобронхиального аппарата с кашлем, кровохарканьем и очаговыми образованиями в легких (часто с распадом). Признаки поражения почек возникают через 4—8 месяцев от начала заболевания, частота нефропатий приближается к 100%. По сводной статистике Е. Г1. Пироговой и В. С. Шапиро (1960), изменения в почках обнаружены у 74 из 76 обследованных больных.

Клиническим проявлением патологии почек служат протеинурия, которая может достигать значительных степеней, микрогематурия, пиурия, цилиндрурия. Для

гранулематоза Вегенера характерно отсутствие артериальной гипертензии и отеков даже в терминальной стадии, что, по свидетельству некоторых авторов, укладывается в клиническую картину очагового тромботически-некротического гломерулита. По мнению Н. Е. Ярыгина и К. А. Горнак, артериальная гипертензия при гранулематозе Вегенера не успевает развиваться, так как патологический процесс в почках возникает во второй фазе болезни и на аутопсии находят острые сосудисто-гранулематозные изменения. Почечный процесс вызывает быстрое развитие почечной недостаточности, которая является наиболее частой причиной смерти.

Синдром Черджа-Стросс (Churg-Strauss) - эозинофильное, гранулематозное воспаление респираторного тракта с некротизирующим васкулитом, поражающим сосуды мелкого и среднего калибра, нередко сочетающееся с бронхиальной астмой. Поражение почек при синдроме Черджа-Стросс достаточно часто проявляется гломерулонефритом, который редко приводит к развитию почечной недостаточности. У больных синдромом Черджа-Стросс отмечается история бронхиальной астмы, полипы носа, полинейропатии и летучие эозинофильные инфильтраты в легких, не склонные к распаду. Частота поражения почек при синдроме Черджа-Стросс окончательно не установлена, по всей видимости, встречается реже, чем при гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиангиите. Наряду с некротическим полунным поражением клубочков отмечается большое количество эозинофильных лейкоцитов в интерстициальном клеточном инфильтрате и участие этих клеток в формировании гранулем

Геморрагический васкулит (ГВ), или пурпура Шенлейна-Геноха (Henoch-Schönlein), тоже относится к группе некротизирующих полиангиитов и характеризуется наличием гиперергического иммуновоспалительного процесса в стенке сосудов мелкого калибра (капилляров и артериол) преимущественно кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек. Поражение почек отмечается у 50% больных ГВ, при этом почечные симптомы могут появляться как в первые недели болезни, так и спустя несколько лет. Появление гематурии, протеинурии, цилиндрурии свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Достаточно быстро у больных с гломерулонефритом в рамках пурпуры Шенлейна-Геноха развивается артериальная гипертензия. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и компоненты системы комплемента не только повреждают эндотелий сосудов, но и способствуют активации системы гемостаза, угнетению фибринолиза и антикоагулянтов. Данные нарушения являются ведущими в патогенезе системного микротромбоваскулита, который сопровождается ишемией органов и тканей. Большинство исследователей считают, что поражение почек при ГВ обусловлено высоким уровнем ЦИК в крови.

Неспецифический аортоартериит, или болезнь Такаясу относится к группе хронических гранулематозных артериитов, в основе которых лежит развитие в стенке артерий крупного калибра продуктивного воспаления, ведущего к их облитерации. Артерии почек вовлекаются в 25-60% случаев. В литературе описаны случаи тромбоза почечных артерий.

Поражение почек при синдроме Гудпасчера: морфологически представлено картиной фокального сегментарного некротизирующего гломерулонефрита.

Уже на ранней стадии болезни в клубочках выявляют сегментарный некроз сосудистых петель, массивную инфильтрацию лейкоцитами, разрывы базальной мембраны клубочков.

Вслед за этим происходит интенсивное образование полулуний, состоящих из эпителиальных клеток капсулы и макрофагов. Важной отличительной особенностью нефрита, ассоциированного с антителами к базальной мембране капилляров клубочков, при синдроме Гудпасчера является то, что все полулуния одновременно находятся в одной стадии эволюции (эпителиальной) в отличие от других вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, при которых эпителиальные полулуния в биоптатах сочетаются с фиброзными.

По мере прогрессирования болезни в патологический процесс могут вовлекаться все клубочки (диффузный гломерулонефрит) с тотальным некрозом капиллярных петель, что быстро приводит к распространённому нефросклерозу и терминальной почечной недостаточности.

Интерстициальные изменения обычно сочетаются с гломерулярными и представлены воспалительной инфильтрацией интерстиция, которая может развиваться в результате повреждающего действия антител к базальной мембране канальцев. В последующем происходит развитие интерстициального фиброза. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляют линейный тип свечения IgG на базальной мембране клубочков в сочетании с линейным свечением С3-компонента комплемента у 60-70% больных. Нефрит, ассоциированный с антителами к базальной мембране капилляров клубочков, при синдроме Гудпасчера относят к I типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита по классификации R. Glassock.

Поражения почек при ревматоидном артрите, как и при больших коллагенозах, разнообразны и схематически могут быть разделены следующим образом:

Наиболее характерным поражением является амилоидоз, нередко приводящий к почечной недостаточности — одной из наиболее частых причин смерти больных ревматоидным артритом.

Хронический гломерулонефрит, реже, чем амилоидоз, дающий выраженную клиническую картину поражения почек и равным образом реже приводящий к смерти от почечной недостаточности (нефритической сморщенной почки). Так же как амилоидоз, в основном является показателем высокоиммунологически активного ревматоидного артрита. Нередко, особенно, по-видимому, в прошлом, под диагнозом хронического гломерулонефрита проходил амилоидоз почек, трудно распознававшийся не только прижизненно, но и на секции.

Клинически и морфологически незначительно выраженные поражения почек со скудным мочевым синдромом, маловлияющие на течение и исходы ревматоидного артрита и частью обязанные сопутствующей патологии. Таковы случаи спорного гломерулита, преходящая протеинурия типа «токсической», сопутствующий возрастной артериосклероз почек.

Сосочковый некроз и выраженный хронический необструктивный пиелонефрит, приводящий, подобно амилоидозу, к почечной недостаточности и не так редко к «почечной смерти», ранее известный преимущественно при диабете и обструкционных поражениях мочевых путей. При ревматоидном артрите связывается прежде всего с

массивным лечением фенацетином и, реже, другими анальгетиками, т. е. является лекарственным поражением почек. Возможны и вторично инфекционные поражения почек типа хронического интерстициального или апостематозного нефрита, особенно как проявление лекарственного (кортикостероиды, антибиотики широкого спектра действия) дисбактериоза. Препараты золота могут вызывать токсическое повреждение почек (действуя как антиген) и гломерулонефрит типа липоидного нефроза или без нефротического синдрома (Lee et al., 1965).

Диагностика заболеваний почек:

- 1.Сбор анамнеза
- 2.Физикальный осмотр пациента
- 3.Лабораторная диагностика:

[Общий анализ крови](#) – при острой форме характерен лейкоцитоз, повышение СОЭ.

[Биохимический анализ крови](#) – характерны увеличенное количество мочевины, холестерина, креатинина, АСТ, АСЛ.

Общий анализ мочи гематурия, азотемия, диспротеинемия, цилиндрурия, гиперлипидемия, никтурия.

Биохимический анализ мочи.

- 4.Функциональная диагностика:

[УЗИ](#) почек;

УЗДГ кровеносных сосудов почек;

[Рентгенография](#);

[Компьютерная томография \(КТ\)](#);

Дополнительно может потребоваться биопсия почки.

Лечение:

Постельный режим;

Глюкокортикоиды.

Внутривенное введение «ударных» доз **метилпреднизолона** или **преднизолона** (пульс-терапия глюкокортикоидами) способствует более быстрому достижению эффекта у больных с высокой активностью болезни и позволяет уменьшить длительность перорального применения в высоких дозах, что снижает риск развития побочных реакций. При наличии нефротического синдрома, быстром ухудшении функций почек или тем более при их сочетании оправдано проведение пульс-терапии в начале заболевания.

После пульс-терапии для достижения стойкого эффекта необходимо продолжать прием глюкокортикоидов внутрь в дозе 0,5-1,0 мг/кг. Вместе с тем длительное применение глюкокортикоидов приводит к развитию тяжёлых, иногда угрожающих жизни осложнений.

Сопутствующую тяжёлую артериальную гипертензию не относят к противопоказаниям к назначению глюкокортикоидов, поскольку она в большинстве случаев служит отражением активности процесса и исчезает при ремиссии заболевания.

3.Цитостатики - вторая группа лекарств, применение которых патогенетически обосновано при волчаночном нефрите. В основном назначают алкилирующие агенты

(циклофосфамид, реже хлорбутин) и антиметаболиты (азатиоприн). В последнее время всё шире применяют микофенолата мофетил.

Среди цитостатиков преимущество отдают циклофосфамиду, который назначают перорально или внутривенно (пульс-терапия). Терапия циклофосфамидом показана при активных формах волчаночного нефрита, особенно при быстро прогрессирующем волчаночном нефрите с морфологическими признаками IV класса.

Азатиоприн обычно используют при медленно прогрессирующих формах и для поддерживающей терапии.

Микофенолата мофетил - селективный цитостатик с клиническим эффектом, схожим с азатиоприном; препарат назначают при активном волчаночном нефрите в качестве альтернативы азатиоприну и циклофосфамиду.

Циклоспорин А по клиническому эффекту превосходит глюкокортикоиды, благодаря способности подавлять продукцию интерлейкина-2, блокируя Т-хелперы, тем не менее его эффект на синтез антител к нативной ДНК минимален. Данное обстоятельство, а также нефротоксичность ограничивают успешность его применения при острой волчанке. Циклоспорин А можно использовать при медленно прогрессирующих формах волчаночного нефрита, протекающих без тяжёлой артериальной гипертензии и выраженного склероза почечной ткани, а также в качестве поддерживающей терапии как лекарства, позволяющее снизить дозу глюкокортикоидов, и для уменьшения протеинурии у больных с тяжёлым нефротическим синдромом.

4. Теоретической основой внутривенного назначения **у-глобулина** считают изменение структуры антиидиотипа антиидиотипическими антителами. Эти препараты используют только в случаях, резистентных к обычной иммуносупрессивной терапии. Однако после улучшения часто развиваются рецидивы, и у больных с нефротическим синдромом отмечают транзитное ухудшение почечной функции, в некоторых случаях в результате осмотического действия глюкозы.

Проводится гипотензивная терапия — ингибиторы АПФ (**Лизиноприл**, **Рамиприл**, **Периндоприл**, **Эналаприл**) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (**Валсартан**, **Ангиаканд**, **Атаканд**, **Апровель**, **Блоктран**, **Эдарби**), которые могут замедлять прогрессирование ХПН. Часто в качестве нефропротектора для уменьшения протеинурии применяют **Эналаприл** в течение трех и более месяцев.

При развитии олигурии и задержке жидкости в организме назначают диуретики (**Фуросемид**, **Торасемид**, **Лотонел**, **Верошпирон**, **Бритомар**).

Возможно применение антиагрегантов и сосудорасширяющих средств (**Курантил**, **Ипатон**, **Ангиофлюкс**, **Трентал**, **Вазонит**, **Пентоксифиллин**), которые улучшают микроциркуляцию. Улучшение почечного кровотока отмечается при приеме **Актовегина** в течение месяца. Препараты простагландинов также обладают сосудорасширяющим и антиагрегантным действием.

Показаны препараты, которые нормализуют энергетический обмен в клетке: препараты L-карнитина (**Элькар**), коэнзим Q10 (**Кудесан**) в течение месяца.

В период выздоровления назначают мембраностабилизаторы (особенно при метаболических нефропатиях): **витамин А**, **витамин Е**, **витамин В6**, **Магневит**, **Эссенциале**, **Димефосфон**.

В тяжелых случаях используется плазмаферез.

Оперативное лечение проводится при появлении гнойного очага или **абсцесса почки**. Производят их вскрытие и иссечение. В редких случаях, сопровождающихся масштабными воспалительными изменениями почечной ткани, больным выполняется нефрэктомия (удаление почки).

ГЕМАТОЛОГИЯ

•

Методические рекомендации к клиническим практическим занятиям для ординаторов

Методы обследования гематологических больных

Актуальность

При нормальном физиологическом состоянии человеческого организма кровь сохраняет свой постоянный количественный и качественный состав. Полный клинический анализ крови отражает функциональное состояние системы крови и является одним из наиболее динамичных показателей изменений, происходящих под влиянием как физиологических (возраст, беременность, стресс и др.), так и патологических процессов. Клинический анализ крови является необходимым методом обследования в процессе диагностики каждого заболевания и поэтому встречается в практической деятельности врача любой специальности (терапевт, хирург, гинеколог, педиатр, стоматолог и др.). Практическая деятельность врача требует умения выявлять больных гематологического профиля в процессе полного клинического обследования больного. При оценке результатов гематологических исследований врач должен сделать правильный диагностический выбор между симптоматическими изменениями полученных показателей и болезнями системы крови.

Методы обследования больного при заболеваниях системы крови

Расспрос

Жалобы:

1. Анемический синдром: слабость, легкая утомляемость, головокружение, одышка при физической нагрузке, сердцебиение, потеря трудоспособности.
2. Лихорадочный синдром с повышенной потливостью: А) вследствие разрушения клеток крови (гемолиз эритроцитов и лейколиз) с развитием иммуно – воспалительного синдрома. Б) вследствие присоединения вторичной инфекции.
3. Зуд кожи вследствие лимфоидной или лейкоэмической инфильтрации кожи при лейкозах.
4. Диспепсический синдром: потеря аппетита, прогрессирующее похудание.
5. Геморрагический синдром: повышенная кровоточивость десен, носовые кровотечения, кровоизлияния в кожу и подкожно – жировую клетчатку, петехии.
6. Боли в костях, особенно, в плоских (вследствие гиперплазии клеток костного мозга). Могут быть спонтанными, но лучше выявляются при давлении на кость или легком поколачивании по ней.
7. Боли и/или тяжесть в левом подреберье, обусловленные спленомегалией.
8. Ощущение тяжести и болей в правом подреберье, обусловленные увеличением печени.
9. Увеличение лимфатических узлов.

Физические методы исследования

Осмотр

1. Общее состояние больного: удовлетворительное, средней тяжести, тяжелое в терминальных стадиях многих заболеваний системы крови
2. Бледность кожи и видимых слизистых оболочек, желтушность при гемолитических анемиях.
3. Снижение трофики кожных покровов: шелушение, сухость кожи. Ломкие, секущиеся волосы (железодефицитная анемия).
4. Кровоизлияния в виде пятен различной величины и формы на коже и слизистых оболочках.
5. Осмотр полости рта: - Ярко-красный, утолщенный или лакированный язык как

проявления глоссита Хантера при В 12-дефицитной анемии - воспаление слизистой оболочки вокруг шеек зубов (железодефицитная анемия). - язвенная ангина, стоматит (острые лейкозы)

6. Регионарные припухания на шее, над ключицами, в подмышечных впадинах, в паховых областях, реже – в др. местах, обусловленные значительным увеличением соответствующих лимфоузлов.

7. Выбухание в левой половине живота может наблюдаться при значительном увеличении селезенки.

8. Выбухание в правом подреберье при значительном увеличении печени.

Пальпация

1. Костная система: надавливание на плоские кости или эпифизы трубчатых костей (а также постукивания по ним) при значительной гиперплазии костного мозга оказывается болезненным. 2. Лимфоузлы увеличены, безболезненны, не спаяны с кожей, не нагнаиваются, не образуют свищей. При лимфолейкозе они эластически тестоватой консистенции, при лимфогрануломатозе и, особенно при лимфосаркоме – плотные, спаяны между собой и образуют конгломераты, иногда достигающие 15 – 20 см. в диаметре.

Перкуссия и пальпация печени и селезенки.

1. Увеличение печени (гепатомегалия), при пальпации печень плотная, безболезненная.

2. Увеличение селезенки (спленомегалия). При хроническом миелолейкозе селезенка нередко занимает всю левую половину живота, а своим нижним полюсом уходит в малый таз. При большинстве заболеваний селезенка при пальпации безболезненна. При значительной спленомегалии в виде осложнений встречаются инфаркты селезенки с болями в левом подреберье, повышенной температурой, при пальпации селезенка становится болезненной.

3. Гепатоспленомегалия вследствие миелоидной или лимфоидной метаплазии печени и селезенки.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

1. Морфологические исследования крови:

Полный гематологический анализ

Эритроциты:	муж.	–	(4-5,1)*10 ¹² /л	жен.	–	(3,7-4,7)*10 ¹² /л
Гемоглобин:	муж.	–	130-160 г/л	жен.	–	120-140 г/л
Цветовой			показатель:	0,86–1,05		
Ретикулоциты:	5	–	10 на 1000 эритроцитов			
Тромбоциты:	(180 – 320)		*10 ⁹ /л	Лейкоциты:	(4 – 9)*	10 ⁹ /л
Палочкоядерные			нейтрофилы	1-6%		
Сегментоядерные			нейтрофилы	45-65%		
Эозинофилы				2-4%		
Базофилы				0-1%		
Лимфоциты				18-35%		
Плазмочиты				0-1%		
Моноциты				2-9%		
СОЭ:	муж.	–	3-10мм/ч	жен.	–	4-15мм/ч
Осмотическая резистентность эритроцитов:			min	–	0,48–0,46%	
NaClmax			-	0,34-0,32%		NaCl

Подсчет цветового показателя
 $\text{ЦП} = \text{гемоглобин г /л} * 3 / \text{кол -во эритроцитов (первые три цифры)}$
 Например, гемоглобин 140 г/л эритроциты $4,2 * 10^{12} / \text{л}$ $140 * 3$ Цв.показ. = 420 = 1,0
 Величина цветового показателя зависит от объема эритроцитов и степени насыщенности их гемоглобином.

Определение количества ретикулоцитов
 Ретикулоциты – это молодые формы эритроцитов характеризующиеся наличием в них базофильного компонента, выпадающего при окраске в виде сеточки. В периферической крови ретикулоциты циркулируют около суток и превращаются в зрелые эритроциты.
 Подсчет: В смеситель до метки 1 набирается краска Алексеева и насасывается кровь из пальца, заполняя смеситель примерно на $\frac{3}{4}$. Содержимое меланжера выдувается на часовое стекло, размешивается кончиком капилляра, затем снова набирается в смеситель и оставляется для прокрашивания на 40–60 минут. После этого из смесителя на предметное стекло наносится небольшая капля прокрашенной крови и шлифованным стеклом делается мазок. Определяют сколько ретикулоцитов встречается среди 1000 эритроцитов. При данном методе окраски эритроциты красятся в зеленоватый цвет, а сеточка в ретикулоцитах – в синий.

Определение формы, размеров и окраски эритроцитов:
 1. По форме: - нормальная форма эритроцитов - двояковогнутые диски - измененные формы: - дрепаноциты (серповидноклеточные) - кодоциты (мишеневидные) - окантоциты (с шипами) - элипсоциты (элипсовидные) - сфероциты (шаровидные) пойкилоцитоз означает, что в мазке крови определяются эритроциты неправильной, измененной формы.
 2. По величине диаметра эритроцитов: - нормоциты (7,2–8,0 мкм.) - микроциты (менее 7,0 мкм.) - макроциты (более 9,0 мкм.) - мегалоциты (более 12 мкм) анизоцитоз – появление в периферической крови эритроцитов разных размеров.
 3. По интенсивности окраски различаются эритроциты: - нормохромные - гипохромные - гиперхромные - полихроматофильные (при активной регенерации), сиреневой окраски, красятся кислой и щелочной красками. анизохромия – появление в периферической крови эритроцитов различной окраски (гипо – гиперхромных, полихроматофильных).

Методика определения осмотической резистентности эритроцитов: Как известно, в физиологических условиях в организме происходит непрерывное разрушение эритроцитов - гемолиз. При патологическом гемолизе повышенный распад гемоглобина ведет к увеличению образования свободного билирубина и снижению количества эритроцитов, что является одним из важных признаков гемолиза. Показателем, используемым при предположении о гемолитической анемии, является определение степени осмотической устойчивости (резистентности) эритроцитов. Ее определяют, помещая кровь в ряд пробирок с растворами хлорида натрия в концентрации от 0,7 до 0,2%, отличающимися друг от друга на 0,02% (по 1 мл каждого). Затем в пробирки прибавляют по 1 капле исследуемой крови и их встряхивают. Оставляют пробирки на 5-10 часов до полного оседания эритроцитов (или центрифугируют после часа стояния), затем устанавливают, в каких растворах происходит гемолиз. Пробирка с самой высокой концентрацией хлорида натрия, в которой заметно порозовение жидкости, определяет минимальную резистентность эритроцитов или начало гемолиза, пробирка с самой

низкой концентрацией хлорида натрия, в которой не заметно осадка эритроцитов, определяет максимальную резистентность эритроцитов или конец гемолиза. В норме гемолиз начинается от 0,42-0,46% хлорида натрия, а заканчивается при 0,30- 0,36%. При гемолитической анемии гемолиз начинается при 0,54-0,70%, а заканчивается при 0,40-0,44% хлорида натрия.

Исследование свертывающей системы крови

Метод Моравица (время свертывания крови на стекле): На предметное стекло наносят каплю взятой из пальца крови, с помощью тонкой стеклянной палочки определяют появление первых нитей фибрина (начало свертывания крови). Концу свертывания крови соответствует образование сгустка (фибрин перестает тянуться). В норме начало свертывания крови 4-5 минут, конец 5–6 минут.

Метод Ли Уайта (в пробирке): В центрифужную пробирку набирают 1 мл венозной крови из локтевой вены, помещают ее в водяную баню с температурой 37 градусов. Время свертывания регистрируют от момента взятия крови до появления плотного сгустка. В норме 5 – 10 минут.

Протромбиновый индекс: Характеризует процессы, происходящие во второй фазе свертывания крови (образование тромбина). Принцип метода основан на ускорении времени свертывания крови, при добавлении к ней тромбопластина и кальция. Протромбиновый индекс в норме равен 80 – 100%. По сравнению со временем свертывания крови здорового человека, протромбиновый индекс зависит от активации II, VII, IX факторов протромбинового комплекса.

Проба Дукес: Мочку уха прокалывают скарификатором на глубину 3 мм. Каждые 30 сек. прикладывают фильтровальную бумагу к самопроизвольно выделившейся капле крови не касаясь ранки. Нормальная продолжительность кровотечения 2 – 4 минуты.

Симптом жгута (по Кончаловскому): На область плеча накладывают жгут на 3 минуты или манжетку тонометра на 5 минут при давлении 50 – 100 мм.рт. ст. при появлении петехий под жгутом, манжеткой или ниже их наложения симптом считается положительным, что указывает на снижение резистентности капилляров.

Коагулограмма:

Протромбиновое	время	70	–	100%
Активированное	время	рекальфикации	50–80	с.
Активированное	парциальное	тромбопластиновое	время	(АПТВ) 32с.
Индекс	АПТВ	0,8	–	1,1
Тромбиновое	время		11сек.	
Фибриноген	2,0	–	4,0 г/л	(200-400 мг%).
XIIa –	зависимый	лизис	эуглобулиновых	фракций 5 – 15 мин.
Растворимые фибринмономерные комплексы < 3,5				

Исследование обмена железа

В норме содержание железа в крови 14,3 – 28 мкмоль /л
 Общая железосвязывающая способность сыворотки крови 50 – 80мкмоль/л

Процент насыщения трансферрина железом 16 – 50%
содержание ферритина 10 мкг/л

Рентгенография плоских костей (черепа, таза, ребер) - для оценки состояния костного мозга.

Стернальная пункция

Методика: Пункция грудины производится иглой И.А. Кассирского в верхней трети тела или в области рукоятки грудины по средней линии. Игла фиксируется в ладони, вкалывается в грудину. При плотном ее стоянии мандрен удаляется, присоединяется шприц и производится аспирация костного мозга. Полученная масса пунктата выталкивается из шприца на часовое стекло, откуда набирается в смеситель для подсчета лейкоцитов и определяется количество ядерных клеток костного мозга – миелокариоцитов. Одновременно делаются мазки тем же способом, что и для подсчета лейкоцитарной формулы с окраской по методу Романовского – Гимзе (миелограмма). Методика исследований костно-мозгового пунктата заключается в определении общего количества ядерных элементов пунктата, анализа миелограммы и изучении состояния различных ростков костного мозга и их соотношений. Количественный анализ пунктата проводят по общим правилам исследований периферической крови в камере Бюркера с сеткой Горяева, подсчитываются все ядерносодержащие элементы костного мозга, называемые миелокариоцитами. Их количество колеблется 45–250*10⁹ /л. Исследования миелограммы проводятся путем подсчета 500 клеток в окрашенном мазке пунктата с последующим вычислением процентного содержания каждого элемента к общей, серии клеток. Для функциональной оценки гемопоэза большое значение имеет изучение состояния различных ростков костного мозга с определением индекса созревания нейтрофилов, эритробластов и лейко – эритробластическое соотношение. Индекс созревания нейтрофилов и эритробластов подсчитывается путем деления суммы всех клеток, находящихся в различных стадиях созревания, на количество зрелых клеток. Индекс созревания нейтрофилов в норме 0,6–0,8, эритробластов – 0,7. На долю эритробластов приходится более 1/4 - 1/5 ядросодержащих клеток костно-мозгового пунктата. В норме лейко– эритробластическое соотношение равняется 3:1 или 4:1.

Нормальная миелограмма

Клеточные элементы	Содержание клеток, %
· Бласты	0,1 - 1,1
· Миелобласты	0,2 - 1,7
Нейтрофильные клетки:	
· Промиелоциты	1,0 – 4,1
· Миелоциты	7,0 - 12,2
· Метамиелоциты	9,0 – 15,0
· Палочкоядерные	12,8 – 23,7
· Сегментоядерные	13,1 – 24,1
· Все нейтрофильные элементы	52,7 – 68,9
Эозинофилы (всех генераций)	0,5 – 5,8

Базофилы	0,0 – 0,5
Эритробласты	0,2 – 1,0
Пронормоциты	0,1 – 1,2
Нормоциты:	
· Базофильные	1,4 – 4,6
· Полихроматофильные	8,9 – 16,9
· Оксифильные	0,8 – 5,6
Все эритроидные элементы	14,5 – 26,5
Лимфоциты	4,3 - 13,7
Моноциты	0,7 – 3,1
Плазматические клетки	0,1 – 1,8
Мегакариоцитов (клеток в 1 мкл)	50 - 150
Миелокариоцитов (тыс. клеток в 1 мкл)	41,6 – 195,0
Лейко-эритробластическое соотношение	4(3):1
Костно – мозговой индекс созревания нейтрофилов	0,6 - 0,8

Ориентировочная основа действия по трактовке анализов крови

1. Оценка состояния красной крови:
Количество эритроцитов и содержание гемоглобина.
Цветовой показатель: 0,86–1,05 – нормохромия эритроцитов; менее 0,86 – гипохромия (олигохромия) эритроцитов; более 1,1 – гиперхромия эритроцитов.
Количество ретикулоцитов: 5–10:1000 – в пределах нормы, менее 4:1000 – ретикулопения – свидетельствует об угнетении эритропоэза (гипорегенераторная анемия), более 10:1000 – ретикулоцитоз – свидетельствует об активном эритропоэзе (гиперрегенераторная анемия), отсутствие ретикулоцитов – арегенераторная.
Морфологическая характеристика эритроцитов: размер, окраска, форма. Появление в крови нормобластов, эритробластов, мегалобластов, эритроцитов с тельцами Жолли и кольцами Кебота, свидетельствуют о патологических процессах в эритропоэзе.
Осмотическая резистентность эритроцитов. Нормальная (min) начало гемолиза 0,46 – 0,42% раствор NaCl (max) конец гемолиза 0,36 – 0,3% раствор NaCl Осмотическая резистентность снижена при гемолитических анемиях (min) начало гемолиза 0,7 – 0,54% раствор NaCl (max) конец гемолиза 0,44 – 0,4% раствор NaCl

2. Оценка состояния белой крови
Количество лейкоцитов: $(4 - 9) \cdot 10^9 /л$ – норма менее $4 \cdot 10^9 /л$ – лейкопения более $9 \cdot 10^9 /л$ – лейкоцитоз
Лейкоцитарная формула: Нейтрофильный сдвиг влево – это повышение в периферической крови числа палочкоядерных нейтрофилов и (реже) появление в небольшом количестве незрелых гранулоцитов (метамиелоцитов, миелоцитов). Нейтрофильный сдвиг вправо – это увеличение в периферической крови числа зрелых сегментоядерных нейтрофилов, появление гиперсегментированных и уменьшение или

исчезновение палочкоядерных нейтрофилов. Эозинофилия – Э>5% (при аллергической реакции)

Лимфоцитоз – увеличение абсолютного количества лимфоцитов.

Лимфопения – снижение абсолютного количества лимфоцитов (при угнетении лимфопоэза).

3. Оценка свертывающей системы крови

Клеточные факторы свертывания – тромбоциты: (180– 320)*10⁹ /л – норма, более 320*10⁹ /л – тромбоцитоз, менее 180*10⁹ /л – тромбоцитопения

Плазменные факторы свертывания крови - время свертывания крови на стекле: - норма начала наступления свертывания на 4 - 5 минуте, гиперкоагуляция – менее 4 минут, гипокоагуляция более 6 минут.

Сосудистая система гемостаза – время кровотечения из мочки уха в пробе Дукке: норма – 2 – 4 минуты, гиперкоагуляция - менее 2 минут, гипокоагуляция – более 6 минут.

4. Оценка СОЭ: Норма у муж. 3 – 10 мм/ч у жен. 4 – 15 мм/ч более этого – увеличение СОЭ, менее этого – снижение СОЭ

Анализируемые параметры в электронном гематологическом анализаторе

Обозначение	Пояснение	Норма
WBC	Количество лейкоцитов	3,5–8,4*10 ⁹ /л
RBC	Количество эритроцитов	4,0–5,2*10 ¹² /л м 3,7–4,7*10 ¹² /л ж
HGB	Концентрация гемоглобина	13,2–16,4 г/л м 11,5–14,5 г/л ж
HCT	Гематокрит	0,40–0,48 м 0,36–0,42 ж
MCV	Средний объем эритроцитов	75–95 мкм в куб.
MCH (абс.)	Кол-во гемоглобина в одном эритроците (%)	29,0–33,4
MCHC (насыщение)	Концентрация гемоглобина в одном эритроците	32,8–38,8
PLT	Количество тромбоцитов	180–320*10 ⁹ /л
LYMPH, %	Количество лимфоцитов	19–37
MO+Gr, %	Кол-во больших лимфоцитов (гранулоцитов, моноцитов)	63–81%
LYMPH число	Кол-во лимфоцитов в абсолютных величинах	1,2 – 3,0*10 ⁹ /л
MO+Grчисло	Кол-во больших лейкоцитов в абсолютных величинах	2,1 – 6,7*10 ⁹ /л

Гемобластозы: острые, хронические лейкозы.

Актуальность проблемы

Гемобластозами называют группу опухолей, возникающих из кроветворных клеток. Она включает острые и хронические лейкозы, лимфоцитомы и лимфосаркомы.

Суммарная частота гемобластозов составляет 25–30 случаев на 100000 населения в год. Гемобластозы занимают первое место как причина смерти среди всех болезней системы крови, являются тяжелой патологией, значимость которой год от года возрастает. Лейкозами болеет значительное количество детей и взрослых относительно молодого возраста, что отрицательно сказывается на демографических показателях и производственном процессе и, в свою очередь, обуславливает медицинское и социальное значение проблемы. У мужчин лейкозы занимают 4-е место по распространенности после злокачественных опухолей легких, предстательной железы и колоректального отдела

ЖКТ, у женщин — 3-е место после опухолей молочной железы и колоректального отдела ЖКТ.

Эпидемиология

Баланс заболеваемости лейкозами в России, по данным выборочного исследования, включает тенденции к росту частоты острых лейкозов у лиц 20–30 лет, снижению частоты хронического миелолейкоза после 50 лет и росту частоты хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) после 60 лет. Отмечено некоторое увеличение заболеваемости лимфомами и множественными миеломами (Волкова М.А., 2007). У мужчин лейкозы встречаются в среднем в 1,5–2 раза чаще, чем у женщин. Эти различия в первую очередь связывают с более сильным воздействием на мужчин производственных и бытовых факторов риска. Каждая нозологическая форма гемобластоза характеризуется своеобразием возрастного распределения. Острый лимфобластный лейкоз имеет два пика заболеваемости: в детском возрасте (3–4 года) и в пожилом возрасте (75 лет и старше). Для острого миелобластного лейкоза также характерна бимодальная кривая: первый пик заболеваемости регистрируется на первом году жизни, а второй – в пожилом возрасте. Хронический миелолейкоз встречается во всех возрастных группах, но частота его увеличивается до максимальной в пожилом возрасте. Эритремии имеют возрастные особенности заболеваемости, подобные таковым у хронического миелолейкоза. Заболеваемость составляет от 0,6 до 1,6 случаев на 100 000 человек. По среднегодовым показателям заболеваемости ХЛЛ занимает второе место после острых лейкозов. Болеют в основном лица старше 50 лет, мужчины в два раза чаще, чем женщины. В детском и юношеском возрасте заболевание встречается крайне редко. Более 90% всех случаев заболевания в Европе и США представлено В-клеточной формой; в Японии и Китае оно редко встречается. На долю Т-клеточной формы приходится около 5% от всех случаев ХЛЛ. Значение наследственности в генезе ХЛЛ подтверждается случаями семейных заболеваний (при которых отмечается не только развитие ХЛЛ в более молодом возрасте при диагностике заболевания у следующих поколений, но и больший процент других первичных опухолей). Возрастная кривая множественной миеломы похожа на кривую ХЛЛ, но в пожилом возрасте заболеваемость данной нозологической формой в 4 раза выше.

Классификация

Острые лейкозы – это группа злокачественных опухолевых заболеваний системы крови, субстратом которых являются так называемые молодые, бластные клетки, присутствующие в повышенном количестве в костном мозге.

Хронические лейкозы – это группа опухолевых заболеваний системы крови, основным субстратом которых являются созревающие и зрелые клетки (V и VI функциональные классы) миелоидного и лимфоидного ростков кроветворной системы, соответственно все хронические гемобластозы делят на две большие группы: миелопролиферативные и лимфопролиферативные.

Миелопролиферативные заболевания характеризуются увеличением продукции клеток миелоидного ряда (гранулоцитов, моноцитов, эритрокариоцитов, мегакариоцитов), принадлежащих к опухолевому клону.

Лимфопролиферативные заболевания характеризуются увеличением продукции клеток лимфоидного ряда (Т- и В-лимфоцитов), принадлежащих к опухолевому клону.

Классификация опухолей

гемопозитической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2001)

Острые лейкозы

Острые *миелоидные* лейкозы:

острый миелобластный лейкоз с недифференцированными бластными клетками (M0);

острый миелобластный лейкоз без признаков созревания бластов (M1);

острый миелобластный лейкоз с частичным созреванием бластов (M2);

острый промиелоцитарный лейкоз (M3);

острый миеломонобластный лейкоз (M4);

острый монобластный лейкоз (M5): M5a (недифференцированный) и M5b (дифференцированный);

острый эритролейкоз (M6);

острый мегакариобластный лейкоз (M7).

Острые *лимфобластные* лейкозы:

T-клеточный острый лимфобластный лейкоз (опухолевые клетки несут на своей поверхности антигенные маркеры принадлежности к T-ряду лимфопоэза);

B-клеточный острый лимфобластный лейкоз (опухолевые клетки несут на своей поверхности антигенные маркеры принадлежности к B-ряду лимфопоэза).

Острые *бифенотипические* лейкозы.

Острые недифференцируемые лейкозы.

Хронические лейкозы

К *миелопролиферативным* процессам относятся следующие:

хронический миелоидный лейкоз,

сублейкемический миелоз (хронический идиопатический миелофиброз),

истинная полицитемия (эритремия),

хронический моноцитарный лейкоз,

хронический эозинофильный лейкоз,

хронический мегакариоцитарный лейкоз (эссенциальная тромбоцитемия),

неклассифицируемые хронические миелопролиферативные заболевания.

К *лимфопролиферативным* опухолям относятся:

B-клеточные опухоли из предшественников:

B-лимфобластный лейкоз из предшественников,

B-лимфобластная лимфома из предшественников,

зрелоклеточные B-клеточные опухоли:

хронический лимфолейкоз,

лимфоплазмочитарная лимфома,

волосатоклеточный лейкоз,

парапротеинемические гемобластозы

(иммуноглобулинсекретирующие лимфомы):

множественная миелома (плазмноклеточная миелома),

солитарные плазмоцитомы (костные и внекостные),
макроглобулинемия Вальденстрема,
болезни тяжелых цепей,
Т-клеточные и НК-клеточные опухоли:
Т-клеточный лейкоз/лимфома из клеток-предшественниц,
бластная НК-клеточная лимфома,
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз,
агрессивный НК-клеточный лейкоз,
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых,
экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип,
Т-клеточная лимфома с энтеропатией,
гепатолиенальная Т-клеточная лимфома,
грибовидный микоз.

Этиология

В роли стимулятора повышения частоты деления клеток, из которых после мутации развивается гемобластоз, выступают следующие факторы:

1. Ионизирующая радиация.
2. Химические вещества (бензол и другие ароматические углеводороды).
3. Вирусные инфекции (ретровирусы, герпес-вирусы, вирус Эпштейна – Барр).
4. Генетические и наследственные факторы, хромосомные аномалии (синдромы Клайнфельтера, Дауна, анемия Фанкони и др.).
5. Медикаментозные препараты (цитостатики циклофосфан, лейкеран, азатиоприн, метотрексат, этопозид и др.)

Патогенез

Общепризнанной теорией возникновения лейкозов в настоящее время является клоновая, согласно которой лейкозные клетки считаются потомством одной мутировавшей гемопоэтической клетки-предшественницы. Согласно данным А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант (1985), лейкозы в своем развитии проходят два этапа:

1. Образование доброкачественной моноклоновой опухоли.
 2. Формирование злокачественной опухоли с признаками поликлоновой трансформации.
- Смена данных этапов происходит с неодинаковой частотой и интервалами при разных формах гемобластозов.

Основными свойствами лейкозных клеток являются (Воробьев А.И., 1985; Foulds, 1949): – способность к угнетению нормальных ростков кроветворения в костном мозге; – способность к замене морфологически зрелых клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфомах, бластными, определяющими развитие бластного лейкоза

- либо лимфосаркомы;
- неспособность к дифференцировке;
 - способность к чрезмерной пролиферации;
 - способность к метастазированию;
 - устойчивость к цитостатической терапии.

Наличие вышеперечисленных свойств позволяет установить злокачественную природу процесса, что требует принципиально других подходов к лечению, в отличие от доброкачественных опухолей системы крови. В патогенезе лейкозов большую роль играет нарушение апоптоза, генетически запрограммированной клеточной смерти. Подавление апоптоза лежит в основе формирования опухолевого клона и метастазирования опухоли.

Наиболее хорошо изученными механизмами подавления апоптоза являются:

- активация в опухолевых клетках онкогенов и повышение вследствие этого ауто- и паракринной экспрессии ростовых факторов и рецепторов к ним;
- мутации генов, контролирующих апоптоз, в первую очередь гена Р-53, что превращает его из индуктора в ингибитор апоптоза.

В результате опухолевой прогрессии формируется клиническая картина лейкоза.

Острые лейкозы

Острые лейкозы (ОЛ) – быстро прогрессирующие формы лейкоза, характеризующиеся замещением нормального костного мозга незрелыми бластными клетками без дифференциации их в нормальные зрелые клетки крови. Группу ОЛ объединяет общий морфологический признак: субстрат опухоли представлен незрелыми молодыми клетками – бластами.

ОЛ – редкое заболевание, доля которого в структуре злокачественных опухолей составляет 3%, однако среди гемобластозов оно занимает одно из первых мест по частоте встречаемости. Заболеваемость острым лейкозом составляет в среднем 5 случаев на 100 000 человек в год, 75% заболевших – взрослые; среднее соотношение миелоидных и лимфоидных лейкозов составляет 6 : 1.

Классификация

Классификация ОЛ основана на признаках принадлежности опухолевых клеток к тому или иному росту гемопоэза. Принадлежность опухолевых клеток может быть определена цитохимическим методом на основании выявления в цитоплазме этих клеток специфических включений (например, гликогена в клетках лимфоидного роста гемопоэза, миелопероксидазы в клетках миелоидного роста гемопоэза или альфа-нафтилэстеразы в клетках моноцитарного ряда). Кроме того, для определения гистогенеза опухолевых клеток используется иммунологический метод (иммунофенотипирование): на цитоплазматической мембране клетки выявляются антигены (кластеры дифференцировки – CD), указывающие на происхождение клетки и степень ее зрелости. Цитогенетические методы позволяют выявить изменения на уровне хромосомного аппарата, при острых лейкозах это чаще всего транслокации.

На сегодняшний день для практических и научно-исследовательских

целей используется Франко-Американо-Британская (FAB) классификация острых лейкозов, предложенная в 1976 г. В данной классификации все ОЛ делятся на две группы – острые нелимфобластные лейкозы, или миелоидные (составляют около 70% всех острых лейкозов), и острые лимфобластные лейкозы (30% всех острых лейкозов).

Для разграничения различных вариантов ОЛ классификация FAB использует ряд цитологических критериев (исследование аспирата костного мозга и мазка периферической крови), а также цитохимические тесты. Далее на основании

цитологических и цитохимических критериев классификация FAB была доработана с добавлением цитогенетических и иммунофенотипических признаков, в настоящее время включена в классификацию ВОЗ от 1999 г. В ней выделяются вышеуказанные варианты острого миелоидного лейкоза.

Классификация клинических стадий ОЛ важна для определения терапевтической тактики и прогноза. Она включает:

1. Начальную стадию (выявление клона с аномальным кариотипом в цитогенетических исследованиях, отсутствие клинических признаков).
2. Развернутую стадию (высокий бластоз – 20% и более бластов в костном мозге, угнетение нормального кроветворения, клиника полиорганная).
3. Ремиссию
полную (в миелограмме – не более 5% бластов, в гемограмме – лейкоцитов не менее $2,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, внекостномозговые пролифераты отсутствуют)
и неполную
(гематологическое улучшение) – уменьшение процента бластных клеток в костном мозге при увеличении процента нормальных клеток, сочетающееся с улучшением состава крови.
4. Выздоровление (полная ремиссия на протяжении 5 лет и более).
5. Рецидив (появление более 5% бластных клеток в миелограмме – костномозговой или внекостномозговой, лейкемическая инфильтрация в любом органе).
6. Терминальную стадию (процесс прогрессирует, все цитостатические средства неэффективны, полное угнетение нормальных ростков кроветворения).

Клиническая картина

Клиника ОЛ зависит от:

- 1) степени угнетения нормального кроветворения;
- 2) выраженности внекостномозговых симптомов.

Вытеснение нормальных гемопоэтических клеток и замещение их опухолевыми клетками, неспособными к созреванию, закономерно приводит к уменьшению в периферической крови количества зрелых клеток, развитию анемии, гранулоцитопении, лимфопении, моноцитопении и тромбоцитопении, что будет проявляться соответствующей клинической картиной. Специфических проявлений заболевания не существует.

Клинические синдромы

Уменьшение количества эритроцитов влечет за собой развитие анемического синдрома.

Уменьшение числа или полное исчезновение зрелых гранулоцитов приводит к развитию иммунодефицита и инфекционных осложнений.

Свой вклад в патогенез инфекционных осложнений вносят также лимфопения и моноцитопения.

Тромбоцитопения обуславливает появление кровоизлияний и кровотечений, т.е. геморрагического синдрома.

Интоксикационный синдром проявляется повышением температуры, потливостью, слабостью, снижением массы тела, артралгиями и миалгиями.

Гиперпластический синдром диагностируется, если имеет место

инфильтрация опухолевыми клетками органов кроветворной и иммунной системы – лимфаденопатия, гепатомегалия и спленомегалия.

Под язвенно-некротическим синдромом объединяют язвенно-некротическую ангину и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

В ряде случаев опухолевые клетки не нуждаются в строго необходимом для нормальных гемопоэтических клеток стромальном микроокружении. Они могут покидать костный мозг и образовывать колонии опухолевого гемопоэза в других органах и тканях (селезенке, лимфоузлах, печени, центральной нервной системе, легких, коже, слизистых оболочках).

Инфильтрацию опухолевыми клетками органов и тканей относят к

проявлениям пролиферативного синдрома, или синдрома внекостномозговых проявлений: нейрорлейкемия – это развитие лейкозной

инфильтрации в оболочках и веществе головного и спинного мозга, в нервных стволах, ганглиях вегетативной нервной системы;

поражение мочеполовой системы (лейкозная инфильтрация яичек, предстательной железы и уретры, мочевого пузыря, яичников); поражение органов

пищеварения (лейкемическая инфильтрация пищевода, желудка, кишечника); поражение почек, легких, сердца, кожи (лейкемиды).

Клинические стадии

Начальная стадия клинических признаков не имеет.

Развернутая стадия может проявляться высокой температурой, ознобом, слабостью, болями в суставах, мышцах, костях, геморрагическими явлениями (петехиально-пятнистая сыпь на коже и десневые, носовые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения), характеризуется следующими синдромами: интоксикационным, гиперпластическим, геморрагическим, анемическим, язвенно-некротическим, инфекционным, иммунодефицитным.

Степень злокачественности опухолевых клеток при остром лейкозе с

течением времени возрастает (для острых лейкозов, как и для других групп опухолей, правомочен закон опухолевой прогрессии). Поскольку опухолевые клетки при острых лейкозах, в большинстве вариантов, изначально имеют выраженный дефект созревания, то большая злокачественность часто проявляется формированием экстрамедуллярных очагов кроветворения, увеличением пролиферативной активности и нарастанием тех клинических синдромов, которые присутствовали в развернутой стадии, а также развитием резистентности к проводимой терапии, данные характеристики свидетельствуют о переходе заболевания в терминальную стадию.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

1. Общий анализ крови: наличие бластов (бластемия), анемия, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, нейтропения, феномен «провала», или «лейкемического зияния» – отсутствие промежуточных форм между бластами и зрелыми нейтрофильными гранулоцитами.

2. Общий анализ мочи: специфических особенностей нет, при поражении почек отмечается протеинурия, гематурия.
3. Биохимический анализ крови: возможно снижение уровня общего белка, диспротеинемия, высокий подъем ЛДГ, при поражении печени – гипербилирубинемия, повышение активности ферментов, при поражении почек – увеличение содержания мочевины и креатинина.
4. Исследование пунктата костного мозга (миелограммы): количество бластов составляет 20% и более от числа всех клеток. Выявляется также анаплазия бластных клеток – наличие фрагментаций, вдавлений, складчатости цитоплазмы. Угнетение нормальных эритроцитарного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков.
5. Цитохимическое исследование пунктата костного мозга позволяет идентифицировать вариант острого лейкоза: реакция на гликоген (патогномоничная в гранулярной форме для острого лимфобластного лейкоза), реакции на миелопероксидазу и липиды с суданом черным В (характерные для острого миелобластного лейкоза) и реакция на неспецифическую эстеразу с бета-нафтилацетатом, свойственная острому монобластному лейкозу.
6. Иммунологические (иммунофенотипирование) и цитогенетические методы исследования выявляют на цитоплазматической мембране кроветворных клеток различные антигены, объединяющиеся в кластеры дифференцировки (CD). Данное исследование необходимо для определения степени зрелости клеток и варианта острого лейкоза.
7. Трепанобиопсия крыла подвздошной кости при остром лейкозе характеризуется появлением бластных клеток, выраженным снижением или исчезновением клеток гранулоцитарного, эритроцитарного и мегакариоцитарного ряда, костные балки атрофичны, микроокружение скудное.
8. Рентгенография и томография легких: увеличение узлов средостения, поражение плевры, полиморфные тени в легочной ткани.
9. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости позволяет выявить увеличение размеров печени и селезенки, изменение эхоструктуры.
10. ЭКГ, эхоКГ: уменьшение амплитуды зубца Т, признаки атриовентрикулярной блокады, расширение полостей сердца, снижение фракции выброса при развитии миокардиодистрофий.

Верификация диагноза острого лейкоза основывается лишь на обязательном гистоморфологическом подтверждении бластоэоза костного мозга и цитохимической идентификации клеточного варианта острого лейкоза.

Примеры формулировки диагноза:

1. Острый миелобластный лейкоз (первая атака), осложненный геморрагическим синдромом вследствие тромбоцитопении, язвенно-некротическим поражением слизистой полости рта, развернутая стадия.
2. Острый лимфобластный лейкоз, первый рецидив. Нейролейкемия, увеличение медиастинальных лимфоузлов.

Дифференциальная диагностика гемобластозов

Признак	Лейкозы	
	острые	хронические

Субстрат заболевания	Бластные клетки в большом количестве в костном мозге	Созревающие и зрелые клетки V и VI функ. кл.
Быстрота нарастания клинической картины	В течение нескольких недель	В течение нескольких месяцев

Лечение

Установление диагноза ОЛ требует немедленной активной цитостатической терапии, только по специальным программам. Терапия ОЛ преследует следующие цели:

- 1) максимальное подавление пролиферации бластных клеток;
- 2) профилактика и лечение осложнений лейкоза (инфекции, геморрагического синдрома, цитопенического синдрома и др.);
- 3) поддержание нормального кроветворения.

Основными этапами терапии являются:

1. Индукция ремиссии, которая заключается в проведении курсовой цитостатической химиотерапии по стандартизованным программам, составленным в соответствии с вариантом лейкоза.
2. Консолидация ремиссии, которая проводится в период становления ремиссии.
3. Профилактика нейрорлейкоза.
4. Длительная поддерживающая терапия.

Характеристика основных цитостатических препаратов

Цитозар (цитарабин) – структурный аналог цитидина и деоксицитидина, относится к группе антиметаболитов. Механизм действия связан с ингибированием ДНК-полимеразы и включением цитарабина в ДНК и РНК. Через 24 часа после внутривенного введения 80% препарата экскретируется почками в виде неактивного метаболита уридина арабинозида. Официальный препарат – цитозар («UpJohn-Farmacia», США).

Даунорубицин – антрациклиновый антибиотик, цитотоксичен. Механизм действия связан с непосредственным включением в молекулу ДНК, с ингибированием топоизомеразы-2 и образованием свободных радикалов, что ведет к фрагментации ДНК. Выводится на 25% почками и на 40% желчью без повторного всасывания в кишечнике. Официальный препарат – даунорубицин («UpJohn-Farmacia», США), рубомицин («Ферейн», РФ).

6-меркаптопурин (пуринетол) – тиоловое производное гипоксантина. Механизм действия связан с ингибированием ДНК и РНК в клетке, действует на G1- и S-фазы клеточного цикла. Выводится почками (около 7%). Выпускается в таблетках по 0,05 г (50 мг). Применение при лечении сочетания цитостатических препаратов позволяет достигать более выраженного и стойкого эффекта, благодаря различным механизмам действия на разные фазы митотического цикла бластных клеток.

Побочными эффектами цитостатических препаратов нередко являются тошнота, рвота, стоматит, гепатит, миокардиодистрофия, нейропатия, лихорадка, аллергические реакции, угнетение костномозгового кроветворения.

Терапия острого миелоидного лейкоза

Индукция ремиссии (2 курса): по схеме «7 + 3» цитозар в течение 7 дней внутривенно в дозе 100 мг/м² 2 раза в сут. в сочетании с даунорубицином в течение первых 3 дней курса в дозе 60 мг/м² /сут.

Консолидация ремиссии (2 курса): по схеме «7 + 3» цитозар в течение 7 дней внутривенно в дозе 100 мг/м² 2 раза в сут. в сочетании с даунорубицином в течение первых 3 дней курса в дозе 45 мг/м² /сутки.

Поддерживающая терапия: по схеме «7 + 3т» цитозар в тех же дозах в сочетании с 6-меркаптопурином в течение 3 дней с интервалом в 6 недель в течение года.

Терапия острого промиелоцитарного лейкоза

Индукция ремиссии: по схеме «7 + 3» цитозар внутривенно капельно 100 мг/м² /сут. два раза в день 7 дней; даунорубидин 60 мг/м² /сут. в течение 3 дней внутривенно капельно; третиноин (ATRA) 45 мг/м² /сут. перорально в течение первых 3 дней.

Консолидация ремиссии (2 курса): по схеме «7 + 3» цитозар в течение 7 дней внутривенно в дозе 100 мг/м² 2 раза в сут. в сочетании с даунорубицином в течение первых 3 дней курса в дозе 60 мг/м² 2 раза в сут. внутривенно.

Поддерживающая терапия: курсы проводят с интервалами в 4-5 недель по схемам «5+2» (цитозар + 6-меркаптопурин), «5+Ц» (цитозар + циклофосфан) в течение 2 лет.

Одним из решающих открытий в области гематологии за последние 15 лет стало обнаружение дифференцирующего воздействия на бластные клетки при остром промиелоцитарном лейкозе дериватов ретиноевой кислоты – 13-цис-ретиноевой, олтранс-ретиноевой (весаноид, ATRA). Было доказано, что сочетанное использование третиноина (ATRA) и цитостатиков приносит очень хорошие результаты в терапии острого промиелоцитарного лейкоза.

Терапия острого лимфобластного и недифференцируемого лейкоза 8-недельная 2-фазная программа (57 дней):

Индукция ремиссии: 1 фаза (4 недели): винкристин 1,5 мг/м² внутривенно струйно в дни: 1, 8, 15, 22-й; преднизолон 60 мг/м² перорально ежедневно (отменяется через неделю после последнего введения винкрестина); L-аспарагиназа 6000 ед/м² внутривенно в течение 14 дней с 15-го по 28-й день, рубомицин 45 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю в 1, 8, 15, 22-й дни. 2 фаза (4 недели): циклофосфан 680 мг/м² внутривенно на 29, 43, 57-й дни; цитозар 75 мг/м² /сут. внутривенно 4 дня каждой из 4 недель: 31–34, 38–41, 45–48, 52–55 дни; 6-меркаптопурин 60 мг/м² в табл. ежедневно с 29-го по 57-й день (28 дней).

Консолидация ремиссии (2-фазная, 42 дня): 1 фаза: винкристин 1,5 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15, 22-й дни; дексаметазон 10 мг/м² в табл. с 1-го по 28-й дни; адриабластин 25 мг/м² внутривенно 1, 8, 15, 22-й дни. 2 фаза: циклофосфан 600 мг/м² внутривенно на 29-й день; цитозар 75 мг/м² подкожно на 31–34, 38–41 дни; 6-меркаптопурин – 60 мг/м² в табл. с 29-го по 42-й дни.

Поддерживающая терапия в фазу ремиссии (начинается через неделю после 2 фазы индукции): 6-меркаптопурин 60 мг/м² перорально ежедневно, метотрексат 20 мг/м² перорально 1 раз в неделю.

Профилактика нейрорлейкемии

Профилактика нейрорлейкемии проводится после курса консолидации по общим правилам. Профилактика нейрорлейкемии осуществляется только при миеломонобластном (М4) и монобластном (М5) лейкозе, при всех формах ОМЛ при лейкоцитозе свыше 50×10^9 /л, лимфобластном лейкозе. Первая диагностическая пункция с введением метотрексата производится до индукционного курса или в первые дни его проведения до

развития цитопении. Все последующие пункции производятся с введением трех препаратов.

Препараты вводятся в разных шприцах. Общий объем вводимой жидкости должен составлять 10–12 мл. Для разведения используется дистиллированная вода. Метотрексат вводится в дозе 12,5 мг/м², максимальная доза препарата – 15 мг. Приблизительно объем вводимой жидкости 16 с метотрексатом составляет 6 мл (при его введении следует дополнительно набрать из спинномозгового канала 2-3 мл жидкости, чтобы его концентрация была 1,5 мг/мл), с цитозин-арабинозидом – 3 мл (доза препарата 20 мг/м²), преднизолоном – 3 мл (доза препарата 30 мг) или дексаметазоном – 3 мл (в дозе 4 мг). Объем спинномозговой жидкости, которая берется для исследования, составляет ½ объема вводимых растворов. При лечении острых лейкозов необходимо быть готовым к купированию синдрома инфекционных осложнений, геморрагического синдрома, тяжелой анемии и интоксикации.

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – это заболевание опухолевой природы клонового генеза, при котором опухоль развивается из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, субстратом являются созревающие и зрелые гранулоциты, в основном нейтрофилы, несущие приобретенную генную аномалию – филадельфийскую хромосому (Ph).

Филадельфийская хромосома (Ph) образуется вследствие обмена генетическим материалом между хромосомами 9 и 22, что приводит к образованию слитного гена BCR-ABL и белка p210, играющего ведущую роль в патогенезе хронического миелолейкоза.

Клиническая картина

Течение хронического миелолейкоза носит прогрессирующий характер. Начало заболевания в большинстве случаев протекает бессимптомно. Жалобы на слабость, боли в левом подреберье, обусловленные спленомегалией, потливость, иногда субфебрильную температуру появляются лишь при развернутой картине заболевания. У 20–25% больных заболевание обнаруживается случайно при выполнении гемограммы, когда отчетливые клинические признаки еще отсутствуют. При этом чаще всего обнаруживается лейкоцитоз (число клеток более 100×10^9 /л) с характерными изменениями в формуле крови: количество миелоцитов и нейтрофилов превышает количество метамиелоцитов, часто увеличено количество базофилов и эозинофилов. Нередки умеренная анемия и тромбоцитоз.

При биохимическом исследовании выявляется снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов. В пунктате костного мозга обнаруживается трехростковая гиперплазия, преимущественно гранулоцитарного роста с преобладанием созревающих и зрелых форм (развернутая стадия), значительное увеличение бластных форм при терминальной стадии (бластный криз).

Морфологическое и цитогенетическое исследование пунктата костного мозга 17 (обнаружение филадельфийской хромосомы) позволяет подтвердить диагноз хронического миелолейкоза и провести дифференциальную диагностику.

Заболевание закономерно проходит три фазы:

1. В хронической фазе симптомы отсутствуют или единичны: селезенка выступает на 5 см и более из-под реберной дуги, в гемограмме умеренная анемия (уровень гемоглобина 100 г/л и более, число лейкоцитов $50\text{--}100 \times 10^9$ /л, метамиелоцитов, базофилов, эозинофилов – 4%).
2. Фаза акселерации характеризуется появлением признаков прогрессирования лейкоза:

увеличение размеров селезенки более чем на 10 см, нарастание лейкоцитоза, доля базофилов в крови составляет 20% и более, тромбоцитопения (число клеток менее 100×10^9 /л), наличие в периферической крови или костном мозге бластных клеток (до 10–29%), дополнительные хромосомные аномалии – трисомия 8-й пары и др.

3. Терминальная фаза (злокачественная), или бластный криз, диагностируется при наличии в периферической крови или костном мозге более 30% бластных клеток или при появлении экстрамедуллярных очагов кроветворения.

Диагностические критерии

Обнаружение Ph-хромосомы (филадельфийской) в гранулоцитах, моноцитах, эритроцитах и мегакариocyтах при цитогенетическом исследовании пунктата костного мозга – достоверный критерий в 95% случаев.

Вероятные критерии включают совокупность клинических данных и изменений со стороны кроветворения с учетом данных гемограммы, миелограммы, трепанобиопсии:

- нарастающий лейкоцитоз с резким сдвигом в лейкоформуле до миелоцитов и промиелоцитов;

- в пунктате костного мозга – трехростковая гиперплазия преимущественно гранулоцитарного ростка с преобладанием созревающих и зрелых форм (развернутая клиническая стадия), значительное увеличение бластных форм при терминальной стадии (бластный криз);

- спленомегалия, часто резковыраженная; – анемия и тромбоцитопения с геморрагическим синдромом в терминальной стадии.

Примеры формулировки диагноза:

1. Хронический миелолейкоз, фаза акселерации, Ph+, выраженная спленомегалия.
2. Хронический миелолейкоз, терминальная стадия (бластный криз), Ph+, анемия тяжелой степени, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом на коже и слизистых.

Лечение

В настоящее время основным направлением в лечении больных хроническим миелолейкозом является максимальное подавление патологического клона клеток, содержащих Ph-хромосому. В связи с этим эффективность лечения должна оцениваться не только по нормализации показателей периферической крови, но и по степени подавления Ph-клона клеток в костном мозге. Этим свойством обладают препараты из группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК): иматиниба мезилат (гливек), нилотиниб (тасигна), дазатиниб (спрайсел).

Гливек (иматиниба мезилат) является новым, наиболее эффективным препаратом, который стал стандартом в лечении ХМЛ. Механизм действия заключается в блокировании активности белка p210 – BCRABL-тирозинкиназы, что приводит к индукции апоптоза в клетках, содержащих BCR-ABL-тирозинкиназу, и их гибели, следовательно подавлению Ph-клона.

Дозы гливека: в хронической фазе – 400 мг/сут.; в фазе акселерации и бластного криза – 600–800 мг/сут. Препарат имеет хорошую переносимость и обеспечивает улучшение гематологических и цитогенетических показателей на всех стадиях заболевания, в том числе в фазе акселерации и бластного криза.

Альтернативными препаратами являются нилотиниб (тасигна), дазатиниб (спрайсел). В лечении хронического миелолейкоза также используют: интерферонотерапию, химиотерапию (цитозар/гидреа), а также аллогенную трансплантацию костного мозга.

Химиотерапия: гидроксимочевина (гидреа, литалир) в виде капсул по 500 мг перорально, доза препарата определяется с учетом массы тела больного и количества лейкоцитов в периферической крови. Препарат обеспечивает улучшение клеточного состава крови в 70–80% случаев в фазе акселерации, однако подавления злокачественного Ph-клона с его помощью достичь не удастся.

Интерферонотерапия: интерфероны (ИФ α) – клеточные гликопротеины, обладающие антипролиферативным, противовирусным и иммунорегулирующим действием. ИФ α – первый нецитостатический препарат, вызывающий выраженное подавление Ph-клона при хроническом миелолейкозе и восстановление нормального костномозгового кроветворения. Наиболее часто используемые в широкой практике – интрон А (рекомбинантный ИФ α , «Шеринг-Плау», США); реаферон (Россия). Интерферонотерапия проводится постоянно с индивидуальным подбором дозы. Возможна комбинация ИФ α с гидроксимочевинной.

Прогноз у пациентов с ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации относительно благоприятный, особенно на фоне терапии ИТК (выживаемость составляет в среднем 15 лет). При бластном кризе прогноз за последние 30 лет не изменился и остается плохим (выживаемость – 6–8 месяцев).

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза)

Эритремия (ЭР) – хронический лейкоз с поражением на уровне клетки-предшественницы миелопоэза с характерной для опухоли неограниченной пролиферацией этой клетки, сохранившей способность дифференцироваться по красному ростку.

Клиническая картина

Заболевание начинается постепенно. Основные клинические симптомы: покраснение кожных покровов (плетора), слабость, тяжесть в голове, спленомегалия, артериальная гипертония, кожный зуд после умывания, мытья, некрозы пальцев, тромбозы артерий верхних и нижних конечностей, тромбофлебит, инсульт, инфаркт миокарда, эритромегалгия – острая жгучая боль в кончиках пальцев и их покраснение.

Клинические стадии

1 стадия (начальная). Продолжительность ее – 5 лет и более. Характеризуется умеренной плеторой. Селезенка не увеличена, возможны сосудистые осложнения. В общем анализе крови – умеренный эритроцитоз. В костном мозге – панмиелоз.

2А стадия (эритремическая). Продолжительность – 10–15 лет и более. Характеризуется выраженной плеторой. Наблюдается артериальная гипертония, тромбозы артериальных и венозных стволов. Селезенка не увеличена. В общем анализе крови – эритроцитоз, тромбоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, увеличение числа базофилов. В костном мозге – тотальная трехростковая гиперплазия с выраженным мегакариоцитозом, возможен коллагеновый миелофиброз.

2В стадия (эритремическая с миелоидной метаплазией селезенки). Характеризуется теми же изменениями, что и 2А стадия, но более выраженными. Происходит истощение больного, присоединяются рецидивирующие тромботические осложнения и кровоточивость, спленомегалия.

3 стадия (анемическая). Характеризуется уменьшением выраженности плеторического синдрома, увеличением селезенки, развитием гематологических осложнений (геморрагических, анемических, инфекционных). В общем анализе крови – снижение

числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов (панцитопения). В костном мозге развивается выраженный миелофиброз.

Критерии диагностики

Категория А

1. Увеличение массы циркулирующих эритроцитов: для мужчин более 36 мл/кг, для женщин более 32 мл/кг.
2. Нормальное насыщение артериальной крови кислородом (более 92%).
3. Спленомегалия.

Категория В

1. Лейкоцитоз более 12×10^9 /л (при отсутствии инфекций и интоксикаций).
2. Тромбоцитоз более 400×10^9 /л (при отсутствии кровотечений).
3. Увеличение содержания щелочной фосфатазы нейтрофилов (при отсутствии инфекций и интоксикаций).
4. Увеличение способности сыворотки крови связывать витамин В12 (более 220 пг/мл).

Диагноз достоверен при любых 2 положительных признаках категории А и В или всех 3 признаках категории А.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз миелопролиферативных состояний складывается из оценки клинической картины заболевания и данных, полученных при исследовании общего анализа крови и костного мозга.

Дифференциальная диагностика миелопролиферативных заболеваний

Нозологическая форма	Клиническая картина (синдромы)	Показатели гемограммы	Признаки миелограммы трепанобиопсии
Хронический миелолейкоз	Интоксикационный, анемический, спленомегалия умеренная, инфекционный	Лейкоцитоз более 50×10^9 /л за счет нейтрофилов, базофильноэозинофильная ассоциация, анемия	Увеличение количества клеток гранулоцитарного ряда: метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов
Сублейкемический миелоз	Спленомегалия значительная с болевым синдромом, анемический	Уровень лейкоцитоза ниже, чем при ХМЛ, меньше левый сдвиг	Увеличение количества клеток гранулоцитарного ряда с выраженным миелофиброзом
Эритремия	Плеторический, тромботический, спленомегалия	Эритроцитоз, лейкоцитоз более 10×10^9 /л, тромбоцитоз	Трехростковая гиперплазия

Лечение

1. Кровопускание (эритроцитаферез) применяют для коррекции плеторического синдрома, основные показания: эритремия доброкачественного течения, репродуктивный возраст больного, рецидивы эритремии после цитостатической терапии со снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Кровопускания назначают в объеме 500 мл с частотой 1 раз в 2 дня в стационаре и 1 раз в 3 дня при амбулаторном лечении.
2. Деагреганты (плавикс, тиклид, пентоксифилин) в сочетании с низкими дозами аспирина (40–80 мг/сут.) для коррекции тромботических осложнений и эритромелалгии.
3. Цитостатическая терапия показана при эритремии с лейкоцитозом, тромбоцитозом, спленомегалией, кожным зудом, сохраняющимся на фоне кровопусканий, висцеральными и сосудистыми осложнениями. Основной препарат – гидроксимочевина (гидреа), который назначают внутрь в дозе 30 мг/кг/сут. в течение 1 недели, затем в поддерживающей дозе 15 мг/кг/сут. до тех пор, пока число лейкоцитов не снизится до $3,5 \times 10^9$ /л, а тромбоцитов – до 100×10^9 /л.
4. Интерферонотерапия (интерферон в дозе от 3 до 5 млн МЕ 3 раза в неделю) в сочетании с приемом гидроксимочевины.
5. Аллопуринол в дозе 0,3–1,0 г/сут. для коррекции уратового диатеза. Прогноз при эритремии относительно благоприятный при своевременной и правильной коррекции основных клинических проявлений и показателей гемограммы и миелограммы.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – это неопластический процесс, первично возникающий в костном мозге в результате опухолевой трансформации клетки-предшественницы лимфопоэза. Морфологическим субстратом заболевания являются морфологически зрелые лимфоциты. Болезнь проявляется лимфатическим лейкоцитозом в периферической крови и миелограмме, диффузной лимфоцитарной пролиферацией в костном мозге, увеличением лимфатических узлов и селезенки.

Патогенез

Патогенез ХЛЛ относится к медленно прогрессирующим опухолям. Постепенно колонизируя костный мозг, опухоль вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, что со временем приводит к недостаточности костномозгового кроветворения. Увеличение лимфатических узлов при ХЛЛ обычно происходит медленно, но со временем их увеличение может приводить к сдавлению близлежащих органов и нарушению их функционированию. Увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени обусловлено разрастанием зрелых лимфоцитов, принадлежащих к малой субпопуляции CD5+ и CD19+. Кроме того, при ХЛЛ нередко наблюдаются аутоиммунные цитопении (анемии, тромбоцитопении, реже – глубокие гранулоцитопении), связанные с образованием антител к кроветворным клеткам.

Клиническая картина

На протяжении нескольких лет заболевание может протекать бессимптомно. Лишь выявление лимфоцитоза при исследовании клеточного состава периферической крови может привлечь внимание врача. Клиника ХЛЛ разнообразна, зависит от стадии заболевания и длительности течения процесса. Лимфатические узлы увеличиваются постепенно. Обычно в первую очередь увеличиваются шейные и аксиллярные

лимфоузлы. В последующем процесс может распространиться практически на любую группу лимфоузлов. По мере увеличения опухолевой массы возникают общие для многих неоплазий неспецифические явления: слабость, быстрая утомляемость, снижение массы тела, потливость. Нередко у больных ХЛЛ имеется «лимфопролиферативная триада»: немотивированный кожный зуд, повышенная потливость, плохая переносимость укусов кровососущих насекомых. Больные ХЛЛ имеют повышенную восприимчивость к инфекции. Инфекционные осложнения являются одним из основных факторов, ухудшающих качество жизни больных, а зачастую именно инфекционные осложнения лимитируют продолжительность жизни больных ХЛЛ. Бактериальные агенты чаще всего поражают дыхательную систему и мочевыводящие пути. Для ХЛЛ, так же как и для других В-клеточных злокачественных опухолей, характерно присоединение инфекции, вызванной вирусами герпеса. Достаточно часто это сопровождается выраженным болевым синдромом. Дефект противоопухолевого иммунитета у больных ХЛЛ является причиной повышенной опасности развития второй опухоли. Поэтому их диспансеризация требует специальных мер по предотвращению появления дополнительных неоплазий.

В течении ХЛЛ выделяют три стадии (Binet et al., 1981), которые обозначаются буквами А, В и С.

А. Анемия и тромбоцитопения отсутствуют (уровень гемоглобина равен 100 г/л или более; количество тромбоцитов равно $100,0 \times 10^9$ /л или более). Процесс захватывает 1–2 из 5 зон: печень, селезенка, шея, подмышечные впадины, пах. Одностороннее или двухстороннее увеличение лимфатических узлов в любой из 3 последних зон считается распространением процесса в пределах одной зоны. Медиана выживаемости – как в популяции.

В. Анемия и тромбоцитопения отсутствуют. Процесс распространяется на три и более зоны. Выживаемость в среднем – 7 лет.

С. Анемия (уровень гемоглобина ниже 100 г/л) и/или тромбоцитопения (число клеток менее $100,0 \times 10^9$ /л) независимо от распространения процесса по зонам. Выживаемость в среднем – 2 года.

Часто в практике используют *клинические стадии* ХЛЛ: начальную, развернутую, терминальную.

Начальная стадия: лейкоцитоз не превышает $40-50 \times 10^9$ /л, признаков интоксикации нет, показатели красной крови, гранулоцитов, тромбоцитов либо нормальные, либо не требуют по клинической картине медикаментозного вмешательства, катаральные заболевания не учащены. В этой стадии противоопухолевая терапия не нужна.

Развернутая стадия: лейкоцитоз (вне связи с инфекцией) превышает $40-50 \times 10^9$ /л и нарастает ежемесячно, появляется повышенная утомляемость, слабость, потливость, снижается работоспособность, уменьшается масса тела, появляются цитолитические кризы, нарастает опухолевая масса, появляются рецидивирующие инфекции.

Терминальная стадия: характеризуется либо саркомным ростом, чаще в одной из групп лимфоузлов, либо появлением бластома в периферической крови и костном мозге и резким угнетением нормальных ростков кроветворения, развитием кахексии, снижением уровня нормальных иммуноглобулинов, повышенной восприимчивостью к инфекциям.

Формы

А.И. Воробьев (1985) выделяет следующие формы ХЛЛ:

1. Доброкачественная.

2. Прогрессирующая.
3. Абдоминальная.
4. Селезеночная.
5. Опухолевая.
6. Костномозговая.
7. Пролимфоцитарная.
8. Волосатоклеточная.
9. Т-клеточная.

Диагностические критерии

1. Количество лейкоцитов в периферической крови равно $15,0 \times 10^9$ /л или более с абсолютным лимфоцитозом, на более поздних этапах заболевания появляется нормохромная анемия и/или тромбоцитопения, наличие теней Боткина – Гумпрехта (достоверный критерий).
2. Количество лимфоцитов в костном мозге составляет 40% или более (достоверный критерий).
3. В трепанобиоптате гистологически выявляется диффузная лимфатическая инфильтрация, объем жировой ткани резко уменьшен (вероятный критерий).
4. Совокупность клинических симптомов – генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия, частые инфекционные осложнения (иммунодефицит), вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения (вероятные критерии).

Разграничение В- и Т-вариантов ХЛЛ возможно на основании данных иммунофенотипирования опухолевых клеток или данных реаранжировки генов иммуноглобулинов и генов рецепторов Т-клеток.

Примеры формулировки диагноза:

1. Хронический лимфолейкоз, прогрессирующая форма, развернутая стадия, симптоматическая аутоиммунная гемолитическая анемия.
2. Хронический лимфолейкоз, волосатоклеточная форма, III стадия, спленомегалия, анемия, выраженная тромбоцитопения с геморрагическим синдромом.

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто приходится дифференцировать ХЛЛ от других зрелоклеточных лимфопролиферативных заболеваний (лимфом) с лейкемизацией, метастатическим поражением лимфоузлов, болезни Ходжкина и др. При отсутствии лейкемизации костный мозг у больных лимфомой интактен и не отличается по клеточному составу от нормального. В ряде случаев у больных зрелоклеточной лимфомой в костном мозге может наблюдаться реактивный лимфоцитоз, однако последний не достигает диагностического уровня ХЛЛ. В сложных случаях гистологическое исследование костного мозга позволяет выявить характер роста опухолевых клеток в костном мозге, присущий только ХЛЛ и не встречающийся при лимфомах.

Основным мероприятием в дифференциальной диагностике данных состояний является морфологическое исследование костного мозга и лимфатических узлов. Как уже отмечалось, зачастую первое представление о ХЛЛ складывается на основании случайно выполненного исследования состава периферической крови. Также часто отправной точкой для диагностического поиска является обнаружение увеличенных лимфатических узлов. Упрощает диагностику наличие сочетания лимфаденопатии с лимфоцитозом

периферической крови. Морфологическое исследование костного мозга решает диагностическую задачу.

Лечение

Лечение больных ХЛЛ будет непосредственно зависеть от стадии заболевания. На стадии А больные не нуждаются в проведении специальной химиотерапии. В этот период, как правило, проводится профилактика и лечение инфекционных осложнений и другая симптоматическая терапия. Показанием к началу химиотерапии является переход заболевания в стадию В или наступление любого из следующих событий:

1. Признаки недостаточности костного мозга – анемия, нейтропения или тромбоцитопения.
2. Развитие аутоиммунной гемолитической анемии или аутоиммунной тромбоцитопении.
3. Наличие спленомегалии, вызывающей клиническую симптоматику или сопровождающуюся гиперспленизмом.
4. Симптомы поражения лимфатических узлов, кожи или других тканей.

Обычно в этот период при сравнительно быстром росте числа лейкоцитов на фоне умеренной лимфоаденопатии используется монотерапия хлорбутином (лейкераном) в дозе 0,1–0,2 мг/кг ежедневно (рациональное снижение уровня лейкоцитов до $20\text{--}30 \times 10^9 /\text{л}$).

Следует учесть, что доза и кратность приема препарата часто зависит от индивидуальных особенностей больного.

При выраженной лимфоаденопатии на фоне умеренного лейкоцитоза назначается циклофосфан в дозе 200–400 мг перорально 1 раз в день. Присоединение глюкокортикоидов целесообразно в случае развития аутоиммунных процессов.

На стадии С проводится полихимиотерапия, включающая комбинацию, как правило, трех препаратов – циклофосфана, винкристина и преднизолона (схема «СОР», «СНОР»). В последнее время появление нового химиопрепарата – флударабина фосфата (флудара) внесло существенные коррективы в тактику лечения ХЛЛ, так как он в определенном проценте случаев позволяет добиться полной или частичной ремиссии. Флудар назначают в дозе 40 мг/м² в течение 5 дней, через каждые 28 дней, всего 6 курсов.

Для лечения ХЛЛ используются моноклональные антитела: мабтера (ритуксимаб – химерные антитела против поверхностного В-клеточного антигена CD 20) и кэмпас (алемтузумаб – моноклональные антитела против клеточного антигена CD 52, расположенного на В- и Т-лимфоцитах).

Прогноз

ХЛЛ является достаточно медленно текущим заболеванием. Продолжительность жизни больных может варьировать от 1–2 лет до нескольких десятков (в среднем – около 10 лет).

Множественная миелома

Множественная миелома (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого – Калера) (ММ) – злокачественная опухоль В-лимфоцитов, возникающая на уровне пре-В-клеточных стадий моноклонального развития и сохраняющих способность к дифференцировке до конечной стадии – плазмочита. Характерной особенностью плазмоклеточной опухоли является секреция патологическими клетками парапротеинов (патологических иммуноглобулинов).

Классификация

I. Клинико-анатомическая классификация, основанная на данных рентгенологического исследования, МРТ и КТ скелета, морфологического анализа пунктатов и трепанатов костей, позволяет выделить следующие формы:

диффузно-очаговая (в 60% случаев);

диффузная (24%);

множественно-очаговая (15%);

склерозирующая (менее 1%);

преимущественно висцеральная (менее 0,5%).

II. В зависимости от класса секретируемого иммуноглобулина, определяемого в сыворотке и моче, множественная миелома классифицируется на иммунохимические варианты: G, A, D, E, миелома Бенс-Джонса (болезнь легких цепей), миелома несекретирующая, диклональные миеломы, тип M (редко).

III. В зависимости от величины опухолевой массы выделяют клинические стадии ММ (по Durie B.G.M., Salmon S.E., 1975).

Диагностика клинической стадии ММ

Стадия	Критерии	Опухолевая масса, кг/м ²
I ст. (начальная)	Совокупность признаков: уровень Hb > 100 г/л, нормальный уровень Са в сыворотке, отсутствие остеолита или солитарный костный очаг, низкий уровень М-компонента: Ig G < 50 г/л, Ig A < 30 г/л. Уровень белка Бенс-Джонса в моче < 4 г/сут.	До 0,6 (низкая)
II ст. (развернутая)	Показатели средние между I и II стадиями	0,6 – 1,2 (средняя)
III ст. (терминальная)	Один или более из следующих признаков: уровень Hb < 85 г/л, уровень Са сыворотки выше нормы, выраженный остеодеструктивный процесс, высокий уровень М-компонента: Ig G > 70 г/л, Ig A > 50 г/л. Уровень белка Бенс-Джонса в моче > 12 г/сут.	Более 1,2 (высокая)

Дополнительный признак для всех стадий, определяющий подстадию:

A – нормальная функция почек без лабораторно-клинических признаков ХПН (нормальный уровень креатинина сыворотки);

B – с нарушением функции почек (уровень креатинина сыворотки выше 180 мкмоль/л).

Клиническая картина

1. Поражение скелета:

деструктивные процессы в плоских костях, позвоночнике, своде черепа; проксимальные отделы трубчатых костей (плечо, бедро); дистальные отделы конечностей и кости лицевого черепа поражаются редко;

классическая триада Калера – боли, опухоли, переломы; синдром сдавления спинного мозга.

2. Висцеральные поражения (встречаются редко):

гепато- и спленомегалия; поражение опухолевыми плазмоклеточными инфильтратами любых органов и систем.

3. Поражение почек:

миеломная нефропатия с развитием ХПН – наиболее частое и серьезное проявления парапротеинемии;

протеинурия – за счет белка Бенс-Джонса; возможно развитие ОПН при падении АД и дегидратации (боль, рвота, острая инфекция).

4. Амилоидоз – поражение органов, богатых коллагеном: адвентиция сосудов, мышц (сердце, язык), дермы, сухожилий и суставов, нервов.

5. Синдром NAMIDD – неамилоидное отложение в тканях моноклональных L- и H-цепей или целых молекул Ig (иммуногистологическое исследование биоптатов).

6. Иммунодефицит (резкое снижение уровня нормальных Ig) и синдром недостаточности антител (повышенная склонность к бактериальным инфекциям дыхательных, мочевыводящих путей и носоглотки).

7. Синдром повышенной вязкости:

кровоточивость слизистых оболочек, геморрагическая ретинопатия, расширение вен сетчатки, нарушение периферического кровотока вплоть до развития изъязвлений и гангрены дистальных отделов конечностей, парестезии, синдром Рейно.

8. Периферическая нейропатия.

9. Гиперкальциемия:

потеря аппетита, тошнота, рвота, запоры, полиурия, сонливость, гипотония, мышечная слабость, судороги, спутанность сознания, кома.

10. Патология гемостаза.

11. Состав крови (анемия нормохромная, увеличение СОЭ, нейтрофилез с умеренным левым сдвигом в формуле, абсолютный моноцитоз, может быть панцитопения).

Критерии диагностики

А. Достоверные:

1. Плазмоклеточная инфильтрация костного мозга (плазмочитов более 10%).

2. Моноклональная глобулинопатия (сывороточный М-компонент и/или белок Бенс-Джонса в моче), доказанная методами иммунохимического анализа сывороточных и мочевых Ig с использованием метода иммунофиксации.

Б. Вероятные:

1. Остеодеструкции в плоских костях, патологические переломы.
2. Гиперпротеинемия выше 85 г/л.
3. Стойкая протеинурия (положительная проба на белок Бенс-Джонса).
4. Гиперкальциемия выше 2,74 ммоль/л.

Для постановки диагноза ММ необходимо обязательное сочетание двух достоверных критериев.

Программа обследования больных

1. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов.
2. Общий анализ мочи.
3. Определение общего белка сыворотки крови.
4. Электрофорез сывороточных белков и определение содержания белка в М-компоненте.
5. Исследование уровней креатинина, мочевой кислоты, кальция сыворотки крови, билирубина, холестерина, трансаминаз, ЛДГ, щелочной фосфатазы, СРБ.
6. При наличии протеинурии – определение суточной потери белка с мочой.
7. Электрофорез белков концентрированной мочи.
8. Рентгенография всех костей скелета, кроме дистальных отделов конечностей.
9. МРТ позвоночника и пораженных костей скелета.

Примеры формулировки диагноза

1. Множественная миелома, тип G_L, II-A стадия, остеопороз и остеодеструкции тел IV-V шейных позвонков с компрессионным синдромом.
2. Множественная миелома, тип A_K, III-B стадия с множественными остеодеструктивными поражениями костей черепа, ребер, позвоночника и таза с патологическими переломами тел IV-V поясничных позвонков, компрессией спинного мозга. Анемия, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, миеломная нефропатия, ХПН III ст.

Дифференциальная диагностика

Макроглобулинемия Вальденстрема - редко встречающееся состояние, характеризующееся полным набором признаков гаммапатии, содержанием IgM моноклонального протеина, но без поражения костей.

Болезни тяжелых цепей - опухолевые В-лимфопролиферативные заболевания, характерной особенностью которых является секреция фрагментов Н-цепей различных классов Ig. Диагностика основывается на иммунохимическом анализе сывороточных белков.

Моноклональные иммуноглобулинопатии неясного генеза (доброкачественные) встречаются у 6-63% больных. Снижение нормальных иммуноглобулинов нехарактерно для «доброкачественной» Ig-патии, но и при парапротеинемических гемобластозах оно обычно наступает не раньше, чем появляются клинические признаки опухоли.

Солитарные плазмцитомы (костные и внекостные) – чаще всего встречаются в носоглотке и в верхних дыхательных путях, а также по ходу желудочно-кишечного тракта. Чаще всего встречаются у мужчин, средний возраст на 10 лет меньше, чем при ММ. Диагноз солитарных плазмклеточных опухолей должен быть доказан морфологически (биопсия, пункция); объем исследований, необходимых для выявления возможной генерализации такой же, как и при постановке диагноза ММ.

Исключая истинно реактивные, преходящие формы парапротеинемии, все пациенты с моноклональной Ig-патией должны считаться угрожаемыми по парапротеинемическому гемобластозу в течение многих лет.

Лечение

Цитостатическая противоопухолевая терапия

Показания: признаки нарастания опухолевой массы (падение показателей красной крови, повышение сывороточного и/или мочевого парапротеина, развитие болевого синдрома).

Выбор метода терапии

1. Стационарная химиотерапия.

2. Локальное облучение очагов миеломы.

3. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией костного мозга или стволовых клеток периферической крови.

Программы химиотерапии

А. Программная терапия умеренными дозами с поддерживающим лечением ударными прерывистыми дозами.

Б. Ударная прерывистая терапия: МР, СР. В. Полихимиотерапия.

МР – алкеран (мелфалан, с.д- 10 мг) + преднизолон (10-20 мг/сут). Перерыв 4 недели, далее поддерживающая терапия.

СР – циклофосфан + преднизолон. Перерыв 3-4 недели, далее поддерживающая терапия.

Протокол М2: винкристин, алкеран (мелфалан), циклофосфан, кармустин (или бемостил) и преднизолон.

М2 + адриабластин.

VAD – винкристин, адриабластин, дексаметазон. VAMP – винкристин, адриабластин, метилпреднизолон.

Преодоление резистентности к полихимиотерапии.

Пульс – терапия дексаметазоном.

VID – винкристин, идарубицин, дексаметазон.

Циклоплатам (производное платины III поколения) – медиана продолжительности эффекта 6 месяцев.

Интенсивная терапия ММ (High-dose chemotherapy – HDC) – раннее использование высокодозной химиотерапии мелфаланом с аутотрансплантацией стволовых клеток периферической крови или костного мозга.

Современная тенденция в терапии ММ – использование представителя группы ингибиторов протеасом – велкейда. Велкейд обладает высокой степенью сродства к протеолитической оболочке, замедляющей действие протеасом. Ингибирование протеасомы приводит к снижению уровня определенных регуляторных белков, которые поддерживают гомеостаз неопластов, тем самым, приводя к гибели опухолевой клетки.

Критерии эффективности цитостатической терапии ММ

Объективное улучшение регистрируется при наличии одного из следующих показателей, сохраняющихся в течение 2 месяцев и более:

1. Снижение концентрации парапротеина в сыворотке более чем на 50% (до уровня < 40 г/л);
2. Снижение экскреции белка Бенс-Джонса, более чем на 50% (< 0,5 г/сут) от исходного уровня;
3. Уменьшение площади опухолей, определяемой произведением двух наибольших диаметров, на 50% и более;
4. Появление рентгенологических признаков заживления костных деструкций.

Лечение считается эффективным только у тех больных, которые имеют стабильные или увеличивающиеся показатели красной крови (Hb > 90 г/л), сывороточного альбумина (> 30 г/л) и у которых количество и размеры остеодеструктивных очагов не нарастают, а уровень кальция не превышает нормы.

Локальная лучевая терапия

Локальная лучевая терапия показана во всех случаях угрозы патологических переломов в опорных частях скелета (позвоночник, крестцово-подвздошная область, лонные, седалищные кости, телоподвздошной кости над вертлужной впадиной, бедренные малоберцовые и плечевые кости), даже при отсутствии болевого синдрома. Локальное облучение используется при наличии органических опухолевых узлов в костях и мягких тканях, радикулярных болях, связанных со сдавливанием корешков спинного мозга опухолью или компрессируемыми телами позвонков, на начальных этапах сдавливания спинного мозга.

Дозы облучения отдельных опухолевых очагов должны быть > или равны 50 гр, что обеспечивает низкую частоту (< 8%) рецидивов в участках облучения по сравнению с облученными в дозе < 50 гр (57%).

Малые дозы облучения "с целью обезболивания" применяться не должны.

Сочетать химио- и лучевую терапию не рекомендуется. После курса химиотерапии до начала облучения требуется перерыв 3-4 недели.

Лечение и профилактика осложнений

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам. Преимущество отдается цефалоспорином III и IV поколения (фортум, максипим), карбапенемам (тиенам, меронем), "защищенным" пенициллинам широкого спектра (тазоцин); при необходимости применяют ванкомицин и аминогликозид с минимальной нефротоксичностью - нетромицин. Антибактериальная терапия сочетается с антигрибковыми препаратами (низорал, дифлюкан).

Для профилактики рецидивирующих инфекций у иммунодефицитных пациентов на фоне полихимиотерапии можно использовать фторхинолоны, макролиды и сульфаниламидные производные (септрин, бисептол) внутрь. Очень опасно применение при ММ антибактериальных средств, обладающих нефротоксичностью (гентамицин, стрептомицин, канамицин и др.).

Любая инфекция у больных миеломой может привести к развитию острой почечной недостаточности, поэтому в комплекс лечения включают введение жидкости (изотонического раствора NaCl), обильное питье. Необходимо следить за артериальным давлением и суточным диурезом.

Лечение почечной недостаточности включает диету с ограничением белков до 0,5-1 г/кг в сутки, обильное питье, при задержке жидкости - применение диуретиков, ощелачивание, противоазотемические препараты (офитол, фильтрум), анаболики, энтеросорбенты.

Показаны повторные процедуры плазмафереза с удалением 1-1,5 л плазмы 2-3 раза в неделю, гемосорбция, в тяжелых случаях (креатинин выше 0,7 ммоль/л, нарастающая гиперкальциемия и суточный диурез менее 900 мл) – гемодиализ. Бессолевая диета не рекомендуется. Некупирующаяся в течение 1-1,5 месяцев почечная недостаточность предполагает перевод больных на хронический гемодиализ и в перспективе – на трансплантацию почки.

При глубокой анемии необходимы трансфузии эритроцитарной массы, рекомбинантный эритропоэтин для улучшения качества жизни больных.

Синдром повышенной вязкости, а также кровоточивость при высокой гиперпротеинемии и нормальном уровне тромбоцитов успешно лечатся плазмаферезом. Абсолютным показанием для использования плазмафереза является парапротеинемическая кома.

Ликвидация гиперкальциемии достигается путем комплексной цитостатической и кортикостероидной терапии через 2-3 недели, дополнительную роль играет гидратация больных, прием бисфосфонатов, кальцитонина, витамина ДЗ. Режим максимальной физической активности, лечебная физкультура являются важнейшими средствами предупреждения гиперкальциемии. Имеются данные о положительном действии бисфосфонатов для предупреждения гиперкальциемии и улучшения репарации костных деструкций (аредиа (памидронат), зомета (золедронат), бодронат (ибандронат)), а также кальцитонина (миокальцик). Бисфосфонаты и кальцитонин сочетают с периодическим использованием активных метаболитов витамина D3. Доказано, что памидронат и золедронат блокируют синтез IL-6 и IL-1 β и активируют апоптоз миеломных клеток, т.е. обладают противоопухолевой активностью. Терапия бисфосфонатами, кальцитонином и витамином D3 требует постоянного контроля уровня Са сыворотки крови и функции почек. Лечение остеопороза и остеолiza указанными средствами оправдано после получения стойкого ответа на цитостатическую терапию.

Для устранения осложнений, связанных с гиперурикемией, используется милурит, обильное питье щелочных растворов.

Лечение патологических переломов при миеломе не должно отличаться от лечения переломов костей у здоровых людей.

Больным с компрессионными переломами позвонков и радикулярным синдромом, наряду с основным цитостатическим лечением показаны вытяжение на лямках на щите (угол наклона около 30°), ходьба на костылях.

При синдроме сдавления спинного мозга с развитием парализа или паралича, необходимо повторное рентгенологическое исследование позвоночника для исключения компрессии спинного мозга опухолью, исходящей из разрушенных позвонков, или соскальзыванием тел позвонков (спондилолистез). Уровень миелопатии подлежит обязательному уточнению при помощи МРТ позвоночника и миелографии, при проведении которой делаются ликвординамические пробы и анализ ликвора. Следует помнить, что компрессионный синдром может быть обусловлен мягкотканной эпидуральной миеломой, которая не связана с опухолью в позвонках.

При отсутствии рентгенологических признаков поражения позвоночника, опухолевая природа миелопатии не исключается.

Если доказана опухолевая причина компрессии спинного мозга, необходимо интенсифицировать полихимиотерапию (протокол VAD или его аналоги), а затем локальное облучение. При отсутствии эффекта показана хирургическая декомпрессионная ламинэктомия в сочетании с пластическими приемами,

обеспечивающими фиксацию позвоночника. В тех случаях, когда признаков опухолевой компрессии спинного мозга нет, отсутствует блок при миелографии, нормальная картина спинномозгового канала и спинного мозга при МРТ-исследовании, оперативное лечение не показано.

Всем больным, в том числе находящимся на постельном режиме, постоянно проводят лечебную физкультуру, обеспечивающую нагрузку на опорные части скелета. Постельный режим нежелателен, его назначают только при острых болях, в связи со свежими переломами костей.

Ношение корсетов не рекомендуется, за исключением послеоперационного периода у больных с декомпрессивной ламинэктомией.

Показания к использованию плазмафереза:

1. Синдром высокой вязкости;
2. Кровоточивость при гиперпротеинемии 130-140 г/л;
3. Некупируемая в течение 2-3 недель почечная недостаточность.

Прогноз

Медиана длительности болезни достигает 50 месяцев. Длительность жизни в большой степени зависит от чувствительности опухоли к цитостатической терапии, крайне неблагоприятно сказывается на прогнозе почечная недостаточность.

Анемии

Актуальность проблемы

Анемией называют снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови, нередко сопровождающееся снижением числа (концентрации) эритроцитов в единице объема крови. Нижняя граница нормы гемоглобина взрослого человека - 120 г/л. По данным ВОЗ анемия имеется почти у 2 млрд. жителей планеты. При этом доля железодефицитных анемий (ЖДА) составляет 70 - 80% от всех анемий.

Классификация

В принятой в 1990 г. Международной классификации болезней (МКБ-10) анемии представлены в классе 111 «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм», где они подразделены (Д50-Д64) [128] на:

(Д50-Д53) Анемии, связанные с питанием

Д50 Железодефицитные анемии

Д51 Витамин-В12-дефицитная анемия

Д52 Фолиево-дефицитная анемия

Д53 Другие анемии, связанные с питанием

(Д55-Д59) Гемолитические анемии

Д55 Анемии вследствие ферментативных нарушений

Д56 Талассемии

Д57 Серповидно-клеточные нарушения

Д58 Другие наследственные гемолитические анемии

Д59 Приобретенная гемолитическая анемия

(Д60-Д64). Апластические и другие анемии

Д60 Приобретенная чистая красноклеточная аплазия (эритробластопения)

Д61 Другие апластические анемии

Д62 Острая постгеморрагическая анемия

Д63 Анемии при хронических болезнях

Д64 Другие анемии.

Основные принципы патогенетической классификации анемий разработаны М.П.Кончаловским и в последующем усовершенствованы И.А.Кассирским и Г.А.Алексеевым (1970), Л.И.Идельсоном (1979), Л.И.Дворецким и П.А.Воробьевым (1994), С.М.Бахрамовым (2000):

I. Анемии вследствие кровопотери (постгеморрагические).

1. Острая постгеморрагическая анемия.

2. Хроническая постгеморрагическая анемия.

II. Анемии вследствие нарушения образования эритроцитов и гемоглобина.

3. Железодефицитная анемия.

4. Железоперераспределительная анемия (нарушение реутилизации железа).
 5. Железонасыщенная (сидероахрестическая) анемия, связанная с нарушением синтеза гема.
 6. Мегалобластные анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК.
 7. Гипопролиферативные анемии.
 8. Анемии, связанные с костномозговой недостаточностью.
 9. Метапластические анемии.
 10. Дисэритропоэтические анемии.
- III. Анемии вследствие усиленного кроверазрушения (гемолитические).
11. Наследственные.
 - 11.1. Связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов.
 - 11.2. Связанные с дефицитом ферментов в эритроцитах.
 - 11.3. Связанные с нарушением синтеза гемоглобина (серповидноклеточная анемия, гемоглобинозы, талассемии).
 12. Приобретенные.
 - 12.1. Аутоиммунные.
 - 12.2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
 - 12.3. Лекарственные.
 - 12.4. Травматические и микроангиопатические.
 - 12.5. Вследствие отравления гемолитическими ядами и бактериальными токсинами.
- IV. Анемии смешанные.

Здесь уместно отметить, что еще более полвека назад Г.А.Алексеев (1953), при презентации разработанной им классификации анемических состояний, указывал на следующее: при дистрофических процессах и полиавитаминозах дефицит железа сочетается с недостаточностью гемопоэтина. Следует иметь в виду, что в ряде случаев малокровие бывает обусловлено не одним, а многими патогенетическими факторами и не укладывается в тесные рамки классификационных рубрик. Выше отмеченные случаи анемии получили в литературе различные названия: биморфные, лиморфные, полидефицитные и смешанные формы анемии (АСФ) [23, 100, 138, 214], последние проявлялись нормомакроцитарной и нормогипохромной картиной. С.М.Бахрамов (1987), объединивший больных с такой анемией в группу со смешанной формой, выявил их значительный удельный вес среди пролеченных в клинике НИИГиПК МЗ РУз пациентов с различными разновидностями анеми. Они встречались у лиц с хроническими заболеваниями ЖКТ (чаще хроническим энтероколитом), печени, а также алиментарными неполноценностями. При выше указанных состояниях, как известно, наряду с дефицитом железа (ДЖ) и нарушением его реутилизации, наблюдается и дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты, микроэлементов (медь, кобальт и др.) и белка (за счет недостаточного его поступления или синтеза).

Анемии, связанные с питанием

Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия (ЖДА) — полиэтиологичное заболевание, возникновение которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения его поступления,

усвоения или повышенных потерь, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией.

Возникновению ЖДА, как правило, предшествует развитие латентного дефицита железа (ЛДЖ), который рассматривается как приобретенное функциональное состояние и характеризуется латентным (скрытым) дефицитом железа, снижением запасов железа в организме и недостаточным его содержанием в тканях (сидеропения, гипосидероз), отсутствием анемии.

ЖДА характеризуется сочетанием сидеропенического и анемического синдромов.

Этиология

Основная причина развития ЖДА, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), это неправильное (несбалансированное) питание. Гораздо реже ЖДА развивается вследствие кровотечений различных локализаций, что приводит к хронической постгеморрагической анемии (ХПА), или глистных инвазий в странах с низкой санитарной культурой.

Основными причинами развития ЖДА в детской практике являются:

дефицит железа при рождении ребенка;

алиментарный дефицит железа вследствие несбалансированного питания;

повышенные потребности организма в железе вследствие бурного роста ребенка;

потери железа из организма, превышающие физиологические.

Алиментарно-зависимыми факторами в развитии дефицита железа у детей являются:

недостаточное поступление железа с пищей;

сниженное всасывание железа;

увеличенные потери железа из-за микрочувствительных из кишечника, обусловленных ранним введением кефира и коровьего молока.

Причинами развития ХПА у лиц мужского пола являются различные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): язвенные кровотечения, полипы толстой кишки, неспецифический язвенный колит, ангиоматоз кишечника, дивертикул Меккеля, кровотечения из геморроидальных образований, опухоли желудка и кишечника. Среди причин ХПА у девушек и женщин репродуктивного возраста на первом месте находятся аномальные или обильные маточные кровотечения, а заболевания ЖКТ занимают второе место. Гендерные различия необходимо учитывать при выявлении причин развития ЖДА.

Критерии лабораторной диагностики железодефицитной анемии

В общем анализе крови, выполненном «ручным» методом, ориентируются на снижение концентрации гемоглобина — НЬ (менее 110 г/л), небольшое снижение количества эритроцитов (менее $3,8 \times 10^{12}/л$), снижение цветового показателя (менее 0,85), увеличение СОЭ (более 10—12 мм/ч), сниженное или нормальное количество ретикулоцитов (норма 10—20%). Дополнительно врач-лаборант описывает морфологические изменения эритроцитов — анизоцитоз и пойкилоцитоз. ЖДА — это

микроцитарная, гипохромная, нормо- или реже гипорегенераторная анемия.

В общем анализе крови, выполненном на автоматическом гематологическом анализаторе изменяются указанные выше показатели и ряд эритроцитных индексов. Снижаются средний объем эритроцита (mean corpuscular volume — MCV) (менее 80 фл), среднее содержание НЬ в эритроците (mean corpuscular hemoglobin — MCH) (менее 26 пг), средняя концентрация НЬ в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration — MCHC) (менее 320 г/л), повышается степень анизоцитоза эритроцитов (red blood cell distribution width — RDW) (более 14%).

В биохимическом анализе крови ориентируются на снижение концентрации сывороточного железа — СЖ (менее 12,5 мкмоль/л), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки — ОЖСС (более 69 мкмоль/л), снижение коэффициента насыщения трансферрина железом — НТЖ (менее 17%), снижение концентрации сывороточного ферритина — СФ (менее 30 нг/мл или мкг/л). В последние годы появилась возможность определения растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР), концентрация которых в условиях дефицита железа увеличивается (более 2,9 мкг/мл).

Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии

Дифференциальный диагноз ЖДА следует проводить с:

другими анемиями из группы дефицитных анемий: В12-дефицитной анемией (D51) и фолиево-дефицитной анемией (D52), т.е. мегалобластными анемиями; анемией хронических заболеваний — АХБ (D63.8).

Для мегалобластных анемий характерны следующие лабораторные признаки:

макроцитарная анемия (MCV более 100 фл);

вовлечение в процесс 2—3 ростков кроветворения и, как следствие, наличие, кроме анемии, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении;

гиперсегментация ядер нейтрофилов (пяти- и шестидольчатые, многолопастные ядра);

мегалобластный тип кроветворения, наличие в костном мозге крупных эритроидных клеток;

снижение концентрации в сыворотке крови витамина В12 (норма 100—700 пг/мл) при В12-дефицитной анемии;

снижение концентрации в сыворотке крови (норма 3—20 нг/мл) или содержания в эритроцитах (норма 166—640 нг/мл) фолиевой кислоты при фолиеводефицитной анемии.

АХБ имеет определенные причины развития и довольно сложный патогенез. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ, кроме наличия основного заболевания, необходимо проведение обследования. Наиболее информативными лабораторными показателями являются НТЖ, СФ и рТФР

Основными причинами развития АХБ являются:

инфекции, протекающие хронически (туберкулез, сепсис, остеомиелит, абсцесс легких, бактериальные эндокардиты и др.);

системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит);

хронические заболевания печени (гепатит, цирроз);

хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)

злокачественные новообразования (солидные опухоли, множественная миелома, лимфомы).

Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии и анемии хронических болезней

Показатель	Норма	ЖДА	АХБ
Наличие хронического заболевания		Нет	Есть
СЖ	< 12,5 мкмоль/л	↓	↓
ОЖСС	< 69 мкмоль/л	↑	N или ↓
НТЖ	> 17%	↓	N
СФ	> 30 нг/мл	↓	N или ↑
pTФР	2,9 нг/мл	↑	N

Лечение железодефицитной анемии

Целями лечения ЖДА являются устранение причины, лежащей в основе развития заболевания (коррекция питания, выявление и устранение источника кровопотери), и возмещение дефицита железа в организме. В связи с этим основными принципами лечения ЖДА являются:

назначение лекарственных железосодержащих препаратов, поскольку возместив дефицит железа в организме иными способами невозможно; использование преимущественно препаратов железа для перорального приема; назначение препаратов железа в адекватных дозах, которые рассчитываются для каждого конкретного больного с учетом массы его тела и терапевтического плана лечения; достаточная длительность курса лечения препаратами железа, составляющая при анемии легкой степени 3 мес, при анемии средней степени 4,5 мес и при тяжелой анемии 6 мес; преодоление тканевой сидеропении и пополнение запасов железа в депо, что определяется по нормализации концентрации СФ; необходимость контроля эффективности терапии препаратами железа.

Расчет дозы препарата железа в России лечение ЖДА определяется Протоколом ведения больных «Железодефицитная анемия», утвержденным Минздравсоцразвития России 22 октября 2004 г. Создание этого Протокола группой ведущих специалистов нашей страны явилось значительным движением вперед, поскольку вооружило врачей единым пониманием проблемы дефицита железа, критериями его диагностики, принципами лечения и наблюдения больных ЖДА, оценки качества их жизни.

Препараты для лечения железодефицитной анемии

Препараты железа для лечения ЖДА могут быть условно разделены на ионные солевые (преимущественно двухвалентные) и препараты железа (III) на основе ГПК. Рандомизированные исследования последних лет доказали, что эффективность солевых

препаратов железа и препаратов железа (III) на основе ГПК в лечении ЖДА одинакова. В процессе лечения ЖДА солевыми препаратами железа могут возникать следующие проблемы:

передозировка и даже отравление вследствие неконтролируемого организмом всасывания;
взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
выраженный металлический привкус;
окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое;
частый отказ пациентов от лечения (до 30—35% приступивших к лечению), т.е. низкая комплаентность.

Большинства перечисленных проблем можно избежать при использовании препаратов железа (III) на основе ГПК, имеющих следующие свойства и преимущества:
высокую безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений;
отсутствие потемнения десен и зубов;
отличную переносимость;
высокую комплаентность лечения;
отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания;
наличие антиоксидантных свойств.

Применение солевых препаратов железа может сопровождаться токсичностью и развитием таких нежелательных явлений, как боли в эпигастриальной области, запор, понос, тошнота, рвота. Это приводит к низкой комплаентности лечения ЖДА солевыми препаратами железа. Возможны передозировка и даже отравления солевыми препаратами железа из-за пассивного неконтролируемого всасывания. Современные препараты железа (III) на основе ГПК не вызывают таких осложнений и прекрасно переносятся. К таким препаратам относятся Актиферрин, Сорбифер Дурулес, Мальтофер, Мальтофер-Фол, Тардиферон, Тотема, Ферроплекс, Ферронал, Ферлатум, Фенюльс, Феррумлек, Хеферол.

Парентеральные (внутривенные и внутримышечные) препараты железа показаны в тех случаях, когда есть противопоказания к применению пероральных препаратов или они неэффективны. Парентеральные препараты железа в лечении ЖДА показаны при; тяжелой форме ЖДА (в настоящее время встречается довольно редко, менее чем в 3% случаев);

непереносимости пероральных препаратов железа;
резистентности к лечению пероральными препаратами железа;
наличие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на ЖКТ, даже в анамнезе;
анемии, ассоциированной с хроническими болезнями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
хронической болезни почек для лечения и профилактики анемии в преддиализный и диализный периоды;
наличии противопоказаний к переливанию эритроцитной массы, в том числе по религиозным убеждениям;
необходимости быстрого насыщения организма железом.

Внутримышечные или внутривенные инъекции препарата железа обычно проводят 1—3 раза в неделю. При использовании парентеральных препаратов железа не рекомендуется превышать общий дефицит железа, который предварительно рассчитывают по формуле: Общий дефицит железа (мг) = Масса тела больного (кг) x (НБ норма (г/л) - НБ больного

$$\frac{\text{Коэффициент} \times 0,24}{\text{содержание железа в крови}} = \frac{\text{Депозит железа (мг)}}{0,0034 \times 1000}$$

$$\frac{0,24}{1000} = \frac{0,0034 \times 1000}{0,07}$$

$$0,24 = \frac{3,4}{0,07} \times 0,07$$

$$0,24 = 48,57 \times 0,07$$

$$0,24 = 3,4$$

– содержание железа в Нб – приблизительно 0,34%;
 – объем крови – 7% массы тела;
 – 1000 — перевод граммов в миллиграммы.
 Депозит железа у пациентов с массой тела:
 – менее 35 кг – 15 мг/кг, целевая концентрация Нб – 130 г/л;
 – более 35 кг – 500 мг, целевая концентрация Нб – 150 г/л.

Особенностью данной формулы является учет железа в депо, составляющего значимую (более 30%) часть общего количества железа. Снижение запасов железа в депо может быть доказано по снижению концентрации СФ. Зная общий дефицит железа в организме (в мг) и количество железа в 1 ампуле препарата (например, 100 мг), можно рассчитать необходимое количество ампул на курс лечения по формуле. Возможны нежелательные явления при использовании парентеральных препаратов железа. Оба способа введения (внутривенный и внутримышечный) могут вызвать различные нежелательные явления – местные (покраснение, жжение, зуд) и общие (аллергические, анафилактические). Последние характерны для парентеральных препаратов железа, содержащих декстран. Это требует наблюдения больного, применения тест-дозы перед началом лечения, точного расчета количества железа, которое следует ввести во избежание повреждающего действия его повышенной концентрации в циркуляции. Необходимо иметь в виду возможность возникновения нежелательных явлений, обусловленных гиперчувствительностью пациента к препаратам железа, вводимым даже в очень низких дозах.

Для того чтобы терапия парентеральными препаратами железа была эффективной и безопасной для пациента необходимо строгое выполнение следующих принципов лечения:

- применение современных парентеральных препаратов железа с меньшей токсичностью, без анафилактических реакций, опасных для жизни больного;
- определение общего дефицита железа в организме больного по формуле;
- прекращение терапии после восполнения общего дефицита железа во избежание опасного перенасыщения организма железом. По этим же соображениям желательнее проводить терапию парентеральными препаратами железа под контролем НТЖ;
- соблюдение техники проведения внутримышечной инъекции и внутривенной инфузии препаратов железа;
- обязательное выполнение требования инструкции по применению парентерального препарата железа, если предусмотрено введение пробной дозы перед началом лечения;
- лечение рекомендуется проводить в диапазоне безопасных доз, так как нежелательные явления парентеральных препаратов железа являются дозозависимыми.

Некоторые из парентеральных препаратов:

для внутримышечного введения: Жектофер, Космофер, Мальтофер, Спейсферрон, Фербитол, Феркайл, Ферростат;

для внутривенного введения: Венофер, Космофер, Ликферр 100, Феринжент.

Причины неэффективности лечения ЖДА препаратами железа

Если критерии эффективности лечения не выполняются и лечение оказывается не успешным, следует рассмотреть следующие позиции:

- правильность постановки диагноза ЖДА;
- адекватность дозировки препаратов железа;
- необходимую длительность лечения ЖДА;
- выполняемость курса лечения ЖДА родителями пациента;
- наличие у больного проблем со всасываемостью;
- переносимость больным назначенного препарата железа.

Если диагноз ЖДА установлен правильно, то ответ на применение солевых препаратов железа или препаратов железа (III) на основе ГПК, будет обязательно. Если отсутствует ретикулоцитарная реакция, являющаяся самым ранним ответом на лечение, и отсутствуют повышение концентрации Hb на 10 г/л и гематокрита на 3% к концу 4 нед. лечения, то следует остановить лечение и пересмотреть диагноз, так как, скорее всего, у больного имеется **не ЖДА**.

Так называемая «рефрактерность» ЖДА к лечению препаратами железа чаще всего обусловлена неадекватностью назначенной терапии или анемией, не связанной с дефицитом железа.

Наконец, если все указанные позиции учтены и выяснены, то следует подумать о недавно описанной в литературе железорефрактерной железодефицитной анемии (ironrefractory iron deficiency anemia – IRIDA).

IRIDA – это наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, описаны семейные случаи. Известно, что лечение этой разновидности ЖДА пероральными препаратами железа неэффективно, частичный эффект можно получить при использовании парентеральных препаратов железа. Причиной IRIDA является мутация в гене *TMPRSS6*. В результате повышается концентрация гепцидина, который ингибирует всасывание железа в кишечнике и высвобождение железа из макрофагов. Частотные характеристики IRIDA пока не известны, методы эффективной терапии не разработаны.

Отношение к переливанию эритроцитной массы

При ЖДА, как правило, нет показаний для переливания эритроцитной массы. Даже тяжелые случаи ЖДА можно успешно лечить с помощью пероральных, внутримышечных или внутривенных препаратов железа. Риск применения трансфузий эритроцитной массы в лечении ЖДА явно превышает пользу от них.

Меры общественной и индивидуальной профилактики ЖДА

Меры общественной профилактики

Если распространенность ЖДА в стране или регионе превышает 40%, эксперты ВОЗ рекомендуют проведение **фортификации**, которая предусматривает обогащение железом наиболее употребляемых населением продуктов. Обычно в качестве таких продуктов выбирают хлеб или макаронные изделия. Важно, чтобы доля населения, употребляющего этот продукт, составляла не менее 65–95%. Фортификация затруднена из-за отсутствия идеального пищевого продукта, хорошо переносимого соединения

железа, а также проблем с его всасываемостью. Эффективность фортификации составляет около 50% среди охваченного населения.

Более эффективной считается профилактика ЖДА у населения, представляющего группы риска развития анемии. Этот вид профилактики получил название **саплиментации** и подразумевает добавку веществ (железа, йода и др.) извне. Наиболее показательным примером саплиментации является применение препаратов железа у беременных женщин для профилактики ЖДА. Согласно рекомендациям ВОЗ, препарат железа в дозе 60 мг/кг в сутки применяют во II и III триместрах беременности и в течение 3 мес. лактации. Национальные рекомендации США предусматривают применение препарата железа в дозе 30 мг/кг в сутки в течение всего периода беременности. Однако даже при охвате саплиментацией 50, 80 и 95% беременных женщин эффективную дозу железа получают только 67% женщин.

Первичная профилактика дефицита железа

Проблема дефицита железа – это прежде всего проблема питания, поэтому первичная профилактика ЖДА – это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте. Ежедневная потребность взрослого человека в железе составляет около 1–2 мг, ребенка – 0,5–1,2 мг. Обычная диета обеспечивает поступление от 5 до 15 мг элементарного железа в день. В ЖКТ (двенадцатиперстной кишки верхнем отделе тощей кишки) всасывается лишь 10–15% железа, содержащегося в пище.

Основным пищевым источником железа являются продукты животного происхождения, содержащие гемовое железо. Наибольшее количество железа содержится в говядине, баранине, печени, в меньшей степени – рыбе, курином мясе, твороге. Важным является не то, сколько железа содержится в продукте, а какова его биодоступность. По сравнению с животными продуктами негемовое железо, содержащееся в растительной пище (овощи, фрукты, злаки), имеет сниженную биодоступность, что означает его более низкую всасываемость. Кроме того, для всасывания железа необходимы определенные условия: витамин С усиливает всасывание железа, а такие вещества, как таниновая кислота, входящая в состав чая, или фитаты, встречающиеся в некоторых продуктах, могут существенно угнетать всасывание железа. При ЖДА всасывание железа в двенадцатиперстной кишке резко возрастает, что связано с подавлением синтеза гепцидина.

В настоящее время для профилактики дефицита железа в большинстве стран мира приняты соответствующие рекомендации. В основном они касаются детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин, а также женщин репродуктивного возраста. Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) в 2010 г. пересмотрела рекомендации по профилактике ЖДА у детей первого года жизни и детей раннего возраста (1–3 года). Основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему:

- доношенные здоровые дети имеют достаточные запасы железа в первые 4 мес.

жизни. В связи с небольшим содержанием железа в грудном молоке детям, находящимся на грудном вскармливании, показано дополнительное назначение железа (1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки), начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма (например, каши, обогащенной железом);

- доношенные дети, находящиеся на смешанном вскармливании (грудное молоко составляет более половины рациона), должны дополнительно получать 1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма;
- дети, находящиеся на искусственном вскармливании и получающие молочные смеси, обогащенные железом, получают достаточное количество железа из молочных смесей или прикорма. Цельное коровье молоко не следует назначать детям до 12 мес.;
- дети в возрасте 6–12 мес. должны получать 11 мг железа в сутки. В качестве блюд прикорма следует назначать красное мясо и овощи с высоким содержанием железа. В случае недостаточного поступления железа с молочными смесями или прикормом следует дополнительно назначить железо в виде капель или сиропа;
- дети в возрасте 1–3 лет должны получать 7 мг железа в сутки, лучше в виде пищи, содержащей достаточное количество красного мяса, овощей с высоким содержанием железа и фруктов с большим содержанием витамина С, который усиливает всасывание железа. Также возможно дополнительное назначение жидких форм препаратов железа или поливитаминов;
- все дети, родившиеся недоношенными, должны получать по крайней мере 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки до 12-месячного возраста, что соответствует содержанию железа в обогащенных им молочных смесях. Дети, родившиеся недоношенными, при грудном вскармливании должны получать 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 1-го месяца жизни и до перехода на искусственное вскармливание молочными смесями, обогащенными железом, или до введения прикорма, обеспечивающего поступление 2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки.

Вторичная профилактика дефицита железа

Вторичную профилактику дефицита железа (ранняя диагностика ЖДА)

рекомендуется проводить при каждом обращении пациента к врачу, проведении диспансеризации, медицинских осмотров и т.д. При этом врачи должны опираться на жалобы больного, данные анамнеза, клинические проявления и изменения лабораторных показателей.

В США в качестве меры вторичной профилактики ЖДА у детей грудного и дошкольного возраста предусмотрен универсальный и селективный скрининг.

Универсальный (всеобщий) скрининг проводится среди детей в возрасте 12 мес. и

включает определение концентрации Hb и оценку факторов риска развития ЖДА. К таким факторам риска относят:

- низкий социально-экономический статус семьи (социально неблагополучные семьи, беженцы или эмигранты);
- недоношенность или низкая масса тела при рождении;
- отравление свинцом;
- исключительно грудное вскармливание после 4-месячного возраста без дополнительного назначения железа;
- употребление цельного коровьего молока или диета с низким содержанием железа.

К дополнительным факторам риска относят:

- недостаточное питание, отставание в развитии;
- особые потребности, обусловленные состоянием здоровья.

В случае выявления факторов риска развития ЖДА у детей раннего возраста рекомендуют проводить селективный (избирательный) скрининг в любое время [10].

У детей в возрасте 2–5 лет, не имеющих факторов риска, обследование на предмет выявления ЖДА проводится ежегодно. Среди детей школьного возраста и мальчиков подросткового возраста скрининговому обследованию для выявления анемии подлежат дети, имеющие ЖДА в анамнезе или особые потребности, обусловленные состоянием здоровья или низким поступлением железа с пищей.

Начиная с подросткового возраста, скрининг для выявления анемии проводят у всех небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего детородного возраста.

Ежегодному скринингу подлежат женщины с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при менструации или иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА). Проведенное у девушек Вологды исследование показало, что обильная менструальная кровопотеря является дополнительным фактором риска развития анемии у девушек-подростков.

При проведении скрининга в популяции с низкой распространенностью ЖДА и отсутствием тяжелых форм заболевания следует ориентироваться не на данные анамнеза и клинические проявления (признаки анемии и сидеропении), а на изменения лабораторных показателей. Как показали проведенные в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) исследования, наибольшей общей точностью/эффективностью в выявлении дефицита железа и ЖДА при проведении скрининга у подростков обладают Hb, гематокрит, цветовой показатель, MCV и MCH. Биохимические показатели (СЖ, ОЖСС, СФ, НТЖ), как обладающие высокой специфичностью в выявлении дефицита железа, рекомендуется использовать только для подтверждения диагноза, установленного на основании других тестов (например, гематологических).

Прием препаратов железа с профилактической целью предназначен для лиц из

групп риска, которые не имеют возможности получать продукты, обогащенные железом. Следует помнить, что железо из обогащенных продуктов питания включается в эритропоэз в меньшей степени, чем при назначении препаратов железа.

Диспансерное наблюдение больных ЖДА

Диспансерное наблюдение за детьми и подростками с ЖДА проводится в нашей стране в течение одного года с момента установления диагноза. Контролируются самочувствие и общее состояние больного. Перед снятием больного с диспансерного наблюдения выполняется общий анализ крови, все показатели которого должны быть в пределах нормы.

Вакцинация.

Проведение профилактических прививок детям с ЖДА не противопоказано, не требует нормализации концентрации НЬ и должно проводиться у больных с нетяжелой анемией в обычные сроки, поскольку количество иммунокомпетентных клеток у больных достаточно. В нашей стране издан официальный документ, подтверждающий это положение: «Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания». Согласно этому документу анемии, в том числе и ЖДА, относятся к «ложным противопоказаниям к проведению вакцинации», а непроведение педиатрами прививок при анемиях «должно рассматриваться как свидетельство его некомпетентности в вопросах иммунопрофилактики». В разделе 13.4 этого документа написано: «Анемия нетяжелая, алиментарного генеза не должна быть причиной отвода от прививки, после которой ребенку назначают соответствующее лечение. Тяжелая анемия требует выяснения причины с последующим решением вопроса о времени вакцинации».

Меры реабилитации.

Медицинской, физической и психологической реабилитации больных после излечения от ЖДА не требуется.

Анемия, обусловленной дефицитом В12

Этиология и патогенез

Основные	причины	развития	В12-дефицитной	анемии:
	строгая	вегетарианская	диета;	
врожденный	дефицит	внутреннего	фактора	Кацла;
	глистная		инвазия;	
		гастрэктомия;		
болезни	тонкого		кишечника;	
	резекция		кишечника;	
	синдром	слепой	кишки;	
	синдром	Иммерслунд—Гресбека;		
наследственный дефицит	транскобаламина.			

Цианокобаламин (витамин В12) является кофактором метилтрансферазной каталитической реакции, осуществляющей ресинтез метионина и одновременно регенерацию 5-метилтетрагидрофолата в тетрагидрофолат и 5,10-метилентетрагидрофолат. При недостаточности фолатов и (или) цианокобаламина нарушается процесс включения уридина в дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) развивающихся гемопоэтических клеток и образования тимидина, что обуславливает фрагментацию ДНК (блокирование ее синтеза и нарушение клеточного деления). При этом возникает мегалобластоз, происходит накопление больших форм лейкоцитов и тромбоцитов, их раннее внутри костномозговое разрушение и укорочение жизни циркулирующих клеток крови. В результате гемопоэз оказывается неэффективным, развивается анемия, сочетающаяся с тромбоцитопенией и лейкопенией. Кроме того, цианокобаламин является коферментом в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Эта реакция необходима для метаболизма миелина в нервной системе, в связи с чем при дефиците цианокобаламина наряду с мегалобластной анемией отмечается поражение нервной системы, в то время как при недостаточности фолатов наблюдается только развитие мегалобластной анемии. Цианокобаламин содержится в пищевых продуктах животного происхождения — печени, почках, яйцах, молоке. Запасы его в организме взрослого человека (главным образом в печени) велики — около 5 мг, и если учесть, что суточная потеря витамина составляет 5 мкг, то полное истощение запасов при отсутствии поступления (нарушение всасывания, при вегетарианской диете) наступает только через 3 года. Цианокобаламин в желудке связывается (на фоне кислой реакции среды) с внутренним фактором гликопротеином, продуцируемым париетальными клетками желудка, или другими связывающими белками R-факторами, присутствующими в слюне и желудочном соке. Эти комплексы предохраняют цианокобаламин от разрушения при транспорте по ЖКТ. В тонкой кишке при щелочном значении pH под влиянием протеиназ панкреатического сока цианокобаламин отщепляется от R-протеинов и соединяется с внутренним фактором. В подвздошной кишке комплекс внутреннего фактора с цианокобаламином связывается со специфическими рецепторами на поверхности эпителиальных клеток, освобождение цианокобаламина из клеток кишечного эпителия и транспорт к тканям происходит с помощью особых белков плазмы крови транскобаламинов. Так как в организме имеется значительный запас витаминов В12 и фолатов, для развития анемии требуется время. Однако существует ряд причин, которые могут привести к развитию острой мегалобластной анемии:

длительный наркоз закисью азота;
тяжелые заболевания с массивными трансфузиями, диализом, полным парентеральным питанием, прием антагонистов фолатов.

Клиническая картина

Для	В12-дефицитной	анемии	характерна	триада:
		поражение		крови;
		поражение		ЖКТ;

поражение нервной системы.

Анемия проявляется слабостью, быстрой утомляемостью, одышкой, сердцебиением. В результате повышенного разрушения эритроидных клеток (неэффективный эритропоэз) развивается умеренная желтуха за счет непрямого билирубина. Поражение ЖКТ проявляется анорексией, глосситом, «лакированным» языком. Выявляется снижение желудочной секреции, атрофический гастрит. В результате поражения периферической нервной системы (фуникулярный миелоз) появляются атаксия, парестезии,

гипорефлексия, рефлекс Бабинского, в тяжелых случаях клонус и кома. У детей раннего возраста развиваются гипотрофия, отставание в росте, раздражительность, хроническая диарея, склонность к инфекциям.

Лабораторная диагностика

В периферической крови при В12-дефицитной анемии выявляются следующие изменения:

MCV увеличивается до 95—110 фл при легкой и умеренной анемии, до 110-150 фл при более тяжелой анемии. У большинства пациентов MCV нарастает в течение нескольких месяцев при отсутствии анемии и других клинических симптомов. Нарастание MCV на 5 фл от первоначального уровня дает основание заподозрить мегалобластную анемию и провести дальнейшие исследования. MCV >120 фл, как правило, является следствием мегалобластной анемии и исключает другие макроцитарные анемии. MCV может оставаться нормальным при сочетании с ЖДА, талассемией, анемией при хронических заболеваниях; показатель количества эритроцитов может быть очень низким. Степень анемии не коррелирует с выраженностью неврологической симптоматики, которая часто предшествует гематологическим нарушениям;

RDW обычно значительно увеличен;

MCH увеличен (33—38 пг) при умеренной анемии и достигает 56 пг при тяжелой анемии;

MCHC остается в пределах нормы;

снижен уровень ретикулоцитов (менее 0,5%), количество тромбоцитов, лейкоцитов; отмечается выраженный анизо- и пойкилоцитоз: характерны макроovalоциты (обычно встречаются только при мегалобластной анемии, как исключение при миелодисплазии), шизоциты, полихроматофилия, кольца Кебота, тельца Жолли, нормобласты.

Ранним признаком развития мегалобластного кроветворения является наличие гиперсегментации нейтрофилов (обнаружение более 5% нейтрофилов с 5 сегментами или любое количество нейтрофилов с 6 и более сегментами подтверждает диагноз). В костном мозге имеются признаки эритроидной гиперплазии с мегалобластными изменениями; нарушения имеются во всех клеточных линиях, отмечаются признаки неэффективного эритропоэза. При сопутствующем дефиците железа мегалобластные изменения в эритроидном ростке могут быть замаскированы, но изменения в гранулоцитарном ростке сохраняются. При биохимическом исследовании крови выявляются значительное Увеличение уровня ЛДГ (преимущественно 1 и 2 фракции), снижение щелочной фосфатазы. В результате внутрикостномозгового гемолиза повышается уровень непрямого билирубина. Сывороточное железо и ферритин, а также костномозговое железо почти всегда увеличены.

Специфические тесты

Уровень витамина В12 в сыворотке снижен. Норма 100—250 пг/мл. Повышенный уровень метилмалоновой кислоты (норма 70—279 нмоль/л) и гомоцистеина (норма 5—15 мКМоль/л). Положительный терапевтический тест: коррекция самочувствия, а также гематологических, биохимических показателей на фоне лечения.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят в группе заболеваний, протекающих с признаками мегалобластности или макроцитозом:

фолиеводефицитная анемия;

анемии с мегалобластным типом кроветворения: врожденная оротатацидурия, синдром Леша—Найена (Lesch-Nyhan), тиаминзависимая мегалобластная анемия,

врожденная дизэритропоэтическая анемия, рефрактерная мегалобластная анемия, эритролейкемия; заболевания, протекающие с макроцитозом, но без признаков мегалобластности апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, заболевания печени, гипотиреоз, сидеробластные анемии.

Лечение и вторичная профилактика

Витамин В12 назначается в дозе 5 мг/кг в день детям в возрасте до одного года, 100—200 мкг в день детям после года, 200—400 мкг в день подросткам. Курс лечения составляет 4 нед, Поддерживающая терапия: еженедельное введение препарата в той же дозе в течение 2 мес, затем последующие 6 мес препарат вводится 2 раза в месяц. При невозможности устранить причину развития анемии противорецидивные курсы лечения витамином В12 проводятся ежегодно, на один курс 10—15 инъекций. Как правило, пациенты не нуждаются в переливании эритроцитной массы. Показания к переливанию эритроцитной массы возникают при снижении уровня гемоглобина ниже 50 г/л, тяжелых инфекциях, сердечно-сосудистых нарушениях. У отдельных пациентов на фоне лечения витамином В12 и активизации эритропоэза может проявиться дефицит железа, который препятствует полной нормализации показателей крови и требует стандартного лечения препаратами железа.

Динамика лабораторных показателей после назначения витамина В12

Уровень гемоглобина и эритроцитов начинает увеличиваться через 2 недели и нормализуется между 4 и 6 неделями лечения в зависимости от выраженности дефицита. Уровень гемоглобина нарастает медленнее, могут развиваться гипохромия и микроцитоз эритроцитов. Содержание ретикулоцитов начинает увеличиваться на 2—4-й день и становится максимальным на 8—9-й день, к 14-му дню нормализуется.

Одновременно повышается количество лейкоцитов и тромбоцитов. Гиперсегментация ядер нейтрофилов сохраняется до 10—14-го дня от начала лечения. В костном мозге мегалобласты исчезают в течение 24—48 ч от дачи препарата, изменения в морфологии ядер гранулоцитов сохраняются еще несколько дней. В биохимическом анализе увеличиваются уровни мочевого кислоты и холестерина (максимум на пике ретикулоцитоза); уровни билирубина, ЛДГ, ЩФ нормализуются. Уменьшается уровень сывороточного железа.

Первичная профилактика в 12-дефицитной анемии

Первичная профилактика заключается в рациональном питании своевременной диагностике и лечении глистных инвазий, назначении витамина В12 при состояниях, ведущих к развитию его дефицита (например, после резекции кишечника, субтотальной резекции желудка). Диспансерное наблюдение проводится в течение 2 лет.

Фолиеводефицитная

анемия

Этиология

В этиологии фолиеводефицитной анемии играют роль следующие факторы:

- недоношенность;
- малый вес при рождении;
- вскармливание козьим молоком;

- инфекционно-воспалительные заболевания;
- энтерит.

Изолированный дефицит фолиевой кислоты встречается редко, как правило, он сочетается с дефицитом железа, белка, других витаминов. Фолиевая кислота содержится в зеленых листьях растений, фруктах, печени, почках. Запасы фолатов составляют 5-10 мг, минимальная потребность - 50 мкг в день. Мегалобластная анемия может развиваться через 4 месяца полного отсутствия поступления фолатов с пищей.

Клиническая картина

Общие признаки, являющиеся следствием гипоксии тканей: бледность, тахикардия, одышка, плохой аппетит, вялость или повышенная возбудимость. Поскольку при фолиеводефицитной анемии в костном мозге происходит неэффективный эритропоэз и за счет этого повышенное разрушение гемоглобинсодержащих клеток, в крови повышается уровень непрямого билирубина и появляется легкая желтушность склер и кожи. При тяжелых формах может наблюдаться небольшое увеличение селезенки (реактивная гиперплазия). Таким образом, имеется некоторое сходство симптоматики фолиеводефицитной анемии и гемолитической анемии. Лабораторное обследование позволяет провести надежную дифференциальную диагностику этих форм анемии. По лабораторным признакам фолиеводефицитная анемия почти совпадает с В12-дефицитной анемией. Различия заключаются в разном уровне витамина В12 и фолиевой кислоты в крови. Кроме того, для фолиеводефицитной анемии в отличие от В12-дефицитной анемии, не характерны признаки поражения нервной системы. Следует помнить, что изолированный дефицит витамина В12 в детском возрасте встречается редко и является обычно осложнением глистной инвазии широким лентецом или наследственных нарушений обмена. Фолиеводефицитная анемия крайне редко наблюдается в чистом виде. Как правило, дефицит фолиевой кислоты сочетается с дефицитом железа, так как эти состояния развиваются вследствие действия единых этиопатогенетических факторов. При этом и клинические проявления, и лабораторные характеристики анемии зависят от соотношения выраженности дефицита железа и фолата. Учитывая, что при ЖДА и при фолиеводефицитной анемии наблюдаются разнонаправленные сдвиги в показателях обмена железа и эритроцитарных индексах, лабораторные тесты при смешанной форме анемии становятся малоинформативными. В данной ситуации решающее значение имеет анамнез и клиника анемии. Необходимо отметить, что при сочетанном дефиците назначение фолиевой кислоты без препаратов железа приведет к неполному восстановлению гемоглобина и к проявлению клинических и лабораторных признаков дефицита железа. И наоборот, если начать лечение с препаратов железа, проявятся признаки дефицита фолиевой кислоты.

Лабораторная диагностика

Для фолиеводефицитной анемии характерны:

- гиперхромия, макроцитоз
- низкий уровень ретикулоцитов
- высокий уровень сывороточного железа
- высокий уровень ферритина
- умеренное повышение непрямого билирубина
- низкий уровень фолиевой кислоты (норма более 3 нг/мл)
- нормальный уровень витамина В12 в крови
- картина мегалобластического кроветворения в костном мозге

При сочетании дефицита железа и фолиевой кислоты могут наблюдаться сочетания лабораторных признаков, что приводит к неопределенной картине и затруднению диагностики; в этом случае надо ориентироваться на клинические симптомы и анамнез. Высокий ретикулоцитоз может являться признаком продолжающегося кровотечения, гемолиза, а также наблюдается при фолиеводефицитной анемии через неделю после назначения фолиевой кислоты.

Характерные признаки мегалобластического кроветворения исчезают через несколько часов после приема фолиевой кислоты.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят в группе заболеваний, протекающих с признаками мегалобластности или макроцитозом:

- витамин В12 дефицитная анемия;
- анемии с мегалобластным типом кроветворения: врожденная оротатацидурия, синдром Леша-Найена (Lesch-Nyhan), тиамин-зависимая мегалобластная анемия, врожденная, дизэритропоэтическая анемия, рефрактерная мегалобластная анемия, эритролейкемия ;
- заболевания, протекающие с макроцитозом, но без признаков мегалобластности – апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, заболевания печени, гипотиреоз, сидеробластные анемии.

Лечение

Детям первого года жизни фолиевая кислота назначается в дозе 0,25-0,5 мг/кг в сутки в течение месяца. В более старшем возрасте суточная доза составляет 2-5 мг/сутки. Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае дозу следует увеличить до 5-15 мг/сутки.

Контроль результатов лечения

- Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита - на 7 - 10 день от начала лечения. Наличие ретикулоцитарной реакции является важным признаком правильности лечения.
- Контроль показателей крови 1 раз в неделю. Нормализация уровня Hb происходит через 4 - 6 недель от начала лечения, что является важным подтверждением правильности диагноза и лечения.

Диспансерное наблюдение проводится с учетом устранения причин дефицита фолиевой кислоты (основного заболевания, неправильного питания).

Первичная профилактика: фолиевая кислота в дозе 1-2 мг/сутки назначается недоношенным детям, детям с низкой массой тела при рождении, детям, страдающим хроническими воспалительными заболеваниями, заболеваниями кишечника с синдромом мальабсорбции.

Гемолитические анемии

Определение.

Гемолитические анемии — группа достаточно редко встречающихся заболеваний, общим признаком которых является усиленное разрушение эритроцитов, обуславливающее, с одной стороны, анемию и повышенное образование продуктов распада эритроцитов, с другой стороны — реактивно усиленный эритропоэз.

Гемолитические анемии представляют собой клинико-гематологический синдром, характеризующийся укорочением продолжительности жизни эритроцитов в связи с их повышенным распадом, при этом процесс разрушения эритроцитов преобладает над процессом регенерации.

Различают две основные группы гемолитических анемий — наследственные и приобретенные. Наследственные гемолитические анемии являются результатом структурных или функциональных генетических дефектов эритроцитов. Каждая из них является самостоятельным заболеванием, имеет специфические клинико-лабораторные признаки, тип наследования, различный прогноз и методы лечения. Приобретенные гемолитические анемии связаны в большинстве случаев с воздействием многочисленных факторов, способствующих повышенному разрушению эритроцитов: антитела, лекарственные препараты (антибиотики, хинин, изониазид, допегит и др.), введение гипотонических растворов, действие высоких и низких температур, ультразвука, гемолитические яды.

Известно, что около 1 % эритроцитов ежедневно удаляются из периферической крови и замещаются равным количеством новых клеток, поступающих из костного мозга. Этот процесс создает в нормальных условиях динамическое равновесие, обеспечивающее постоянное количество эритроцитов в крови. При сокращении продолжительности жизни эритроцитов их разрушение в периферической крови происходит интенсивнее, чем образование в костном мозге и выброс в периферическую кровь. В ответ на сокращение продолжительности жизни эритроцитов, активность костного мозга увеличивается в 6-8 раз, что подтверждается ретикулоцитозом в периферической крови.

Устойчивость эритроцита к различным воздействиям внутренней среды обусловлена структурными белками клеточной мембраны, ее ферментным составом, нормальным гемоглобином и физиологическими свойствами крови и других сред, в которых циркулирует эритроцит. При нарушении свойств эритроцита или изменении среды его пребывания, он преждевременно разрушается в кровеносном русле либо в ретикулоэритроцитарной системе различных органов, прежде всего селезенки. Поэтому в зависимости от локализации принято выделять **внутриклеточный и внутрисосудистый варианты гемолиза**. В норме наблюдается главным образом внутриклеточный гемолиз, при этом часть эритроцитов ежедневно разрушается, преимущественно в костном мозге и селезенке. При внутриклеточном гемолизе разрушение эритроцитов происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего в селезенке, в меньшей степени в печени, костном мозге. Выделившийся из макрофагов свободный (неконъюгированный) билирубин при попадании в кровоток связывается с альбумином, который доставляет билирубин к гепатоцитам. В печени альбумин отделяется от билирубина, затем в гепатоците происходит связывание неконъюгированного билирубина с глюкуроновой кислотой, при этом образуется моноглюкуронид билирубина (МГБ). МГБ выделяется в желчь, где превращается в диглюкуронид билирубина (ДГБ). ДГБ из желчи выделяется в кишечник, где под влиянием микрофлоры восстанавливается до бесцветного пигмента уробилиногена, и в дальнейшем до пигментированного стеркобилина. При гемолизе резко увеличивается содержание свободного (неконъюгированного, непрямого) билирубина в крови. Гемолиз способствует усиленной экскреции пигментов гема в желчь. Внутриклеточный гемолиз чаще всего сопровождается увеличением печени и селезенки и характерен для наследственных гемолитических анемий. Для лечения этой болезни необходимо определить дефект мембраны эритроцита, из-за которого нарушается

иммунный процесс или синтез гемоглобина. При внутрисосудистом гемолизе разрушение эритроцитов происходит непосредственно в кровеносном русле.

Распад эритроцитов внутри сосудов (в крови) приводит к высвобождению гемоглобина, он называется свободный гемоглобин. Этот вид гемолиза характеризуется как раз повышенным содержанием в крови свободного гемоглобина (гемоглобинемия), а в моче повышенным содержанием гемосидерина. Степень гемоглобинемии зависит от интенсивности и скорости распада эритроцитов. Если количество свободного гемоглобина в плазме превышает резервную гемоглобинсвязывающую емкость гаптоглобина, а поступление гемоглобина из гемолизированных в сосудистом русле эритроцитов продолжается, возникает гемоглобинурия. Появление гемоглобина в моче придает ей темную окраску (цвета темного пива или крепкого раствора перманганата калия). Это обусловлено содержанием как гемоглобина, так и образующегося при стоянии мочи метгемоглобина, а также продуктов распада гемоглобина - гемосидерина и уробилина. Внутрисосудистый гемолиз чаще всего наблюдается при наличии гемолитической анемии, пароксизмальной холодной агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми гемолизинами, отравлениях гемолитическими ядами.

Классификация.

I.Наследственные (врожденные) формы гемолитической анемии:

Мембранопатии эритроцитов (нарушение строения эритроцитов):

микросфероцитарная,

овалоцитарная,

акантоцитарная.

Энзимопенические (ферментопенические) — анемии, связанные с нехваткой какого-либо фермента.

связанные с дефицитом ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

связанные с дефицитом гликолитических ферментов

связанные с дефицитом ферментов, участвующих в образовании окислении и восстановлении глутатиона

связанные с дефицитом ферментов, участвующих в метаболизме нуклеотидов

Гемоглобинопатии:

серповидно-клеточная анемия

талассемия

II.Приобретенные формы гемолитической анемии:

Иммуногемолитические анемии:

Аутоиммунные (вызванные действием антител на антиген эритроцита или нормобластов)

Изоиммунные (гемолитическая болезнь новорожденных, посттрансфузионные)

Приобретенные мембранопатии вследствие соматической мутации:

пароксизмальная ночная гемоглобинурия,

шпороклеточная анемия.

Связанные с механическим повреждением эритроцитов:

маршевая гемоглобинурия,

болезнь Мошкович (микроангиопатическая гемолитическая анемия),

возникающая при протезировании клапанов сердца

Токсические.

гемолитические анемии при приеме лекарственных средств и гемолитических ядов.

III. Другие гемолитические анемии

гемолитическая желтуха новорожденных, при которой материнские антитела разрушают эритроциты плода или ребенка,

идиопатическая (примерно 50 % случаев гемолитических анемий)

Клинико-гематологические признаки гемолиза:

Бледно-желтушный цвет кожных покровов, спленомегалия при внутриклеточном гемолизе, в клиническом анализе крови – анемия, ретикулоцитоз, в биохимическом анализе – повышение непрямого билирубина, в моче – увеличение уробилина, в кале – стеркобилина.

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского — Шоффара) — одна из форм гемолитической анемии, в основе которой лежит генетический дефект структуры мембраны эритроцитов. Нарушение мембраны ведет к проникновению в эритроцит избытка натрия и воды, вследствие чего образуются сферические эритроциты (сфероциты). Сфероциты, в отличие от нормальных двояковогнутых эритроцитов, не обладают способностью деформироваться в узких участках кровотока, в частности при переходе в синусы селезенки. В результате замедляется их продвижение, отщепляется часть поверхности эритроцита с образованием микросфероцитов. Развивается внутриклеточный гемолиз.

Клиническая картина: первые признаки заболевания выявляются в большинстве случаев в юношеском, реже в зрелом возрасте. В период обострения (гемолитических кризов) возникают слабость, головокружение, может повышаться температура, развивается желтуха, частоспленомегалия, гепатомегалия. Иногда наблюдаются признаки замедленного физического развития больных, а также нарушения лицевого скелета в виде «башенного черепа», седловидного носа, высокого стояния неба, нарушения расположения зубов. В крови выявляется нормохромная анемия, микросфероцитоз, увеличение количества ретикулоцитов. При гемолитических кризах может определяться нейтрофильный лейкоцитоз. В костном мозге отмечается гиперплазия эритроидного ростка. Содержание билирубина в крови повышено за счет непрямой фракции. В моче повышается содержание уробилина, а в кале — стеркобилина. Характерным лабораторным признаком заболевания является снижение осмотической резистентности эритроцитов по отношению к гипотоническим растворам хлористого натрия и повышение кислотной стойкости эритроцитов. При УЗИ могут выявляться камни в желчном пузыре (с наличием клинических проявлений или без них). Важное значение имеет обследование родственников больных, у которых могут выявляться умеренные признаки гемолиза или микросфероциты в крови без клинических проявлений.

Лечение: основным методом лечения больных является спленэктомия, дающая эффект почти во всех случаях. Спленэктомия показана при частых гемолитических кризах, резкой анемизации больных, приступах желчнокаменной болезни (одновременно проводится холецистэктомия). При легких компенсированных формах заболевания у взрослых от спленэктомии можно воздержаться.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) является наиболее распространенной наследственной формой ферментной аномалии эритроцитов, которая может клинически манифестироваться остро возникающими внутрисосудистыми гемолитическими кризами, связанными с приемом медикаментов, инфекциями. Наследование данного ферментного дефицита сцеплено с рецессивной X-хромосомой, в связи с чем болеют только мужчины. Дефицит Г6ФДГ широко распространен в странах Средиземноморского побережья (Италия, Греция), в Африке, Латинской Америке, Азербайджане, среди некоторых народностей Дагестана, армян и мусульман, проживающих в Иране и Ираке.

К медикаментам, провоцирующим гемолитический криз, относятся противомаларийные препараты (хинин, примахин и др.), производные нитрофурана, изоникотиновой кислоты (изониазид, фтивазид), ПАСК, сульфаниламиды. Некоторые препараты вызывают гемолиз лишь в больших дозах и не оказывают влияния при приеме малых доз (ацетилсалициловая кислота, амидопирин, левомецетин, противодиабетические сульфаниламидные средства). Отмечается лихорадка, головная боль, кожные покровы и склеры бледно-иктеричные, моча меняет цвет (цвет темного пива). При продолжающемся приеме препарата повышается температура, появляются головная боль, одышка, сердцебиение, снижение АД, рвота. Печень часто увеличена и болезненна, селезенка не увеличена. Содержание гемоглобина снижается, иногда значительно (до 20—30 г/л), повышается количество ретикулоцитов. На высоте гемолиза наблюдается лейкоцитоз со сдвигом влево. В эритроцитах, инкубированных с ацетилфенилгидразином, или при специальной окраске выявляются крупные включения (тельца Гейнца). Такие эритроциты могут обнаруживаться и при других ферментдефицитных гемолитических анемиях. В крови определяется повышение содержания непрямого билирубина и свободного гемоглобина. В моче обнаруживается белок (гемоглобинурия) при нормальном осадке. На фоне массивного распада эритроцитов может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови с нарушениями микроциркуляции в органах и тканях, возникновением острой почечной недостаточности.

Лечение: исключить прием лекарств, провоцирующих гемолиз.

Гемоглобинопатии: талассемия.

Альфа-талассемия распространена в Западной Африке и Южной Азии. Бета-талассемия часто встречается в странах Средиземноморья, Западной Азии и Северной Африки. Это регионы, где распространена малярия. Гетерозиготные носители мутаций в генах альфа- и бета цепей гемоглобина являются более устойчивыми к малярийному плазмодию. Имеются очаги талассемии в Азербайджане, в равнинных районах которого гетерозиготная бета-талассемия наблюдается у 7—10 % населения.

Талассемия – группа наследственных гемолитических анемий, характеризующихся нарушением синтеза полипептидных цепей гемоглобина А. В норме основным вариантом (97 %) гемоглобина взрослого человека является гемоглобин А. Это тетрамер, состоящий из двух мономеров α-цепей и двух мономеров β-цепей. 3 % гемоглобина взрослых представлено гемоглобином А₂, состоящем из двух альфа- и двух дельта-цепей. Наличие мутации в генах гемоглобина может привести к нарушению синтеза цепей определённого вида.

Талассемию вызывают точечные мутации или делеции в генах гемоглобина, ведущие к нарушению синтеза РНК, что приводит к уменьшению или полному прекращению синтеза одного из видов полипептидных цепей. Синтез цепей другого вида продолжается. Это приводит к образованию нестабильных полипептидных агрегатов из избыточных

цепей, нарушающих нормальное функционирование эритроцитов и их разрушению. Повышенный гемолиз эритроцитов вызывает анемию.

Причисление талассемии к группе гемоглобинопатии не точно, так как в этом симптомокомплексе по существу не обнаруживается патологического гемоглобина, а лишь гемоглобин плодного (фетального) типа, который, как известно, встречается обычно у здоровых новорожденных. При талассемии образование гемоглобина F продолжается постоянно, не только в грудном возрасте, но и всю жизнь. Дополнительной патологией при гетерозиготной форме талассемии является увеличение количества гемоглобина Hb A2, который в небольшом количестве встречается у здоровых людей. Сущность талассемии заключается в различных нарушениях синтеза гемоглобина: наличии Hb F, торможении образования Hb A и увеличении процентного содержания Hb A2. В зависимости от того, синтез какого из мономеров нарушен, разделяют альфа-, бета- и дельта-талассемию. По тяжести клинических проявлений выделяют тяжёлую, среднюю и лёгкую формы заболевания.

Для талассемии характерны гипохромная анемия, анизоцитоз эритроцитов, наличие мишеневидных форм эритроцитов (пятно гемоглобина в центре клетки, напоминающее мишень). При этом содержание сывороточного железа нормальное или повышенное. Компенсаторная гиперплазия костного мозга, ведёт к нарушениям в строении лицевого черепа. Череп может стать квадратным, башенным; нос приобретает седловидную форму; нарушается прикус и расположение зубов. Отмечается желтушность кожи и слизистых оболочек. Селезёнка и печень увеличены. Больные подвержены инфекционным заболеваниям. Рано начавшаяся анемия обуславливает физическое и умственное недоразвитие ребёнка.

Лечение талассемии. Гетерозиготная форма обычно не требует лечения. При гомозиготной форме, ввиду тяжелой анемии, необходимы периодические переливания крови, без которых дети рано гибнут. Обычно эти переливания производят после 6 месяца жизни, редко раньше. Исключительно в случаях гемолитической анемии, вызванной внеэритроцитарными факторами, осложняющими талассемию, производят спленэктомию. После операции наступает временное улучшение общего состояния, особенно в случаях с увеличенной селезенкой. После спленэктомии наблюдается также увеличение длительности жизни эритроцитов.

Гемоглобинопатии: серповидно-клеточная анемия.

Серповидно-клеточная анемия – это наследственная гемоглобинопатия, связанная с таким нарушением строения белка гемоглобина, при котором он приобретает особое кристаллическое строение - так называемый гемоглобин S. Эритроциты, несущие гемоглобин S вместо нормального гемоглобина A, под микроскопом имеют характерную серпообразную форму (форму серпа), за что эта форма гемоглобинопатии и получила название серповидно-клеточной анемии.

Серповидно-клеточная анемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У больных, гетерозиготных по гену серповидно-клеточной анемии, наряду с серповидными эритроцитами, несущими гемоглобин S, в крови присутствуют и нормальные, несущие гемоглобин A. При этом болезнь менее выражена клинически, протекает легче, а иногда вообще не вызывает симптомов, и серповидные эритроциты выявляются случайно при лабораторном исследовании крови. У гомозигот по гену серповидно-клеточной анемии в крови имеются только серповидные эритроциты, несущие гемоглобин S, и болезнь протекает тяжело.

Эритроциты, несущие гемоглобин S, обладают пониженной стойкостью и пониженной кислород-транспортной способностью, поэтому у больных с серповидно-клеточной анемией повышено разрушение эритроцитов в селезенке, укорочен срок их жизни, повышен гемолиз и часто имеются признаки хронической гипоксии (кислородной недостаточности) или хронического «раздражения» эритроцитарного ростка костного мозга.

Серповидно-клеточная анемия клинически характеризуется симптомами, вызванными, с одной стороны, тромбозом сосудов различных органов серповидными эритроцитами, а с другой - гемолитической анемией.

В первоначальном периоде болезни поражается преимущественно костномозговая система: появляется припухлость, а также боль за счет тромбоза сосудов, питающих сустав и кость. Возможен асептический некроз головки бедренной кости с присоединением в дальнейшем инфекции и остеомиелита. Гемолитические кризы развиваются обычно после перенесенных инфекций, имеют регенераторный либо гипорегенераторный характер и являются основной причиной смерти этих больных. Во втором периоде появляется гемолитическая анемия. Развивающаяся в трубчатых костях гиперплазия костного мозга (в них совершается активное кроветворение как компенсаторная реакция на гемолиз) сопровождается характерными изменениями скелета: тонкие конечности, искривленный позвоночник, башенный череп с выпуклостями в области лба и теменной кости. Гепато- и спленомегалия развиваются за счет активации в них эритропоэза, у части больных формируется желчнокаменная болезнь. Гемосидероз сердечной мышцы приводит к сердечной недостаточности, а гемосидероз печени, поджелудочной железы - к циррозу печени и сахарному диабету. Тромбоз сосудов почек протекает с гематурией и последующей почечной недостаточностью. Неврологическая симптоматика обусловлена инсультом, параличом черепных нервов и др. Характерны трофические язвы на нижних конечностях. Большинство больных с тяжелой формой серповидно-клеточной анемии погибает в течение 5 лет.

В крови концентрация гемоглобина снижается и в среднем составляет 50 г/л, особенно во время гемолитического криза. Анемия нормохромная, регенераторная с ретикулоцитозом. В период криза выявляется лейкоцитоз. В костном мозге наблюдается гиперплазия эритроидного ростка. Для выявления серповидности эритроцитов проводят специальную пробу: каплю крови покрывают стеклом, герметизируют, для чего края стекла смазывают вазелином; через несколько минут парциальное давление кислорода в капле крови под стеклом снижается и эритроциты принимают серповидную форму. Более информативен электрофорез гемоглобина: при серповидно-клеточной анемии у гомозигот основную массу составляет HbS, HbA отсутствует, содержание HbF повышено; у гетерозигот при электрофорезе наряду с HbS выявляют HbA. В крови повышено содержание свободной фракции билирубина, увеличено содержание сывороточного железа; осмотическая резистентность эритроцитов повышена.

Гетерозиготные больные чувствуют себя практически здоровыми; анемию и морфологические изменения эритроцитов обнаруживают у них только в условиях гипоксии (подъем в горы, тяжелая физическая нагрузка, полет на самолетах и т.п.). Однако гемолитический криз и у них может закончиться летально. Таким образом, клиника серповидно-клеточной анемии характеризуется полисимптомностью: желтушностью кожных покровов, гипоксическим синдромом,

гепатоспленомегалией, деформацией скелета, повторным тромбозом органов; из гематологических симптомов: анемией регенераторного характера, серповидностью эритроцитов, выявляемой при специальных пробах, гипербилирубинемией за счет свободной фракции. Принадлежность человека к определенной этнической группе дает основание заподозрить это заболевание и начать целенаправленное обследование для подтверждения или исключения этой анемии.

Основой терапии при вазоокклюзивном кризе остаются обезболивание, регидратация, коррекция ацидоза и лечение инфекции. Возможно дополнительное введение кислорода, однако оно незначительно влияет на напряжение кислорода в стагнированном микроциркуляторном русле. Переливание эритроцитарной массы резервируется для больных со значительной анемией (гематокрит менее 17-18 %), так как свободная трансфузия при гематокрите более 30 % может повысить вязкость крови и усилить агрегацию эритроцитов с увеличением окклюзии микроциркуляторного русла. Показано постоянное дополнительное введение фолиевой кислоты с учетом усиленной продукции эритроцитов при укорочении срока их жизни.

Анемия гемолитическая аутоиммунная (АГА) — наиболее частая форма приобретенных гемолитических анемий, связанная с образованием антител против собственных эритроцитов. Представляет собой гетерогенное заболевание, различные варианты которого определяются специфичностью и характером антител. Последние связываются с антигеном эритроцитов и фиксируют на себе макрофаги, которые при участии комплемента разрушают эритроциты главным образом в селезенке, реже в печени и внутри сосудистого русла.

Различают симптоматические и идиопатические АГА. Симптоматические формы возникают на фоне различных заболеваний, сопровождающихся нарушениями в иммунокомпетентной системе (лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, системная красная волчанка, хронический гепатит и др.). В некоторых случаях АГА может быть первым проявлением указанных заболеваний. При отсутствии связи между гемолизом и каким-либо патологическим процессом говорят об идиопатической форме АГА.

Симптоматика. АГА могут возникать остро или развиваться постепенно, приобретая хроническое течение. При остром начале появляется резкая слабость, одышка, сердцебиение, желтушность кожи и склер, повышается температура, часто увеличиваются селезенка и печень. Одновременно снижается уровень гемоглобина, иногда значительно (до 50 г/л и ниже). При хронических формах анемия менее выражена и развивается постепенно. Анемия обычно нормохромная, реже гиперхромная. В мазке крови обнаруживаются микросфероциты, фрагментированные эритроциты. Характерен ретикулоцитоз, однако в некоторых случаях количество ретикулоцитов может быть нормальным или даже сниженным. Число лейкоцитов может повышаться при гемолитических кризах у больных идиопатической формой, а при симптоматической АГА зависит от основного заболевания. Количество тромбоцитов в пределах нормы, но возможно сочетание АГА с иммунной тромбоцитопенией. СОЭ значительно увеличена. В костном мозге отмечается увеличение содержания эритроидных клеток. В сыворотке повышено содержание билирубина за счет непрямой фракции, чаще при идиопатических АГА. При наличии внутрисосудистого гемолиза повышается содержание свободного гемоглобина в плазме и обнаруживается гемосидерин в моче.

Лечение: глюкокортикоиды (преднизолон) в дозе не менее 1 мг/кг., спленэктомия при отсутствии эффекта, иммунодепрессанты (циклофосфан, азатиоприн, винкристи),

плазмаферез при АГА с холодовыми агглютинидами и трансфузии эритроцитов, индивидуально подобранных при тяжелой анемии с признаками нарушения центральной гемодинамики, мозговой гипоксии. У большинства больных идиопатической формой АГА удается купировать гемолиз и достигнуть ремиссии.

Апластические анемии

Определение

Апластическая анемия — заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией, развивающейся в результате угнетения костномозгового кроветворения. Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при апластической анемии считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественники гемопоэза. Доказано, что костномозговая недостаточность при апластической анемии развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон γ , фактор некроза опухолей α) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2) приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественников, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга. Современная тактика лечения взрослых больных апластической анемией — это трансплантация аллогенного костного мозга и/или комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая два основных препарата, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием: антиtimoцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин А. Программы лечения больных апластической анемией могут включать и другие терапевтические воздействия, в частности спленэктомия, использование современных иммуносупрессивных или иммунокорректирующих агентов. Трансплантации костного мозга (ТКМ) в рамках алгоритма лечения больных апластической анемией занимает определенное место: наличие гистосовместимого донора костного мозга, молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — условия, при которых ТКМ может рассматриваться как терапия выбора. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием донора костного мозга у большинства пациентов. Тем не менее ТКМ в настоящее время рассматривается как терапия выбора на первом этапе лечения молодых больных тяжелой апластической анемией при наличии гистосовместимого родственного донора костного мозга.

Совершенствование иммуносупрессивной терапии, использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов позволили значительно повысить эффективность лечения апластической анемии. Но длительная выживаемость больных тяжелой апластической анемией остается невысокой: только 70—80% пациентов переживают 5 лет. Эффективность лечения в первую очередь зависит от тяжести заболевания и возможности реализации на ранних этапах течения болезни программы комбинированной иммуносупрессивной терапии или ТКМ. Однако далеко не всегда иммуносупрессивная терапия начинается в первые месяцы после установления диагноза. К сожалению, у большинства больных апластической анемией на первых этапах лечения используются глюкокортикоиды. Известно, что длительное применение глюкокортикоидов может сопровождаться развитием тяжелых осложнений (кушингоидный синдром, артериальная гипертензия, стероидный диабет, остеопороз,

асептический некроз костей, язвенное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта и др.) при отсутствии стойкого терапевтического эффекта. Длительная глубокая гранулоцитопения в сочетании с глюкокортикоидами, в частности с 10 преднизолоном, как правило, приводит к развитию тяжелых инфекционных осложнений, требующих интенсивной антибактериальной терапии, создающих неблагоприятные условия для начала иммуносупрессивной терапии и ухудшающих ее эффективность. Следует отметить, что нередко в современных программах лечения взрослых больных апластической анемией необоснованно применяются колониестимулирующие факторы. Кроме того, недооценивается роль спленэктомии, эффективность которой при нетяжелой форме заболевания четко доказана. Анализ эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии взрослых больных апластической анемией, представленный в систематических обзорах клинических исследований в 2000—2010 гг., посвященных проблеме лечения больных апластической анемией, позволяет рекомендовать разработанный алгоритм лечения как основной протокол иммуносупрессивной терапии взрослых больных апластической анемией (АВ), представленный в данных методических рекомендациях.

Основные критерии диагноза апластической анемии.

Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования (А-В).

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин < 110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $< 2,0 : 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $< 100,0 : 10^9$ /л).
- Снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга.
- Аплазия костного мозга в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового костного мозга).

Выделяют следующие критерии тяжести апластической анемии (АА):

- нетяжелая АА: гранулоцитопения $> 0,5 : 10^9$ /л;
- тяжелая АА: гранулоцитопения $< 0,5 : 10^9$ /л, тромбоцитопения $< 20,0 : 10^9$ /л;
- сверхтяжелая (очень тяжелая) АА: гранулоцитопения $< 0,2 : 10^9$ /л).

При определении тяжести апластической анемии учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения. Рефрактерная АА диагностируется в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии через 6—9 месяцев от начала лечения или после II этапа лечения (после второго курса АТГ).

Определение программной иммуносупрессивной терапии

Программная иммуносупрессивная терапия больных АА — это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и более, включающий антиtimoцитарный глобулин, циклоsporин, при необходимости — повторные курсы антиtimoцитарного глобулина, и другие методы иммуносупрессивной терапии при рефрактерной апластической анемии, позволяющий добиться длительной выживаемости больных. Программная комбинированная иммуносупрессивная терапия проводится больным с диагнозом апластическая анемия, установленным на основании данных анализа периферической крови, миелограммы (стерильная пункция) и гистологических препаратов костного мозга (билатеральная трепанобиопсия подвздошной кости), в отсутствие противопоказаний.

Противопоказания к проведению программной иммуносупрессивной терапии
Противопоказаниями к проведению комбинированной иммуносупрессивной терапии служат тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной недостаточностью. Геморрагический синдром и инфекционные осложнения следует рассматривать как временные противопоказания, которые должны быть купированы до начала иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином или циклоспорином и до проведения脾эктомии. В случае тяжелых инфекционных осложнений (сепсис, пневмония) иммуносупрессивной терапии должна предшествовать интенсивная противoinфекционная терапия, проводимая с учетом возбудителя (бактерии, грибы, вирусы). Антитимоцитарный глобулин или циклоспорин назначаются через 5—7 дней после нормализации температуры и исчезновения клинической симптоматики. При наличии геморрагического синдрома циклоспорин может быть назначен параллельно с заместительной терапией донорскими тромбоцитами.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия.

Этапы комбинированной иммуносупрессивной терапии больных апластической анемией
I этап. Антитимоцитарный глобулин (лошадиный АТГ) назначается на первом этапе лечения (А-В). Через 2—3 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) начинается терапия циклоспорином А (А-В). Стартовая суточная доза циклоспоринона А - 10 мг/кг. Коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспоринона А в сыворотке крови.

II этап. Через 3—6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики в программу лечения включается второй курс терапии АТГ (А-В), при нетяжелой АА может быть проведена脾эктомия (С-D). Терапия циклоспорином А должна быть продолжена.

III этап. Через 6—12 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при рефрактерном течении АА и сохраняющейся зависимости больного от трансфузий донорских эритроцитов и тромбоцитов проводится второй или третий курс АТГ или оперативное вмешательство (脾эктомия), если оно не было выполнено на предшествующих этапах лечения. Курс терапии циклоспорином А у больных апластической анемией продолжается 18—24 месяца и более (не менее 12 месяцев после достижения ремиссии). Лечение рецидива АА проводят по тому же протоколу, по которому проводилась индукция ремиссии (А-В). В лечении рефрактерной АА используются индивидуальные протоколы, включающие повторные курсы АТГ, другие препараты с иммуносупрессивным действием (алемтузумаб, циклофосфан), хелаторную терапию, неродственную ТКМ,脾эктомия. Курс терапии АТГ соответствует протоколам № 1 и № 2. В течение первых 21—28 дней курса больной находится в асептических условиях одностойной палаты. Перед началом курса устанавливается подключичный катетер. Пункция подключичной вены осуществляется под контролем количества тромбоцитов периферической крови и после трансфузии тромбоконцентрата (не менее 6 доз).

Протокол применения антитимоцитарного глобулина при апластической анемии

№ 1 (А-В) За 2 дня до начала терапии АТГ назначают: 20мг/кг/д x 5 дней 40мг/кг/д x 4 дня 20мг/кг/д x 5 дней 40мг/кг/д x 4 дня Альтернативная иммуносупрессия 13 Триметоприм/сульфаметокс азол Бисептол, 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму 2,5— 5 мг/кг/сут и разделяют ее на 2 приема в день) в течение 3 недель

Преднизолон 30 мг в сутки внутрь Кальций-Д3 Никомед 1—2 таблетки в день в течение 4 недель Ежедневно в течение 5 дней: АТГ1 Атгам, 20 мг/кг 2 в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов 3 Глюкокортикоиды Метипред, 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ) Антигистаминные препараты 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ) Трансфузионная терапия: Донорские тромбоциты Тромбоконцентрат, при тромбоцитах менее $20,0 : 10^9 /л$ и при геморрагическом синдроме ежедневно Донорские эритроциты Эритроцитная масса, при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день С 12- 14 -го дня курса 4 (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы преднизолона, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21-й день.

1. Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.
2. При отсутствии тяжелых инфекционных осложнений в течение 2-3-х месяцев перед началом ИСТ возможно использование 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней.
3. Суточная доза препарата вводится в 1200—1600 мл физиологического раствора.
4. Первый день курса — день первого введения АТГ.

Протокол применения антитимоцитарного глобулина при апластической анемии № 2

Протокол № 2 проводится при тяжелой АА больным с эпизодами лихорадки (более 38:С) без выявленного очага инфекции или после купирования клинически и микробиологически доказанных инфекционных осложнений (не ранее чем через 5—7 дней после нормализации температуры). В протокол № 2 включаются противогрибковые препараты: у больных с наличием 14 грибковых инфекций в анамнезе для их вторичной профилактики и у больных без подтвержденных микозов, но имевших тяжелые инфекционные осложнения до начала иммуносупрессивной терапии. За 2 дня до начала терапии АТГ назначают: Флуконазол Дифлюкан, 400 мг внутрь или внутривенно один раз в сутки в течение 3 недель Триметоприм/сульфаметокс азол Бисептол, 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму — 2,5—5 мг/кг/сут — и разделяют ее на 2 приема в день) в течение 3 недель Ацикловир По 200 мг 3 раза в сутки внутривенно (больным, имеющим в анамнезе герпетическую инфекцию — herpes simplex, herpes zoster) Преднизолон 30 мг в сутки внутрь Кальций-Д3 Никомед 1—2 таблетки в день в течение 4 недель Ежедневно в течение 5 дней: АТГ1 Атгам, 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов 2 Глюкокортикоиды Метипред, 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ) Антигистаминные препараты 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ) Трансфузионная терапия: Донорские тромбоциты Тромбоконцентрат, при тромбоцитах менее $20,0 : 10^9 /л$ и при геморрагическом синдроме ежедневно Донорские эритроциты Эритроцитная масса, при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день Антибиотики широкого спектра действия Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения в сочетании с аминогликозидами, либо монотерапия карбапенемами: внутривенно капельно в течение 2—3 недель 3 С 14-го дня курса 4 (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы преднизолона, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21—24-й день.

1. Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.
2. Суточная доза препарата вводится в 1200—1600 мл физиологического раствора.
3. После отмены антибиотиков доза противогрибковых препаратов уменьшается в 2 раза.
4. Первый день курса — день первого введения АТГ.

Протокол применения циклоспорина А при апластической анемии. Циклоспорин А назначается через 2—3 недели после начала курса АТГ или после脾эктомии. Начальная доза препарата — 10 мг/кг в сутки. У больных старше 60 лет стартовая доза может быть снижена до 5 мг/кг в сутки. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индивидуальной переносимости препарата: снижение суточной дозы циклоспорина А проводится при повышении его уровня в сыворотке выше нормы (200—400 нг/мл), повышении содержания в сыворотке креатинина, билирубина, активности печеночных ферментов, а также при появлении клинических симптомов токсичности препарата. Средняя суточная доза циклоспорина А на протяжении курса лечения колеблется в пределах 4—5 мг/кг. Продолжительность курса составляет от 18 (нетяжелая АА) до 24 (тяжелая АА) месяцев. Терапия циклоспорином А проводится в сочетании с препаратами магния (Магне В6, Магнерот) и под контролем содержания магния в сыворотке.

Основные осложнения иммуносупрессивной терапии

Основные осложнения терапии анти timoцитарным глобулином. Аллергические и анафилактические реакции во время введения АТГ. Озноб, лихорадка, эритематозная или уртикарная сыпь встречаются у 30—60% больных. В этих случаях увеличивают дозы вводимых глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов в 1,5—2 раза и по возможности продолжают введение АТГ. Значительно реже (у 2—3% больных) развиваются бронхоспазм, отек Квинке, артериальная гипотензия. В этих случаях прекращают введение АТГ и проводят соответствующее лечение. Сывороточная болезнь обычно развивается на 7—14-й день (5—20-й день) от начала терапии более чем у 50% больных. Лихорадка, папулезные высыпания на коже, кожный зуд, полиартралгии, миалгии, головная боль, тошнота — наиболее часто встречающиеся симптомы сывороточной болезни; реже наблюдаются транзиторное повышение активности аминотрансфераз, повышение артериального давления, желудочно-кишечные расстройства; в 1—2% случаев могут иметь место эпилептические судороги. Назначение антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов (преднизолон, 30—60 мг в сутки) в течение 1—2 недель, как правило, купирует сывороточную болезнь. В тяжелых случаях проводят сеансы плазмафереза. Для предупреждения развития тяжелых аллергических осложнений рекомендуется непосредственно перед введением АТГ обязательно проводить внутрикожные тесты на чувствительность больного к препарату. Усиление геморрагического синдрома на фоне введения или после введения АТГ требует интенсивной заместительной терапии трансфузиями тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы.

Основные осложнения терапии циклоспорином

Наиболее часто встречающимся осложнением можно считать нарушение функции почек, связанное с нефротоксичностью препарата; при этом наблюдаются повышение содержания креатинина в сыворотке, периферические отеки и олигурия. Нередко повышается артериальное давление, появляются тремор пальцев рук, парестезии, головные боли, в редких случаях — энцефалопатия. У трети больных отмечается гиперплазия десен. Тошнота, рвота, боли в животе, диарея встречаются в 10—13% случаев. Гипербилирубинемия можно обнаружить у 30% больных, но повышение активности печеночных аминотрансфераз наблюдается значительно реже. Могут иметь место электролитные нарушения: гиперкалиемия, гипомагниемия. В некоторых случаях наблюдаются гинекомастия; гипертрихоз, а также аллергические реакции (аллергическая сыпь). Следует отметить, что чаще всего перечисленные осложнения появляются на фоне

приема максимальной дозы циклоспорина (10 мг/кг в сутки) в первые 2—3 недели терапии. Токсические осложнения терапии циклоспорином А, как правило, корректируются уменьшением суточной дозы (на 25—50%) или временной отменой препарата. В ряде случаев необходима сопутствующая симптоматическая терапия. 7. Инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии. Инфекционные осложнения при проведении иммуносупрессивной терапии возникают у большинства больных апластической анемией. На первых этапах терапии преобладают инфекции, вызванные бактериями, в дальнейшем, по мере удлинения периода гранулоцитопении и усиления иммуносупрессии, доминируют оппортунистические инфекции, обусловленные грибами, прежде *Aspergillus spp.*, пневмоцистами, герпесвирусами.

К особенностям инфекционных осложнений, регистрируемых при апластической анемии, относят высокую частоту выявления возбудителя (микробиологически подтвержденные инфекции составляют до 75%) и преобладание смешанной микрофлоры в этиологии инфекционного процесса. Инфекции, вызванные разными микроорганизмами, могут регистрироваться как на «старте» возникновения инфекционных осложнений, так и возникать последовательно в процессе терапии этих осложнений. Первым симптомом инфекции является лихорадка. Лихорадка при гранулоцитопении (нейтропении) расценивается как инфекционная, если температура тела поднимается выше 38:С, сохраняется в течение 2 часов и не связана с введением пирогенных препаратов. Наличие лихорадки и/или очага инфекции у больных апластической анемией является основанием для назначения антимикробных средств. На первом этапе эмпирической антибактериальной терапии применяют антибиотики, обладающие широким спектром действия, который обязательно включает грамотрицательные бактерии, в том числе синегнойную палочку. Антибиотики назначают в максимальных или субмаксимальных дозах до получения результатов бактериологического исследования. Используют сочетание цефалоспорины 3-го или 4-го поколения (цефоперазона/сульбактама, цефепима или цефтазидима) с амикацином. Эмпирическая терапия одним антибиотиком, за исключением карбапенемов, не проводится. Дальнейшая модификация терапии осуществляется в соответствии с результатами микробиологических исследований. Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов (амфотерицина В, вориконазола или каспофунгина) проводится на 3—7-й день фебрильной лихорадки, сохраняющейся при терапии антибиотиками широкого спектра действия. Более раннее применение противогрибковых препаратов (на 3—4-й день) показано в случаях, когда наряду с фебрильной лихорадкой имеется один из следующих признаков: инфильтрат в легких, колонизация слизистых дрожжевыми грибами *Candida spp.*, инвазивный микоз в анамнезе. При микробиологически подтвержденной инфекции, вызванной грамположительными бактериями (выделение бактерий из крови или бронхоальвеолярной жидкости), к антибиотикам первого этапа добавляют ванкомицин. При инфекциях, вызванных ванкомицинустойчивыми энтерококками, назначают линезолид (Зивокс). Самыми частыми инфекционными осложнениями, развивающимися на фоне приема циклоспорина, являются пневмоцистная пневмония и герпетические инфекции. Поражение легких, вызванное данными микроорганизмами, диагностируется при проведении бронхоальвеолярного лаважа с использованием комплекса исследований, включающего иммуноферментный метод и ПЦР.

Гемотранфузионная терапия при апластической анемии

Лечение антитимоцитарным глобулином и циклоспорином, проведение спленэктомии невозможны без современной заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. В первую очередь это касается использования эритроцитарной массы и тромбоконцентрата, алгоритм применения которых определяется тяжестью течения болезни, то есть выраженностью анемического и геморрагического синдромов, и этапом терапии. Для купирования анемического синдрома при АА должна использоваться эритроцитарная масса, очищенная от лейкоцитов и тромбоцитов, с учетом фенотипа эритроцитов донора и реципиента. Для однократного переливания донорских тромбоцитов используют не менее 6—10 доз тромбоконцентрата, полученного от одного донора; трансфузии проводят с частотой от 1 раза в неделю до 1 раза в день. Использование тромбоконцентратов, приготовленных при четырехкратном тромбоцитаферезе, позволяет значительно уменьшить число доноров и снизить риск аллосенсибилизации пациентов. При тяжелом геморрагическом 18 синдроме, характеризующимся маточными, желудочно-кишечными кровотечениями, сопровождающимся развитием ДВС-синдрома, необходимо использовать свежезамороженную плазму. Тактика использования компонентов крови зависит от этапа иммуносупрессивной терапии. В период подготовки к курсу лечения АТГ или к спленэктомии необходимо купировать геморрагический синдром, если он имеет место, и повысить количество тромбоцитов выше $30,0 : 10^9 /л$, а уровень гемоглобина — выше 80,0 г/л. Частота переливаний определяется индивидуально. Гемотрансфузионное обеспечение курса терапии АТГ (5 дней) и раннего послекурсового периода (2—3 недели) требует наиболее интенсивной гемотрансфузионной поддержки: эритроцитарная масса и тромбоконцентрат применяются с такой частотой и в таком объеме, которые необходимы для поддержания уровня гемоглобина выше 80 г/л и количества тромбоцитов выше $40,0—60,0 : 10^9 /л$. Тактика гемотрансфузионной терапии в период индукции ремиссии на фоне приема циклоспорина вырабатывается индивидуально и зависит от критических для данного больного уровней гемоглобина и тромбоцитов. Тактика заместительной трансфузионной терапии компонентами крови (донорские эритроциты и тромбоциты) при рефрактерной апластической анемии определяется степенью трансфузионной зависимости больного. Трансфузии эритроцитарной массы больным рефрактерной апластической анемией должны осуществляться при динамическом контроле за показателями обмена железа. Перегрузка железом в результате множественных гемотрансфузий служит показанием к проведению хелаторной терапии. При повышении ферритина сыворотки > 1000 нг/мл в программу лечения больных рефрактерной апластической анемией рекомендуется включить Эксиджад (деферазирокс). Эксиджад назначают внутрь в таблетках в средней суточной дозе 20 мг/кг; в зависимости от уровня ферритина сыворотки, переносимости терапии препаратом и сопутствующей патологии возможно уменьшение или увеличение дозы на 5—10 мг/кг/сут.

Оценка результатов лечения

Оценка результатов лечения проводится по следующим критериям.

- Ремиссия (полная или частичная) — полная или частичная нормализация показателей гемограммы (гемоглобин $> 100,0$ г/л, гранулоциты $> 1,5 : 10^9 /л$, тромбоциты $> 100,0 : 10^9 /л$) и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.
- Клинико-гематологическое улучшение — улучшение показателей гемограммы (гемоглобин $> 80,0$ г/л, гранулоциты $> 1,0 : 10^9 /л$, тромбоциты $> 20,0 : 10^9 /л$), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови. Результаты лечения оценивают через 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца и далее ежегодно.

Заключение

Основные принципы программного лечения взрослых больных АА могут быть сформулированы следующим образом. Программа лечения больных АА — это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и более, включающий антитимоцитарный глобулин, циклоспорин, при необходимости — повторные курсы антитимоцитарного глобулина, спленэктомия, и позволяющий добиться длительной выживаемости у 70—80% больных тяжелой АА и у 90% больных нетяжелой АА. Использование антитимоцитарного глобулина на первом этапе лечения следует рассматривать как терапию выбора для всех больных АА (тяжелой и нетяжелой), не имеющих гистосовместимого донора костного мозга, поскольку такая тактика лечения позволяет в течение года у большинства больных добиться полной или частичной ремиссии. Длительный прием циклоспорина А (18—24 месяца и более) в оптимальной для данного больного дозе, которая подбирается индивидуально с учетом переносимости препарата пациентом, является обязательным условием любой программы лечения АА. Продолжительность курса терапии циклоспорином А для больных нетяжелой АА должна составлять не менее 18 месяцев, для больных тяжелой АА — не менее 24 месяцев. Интенсификация иммуносупрессивной терапии на втором этапе лечения (повторные курсы АТГ, спленэктомия) улучшает результаты лечения у большинства больных АА. Спленэктомия может быть включена в программу лечения взрослых больных АА в случае непереносимости антитимоцитарного глобулина или временного отсутствия препарата при лечении больных рефрактерной АА, то есть не ответивших на первый или второй этап иммуносупрессивной терапии (АТГ) в течение 3—6 месяцев. Эффективность иммуносупрессивной терапии зависит и от качества поддерживающей терапии: адекватной и интенсивной заместительной терапии (трансфузий эритроцитной, тромбоцитной масс, свежезамороженной плазмы), своевременно назначенной и достаточно длительной антимикробной терапии, использования плазмафереза или плазмообмена для купирования геморрагического синдрома при рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, а также в тяжелых случаях сывороточной болезни. Программа лечения больных АА, включающая антитимоцитарный глобулин и циклоспорин, позволяет ограничить применение у них глюкокортикоидов, назначение которых допускается только в протоколах курсовой терапии АТГ. Длительная выжидательная тактика ведения больных АА ухудшает эффективность последующей терапии. Вопрос о выборе программы лечения в каждом конкретном случае должен быть решен сразу же после установления диагноза АА, подтвержденного результатами гистологического исследования костного мозга (трепанобиопсия). Интенсивная комбинированная иммуносупрессивная терапия, начинающаяся на первых этапах болезни, позволяет в течение 6—12 месяцев добиться у большинства больных АА независимости от гемотрансфузионной терапии и развития в дальнейшем стабильной ремиссии. Таким образом, комбинированная иммуносупрессивная терапия, осуществляемая по разработанной программе поэтапно в зависимости от тяжести заболевания и получаемого ответа на лечение, обладает высокой эффективностью и способствует длительной выживаемости большинства больных апластической анемией.

Постгеморрагическая анемия

Постгеморрагическая анемия — следствие острой или хронической кровопотери. Острая постгеморрагическая анемия развивается после обильных, остро возникающих кровотечений(кровотечение органов). Хронические

постгеморрагические анемии развиваются после длительных необильных кровотечений(язвы).

Этиология: травмы, хронические геморрагические заболевания, кровотечения из внутренних органов.

Патогенез: При быстрой кровопотере уменьшается объём циркулирующей крови (олигемическая фаза). В ответ на уменьшение объёма циркулирующей крови возникает компенсаторная реакция: возбуждение симпатического отдела нервной системы и рефлекторный спазм сосудов, артериально-венозное шунтирование, что первоначально способствует поддержанию артериального давления, адекватному венозному притоку и сердечному выбросу. Пульс ускорен и ослаблен. Максимально сужены сосуды в коже и мышцах, минимально — сосуды мозга, коронарные, что обеспечивает лучшее кровоснабжение жизненно-важных органов. С продолжением процесса начинаются явления постгеморрагического шока.

Клиническая картина: При постгеморрагической анемии клинически на первый план выходят явления острой сосудистой недостаточности вследствие резкого опустошения сосудистого русла (гиповолемии): — это сердцебиение, одышка, ортостатический коллапс. Тяжесть состояния определяется не только количеством, но и скоростью кровопотери. Наблюдается снижение диуреза соответственно степени кровопотери. Уровень гемоглобина и количество эритроцитов не являются надежным критерием степени кровопотери.

В первые минуты содержание Hb из-за уменьшения ОЦК может быть даже высоким. При поступлении тканевой жидкости в сосудистое русло эти показатели снижаются даже при прекращении кровотечения. Цветовой показатель, как правило, нормален, так как происходит одновременная потеря и эритроцитов и железа, то есть анемия нормохромная. На вторые сутки увеличивается количество ретикулоцитов, достигающее максимума на 4 — 7 день, то есть анемия является гиперрегенераторной.

Диагностика: В диагностике постгеморрагической анемии учитывают сведения о произошедшей острой кровопотере при внешнем кровотечении; в случае массивного внутреннего кровотечения диагноз основывается на клинических признаках в сочетании с лабораторными пробами (Греггсена, Вебера), повышении уровня остаточного азота при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

При внешнем кровотечении диагноз поставить несложно. При внутреннем кровотечении из органа надо исключить коллапс иного генеза.

Лечение: Самое главное — устранить источник кровотечения. Затем восполняют кровопотерю (в зависимости от степени тяжести анемии — эритроцитарная масса, на фоне введения гепарина). Общий объём гемотрансфузии не должен превышать 60 % дефицита объёма циркулирующей крови. Остальной объём восполняется кровезаменителями (5 % раствором альбумина, реополиглюкином, раствором Рингера и т. д.). Пределом гемодилюции считают гематокрит 30 и эритроциты более $3 \cdot 10^{12}/л$. По окончании острого периода необходимо лечение препаратами железа, витаминами группы В, С, Е. После ликвидации анемии препараты железа назначают в половинной дозе до 6-ти месяцев.

Анемии хронических болезней

Анемия хронических болезней, также анемия воспаления (АХБ) является второй по распространенности после ЖДА и наблюдается у пациентов с острой или хронической активацией иммунной системы вследствие различных как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний.

В настоящее время считается, что образование гепцидина – ключевой механизм развития АХБ. Являясь гормоном, секретируемым гепатоцитами в условиях воспаления, гепцидин блокирует всасывания железа в кишечнике и реутилизацию железа из депо (депонирование железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы), тем самым снижая концентрацию железа в плазме крови, что способствует развитию железодефицитного эритропоэза. Другим важным фактором развития АХБ является неадекватно низкая продукция ЭПО вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Таким образом, ведущую роль в развитии АХБ играет комплекс факторов, основными из которых являются нарушение гомеостаза железа вследствие повышенной продукции гепцидина и нарушение эритропоэза в виде неадекватно низкой продукции ЭПО степени анемии, что является патогенетическим обоснованием терапевтического применения при них эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП). 4 АХБ развивается не только при хронических, но и острых воспалительных заболеваниях. Снижение уровня Hb можно обнаружить уже менее, чем через 2 недели от начала заболевания. Обычно это умеренная, микроцитарная анемия с уровнем Hb 90-130 г/л и гематокритом 30-40%. Лишь у 20% пациентов гематокрит может снижаться меньше 25%. При хроническом течении анемии, она становится более гипохромной с более выраженным воспалительным компонентом в ее этиологии. При острой инфекции, когда анемия развивается быстро, она часто нормохромная.

Особенности диагностики анемии хронических болезней

Принципиальное различие между ЖДА и АХБ заключается в том, что ЖДА имеет отношение к абсолютному дефициту железа, тогда как патофизиология АХБ является мультифакторной. С высокой долей вероятности об АХБ следует думать, если анемия развилась на фоне тяжелых заболеваний. АХБ необходимо также исключить в случаях, когда пероральная ферротерапия в течение 4 нед не привела к повышению Hb >10 г/л. С этой целью проводится определение биохимических показателей обмена железа с 5 расчетом коэффициента НТЖ и концентрации сывороточного ферритина СФ (см. клинические рекомендации по ЖДА, дифференциальная диагностика). Следует учитывать, что уровень СФ повышается в условиях воспаления (острые и хронические инфекции, болезни печени, аутоиммунные и онкологические заболевания), что может маскировать наличие дефицита железа (ДЖ). Поэтому при повышенном уровне СРБ (>10 мкг/л) ДЖ констатируется при СФ.

Лечение АХБ

Адекватное лечение основного заболевания – наиболее эффективный способ лечения АХБ. Однако лечение АХБ необходимо при всех хронических заболеваниях трудно поддающихся терапии (системные заболевания соединительной ткани, хронические воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ-инфекция и др.), поскольку анемия значительно ухудшает прогноз и исходы этих заболеваний и является независимым фактором риска повышенной летальности. Поскольку гепцидин блокирует всасывания железа в кишечнике, лечение АХБ пероральными препаратами железа не эффективно. Частичный эффект от пероральной ферротерапии может наблюдаться у пациентов с АХБ, развившейся на фоне ДЖ. Внутривенная ферротерапия с патогенетической точки б

зрения более целесообразна при АХБ, однако если она используется в виде монотерапии (только в случаях доказанного при АХБ ДЖ по низкому уровню НТЖ или ФС) следует ожидать высокого уровня резистентности (около 50%) к терапии. Это связано с неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии, характерной для АХБ. Поэтому наиболее эффективной схемой лечения АХБ является комбинированное использование ЭСП и внутривенных препаратов железа. Использование пероральных препаратов железа вместо внутривенной ферротерапии допустимо, но может снижать ответ на рчЭПО терапию. В настоящее время самый большой опыт применения рч ЭПО у детей и подростков имеется у пациентов с хронической почечной недостаточностью (см. соответствующие клинические рекомендации). В литературе доступны немногочисленные публикации о эффективности рч ЭПО в сочетании с препаратами железа при АХБ у детей. С практической точки зрения уровень сывороточного ЭПО (с-ЭПО), определяемый у пациента с анемией, не может просто сравниваться с нормальным значением ЭПО. Продукция ЭПО почками увеличивается обратно пропорционально степени гипоксии (снижения концентрации Hb). Поэтому уровень с-ЭПО следует оценивать относительно степени тяжести анемии. В каждой лаборатории рекомендуется на основании анализа данных обследования популяции пациентов с анемией (чаще с ЖДА) рассчитать уравнение регрессии Hb-ЭПО, которое будет моделью адекватности продукции ЭПО степени тяжести анемии. Для врача-клинициста важно все анемии разделить на две большие группы: I – анемии с адекватной продукцией ЭПО и II – анемии с неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии. Оценку адекватности продукции ЭПО проводят на основании определения отношения логарифма, определяемого (О) уровня ЭПО (в исследуемой сыворотке) к логарифму предполагаемого (П) уровня ЭПО (в контрольной сыворотке пациента с ЖДА с тем же уровнем Hb) – коэффициент О/П ($\log \text{ЭПО}$). Продукцию ЭПО считают неадекватно низкой степени анемии при $\text{О/П} (\log \text{ЭПО}) < 0,8$. При анемии с адекватной продукцией ЭПО выявляется высокая степень обратной зависимости уровня Hb от концентрации сывороточного ЭПО. То есть, чем ниже уровень Hb, тем выше концентрация ЭПО в сыворотке крови. Моделью адекватной продукции ЭПО степени анемии является ЖДА (верхняя прямая на рисунке 2). При анемиях с неадекватно низкой продукцией ЭПО обратная зависимость уровня Hb от концентрации ЭПО низкая (нижняя прямая на рисунке 2). Уровень эндогенного ЭПО при этом виде анемии, если и повышается, то незначительно, и не соответствует степени снижения уровня Hb (неадекватно низкая степени анемии продукция ЭПО). В группу ЭДА относятся: анемия при хронической почечной недостаточности, АХБ, ранняя анемия недоношенных, анемия при злокачественных новообразованиях, анемия при хронической сердечной недостаточности, анемия беременных.

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ.

Актуальность

Лейкемоидные реакции характеризуются изменением лейкоцитарной формулы, напоминающими таковые при лейкозах. В тактике практикующего врача необходимо четкое разделение этих понятий, так как из-за схожести данных состояний могут возникать затруднения при постановке диагноза и дифференциальной диагностике состояний, в частности сопровождающихся лейкоцитозом. Рассмотрим возможные изменения лейкоцитарной формулы а также собственно лейкемоидные реакции.

Изменения лейкоцитарной формулы

При патологических состояниях может происходить:

- изменение лейкоцитарной формулы (увеличение или уменьшение какого-либо вида лейкоцитов),
- появление дегенеративных изменений в ядре и цитоплазме зрелых лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов);
- появление в периферической крови молодых незрелых лейкоцитов.

Для правильной интерпретации изменений лейкоцитарной формулы в патологии необходимо оценить не только процентные соотношения различных видов лейкоцитов, но и их абсолютное содержание в 1 л крови. Это связано с тем, что изменение процентного содержания отдельных видов лейкоцитов не всегда соответствует их истинному увеличению или уменьшению. Например, при лейкопении, обусловленной уменьшением количества нейтрофилов, в крови может обнаруживаться относительное увеличение процента лимфоцитов и моноцитов, тогда как их абсолютное количество будет в норме.

Лейкоцитарная формула – процентное соотношение различных лейкоцитов в периферической крови.

Абсолютный лейкоцитоз (или лейкопения) – процентное увеличение или уменьшение отдельных видов лейкоцитов при соответствующем изменении (увеличении или уменьшении) их абсолютного содержания в 1 л крови.

Относительный лейкоцитоз (или лейкопения) – увеличение или уменьшение процента клеток при их нормальном абсолютном содержании в крови.

Таблица 1. Примеры изменения лейкоцитарной формулы крови с наличием абсолютного и относительного нейтрофилёза.

Показатели крови	Пример 1	Пример 2
Лейкоциты	$17,5 \cdot 10^9/\text{л}$	$5 \cdot 10^9/\text{л}$
Эозинофилы	1%	1%
Нейтрофилы	77%	77%
Лимфоциты	19%	19%
Моноциты	3%	3%
Заключение	Абсолютный нейтрофилёз	Относительный нейтрофилёз

Пример 1. Количество нейтрофилов увеличено (нейтрофилёз). При этом увеличено и общее количество лейкоцитов (лейкоцитоз). А это означает, что увеличено абсолютное содержание нейтрофилов в крови. Поэтому в данном случае имеет место абсолютный нейтрофилёз.

Пример 2. Количество нейтрофилов увеличено (нейтрофилёз). При этом общее количество лейкоцитов в пределах нормы. А это означает, что абсолютное содержание нейтрофилов в крови не увеличено. Поэтому в данном случае имеет место относительный нейтрофилёз (т.е. количество нейтрофилов увеличено только относительно других видов лейкоцитов).

Таблица 3. Примеры изменения лейкоцитарной формулы крови с наличием абсолютной и относительной лимфопении

Показатели крови	Пример 3	Пример 4
Лейкоциты	$3 \cdot 10^9/\text{л}$	$7 \cdot 10^9/\text{л}$
Эозинофилы	3%	3%
Нейтрофилы	69%	69%
Лимфоциты	18%	18%
Моноциты	10%	10%
Заключение	Абсолютная лимфопения	Относительная лимфопения

Пример 3. Количество лимфоцитов уменьшено (лимфоцитопения). При этом увеличено и общее количество лейкоцитов тоже уменьшено (лейкопения). А это означает, что уменьшено абсолютное содержание лимфоцитов в крови. Поэтому в данном случае имеет место абсолютная лимфопения.

Пример 4. Количество лимфоцитов уменьшено (лимфоцитопения). При этом общее количество лейкоцитов в пределах нормы. А это означает, что абсолютное содержание лимфоцитов в крови не уменьшено. Поэтому в данном случае имеет место относительная лимфопения (т.е. количество лимфоцитов уменьшено только относительно других видов лейкоцитов).

Ядерный сдвиг нейтрофильных гранулоцитов

Важной составляющей характеристики лейкоцитарной формулы является ядерный сдвиг нейтрофильных гранулоцитов. Он определяется на основании расчёта ядерного индекса сдвига (ЯИС) нейтрофилов (отношения содержания миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов к сегментоядерным):

$$\text{ЯИС} = \text{миелоциты} + \text{метамиелоциты} + \text{п.я. нейтрофилы} / \text{сегментоядерные нейтрофилы}$$

В норме ядерный индекс сдвига равен 0,05–0,1.

Незрелые нейтрофильные гранулоциты (миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные (п/ядерные) нейтрофилы) расположены в левой части лейкоцитарной формулы, а зрелые (сегментоядерные) — в правой.

Ядерный сдвиг влево – увеличение в крови молодых форм нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов, п/ядерных нейтрофилов)

По степени ядерного сдвига в лейкоцитарной формуле различают следующие виды нейтрофильного лейкоцитоза:

1. Без ядерного сдвига – увеличение количества зрелых сегментоядерных нейтрофилов на фоне общего лейкоцитоза.

2. С гипорегенеративным ядерным сдвигом влево – увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов (свыше 5%), характерен для лёгкого течения ряда инфекций и воспалений.

3. Регенеративный ядерный сдвиг влево указывает на реактивную активацию гранулоцитопоза. На фоне нейтрофилии и увеличенного содержания палочкоядерных форм появляются метамиелоциты, а иногда единичные миелоциты. При благоприятном течении заболевания индекс сдвига не превышает 0,25-0,45 (в норме составляет 0,06-0,08 и вычисляется как отношение суммы всех несегментированных нейтрофилов к количеству сегментированных). Характерен для гнойно-септических процессов.

4. Гиперрегенеративный ядерный сдвиг влево отражает чрезмерную гиперплазию лейкопозитической ткани с нарушением созревания клеток и выраженным омоложением состава крови. Резко увеличено количество п/ядерных нейтрофилов и метамиелоцитов, появляются более молодые формы (миелоциты, и даже отдельные промиелоциты и миелобласты), общее количество лейкоцитов может быть увеличенным, неизменённым и даже пониженным из-за развивающегося истощения миелоидного ростка. Индекс сдвига возрастает до 1-2. Часто отмечается уменьшение или отсутствие эозинофилов. Этот сдвиг встречается при неблагоприятно протекающих инфекционных и гнойно-септических процессах.

5. Дегенеративный ядерный сдвиг влево свидетельствует об угнетении функциональной активности КМ, когда на фоне лейкопении в лейкограмме повышено число п/ядерных нейтрофилов, сопровождающееся появлением значительного числа деструктивно изменённых сегментоядерных форм и отсутствием метамиелоцитов. Он характерен для тяжёлого течения инфекций, эндогенной интоксикации и т.д.

При гиперпродукции в КМ патологически изменённых лейкоцитов и нарушении их созревания наблюдается регенеративно-дегенеративный сдвиг. При этом отмечается лейкоцитоз, а в мазке крови возрастает число палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и миелоцитов с признаками дегенерации.

Ядерный сдвиг вправо характеризуется появлением в гемограмме гиперсегментированных (свыше 5 сегментов) нейтрофилов (рис. 23) на фоне исчезновения более молодых клеток и свидетельствует о подавлении гранулоцитопоза.

Обнаруживается при лучевой болезни, злокачественной анемии Аддисона-Бирмера, однако может наблюдаться и у здоровых людей.

Лейкемические реакции (ЛР) – изменения крови реактивного характера, напоминающие лейкозы по степени увеличения содержания лейкоцитов (выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$) или по морфологии клеток.

ЛР характеризуются появлением в периферической крови незрелых лейкоцитов. При этом, как правило, в крови наблюдается выраженный лейкоцитоз.

ЛР являются реактивными, обратимыми, и, в известной мере, функциональными состояниями кроветворного аппарата, возникающими в ответ на воздействие какого-либо повреждающего фактора. ЛР являются одним из симптомов заболеваний инфекционного, аллергического или опухолевого происхождения, носят временный характер и исчезают после устранения вызвавшей их причины. Они могут явиться симптомами таких

заболеваний как ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, аденовирусные инфекции, аллергический дерматит, коллагенозы, опухоли и многие др.

Таким образом, лейкомоидные реакции – это обратимые изменения кроветворной системы, при которых периферическая кровь становится похожей на лейкозы. Лейкомоидные реакции могут касаться изменений в крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезёнке.

Таблица 3. Отличия ЛР от лейкозов

Лейкемоидные реакции	Лейкозы
Причины	
Возбудители инфекций	Канцерогены
БАВ, активирующие выход форменных элементов крови из органов гемопоэза	
Состояния, ведущие к повышенному потреблению форменных элементов крови	
Различные иммунопатологические состояния	
Механизмы развития	
Ативация нормального гемопоэза и поступление в сосудистое русло избытка форменных элементов крови	Трансформация нормальной гемопоэтической клетки в опухолевую
Подавление нормального гемопоэза и торможение выхода в сосудистое русло форменных элементов крови	
Проявления (костный мозг)	
Очаговая гиперплазия нормальных гемопоэтических клеток (при пролиферативных ЛР)	Генерализованная гиперплазия опухолевых гемопоэтических клеток
Гипоплазия гемопоэтической ткани (при цитопенических формах ЛР)	Обычно (но не всегда, например, при алейкемической форме) много бластных и незрелых лейкозных клеток
Проявления (периферическая кровь)	
Наличие бластных и незрелых форм лейко, тромбо- или эритроцитарного гемопоэза (при пролиферативных реакциях)	Цитопения сочетается с наличием в крови бластных лейкозных клеток
Лейко-, эритро- и/или тромбоцитопения (при цитопенических ЛР)	Признаки дегенерации клеток обычно

	отсутствуют (наблюдаются при В-лимфолейкозах)
Признаки дегенерации форменных элементов крови	Лейкемический «провал» при остром миелобластном лейкозе

Этиология лейкомоидных реакций

- Экзогенные факторы: бактерии, вирусы, риккетсии, гельминты и др.
- Эндогенные факторы: БАВ, освобождающиеся при иммунных, аллергических процессах; продукты распада опухолей, гемолиза эритроцитов и др.

Патогенез лейкомоидных реакций

- Повышенная продукция клеток крови.
- Выход в кровь незрелых форменных элементов.

В зависимости от содержания лейкоцитов в единице объема крови

ЛР разделяются на:

- лейкопенические (менее $4 \cdot 10^9 / л$),
- с нормальным содержанием лейкоцитов,
- лейкоцитарные (от 10 до $80 \cdot 10^9 / л$).

Выделяют 2 группы лейкомоидных реакций:

1. Лейкемоидные реакции миелоидного типа,
2. Лейкемоидные реакции лимфатического типа.

Кроме того, в 1979 были выделены псевдобластные ЛР, которые наблюдаются у больных при выходе из агранулоцитоза и характеризуются появлением в периферической крови и КМблстных клеток с гомогенным ядром, содержащим одно-два ядрышка, и узким ободком беззернистой цитоплазмы. Относительный лимфоцитоз и отсутствие переходных клеток зернистого ряда в периферической крови могут вызвать подозрение на острый лейкоз. Однако кратковременное пребывание (около суток) указанных клеток в периферической крови и отсутствие при детальном изучении их характерных для бластных клеток структурных особенностей позволяют исключить этот диагноз.

Лейкемоидные реакции миелоидного типа

Лейкемоидные реакции миелоидного типа характеризуются картиной периферической крови, напоминающей хронический миелолейкоз. Это наиболее частый тип лейкомоидных реакций.

К таким реакциям относятся промиелоцитарные, нейтрофильные со сдвигом влево, реакции двух или трех ростков миелопоэза, моноцитарные и реактивные цитопении – лейко- и тромбоцитопении.

Промиелоцитарные реакции могут наблюдаться при агранулоцитозах, после появления бластных форм.

Наличие большого количества промиелоцитов с обильной зернистостью напоминает острый промиелоцитарный лейкоз. Однако отсутствие геморрагического синдрома, характерного для острого промиелоцитарного лейкоза, тромбоцитопении, полиморфизм ядер промиелоцитов и их зернистости, отрицательная реакция на сульфатированные кислые гликозаминогликаны позволяют исключить этот диагноз.

Промиелоцитарные ЛР в костном мозге могут быть обусловлены токсикоинфекцией, аллергическим дерматитом в результате приёма лекарственных средств и действием других факторов. Во всех этих случаях отсутствуют характерные клинические и морфологические признаки как промиелоцитарного лейкоза, так и агранулоцитоза.

Промиелоцитарные ЛР могут наблюдаться при наследственных нейтропениях. Эозинофилия и моноцитоз в КМ, а иногда и в крови, характерные для наследственной нейтропении, никогда не встречаются при остром промиелоцитарном лейкозе.

Нейтрофильные реакции со сдвигом влево вплоть до промиелоцитов (с лейкоцитозом или без него) наблюдаются при воспалительных и нагноительных процессах, сепсисе, хроническом миелолейкозе и злокачественных опухолях (рак паренхимы почки, молочной и предстательной желёз), особенно с множественными метастазами в костный мозг. Начало хронического миелолейкоза обычно бессимптомное, тогда как при воспалительных, нагноительных процессах и сепсисе всегда имеется выраженная клиническая симптоматика.

Нейтрофилёз со сдвигом влево имеет место при острой кровопотере, однако в случаях присоединения токсикоинфекции, при нерезко выраженном лейкоцитозе возможен значительный палочкоядерный сдвиг до 30-40 % без метамиелоцитов и миелоцитов. В костном мозге при этом значительно возрастает количество промиелоцитов, соотношение лейкоцитов и эритроцитов резко увеличивается за счёт первых. В отличие от хронического миелолейкоза, при лейкоэмийных реакциях такого типа не наблюдается увеличения количества тромбоцитов.

Эозинофильные реакции (большие эозинофилии крови) возникают при:

- лекарственной аллергии (антибиотики, ацетилсалициловая кислота, эу-филлин, витамин В₁, папаверин),
- бронхиальной астме,
- коллагенозах,
- иммунодефицитах, связанных с дефектом хемотаксиса нейтрофилов или дефицитом одного или нескольких классов иммуноглобулинов,

- инвазии паразитами (аскаридоз, стронгилоидоз, опистархоз, трихинеллёз, лямблиоз),
- опухолевом росте (острый лейкоз, лимфогранулематоз, лимфосаркома, рак лёгкого).

При хроническом миелолейкозе эозинофильные гранулоциты, наряду с другими зернистыми клетками, являются субстратом опухоли.

Характерна высокая эозинофилия (20-90%) в периферической крови и тканях при лейкоцитозе около $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Присутствуют эозинофильные метамиелоциты, миелоциты, промиелоциты. Реактивные гиперэозинофилии обусловлены действием хематоксических факторов, продуцируемых патогенными агентами.

Реакции двух или трёх ростков миелопоэза могут наблюдаться при метастазах рака в костный мозг.

Выделяют два типа таких лейкомоидных реакций:

- первый характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом (нередко с выраженным сдвигом влево, иногда с некоторым увеличением количества базофильных гранулоцитов), тромбоцитозом и реже эритроцитозом;
- для второго характерны нейтрофилёз (со сдвигом до миелоцитов) и появление в периферической крови эритрокариоцитов различной степени зрелости.

При множественных метастазах рака в КМ развиваются анемия и тромбоцитопения. Количество лейкоцитов варьирует от лейкопении до небольшого лейкоцитоза. В мазке крови – нейтрофилёз со сдвигом влево до миелоцитов и промиелоцитов, обнаруживают эритрокариоциты (этот тип лейкомоидной реакции напоминает эритромиелоз).

Такая же картина может развиваться при остром иммунном гемолизе, для которого характерен лейкоцитоз со сдвигом нейтрофильных гранулоцитов до миелоцитов и промиелоцитов, возможно наличие единичных нормобластов. В периферической крови появляются ретикулярные клетки, в КМ количество их может достигать 15 %.

Ретикулоцитоз в периферической крови, желтуха, значительное количество уробилина в моче, гемоглобинурия и гемосидеринурия, анемия, раздражение красного ростка в КМ при отсутствии увеличения количества бластных клеток позволяют исключить острый эритромиелоз, при котором также может наблюдаться гемолиз, но он не является ведущим симптомом заболевания, как при гемолитической анемии.

Моноцитарные реакции напоминают хронический моноцитарный лейкоз, развивающийся у лиц в возрасте старше 50 лет и протекающий без клинических проявлений на протяжении многих лет. Реактивные моноцитозы появляются на фоне того или иного заболевания. Наиболее часто они наблюдаются при туберкулёзе, ревматизме, токсоплазмозе, наследственных нейтропениях, парапротеинемических гемобластозах, лимфогранулематозе и других заболеваниях.

При затруднениях в диагностике показана трепанобиопсия КМ. При моноцитарном лейкозе в трепанате преобладают опухолевые клетки (клетки больших размеров с крупными светлыми ядрами, ядрышками и часто бледно-голубой цитоплазмой).

Реактивные цитопении

К ним относятся острые лейко- и тромбоцитопении, развивающиеся в результате быстрого потребления большого количества клеток (цитопении потребления). Реактивные цитопении, особенно лейкопении, наблюдаются редко. Возникают они обычно после цитостатической терапии в результате истощения или угнетения у таких больных костномозгового гранулоцитарного резерва (например, у онкологических больных).

Тромбоцитопении потребления могут возникать после инфекционного шока, при тромбозах, ДВС-синдроме с массивным потреблением тромбоцитов и уменьшением их количества в периферической крови. Возможно появление тромбоцитопении потребления после кровопотери. Иногда тромбоцитопения может сопровождаться лейкоцитозом с нейтрофильным сдвигом влево и анемией.

Для дифференциации цитопений потребления и алейкемической стадии острого лейкоза (при необходимости) исследуется пунктат костного мозга (при цитопении потребления в нём отсутствуют клетки острого лейкоза – бластные клетки).

Лейкемоидные реакции лимфатического типа

К реакциям этого типа относятся малосимптомный инфекционный лимфоцитоз, напоминающий по картине крови хронический лимфолейкоз, и инфекционный мононуклеоз, который часто приходится дифференцировать с острым лейкозом.

Малосимптомный инфекционный лимфоцитоз характеризуется высоким лейкоцитозом за счёт выраженного лимфоцитоза периферической крови при слабо выраженной клинической симптоматике или её отсутствии. Наиболее часто заболевают дети в возрасте от 2 до 7 лет, хотя зарегистрированы случаи заболевания и в двухмесячном возрасте, и у лиц старше 17 лет (до 25). Считается, что это вирусное заболевание, при котором возбудитель проникает в организм через слизистую оболочку носовой части глотки или пищеварительного канала. Заболевание характеризуется значительной контагиозностью.

Клиническая симптоматика очень скудная и проявляется кратковременно (12-24 ч). Начало заболевания внезапное или постепенное, может проявляться болью в животе и другими признаками энтероколита. Изредка развиваются менингеальные симптомы. Большинство больных страдают отсутствием аппетита, быстрой утомляемостью. Нередко повышается температура тела, появляется ринофарингит. Периферические лимфатические узлы обычно не увеличены, но изредка возможно незначительное увеличение шейных лимфатических узлов, иногда и небных миндалин. Описаны единичные случаи с незначительным увеличением селезенки.

В некоторых случаях период нарастания симптомов остается незамеченным. Длительность заболевания, по данным разных авторов, колеблется от нескольких недель до трех месяцев и более.

Важным диагностическим признаком заболевания является гиперлейкоцитоз с лимфоцитозом. Количество лейкоцитов колеблется от 40-60 до $100-150 \cdot 10^9/\text{л}$. В гемограмме лимфоциты составляют 80-90%. Это клетки средних и малых размеров, для которых характерны уплотненная структура ядра и светло-голубая узкая цитоплазма. Обнаруживаются двоядерные лимфоциты и ретикулярные клетки. Количество эритроцитов и тромбоцитов остается без изменений.

Резкое увеличение лимфоцитов в периферической крови при отсутствии или незначительной гиперплазии лимфатических узлов, по-видимому, можно объяснить повышенной элиминацией лимфатических клеток из лимфоидных органов в кровь, что подтверждается гистологическим изучением срезов. Установлено, что при малосимптомном инфекционном лимфоцитозе в лимфатических узлах лимфатические фолликулы имеют небольшие размеры, часть из них гиалинизирована. Это объясняется лимфотропным действием вируса.

Качественные и количественные изменения в КМ не обнаруживаются. Увеличение количества лимфоцитов в миелограмме является следствием разбавления костномозгового пунктата периферической кровью.

Картина крови при инфекционном лимфоцитозе напоминает хронический лимфолейкоз. Однако инфекционный лимфоцитоз развивается обычно у детей и реже в юношеском возрасте, а хронический лимфолейкоз – у людей пожилого возраста.

Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз – заболевание, вызываемое вирусом, обладающим тропизмом к системе мононуклеарных фагоцитов, и особенно к лимфатической ткани (ДНК-геномным вирусом Эпштейна-Барр рода *Lymphocryptovirus* подсемейства *Gammaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae*)

Заболевание может начинаться с появления всех основных клинических симптомов (лихорадки, ангины, лимфаденопатии, спленомегалии) или только одного из них.

Лейкоцитоз при инфекционном мононуклеозе варьирует в пределах $10-20 \cdot 10^9/\text{л}$, однако возможны и более значительное повышение, и случаи, протекающие с лейкопенией. У детей младшего возраста лейкоцитоз выше, чем у старших детей и подростков. Наиболее значительный лейкоцитоз наблюдается между 5-м и 12-м днями заболевания. Продолжительность лейкоцитоза может быть от двух недель до нескольких месяцев.

Количество лимфоцитов в гемограмме в пределах нормы или увеличено до 50-70% за счёт средних и больших, широкоцитоплазматических, лимфоцитов. Отмечается небольшой моноцитоз, но возможно и нормальное количество моноцитов.

Особый интерес представляют атипичные мононуклеары, которые в ряде случаев могут быть многочисленными и разнообразными. Размеры этих клеток варьируют от среднего лимфоцита до большого моноцита, чаще всего от 15 до 30 мкм. Они округлой или овальной формы.

Цитоплазма по сравнению с ядром обильная и характеризуется голубой окраской, более интенсивной на периферии клетки и светлой вокруг ядра. Ненормальная базофилия цитоплазмы атипичных мононуклеаров, по мнению многих авторов – наиболее важный признак этого заболевания. Встречаются клетки с бледно-голубой, как бы вымытой

цитоплазмой. В некоторых клетках можно обнаружить азурофильную зернистость. Ядро чаще всего располагается эксцентрично, оно округлой формы, окончатое, дву- или трехдольчатое. Хроматин ядра может располагаться беспорядочно либо в виде спиц, как у плазматических клеток; возможно расположение хроматина в виде нежной сети. Некоторые исследователи называют эти клетки лимфомоноцитами, учитывая их сходство одновременно с лимфоцитами (размеры клеток, форма ядра) и с моноцитами (структура ядра).

В цитоплазме мононуклеаров обнаружены включения (мелкие осколки ядра), которые многими рассматриваются как характерный признак инфекционного мононуклеоза. Атипичные мононуклеары называют виروцитами. Они не являются специфическими только для инфекционного мононуклеоза, так как могут наблюдаться при сывороточной болезни, гриппе, инфаркте миокарда, краснухе и других заболеваниях, но содержание их при этом невысокое (до 10 %), а при инфекционном мононуклеозе они встречаются в большом количестве.

Кроме вироцитов и типичных мононуклеаров, в периферической крови при инфекционном мононуклеозе появляются бластные клетки – иммунобласты величиной 15-18 мкм, по структуре ядра, наличию ядрышка и базофилии цитоплазмы они напоминают лимфобласт или плазмобласт.

Кроме иммунобластов, обнаруживаются плазмоциты, количество которых может достигать 20% и более. При подсчёте гемограммы отмечаются лимфоциты (малые, средние, большие, в том числе широкоцитоплазменные), моноциты, вироциты, иммунобласты, плазмоциты.

При преобладании в мазке крови среди мононуклеаров бластных клеток картина крови напоминает острый лейкоз. Однако в отличие от острогематоза бластные клетки вскоре исчезают и появляются вироциты, что совпадает с разгаром заболевания. Увеличивается количество лимфоцитов. Параллельно с появлением лимфоцитоза развивается нейтропения, но иногда вместо нейтропении в первые дни заболевания может наблюдаться нейтрофильный лейкоцитоз с ядерным сдвигом влево, вплоть до миелоцитов и даже миелобластов. Возможно наличие нейтрофильных гранулоцитов с дегенеративными изменениями.

Нейтрофилёз обычно временный, но может быть и постоянным, и в таких случаях диагностика весьма затруднена. Количество эозинофильных гранулоцитов в развернутом периоде заболевания уменьшается, а в периоде выздоровления увеличивается. Число эритроцитов и тромбоцитов остается в пределах нормы, что очень важно для дифференциации с острым лейкозом. Иногда отмечается небольшая анемия. Только при наличии гемолиза уменьшение количества эритроцитов может быть значительным. СОЭ нормальная или несколько повышенная.

Из атипичных форм инфекционного мононуклеоза по гематологическим особенностям выделяют:

- ложнолейкемическую,
- стёртую лейкопеническую,
- агранулоцитарную, или ложноагранулоцитарную,
- гранулоцитарную,
- анемическую,

- геморрагическую,
- тромбоцитопеническую и др.

Множественная миелома

Актуальность вопроса

Множественная миелома (ММ) - (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера) – это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или в моче и остеолитическими поражениями костей.

Обязательный симптом ММ - моноклональная иммуноглобулинопатия.

В соответствии с классификацией ВОЗ – ММ относится к периферическим В-клеточным лимфоидным опухолям.

Эпидемиология

ММ составляет 1% от всех онкологических заболеваний и 10-15% от всех гемобластозов.

Частота ММ в странах Европы и в России колеблется от 3 до 5 на 100000 населения в год, в Америке 3-4 для белых и более 10 – для выходцев из Африки, в странах Азии 2 на 100000 населения.

Наибольшая частота заболевания приходится на возраст 50-70 лет, только 3% - моложе 40 лет. Мужчины и женщины болеют примерно с одинаковой частотой.

Причины развития ММ остаются неясными.

Обсуждается ряд факторов:

- генетическая предрасположенность, связанная скорее всего с дефектами Т-клеточной супрессорной функции;
- влияние хронической антигенной стимуляции; -радиационные и химические воздействия; -вирусные повреждения генома.

Патогенетические механизмы ММ

ММ представляет опухоль, возникающую на уровне самых ранних предшественников В-лимфоцитов. Моноклональный пул потомков первично трансформированной клетки сохраняет способность к дифференцировке до конечного этапа – плазматических клеток, секретирующих иммуноглобулины.

Опухолевая трансформация В-лимфоцитов при ММ происходит в терминальном центре периферических лимфоидных органов после соматических гипермутаций реаранжированных генов иммуноглобулинов и изотипического переключения синтеза антител. В дальнейшем плазмобласты

и клетки памяти, претерпевшие опухолевую трансформацию, как и

нормальные аналогичные клетки, возвращаются в костный мозг, где при взаимодействии с элементами костно-мозгового окружения проходят окончательный этап созревания до плазматических клеток. В костном мозге эти плазматические клетки формируют опухолевый клон, способный к дальнейшей пролиферации и распространению.

Данные кариологических исследований свидетельствуют о геномной нестабильности, проявляющейся количественными и структурными изменениями хромосом. Наиболее характерными количественными аномалиями кариотипа при ММ являются моносомия хромосомы 13 и трисомия хромосом 3, 5, 7, 9, 11, 15 и 19.

Все генетические события, определяющие возникновение этой опухоли и ее прогрессирование, проходят несколько этапов, которые условно можно разделить на две большие группы — ранние и поздние.

К ранним, или первичным, событиям онкогенеза можно отнести транслокации с вовлечением локуса 14q32 (трансформация во множественную миелому связана с такими дополнительными хромосомными аномалиями, как делеция длинного плеча хромосомы 13). Дальнейшее распространение опухолевого клона обеспечивается микроокружением костного мозга посредством самоподдерживающего механизма взаимодействия миеломных клеток и костно-мозговых стромальных клеток. На этой фазе болезни миеломные клетки зависимы от ростовых факторов и остаются в костном мозге.

К поздним генетическим и молекулярным событиям относятся хромосомные аберрации с вовлечением 8q24 (локус гена c-MYC), мутации в протоонкогенах N- и K-RAS, а также мутация TP53. Эти изменения приводят

к независимой от стромы костного мозга пролиферации плазматических клеток с последующим переходом в терминальную фазу болезни и развитием экстрамедуллярных проявлений.

Важную роль в процессе роста опухоли играют цитокины,

секретируемые миеломными клетками и стромальными элементами костного мозга: ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-4.

Изучается роль синдекана – 1 (CD138) в патогенезе ММ. При ММ выявляется мутация гена-супрессора опухолевого роста p53. Большое значение придается опухолевому ангиогенезу. Миеломные клетки синтезируют факторы роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor) и металлопротеиназы (МР), которые взаимодействуя с рецепторами на клетках стромы, стимулируют секрецию ИЛ-6 и ФНО- α .

Характерными чертами ММ является поражение костного мозга (диффузное, диффузно-очаговое, реже очаговое), сопровождающееся костнодеструктивными изменениями (остеопороз, остеолиты) и развитие моноклональной иммуноглобулинопатии (сывороточный М-компонент и/или белок Бенс-Джонса (BJ) в моче). Синдром моноклональной иммуноглобулинопатии – парапротеинемия.

Клиническая симптоматика ММ

определяется, с одной стороны, поражением костного мозга и костей (миелодепрессия, боли, патологические переломы, костные опухоли, гиперкальциемия), с другой — наличием моноклональной Ig-патии (нефропатия, амилоидоз, полинейропатия, синдром повышенной вязкости, нарушения гемостаза) и вторичным гуморальным иммунодефицитом за счет снижения уровней нормальных Ig (рецидивирующие бактериальные инфекции, синдром недостаточности антител). Висцеральные поражения редки.

Клинико-анатомическая классификация основана на данных рентгенологического исследования скелета и морфологическом анализе пункций и трепанатов костей, данных МРТ и КТ. Выделяют диффузноочаговую форму (около 60% наблюдений), диффузную

(24%), множественноочаговую (15%), и редкие формы (склерозирующая (<1%) , преимущественно висцеральная (0,5%)).

1)Солитарная миелома (плазмацитома)- есть один очаг миеломной опухоли (может быть связан с костью или мягкими тканями);

2)Множественно-очаговая- имеется множество костных деструкций на рентгенограмме, нет тотального поражения КМ опухолевыми плазматическими клетками;

3)Диффузно-очаговая (узловая) форманаличие множества костных деструкций и тотальное поражение КМ опухолевыми плазматическими клетками;

4)Диффузнаятотальное поражение КМ опухолевыми плазматическими клетками, но отсутствие костных деструкций. Проявляется тяжёлым анемическим синдромом.

Международная классификация по Салмену и Дьюри. Стадии ММ.

Стадия	Критерии	Опухолевая масса кг/м ² (1012клеток~1кг опухолевой массы)
I	Совокупность следующих признаков: - Уровень Hb не ниже 100 г/л - Нормальный уровень Са сыворотки - Отсутствие остеолиза или солитарный костный очаг -Низкий уровень М-компонента ↑ Ig J до 50 г/л ↑ Ig A до 30 г/л - Белок ВJ в моче < 4 г/сут.	До 0,6 (низкая)
II	Показатели средние между I и II стадией	0,6 – 1,2 (средняя)
III	Один или более последующих признаков: - Уровень Hb< 85 г/л - Уровень Са сыворотки выше нормы - Выраженный остеодеструктивный процесс (более 3-х костных деструкций) -Высокий уровень М-компонента: IgG> 70 г/л IgA> 50 г/л Белок ВJ в моче 12г/сут.	Более 1,2 (высокая)

Примечание. Дополнительные стадии А и Б. А – нормальная функция почек

(нормальный уровень креатинина в крови). Б – функция почек нарушена (повышенный уровень креатинина в крови). Нб – гемоглобин, белок ВJ – белок Бенс Джонса.

Практически важным является определение фаз заболевания: хронической (развернутой) или острой (терминальной). Терминальная стадия характеризуется рефрактерностью к ранее эффективной терапии (вторичная резистентность), нарастающей миелодепрессией, прорастанием опухоли в мягкие ткани, внекостномозговыми метастазами, развитием плазмноклеточной лейкемии, иногда периферическим эритрокариоцитозом или миелией.

По степени «агрессивности» ММ (анамнез больных, динамическое наблюдение) различают:

-«тлеющую» ММ без признаков прогрессирования в течение многих месяцев (лет);

-медленно прогрессирующую; -быстро прогрессирующую;

-«агрессивную», в т.ч. ММ-саркому и острый плазмобластный лейкоз.

Диагноз ММ основывается на 3 основных критериях (О.М. Ветякова,

Е.А. Демина, 2007):

1.Плазмноклеточная инфильтрация костного мозга – плазмоцитов более 10% в стерильном пунктате(в N- не более 1%)

2. МоноклональнаяIg-патия (сывороточный миеломный компонент и/или белок Бенс-Джонса в моче).

+3. Выявление нарушений функций органов или систем, связанных с миеломой (одного или более):

Ca (calcium) – гиперкальциемия (содержание кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л выше верхней границы нормы или более 2,75 ммоль/л),

R (renalinsufficiency) – почечная недостаточность (уровень креатинина в сыворотке крови выше 173 мкмоль/л),

A (anaemia) – анемия (содержание гемоглобина на 2 г/дл ниже нижней границы нормы или менее 10 г/дл),

B (bonelesions) – очаги лизиса в костях или остеопороз.

Диагноз множественной миеломы устанавливают только при наличии не менее 2х из этих трех основных критериев, присутствие первого критерия обязательно.

Клиническая картина.

Костно-мозговой синдром. Пролиферирующие в костном мозге миеломные клетки приводят к разрушению костного вещества. В первую очередь деструктивные процессы развиваются в плоских костях и позвоночнике, иногда - в проксимальных отделах трубчатых костей (плечо, бедро); дистальные отделы конечностей и кости лицевого черепа поражаются редко.

Рентгенологические находки зависят от морфологического варианта плазмцитомы, они убедительны при множественно-очаговой и диффузноочаговой формах и нередко

отсутствуют при диффузном поражении костного мозга. Иногда миелому сопровождает развитие очагового или диффузного остеопороза.

В основе поражения костей лежит усиление резорбции костной ткани, связанные с инфильтрацией миеломных клеток, активности остеокластов и нарушением ремоделирования кости. Боли в костях отмечаются у 70% больных. Чаще всего они локализуются по ходу поражения позвонков в пояснично-крестцовой области и грудной клетке, вначале имеют мигрирующий характер, возникая только при перемене положения тела. В поздних стадиях боли становятся нестерпимыми, вынуждая больных лежать неподвижно. Поражение скелета сопровождается костными деформациями. Классический симптом – спонтанные переломы. Боль, опухоли, переломы – классическая триада Калера – типична для больных ММ в поздних стадиях и при агрессивных формах болезни. У 10% больных развивается синдром сдавления спинного мозга с нижним парезом и параличом. Рентгенологически – генерализованный остеопороз, единичные или множественные очаги остеолитического характера, патологические переломы, иногда миелому сопровождает развитие очагового или диффузного остеосклероза. Наиболее характерны поражения в костях черепа: отдельные дефекты выглядят как бы изъеденными молью или выбитыми пробойником.

Гиперкальциемия в сыворотке крови наблюдается у 10-30% больных с ММ и обусловлена усиленной резорбцией костей. В отличие от большинства гемобластозов, ММ поражает костный мозг в виде дискретных очагов, между которыми сохраняются участки нормального кроветворения или зоны с минимальным количеством опухолевых клеток. То основными проявлениями костно-мозгового синдрома являются:

- значительная гиперплазия в КМ опухолевых плазматических клеток
- остеопороз, с последующим развитием очаговых деструкций (с-м пробойника, ребра «изъеденные молью», рыбы позвонки)
- на конечных этапах триада Калера (боль, пат. опухоль, пат. перелом).

Синдром белковой патологии. Миеломная нефропатия (парапротеинемический нефроз) – наиболее частое и серьезное проявление парапротеинемии. Почечная недостаточность занимает одно из первых мест среди причин смерти больных. Клиника миеломной нефропатии складывается из упорной протеинурии и постепенно развивающейся почечной недостаточности. При этом отсутствуют классические признаки нефротического синдрома: отеки, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, нет симптомов сосудистых почечных поражений – гипертонии, ретинопатии.

В различных стрессовых ситуациях (переломы костей, инфекции, лекарственная непереносимость и пр.) у больных миеломной болезнью наступает острая почечная недостаточность или резко декомпенсируется имевшийся до этого почечный процесс, нередко с развитием олигоурии и быстрым нарастанием азотемии.

Амилоидоз выявляется в среднем у 10-15% больных миеломной болезнью. Основным компонентом амилоидных фибрилл являются моноклональные легкие цепи или их вариабельные участки (AL-амилоидоз).

В первую очередь и, главным образом, поражаются органы, богатые коллагеном: адвентиция сосудов, мышцы (сердце, язык), дерма, сухожилия и суставы. Печень, селезенка, почки обычно не страдают или амилоидные отложения в них бывают очень скромными. Следует помнить, что без других причин нарастающая глухость сердечных тонов, упорная тахикардия, снижение вольтажа ЭКГ, сердечная недостаточность, макроглоссия, разнообразные дерматозы, упорные ревматоидные боли в суставах с их деформацией, синдром карпального канала, диспепсические расстройства, упорный геморрагический синдром, дистрофия роговицы при миеломной болезни могут быть следствием параамилоидных отложений в соответствующих органах. В ряде случаев параамилоид образует массивные локальные псевдоопухолевые узлы по ходу желудочно-кишечного тракта, иногда преимущественно откладывается в слюнных и щитовидной железах, отдельных группах лимфатических узлов.

Синдром NAMIDD – неамилоидное отложение в тканях моноклональных L- и H-цепей или целых молекул. В отличие от амилоидоза,

при NAMIDD отложения имеют аморфный нефибриллярный состав и не выявляются гистологическими методами, принятыми для диагностики амилоидоза. В их составе при помощи моноспецифических антииммуноглобулиновых антисывороток выявляются в основном L-цепи - типа. Поражаются, главным образом, почки (нефротический синдром), сердце (нарушение ритма и проводимости, снижение сократительной способности миокарда), мышцы (рабдомиолиз), ЖКТ (нарушение всасывания, диарея), кожа, суставы, слюнные железы. Описаны отложения в легких (диспноэ), верхних дыхательных путях, печени (гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз, портальная гипертензия). Окончательный диагноз возможен только путем иммуногистологического исследования биоптатов пораженных органов.

Синдром недостаточности антител. Характерным симптомом множественной миеломы является резкое снижение уровня нормальных иммуноглобулинов. По мере прогрессирования заболевания их уровень закономерно снижается (гуморальный иммунодефицит закономерно нарастает) вплоть до полного их исчезновения, что выражается склонностью больных к бактериальным инфекционным осложнениям, особенно с локализацией в носоглотке, дыхательных и мочевыводящих путях.

Синдром повышенной вязкости (\uparrow общего белка до 150 и более г/л) характеризуется кровоточивостью слизистых оболочек, геморрагической ретинопатией, расширением вен сетчатки (fundusparaproteinaemicus), нарушениями периферического кровотока, парестезиями, синдромом Рейно, в тяжелых случаях изъязвлениями и даже гангреной дистальных отделов конечностей. Нарушения микроциркуляции в сосудах головного мозга могут служить причиной парапротеинемической комы. При криоглобулинемии эти симптомы резко выражены после охлаждения.

Синдром висцеральных поражений. У 5-13% больных констатируют гепато- (или) спленомегалию. Приблизительно у половины пациентов увеличение органов связано со специфической миеломноклеточной пролиферацией, у остальных цитологический состав пунктатов и отпечатков селезенки выявляет смешанную миеломномиелоидную или чисто миелоидную трехростковую пролиферацию. Характерным гематологическим симптомом у этих больных является миелемия (резкий левый сдвиг в лейкоцитарной формуле),

нередко с эритрокариоцитозом. Поражение лимфатических узлов встречается в 0,5% случаев. Специфическое поражение желудка может проявляться в виде инфильтративного процесса, язвы или плазмоцитомы. Симптоматическая периферическая нейропатия наблюдается у 5-15% больных: нарушения тактильной и болевой чувствительности, парестезии, мышечная слабость, онемение конечностей, боли. Проявления симметричны.

Гиперкальциемический синдром встречается у 20-40% больных,

чаще всего при большой массе опухоли (III стадия) и в терминальной стадии болезни, особенно при азотемии. При нормальной функции почек, достаточном потреблении жидкости гиперкальциемия не развивается. Уровень кальция резко повышается при вынужденном обездвиживании больных. Клинически гиперкальциемия проявляется потерей аппетита, тошнотой, рвотой, нарушением стула (запором), полиурией, сонливостью, гипотонией; в далеко зашедших случаях – мышечной слабостью, потерей ориентации, судорогами, спутанностью сознания, комой. На ЭКГ регистрируются уширение комплекса QRS и зубца Т, укорочение интервала QT и ST, замедление атриовентрикулярной проводимости вплоть до блокады, иногда – мерцание предсердий.

Патология гемостаза. Высокая гиперпротеинемия (выше 130 г/л) часто сопровождается кровоточивостью, в патогенезе которой наряду с нарушениями тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, играет роль повышение вязкости крови с развитием специфического ДВС-синдрома. Тромбоцитопенические кровотечения обычно являются результатом цитостатической терапии.

Анемический синдром.

Синдром неврологических проявлений- проявляется в зависимости от локализации опухоли.

Тканевой парапротеиноз- повышенный белок выходит из крови и откладывается в тканях внутренних органов.

Диагностический поиск

После установления диагноза до начала лечения всем больным миеломой необходимо провести ряд обязательных исследований, которые позволяют определить форму и распространенность процесса, выявить противопоказания к применению отдельных химиопрепаратов, предупредить развитие патологических переломов, почечной декомпенсации, выявить скрыто протекающую инфекцию мочевыводящих путей и которые необходимы для последующего объективного контроля эффекта лечения.

Минимальный объем этих исследований следующий:

- 1)общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов;
- 2)общий анализ мочи;
- 3)определение концентрационной способности почек по методу Зимницкого;
- 4)при наличии протеинурии – определение суточных потерь белка с мочой;
- 5)исследование уровней креатинина, мочевой кислоты, кальция сыворотки крови;
- 6)определение содержания в сыворотке билирубина, холестерина, трансаминаз.
- 7)определение общего белка сыворотки крови;
- 8)электрофорез сывороточных белков и определение содержания белка

вМ-компоненте;

9)электрофорез белков концентрированной мочи;

10)рентгенография всех костей скелета, кроме дистальных отделов конечностей (от середины плеча до кисти и от середины бедра до стопы, если нет клинических признаков поражения костей в этих областях);

11)стернальная пункция – основной метод верификации диагноза.

Картина крови

В картине красной крови- у всех больных по мере прогрессирования болезни развивается анемия (обычно нормохромная), СОЭ увеличена не более, чем у 70% больных.

В картине белой крови характерных изменений нет, иногда наблюдается нейтрофилез с умеренным левым сдвигом в формуле, редко гранулоцитопения, в отдельных случаях панцитопения. Вымывание единичных опухолевых клеток в периферическое русло – не редкость при всех формах плазмоцитомы, однако появление высокого периферического плазмоцитоза в динамике болезни, как правило, знаменует собой новую фазу опухолевой прогрессии и предвещает близкий летальный исход.

Первично лейкоэмические формы составляют менее 1% наблюдений. Как и при других формах парапротеинемических гемобластозов, часто

встречается абсолютный моноцитоз, реже лимфоцитоз. Эозинофилия (иногда высокая) регистрируется у 2-3% больных. На ранних стадиях болезни бывают гипертромбоцитоз и увеличение количества мегакариоцитов в пунктатах костного мозга.

К факторам высокого риска относятся следующие клинические и лабораторные показатели перед началом лечения:

1)выраженная миелодепрессия;

2)быстрый (в течение недель) рост опухоли, определяемый при динамическом рентгенологическом исследовании костных деструкций или (реже) визуально и пальпаторно;

3)стремительное нарастание уровней сывороточного и/или мочевого парапротеина;

4)наличие мягкотканых метастазов;

5)плазмноклеточная лейкемия;

6)миелемия (резкий сдвиг в лейкоцитарной формуле, эритрокарицитоз);

7)высокий индекс метки опухолевых клеток (L1> 1,2%);

8)процент плазматических клеток в S-фазе > 3 (методом проточнойцитометрии);

9) β 2микроглобулин > верхней границы нормы;

10)высокий уровень ИЛ-6 и рецепторов к ИЛ-6;

11)низкий уровень ИЛ-2;

12)ЛДГ >300 ед/л;

13)цитогенетические аномалии: гиподиплоидия, делеция или утрата 13 хромосомы и др.;

14)иммунофенотип CD20+++, CD 56(-), CD28++;

15)СРБ > 6 мг/л;

16)альбумин 30 г/л и менее.

Дифференциальный диагноз

МакроглобулинемияВальденстрема - редко встречающееся состояние,

характеризующееся полным набором признаков гаммапатии, содержанием IgМмоноклонального протеина, но без поражения костей.

Болезни тяжелых цепей - опухолевые В-лимфопролиферативные заболевания, характерной особенностью которых является секреция фрагментов Н-цепей различных классов Ig. Диагностика основывается на иммунохимическом анализе сывороточных белков.

Моноклональные иммуноглобулинопатии неясного генеза

(доброкачественные) встречаются у 6-63% больных. Снижение нормальных иммуноглобулинов нехарактерно для «доброкачественной» Ig-патии, но и при парапротеинемических гемобластозах оно обычно наступает не раньше, чем появляются клинические признаки опухоли.

Солитарные плазмцитомы (костные и внекостные) – чаще всего встречаются в носоглотке и в верхних дыхательных путях, а также по ходу желудочно-кишечного тракта. Чаще всего встречаются у мужчин, средний возраст на 10 лет меньше, чем при ММ. Диагноз солитарных плазмклеточных опухолей должен быть доказан морфологически (биопсия, пункция); объем исследований, необходимых для выявления возможной генерализации такой же, как и при постановке диагноза ММ.

Исключая истинно реактивные, преходящие формы парапротеинемии, все пациенты с моноклональной Ig-патией должны считаться угрожаемыми по парапротеинемическому гемобластозу в течение многих лет.

Лечение. Цитостатическая противоопухолевая терапия

Показания: признаки нарастания опухолевой массы (падение показателей красной крови, повышение сывороточного и/или мочевого парапротеина, развитие болевого синдрома).

Выбор метода терапии

1. Стационарная химиотерапия.

2. Локальное облучение очагов миеломы.

3. Высокodoзная химиотерапия с трансплантацией костного мозга или стволовых клеток периферической крови.

Программы химиотерапии

А. Программная терапия умеренными дозами с поддерживающим лечением ударными прерывистыми дозами.

Б. Ударная прерывистая терапия: МР, СР. В. Полихимиотерапия.

МР – алкеран (мелфалан, с.д- 10 мг) + преднизолон (10-20 мг/сут). Перерыв 4 недели, далее поддерживающая терапия.

СР – циклофосфан + преднизолон. Перерыв 3-4 недели, далее поддерживающая терапия.

Протокол **М2**: винкристин, алкеран (мелфалан), циклофосфан, кармустин (или бемостил) и преднизолон.

М2 + адриабластин.

VAD – винкристин, адриабластин, дексаметазон. VAMP – винкристин, адриабластин, метилпреднизолон.

Преодоление резистентности к полихимиотерапии.

Пульс – терапия дексаметазоном.

VID – винкристин, идарубицин, дексаметазон.

Циклоплатам (производное платины III поколения) – медиана продолжительности эффекта 6 месяцев.

Интенсивная терапия ММ (High-dose chemotherapy – HDC) – раннее использование высокодозной химиотерапии мелфаланом с аутотрансплантацией стволовых клеток периферической крови или костного мозга.

Современная тенденция в терапии ММ – использование представителя группы ингибиторов протеасом – велкейда. Велкейд обладает высокой степенью сродства к протеолитической оболочке, замедляющей действие протеасом. Ингибирование протеасомы приводит к снижению уровня определенных регуляторных белков, которые поддерживают гомеостаз неопластов, тем самым, приводя к гибели опухолевой клетки.

Критерии эффективности цитостатической терапии ММ

Объективное улучшение регистрируется при наличии одного из следующих показателей, сохраняющихся в течение 2 месяцев и более:

1. Снижение концентрации парапротеина в сыворотке более чем на 50% (до уровня < 40 г/л);
2. Снижение экскреции белка Бенс-Джонса, более чем на 50% (< 0,5 г/сут) от исходного уровня;
3. Уменьшение площади опухолей, определяемой произведением двух наибольших диаметров, на 50% и более;
4. Появление рентгенологических признаков заживления костных деструкций.

Лечение считается эффективным только у тех больных, которые имеют стабильные или увеличивающиеся показатели красной крови (Hb > 90 г/л), сывороточного альбумина (> 30 г/л) и у которых количество и размеры остеодеструктивных очагов не нарастают, а уровень кальция не превышает нормы.

Локальная лучевая терапия

Локальная лучевая терапия показана во всех случаях угрозы патологических переломов в опорных частях скелета (позвоночник, крестцово-подвздошная область, лонные, седалищные кости, тело

подвздошной кости над вертлужной впадиной, бедренные мало-,

большеберцовые и плечевые кости), даже при отсутствии болевого синдрома. Локальное облучение используется при наличии органических опухолевых узлов в костях и мягких тканях, радикулярных болях, связанных со сдавливанием корешков спинного мозга опухолью или компрессируемыми телами позвонков, на начальных этапах сдавливания спинного мозга.

Дозы облучения отдельных опухолевых очагов должны быть > или равны 50 гр, что обеспечивает низкую частоту (<8%) рецидивов в участках облучения по сравнению с облученными в дозе <50гр (57%).

Малые дозы облучения “с целью обезболивания” применяться не должны.

Сочетать химио- и лучевую терапию не рекомендуется. После курса химиотерапии до начала облучения требуется перерыв 3-4 недели.

Лечение и профилактика осложнений

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам. Преимущество отдается цефалоспорином III и IV поколения (фортум, максипим), карбапенемам (тиенам, меронем), "защищенным" пенициллинам широкого спектра

(тазоцин); при необходимости применяют ванкомицин и аминогликозидс минимальной нефротоксичностью - нетромицин. Антибактериальная терапия сочетается с антигрибковыми препаратами (низорал, дифлюкан).

Для профилактики рецидивирующих инфекций у иммунодефицитных пациентов на фоне полихимиотерапии можно использовать фторхинолоны, макролиды и сульфаниламидные производные (септрин, бисептол) внутрь. Очень опасно применение при ММ антибактериальных средств, обладающих нефротоксичностью (гентамицин, стрептомицин, канамицин и др.).

Любая инфекция у больных миеломой может привести к развитию острой почечной недостаточности, поэтому в комплекс лечения включают вливание жидкости (изотонического раствора NaCl), обильное питье. Необходимо следить за артериальным давлением и суточным диурезом.

Лечение почечной недостаточности включает диету с ограничением белков до 0,5-1 г/кг в сутки, обильное питье, при задержке жидкости – применение диуретиков, ощелачивание, противоазотемические препараты (офитол, фильтрум), анаболики, энтеросорбенты. Показаны повторные процедуры плазмафереза с удалением 1-1,5 л плазмы 2-3 раза в неделю, гемосорбция, в тяжелых случаях (креатинин свыше 0,7 ммоль/л, нарастающая гиперкальциемия и суточный диурез менее 900 мл) – гемодиализ. Бессолевая диета не рекомендуется. Некупирующаяся в течение 1-1,5 месяцев почечная недостаточность предполагает перевод больных на хронический гемодиализ и в перспективе – на трансплантацию почки.

При глубокой анемии необходимы трансфузии эритроцитарной массы, рекомбинантный эритропоэтин для улучшения качества жизни больных.

Синдром повышенной вязкости, а также кровоточивость при высокой гиперпротеинемии и нормальном уровне тромбоцитов успешно лечатся плазмаферезом. Абсолютным показанием для использования плазмафереза является парапротеинемическая кома.

Ликвидация гиперкальциемии достигается путем комплексной цитостатической и кортикостероидной терапии через 2-3 недели, дополнительную роль играет гидратация больных, прием бисфосфонатов, кальцитонина, витамина Д3. Режим максимальной физической активности, лечебная физкультура являются важнейшими средствами предупреждения гиперкальциемии. Имеются данные о положительном действии бисфосфонатов для предупреждения гиперкальциемии и улучшения репарации костных деструкций (аредиа (памидронат), зомета (золедронат), бодронат (ибандронат)), а также кальцитонина (миокальцик). Бисфосфонаты и кальцитонин сочетают с периодическим использованием активных метаболитов витамина D3. Доказано, что памидронат и золедронат блокируют синтез IL-6 и IL-1 β и активируют апоптозмиеломных клеток, т.е. обладают противоопухолевой активностью. Терапия бисфосфонатами, кальцитонином и витамином D3 требует постоянного контроля уровня Са сыворотки крови и функции почек. Лечение остеопороза и остеолiza указанными средствами оправдано после получения стойкого ответа на цитостатическую терапию.

Для устранения осложнений, связанных с гиперурикемией, используется милурит, обильное питье щелочных растворов.

Лечение патологических переломов при миеломе не должно отличаться от лечения переломов костей у здоровых людей.

Больным с компрессионными переломами позвонков и радикулярным синдромом, наряду с основным цитостатическим лечением показаны вытяжение на лямках на шите (угол наклона около 30°), ходьба на костылях.

При синдроме сдавления спинного мозга с развитием парапареза или параплегии, необходимо повторное рентгенологическое исследование позвоночника для исключения компрессии спинного мозга опухолью, исходящей из разрушенных позвонков, или соскальзыванием тел позвонков (спондилолистез). Уровень миелопатии подлежит обязательному уточнению при помощи МРТ позвоночника и миелографии, при проведении которой делаются ликвординамические пробы и анализ ликвора. Следует помнить, что компрессионный синдром может быть обусловлен мягкой тканью эпидуральной миеломой, которая не связана с опухолью в позвонках.

При отсутствии рентгенологических признаков поражения позвоночника, опухолевая природа миелопатии не исключается.

Если доказана опухолевая причина компрессии спинного мозга, необходимо интенсифицировать полихимиотерапию (протокол VAD или его аналоги), а затем локальное облучение. При отсутствии эффекта показана хирургическая декомпрессионная ламинэктомия в сочетании с пластическими приемами, обеспечивающими фиксацию позвоночника. В тех случаях, когда признаков опухолевой компрессии спинного мозга нет, отсутствует блок при миелографии, нормальная картина спинномозгового канала и спинного мозга при МРТ-исследовании, оперативное лечение не показано.

Всем больным, в том числе находящимся на постельном режиме, постоянно проводят лечебную физкультуру, обеспечивающую нагрузку на опорные части скелета. Постельный режим нежелателен, его назначают только при острых болях, в связи со свежими переломами костей.

Ношение корсетов не рекомендуется, за исключением послеоперационного периода у больных с декомпрессионной ламинэктомией.

Показания к использованию плазмафереза:

1. Синдром высокой вязкости;
2. Кровоточивость при гиперпротеинемии 130-140 г/л;
3. Некупируемая в течение 2-3 недель почечная недостаточность.

Прогноз

Медиана длительности болезни достигает 50 месяцев. Длительность жизни в большой степени зависит от чувствительности опухоли к цитостатической терапии, крайне неблагоприятно сказывается на прогнозе почечная недостаточность.

Лимфопролиферативные заболевания

Актуальность проблемы

Учение о лимфопролиферативных заболеваниях является одной из самых обширных областей гематологии. Обращение к этой теме традиционно сопряжено с трудностями, обусловленными отсутствием классификации, базирующейся на едином сквозном признаке. Поскольку клетки, составляющие иммунную систему являются широко распространенными и обладают значительной функциональной гетерогенностью, лимфопролиферативные заболевания могут возникать фактически в любом органе и иметь различные гистологические черты, клинические проявления и прогноз.

По месту первичного возникновения лимфопролиферативные заболевания могут быть разделены на две большие группы. Лимфопролиферативные заболевания, первично возникающие в костном мозге обозначаются термином "лейкоз" (например хронический лимфолейкоз). Если опухоль первично возникает в лимфоидной ткани, расположенной вне костного мозга (в лимфатических узлах), то такое заболевание обозначается термином "лимфома". При развитии лимфомы из лимфоидной ткани какого-либо органа (печени, толстой кишки, головного мозга) к термину "лимфома" добавляется указание органа, из лимфоидной ткани которого данная опухоль происходит (например "лимфома головного мозга").

У больных лимфомой с течением времени нередко происходит колонизация костного мозга опухолевыми клетками из первичного очага. Для обозначения таких случаев используют термин "лимфома с лейкомизацией".

Для точной характеристики лимфопролиферативного процесса (выделения самостоятельных нозологических форм) используется несколько характеристик клеточного состава (морфологического субстрата) опухоли.

Классификация

Коды МКБ: C81-C96

Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей
C81-C96 Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

- C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз]
- C82 Фолликулярная [нодулярная] неходжкинская лимфома
- C83 Диффузная неходжкинская лимфома
- C84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы
- C85 Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы
- C88 Злокачественные иммунопролиферативные болезни
- C90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования
- C91 Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз]
- C92 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз]
- C93 Моноцитарный лейкоз
- C94 Другой лейкоз уточненного клеточного типа
- C95 Лейкоз неуточненного клеточного типа
- C96 Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

Ниже представлена одна из последних классификаций лимфопролиферативных заболеваний. Классификация основана на морфологических, иммунофенотипических и молекулярногенетических признаках, описываемых для каждого из выделяемых заболеваний.

Представленная классификация не является окончательным решением задачи по разграничению лимфопролиферативных заболеваний поэтому в ней можно встретить термин "предварительный". Он используется обозначения тех нозологических форм, необходимость выделения и критерии диагностики которых еще нуждаются в дополнительном уточнении.

Евро-Американская классификация лимфопролиферативных заболеваний (по N.L.Harris et al., 1994).

В-клеточные опухоли.

I. Опухоли из ранних предшественников В-лимфоцитов:

- лейкомия/лимфома из предшественников В-лимфобластов.

II. Периферические В-клеточные опухоли.

1. В-клеточный хронический лимфолейкоз /пролимфоцитарный лейкоз /лимфома из малых лимфоцитов.

2. Лимфоплазмочитарная лимфома /иммуноцитомы.

3. Лимфома из мантийных клеток.

4. Лимфома из фолликулярного центра, фолликулярная
предварительные цитологические категории:

I - мелкоклеточная; II - смешанная мелкие и крупные клетки; III - крупноклеточная;
предварительные субтипы: диффузная, преимущественно мелкоклеточная.

5. В-клеточная лимфома маргинальной зоны.

Экстранодальная (MALT - типа +/- моноцитоподобные В-клетки).

Предварительный субтип: узловая (+/- моноцитоподобные В-клетки).

6. Предварительный тип: Лимфома селезенки, происходящая из маргинальной зоны

7. Волосковоклеточный лейкоз.

8. Плазмочитомы /плазмноклеточная миелома.

9. Диффузная лимфома из крупных В-клеток.

субтип: преимущественно медиастенальная (тимусовая); В-клеточная лимфома;

10. Лимфома Беркитта.

11. Предварительный тип: В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, Беркитт-подобная.

Т-клеточные опухоли и опухоли из натуральных киллеров.

I. Опухоль из ранних предшественников Т-клеток:

- лейкомия/лимфома из предшественников Т-лимфобластов

II. Периферические Т-клеточные опухоли и опухоли из натуральных киллеров (НК-клеточные).

1. Т-клеточный хронический лимфолейкоз /пролимфоцитарный лейкоз.

2. Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.
- Т-клеточный тип; - НК-клеточный тип;
3. Грибовидный микоз /синдром Сезари.
4. Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая
предварительные цитологические категории:
из клеток среднего размера; смешанная из средних и крупных клеток; крупноклеточная; из лимфоэпителиоидных клеток;
предварительный субтип: гепатоспленическая гамма, дельта Т-клеточная лимфома.
предварительный субтип: субкутаниальная панникулярная Т-клеточная лимфома.
5. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.
6. Ангиоцентричная лимфома.
7. Интестинальная Т-клеточная лимфома (+/- связанная с энтеропатией).
8. Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых.
9. Анапластическая крупноклеточная лимфома, CD30+, Т- и нуль-клеточного типов.
10. Предварительный тип: анапластическая крупноклеточная лимфома, Ходжкин-подобная.

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз).

- I. Лимфоидное преобладание.
- II. Нодулярный склероз.
- III. Смешанноклеточный вариант.
- VI. Лимфоидное истощение.

V. Предварительный тип: лимфоидно богатый классический вариант болезни Ходжкина.

Представленная классификация наглядно иллюстрирует сложность создания общепринятой классификации лимфопролиферативных заболеваний. Для упрощения понимания материала стоит отметить, что основными группами лимфопролиферативных заболеваний являются:

- В-клеточные лимфопролиферативные заболевания,
- Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания,
- лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина).

В- и Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания (исключая В- и Т-клеточные лейкозы) объединяют в общую группу обозначаемую термином "неходжкинскиелимфомы".

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ)

Нозологическая группа: Лимфома Ходжкина (ЛХ)– Код по МКБ-10: С 81

Нозологические единицы:

- Классическая лимфома Ходжкина:

Лимфоцитарное преобладание (С81.0)

Смешанно-клеточный вариант (С81.2)

Лимфоцитарное истощение (С81.3)

- Нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием

Лимфома Ходжкина – это злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфоузлов.

ЛХ занимает по частоте встречаемости пятое место среди злокачественных заболеваний у детей, уступая лимфобластному лейкозу, неходжкинским лимфомам, опухолям мозга и нейробластоме, и составляет 5-7% в структуре онкозаболеваний. Заболевание встречается во всех возрастных группах, за исключением детей 1-го года жизни и редко – до 5-летнего возраста. Среди всех лимфом у детей лимфома Ходжкина составляет около 40 %, в возрастной группе до 12 лет чаще болеют мальчики, у подростков соотношение ЛХ у мальчиков и девочек примерно одинаково.

У взрослых заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,1 случая на 100 000 населения в год (3149 впервые диагностированных больных), 2,2 - в странах Европейского союза и 2,8 - в США. Повышен риск заболеть ЛХ у пациентов с первичными ИДС – атаксией-телеангиоэктазией, агаммаглобулинемией, с ревматоидным артритом и СКВ.

Морфологическая характеристика ЛХ

Опухолевым субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского-Штернберга-Рид (БШР), количество их в опухоли не превышает 1-10%. Это крупные клетки, достигающие 20-25 микрон в диаметре, имеющие два и более ядер. Каждое ядро содержит 1-2 крупные выбухающие нуклеолы. Ядра окружены обильной базофильной или слабоокисильной цитоплазмой с околядерным просветлением и утолщенным краем, нередко вакуолизированной. Обнаружение клеток БШР является непременным условием диагноза ЛХ. Клетки, имеющие схожую с клетками БШР морфологию, но одно ядро, получили название клеток Ходжкина. Считается, что они являются предшественниками клеток БШР, но не имеют однозначного диагностического значения, так как морфологически очень схожи с иммуобластами, встречающимися при неспецифических поражениях лимфоузлов.

Гистологическая классификация (1971 г), дополненная согласно Международной классификации лимфоидных опухолей ВОЗ 2008 года.

Лимфоцитарное преобладание: составляет 5-6% от случаев ХЛ. Архитектоника лимфоузла частично или полностью стерта. Патологически измененные участки располагаются преимущественно в паракортикальных зонах между зародышевыми центрами. Определяется пролиферация лимфоцитов и гистиоцитов, что трудно дифференцировать от реактивной гиперплазии. Обычно не выявляется фиброз, эозинофилы и плазматические клетки. Клетки БШР немногочисленны. Этот вариант преобладает у мужчин среднего возраста, В-симптомы и медиастинальная лимфаденопатия не характерны.

Смешанно-клеточный вариант (С81.2) встречается в 15-30% случаев ЛХ, в России этот вариант составляет до 75% случаев ЛХ у детей. Клетки БШР и клетки Ходжкина многочисленны. Рисунок лимфоузла стерт. Много эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов. Участки клеточной пролиферации чередуются с разрастаниями соединительной ткани, могут встречаться очаги некроза. Встречается в любом возрасте, часто вовлекаются абдоминальные лимфоузлы и селезенка.

Лимфоцитарное истощение (C81.3) самый редкий вариант ЛХ (менее 1%). Включает в себя два подтипа – диффузный склероз и ретикулярный тип. Диффузный склероз характеризуется наличием грубых разрастаний, беспорядочно расположенных тяжей соединительной ткани, среди которых располагаются небольшие скопления клеток, главным образом – клетки Ходжкина, БШР, фибробласты. Ретикулярный вариант характеризуется обилием клеток БШР. Кроме того, может определяться различное количество гистиоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток. Коллагеновый фиброз не возникает, некроз распространен, рисунок узла стерт. Часто встречается у взрослых и пожилых людей, ВИЧ-инфицированных лиц. В процесс вовлекаются абдоминальные лимфоузлы, селезенка, печень, костный мозг без поражения периферических лимфоузлов

Вариант с нодулярным склерозом (C81.1) наиболее частый вариант ЛХ в развитых странах (60-80%) имеет два характерных признака – своеобразное расположение волокон коллагена, делящих узел на участки округлой формы (нодули) и наличие, наряду с типичными клетками, «лакунарных клеток». На основании клеточного состава нодулярных структур выделяют два типа варианта с нодулярным склерозом. Ко второму типу (15-25%) относят случаи, в которых более 25% нодулярных структур содержат многочисленные уродливые клетки БШР, либо более 25 % нодулярных структур характеризуется истощением лимфоидной ткани, либо в более чем 80% нодулярных структур обнаруживается фиброзно-гистиоцитарное содержимое, остальные случаи относят к 1 типу (75-85%). Часто встречается у подростков, обычно поражается средостение и наддиафрагмальные лимфоузлы.

Нодулярное лимфоидное преобладание (НЛП): составляет 4-5% от ЛХ. Ткань лимфоузла полностью или частично замещена инфильтратом нодулярного строения, часто сочетающегося с зонами диффузного роста. Опухолевые клетки представлены лимфогистиоцитарным (L&H) вариантом клеток БШР – с крупным складчатым, скрученным или многодольчатым ядром, тонкой ядерной мембраной, многочисленными базофильными мелкими ядрышками и умеренно развитой бледно окрашенной цитоплазмой, иногда эти клетки сравнивают с воздушной кукурузой (popcorn-клетки). L&H клетки обычно располагаются в центральной зоне нодулярных структур и не образуют явных скоплений. Типичные клетки БШР немногочисленны или отсутствуют. Среди клеток инфильтрата преобладают лимфоциты, в меньшем количестве обнаруживаются гистиоциты, которые могут образовывать небольшие скопления. На периферии нодулярных образований иногда встречаются реактивные плазматические клетки. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты почти всегда отсутствуют. Приблизительно в 18% случаев в пораженном лимфоузле встречается прогрессивная трансформация светлых центров размножения – особый тип реактивной гиперплазии. Он характеризуется появлением узлов, представляющих собой увеличенный фолликул, в котором светлый центр размножения вытеснен клетками зоны мантии. В 70% случаев встречается у мужчин среднего возраста, чаще поражаются периферические лимфоузлы, характерным является бессимптомное, медленно текущее увеличение лимфоузлов одной анатомической зоны. В-симптомы встречаются редко. У более, чем 90% пациентов удается достичь полной ремиссии.

Иммунофенотипирование:

Иммунофенотипические признаки клеток при разных вариантах ЛХ

Маркер	Классическая ЛХ	Вариант с НЛП

CD15	+/-	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD45	-	+
CD79a	-/+	+
ЕМА (эпителиальный мембранный антиген)	-	+/-
EBV (в клетках БШР)	+	-
Т-кл. CD 57	-	+
Ig	-	+/-

Клональные цитогенетические аномалии обнаруживаются в большинстве случаев классической ЛХ при изучении кариотипа, часты внутриклональные вариации, доказывающие хромосомную нестабильность. В большом количестве случаев установлена аномалия 14q, как при В-клеточных лимфомах.

Методы обследования: Анамнез является важной частью диагностической процедуры. Основные вопросы:

1. общее состояние пациента – наличие потери массы тела более чем на 10% за последние 3-6 мес, субфебрилитет, недомогание, слабость, ночные обильные поты, кожный зуд, слабость, анорексия.
2. навязчивый непродуктивный кашель, синдром верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ.
3. наличие болей в животе, увеличение объема живота
4. наличие болей в костях, спине, патологические переломы
5. сроки и темпы увеличения лимфоузлов. Основным симптомом является лимфаденопатия, увеличение лимфоузлов происходит постепенно, ассиметрично.

Физикальное обследование:

1. Увеличение лимфоузлов. Лимфоузлы безболезненные плотные подвижные, без признаков воспаления, часто в виде конгломератов.. В 90% случаев изначально увеличиваются наддиафрагмально расположенные группы лимфоузлов, в 60-80% шейные, до 60% медиастинальные. Могут быть увеличены над- и подключичные, аксиллярные лимфоузлы, любые группы внутрибрюшных, паховые.

2. Экстранодулярные очаги

- прорастание в плевру, легкие, трахею, пищевод и развитие соответствующих симптомов, чаще плеврита; редко бывает перикардит
- спленомегалия: увеличение селезенки при ЛХ выявляется часто, но это не всегда происходит за счет ее поражения опухолью: при удалении селезенки очаги поражения выявляются в 26% случаев. При этом практически всегда бывают поражены лимфоузлы ворот селезенки и парааортальные лимфоузлы. Симптомы гиперспленизма не развиваются даже при выраженной спленомегалии

- поражение ЦНС может развиваться в далеко зашедших случаях ЛХ, симптоматика обусловлена сдавлением в месте локализации опухоли;
- поражение костей - чаще поражаются позвонки, тазобедренные суставы;
- вовлечение костного мозга встречается в 5-10% случаев ЛХ и диагностируется при обнаружении очагов лимфогранулематозной ткани с единичными клетками Ходжкина и БШР при гистологическом исследовании костного мозга, полученного при трепанобиопсии.

3. симптомы
Паранеопластические
 - феномен гемофагоцитоза, который может быть причиной цитопении;
 - тромбоцитопеническая пурпура с типичной клинической презентацией;
 - Кумбс-позитивная гемолитическая анемия;
 - системный васкулит.

Диагностика

1. Клинический анализ крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения, увеличение СОЭ встречается практически у всех больных. Могут быть умеренная эозинофилия и тромбоцитоз, что не имеет прямого диагностического значения.
2. Биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, общий белок, общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, глюкоза, электролиты, гамма-глобулин и альфа2-глобулин.
3. Определение группы крови и резус-фактора.
4. Коагулограмма, иммуноглобулины А, G, М.
5. Вирусологическое исследование: определение антител к варицелла-зостер, ЭБВ, ЦМВ, ВИЧ, вирусу простого герпеса, токсоплазмозу, гепатиту А, В, С (HCV-PCR).
6. Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов и органов брюшной полости дает информацию о наличии увеличенных лимфоузлов, инфильтратов в паренхиматозных органах. Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1-2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.
7. Рентгенография грудной клетки проводится в двух проекциях – прямой и боковой, позволяет выявить увеличение лимфоузлов средостения, инфильтраты в легких, их величину и расположение, степень смещения органов грудной клетки, наличие выпота в плевральные полости, перикард.
8. Трепанобиопсия подвздошной кости из 1-2-х точек, кроме IА и IIА стадий болезни, проводится под общей анестезией.
9. Биопсия периферического лимфоузла, наиболее диагностически информативного и наиболее удобно расположенного. Патоморфологическое, иммуногистохимическое, цитогенетическое, микробиологическое исследование полученного материала.
10. Компьютерная томография с контрастным усилением грудной клетки, брюшной полости, полости малого таза - необходимый компонент обследования для стадирования процесса.
11. Магнитно-резонансная томография используется для выявления поражения костной системы и ЦНС при необходимости.

12. Методы радиоизотопной диагностики полезны для подтверждения наличия костных поражений при наличии показаний (боли, переломы)

13. Позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -флуордезоксиглюкозы может применяться при инициальном стадировании заболевания, для оценки результатов лечения и статуса ремиссии, установления рецидива ЛХ.

14. Диагностические полостные операции – торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных л/у или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов и невозможности верификации диагноза.

15. Функциональные исследования

- ЭКГ, ЭХО-КГ
- ЭЭГ (необязательно)
- Подросткам должна предлагаться возможность криопрезервации спермы и, по возможности, криоконсервация ткани яичника.

Определение поражения лимфоузлов

- Если максимальный диаметр лимфоузла или конгломерата менее 1 см, то регион считается не пораженным.
- Если максимальный диаметр лимфоузла или конгломерата составляет более 2 см, то регион считается пораженным.
- Если диаметр лимфоузла или конгломерата составляет 1-2 см, то вовлечение области в процесс сомнительно, требуется анализ дополнительных критериев, таких как клинические данные, ультразвуковое исследование, ответ на терапию (если размеры не изменились после химиотерапии, в то время как пораженные лимфоузлы хорошо сократились, то область считается не вовлеченной).
- Вовлечение Вальдейерова кольца устанавливается на основании клинического осмотра, предпочтительнее ЛОР-врачом и иногда не измеримо: поражение есть/нет; локализация слева/справа; проведения биопсии не требуется

Определение экстранодальных поражений

Плевра и перикард: плевра считается вовлеченной если:

- опухоль прилежит к плевре без инфильтрации ее листка или
- опухоль прорастает грудную клетку или
- имеется плевральный выпот, который не является геморрагическим.

Перикард считается вовлеченным если:

- опухоль тесно прилежит к перикарду или
- имеется перикардальный выпот.

Поражение плевры и/или перикарда обозначается литерой Е в стадии заболевания.

Поражение легких: диссеминированное поражение легких (стадия IV) определяется если:

- имеется более 3 очагов или
- легочный очаг диаметром более 10 мм.
- Если очаги диаметром менее 10 мм, стадия IV не присваивается, так как эти пациенты имеют хороший прогноз.

Литера Е устанавливается, если имеется ограниченное поражение в пределах одной доли легкого или расширение корня легкого с гомолатеральной лимфаденопатией.

Поражение печени и селезенки

- при поражении печени всегда устанавливается стадия IV.
- вовлечение только селезенки без лимфаденопатии, классифицируется как стадия I.
- Увеличение печени, селезенки не означает их поражения.

Очаговые изменения структуры печени/селезенки, определяемые по данным ультразвукового исследования характерны для опухолевого поражения. В сомнительных случаях, печень/селезенка считаются пораженными, если после проведения двух циклов химиотерапии очаги исчезли или значительно уменьшились в размерах.

Поражение костей/костного мозга: Кости считаются пораженными если:

- положительная биопсия кости или
- изменения определяются по данным КТ
- МРТ позитивные изменения костей и соседних мягких тканей (накопление контрастного препарата).
- Поражение костного мозга определяется на основании данных трепанобиопсии кости.
- Трепанобиопсия обязательна во всех случаях, кроме I или IIА стадии заболевания. При поражении кости или костного мозга устанавливается стадия IV.

Показания для инвазивных процедур

Биопсия костного мозга

- Всем пациентам со стадией заболевания >IIА должна проводиться трепанобиопсия из одной или двух областей.

Селективная лапароскопия

- Селективная лапароскопия без спленэктомии показана только в редких случаях, если поражение сомнительно по данным КТ/МРТ или ультразвукового исследования.

Овариопексия

- Во всех случаях проведения лучевой терапии на подвздошную область должен рассматриваться вопрос о необходимости гомолатеральной овариопексии у девочек.
- Овариопексия особенно показана, если ожидаемая доза облучения на яичники составит более 5 Гр., так как при этом может возникнуть длительная дисфункция яичника. Этого можно избежать, если лучевая терапия проводится с противоположных полей в СОД 25 Гр. и яичник находится, как минимум, на расстоянии 2 см от границы лучевой области.
- При проведении овариопексии нить должна быть обязательно помечена клипсой! Процедура выполняется хирургом немедленно после консультации лучевого терапевта до начала лучевой терапии на поддиафрагмальную область.

Биопсия лимфоузла

- Выбор ткани и объем биопсии должны быть адекватны поставленной диагностической задаче.
- Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически значимыми, но не всегда
- Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.
- Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.

- Желательно согласование объема биопсии с патологом.
- Крайне желательно присутствие патолога при биопсии.
- Материал для гистологического исследования должен быть помещён в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.
- Соотношение объёма фиксирующей среды к объёму фиксируемого объекта не менее чем 10:1
- Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам ИГХ.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии.

Стадирование

По Международной клинической классификации ЛХ выделяют 4 стадии, определение которых практически не изменилось со времени первых разработок (1965г. Рауклассификация, 1971г. - классификация Ann-Arbor).

Стадии:

1. Вовлечение единичного отдельного лимфоузла или региона или структуры
2. Вовлечение 2-х и более лимфатических регионов по одну сторону диафрагмы
3. Вовлечение лимфатических узлов или регионов по обе стороны диафрагмы
4. Вовлечение экстранодальных областей, исключая случаи, описанные в категории "Е"

Определения

- Отсутствие В симптомов
- При наличии хотя бы одного из системных симптомов
- Необъяснимая потеря веса более 10% за последние 6 месяцев
- Лихорадка, не связанная с инфекцией 38 °С
- Проливные, ночные поты
- Вовлечение одиночного экстранодального участка, прилежащего или связанного с пораженным лимфатическим регионом не меняет стадию

Исключение: поражение печени и костного мозга всегда является стадией IV.

Поражение легких диагностируется по результатам рентгенографии и КТ, биопсии не требуется. Поражение селезенки без признаков лимфаденопатии классифицируется как I стадия.

При наличии хотя бы одного из симптомов активности в определение стадии добавляется литера В, без них – А.

При поражении селезенки добавляется литера S.

Вовлечение плевры, перикарда, а также поражение легкого с гомолатеральной лимфаденопатией обозначается литерой Е.

Лечение

Общими условиями лечения пациента с лимфомой Ходжкина являются:

- проведение полихимиотерапии в соответствии со стадией и группой риска в специализированном стационаре с соблюдением принципов сопроводительной терапии;
- обеспечение адекватного венозного доступа, в том числе ЦВК;
- обеспечение адекватной трансфузионной поддержки эритроцитарной и тромбоцитарной массой;
- обеспечение колониестимулирующими факторами (Г-КСФ);
- адекватная антибактериальная терапия в случаях нейтропенической лихорадки (см ниже);
- соблюдение профилактических мер - уход за ротовой полостью (полоскание полости рта 4 р в день дезинфицирующими растворами), гигиена кожи (ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина), строгая личная гигиена окружающих, мытье рук персонала.
- проведение лучевой терапии в специализированных радиологических центрах

Лечение классической лимфомы Ходжкина, I линия терапии.

Рекомендуются 2-4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) Уровень доказательности I (уровень достоверности A)

Рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ. У пациентов, которые после тщательно проведенного современного обследования строго удовлетворяет следующим критериям: не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и ускоренного СОЭ, можно ограничиться проведением 2-х циклов ABVD. Для остальных больных предпочтение следует отдавать 4-м циклам ABVD.

Рекомендовано, при ответе на лекарственную терапию по данным ПЭТ, лучевая терапия на исходно пораженные лимфатические узлы СОД 30 Гр.

У ПЭТ-позитивных пациентов целесообразно выполнение биопсии ПЭТ+ лимфатического узла, при отсутствии в нём опухолевых клеток – проведение ЛТ на исходно пораженные лимфатические узлы СОД 30 Гр. Вопрос о возможности уменьшения СОД до 20 Гр у больных ранними стадиями ЛХ после полного метаболического ответа на ХТ обсуждается, т.к. медиана наблюдения во всех опубликованных по этой теме исследований менее 5 лет. Вопрос возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, так как результаты многоцентрового исследования EORTC/LYSA/FIL-H10UF не смогли выделить группу больных, у которых отказ от лучевой терапии не снижает эффективности.

Рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ, у тех, кто после тщательно проведенного современного обследования строго удовлетворяет критериям для больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом, можно ограничиться проведением 4-х циклов ABVD. Для остальных больных предпочтение следует отдавать 6 циклам ABVD. Рекомендуется проведение консолидирующей лучевой терапии на зоны исходного поражения СОД не более 30 Гр. Это остается обязательной опцией даже для больных с негативными результатами ПЭТ после химиотерапии, так как результаты многоцентровых исследований EORTC/LYSA/FIL-H10U и RAPID не смогли выделить группу больных, у которых отказ от лучевой терапии не снижает эффективности распространенных стадий

Проведение консолидирующей ЛТ после проведенной ПХТ у пациентов с экстранодальным поражением (стадия E) зависит от локализации поражения:

Легкие: при поражении по типу прорастания при массивном средостении легкие не должны включаться в поле облучения при достижении ПР. Необходимо включение только участков легкого с остаточным поражением по данным КТ или ПЭТ (+). При исходно множественных очагах в обоих легких и ПР ЛТ не проводится. При наличии исходных 1-2 крупных очагов при неполной регрессии и ПЭТ(-) проводится локально 20-30 Гр, при ПЭТ (+) – 36 Гр с минимальным объемом облучения (по размерам очагов после ХТ);

Кости: ЛТ после ХТ проводится на остаточные ПЭТ (+) очаги; при исходном поражении позвонка с мягкотканым компонентом и неврологической симптоматикой ЛТ проводится независимо от результатов ПЭТ;

Селезенка: ЛТ проводится при исходном поражении селезенки до 30-36 Гр.

Поддерживающая терапия: В настоящее время поддерживающая терапия после первой линии у больных лимфомой Ходжкина не применяется.

Лечение рецидивов и резистентных форм

Рекомендуется высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) - Для больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением ЛХ (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), а также для больных с первым ранним рецидивом.

В исследовании ChristianFiandra с соавторами были сравнены дозиметрические характеристики у больных ранними стадиями ЛХ при различных техниках проведения ЛТ после 3-4 курсов ABVD (2008-2009 гг.). При анализе индексов конформности и гетерогенности авторами сделан вывод о том, что использование современных технологий проведения ЛТ позволяет избежать появления лучевых повреждений нормальных тканей.

Реабилитация

Реабилитация пациентов, получавших лечение по поводу лимфопролиферативных заболеваний, остается мало изученной проблемой. Это обусловлено несколькими обстоятельствами: велики различия в характеристиках пациентов: дети, молодые пациенты, пожилые и соматически ослабленные пациенты; большое разнообразие применяемых терапевтических подходов с различным профилем токсичности: иммунологическая токсичность при применении антител, миелотоксичность и другие варианты токсичности цитостатиков; кардиотоксичность антрациклинов, реакция трансплантатпротив-хозяина после алло-ТГСК, непосредственные и отдаленные нежелательные явления лучевой терапии и т.д.; лечение осуществляется на различных этапах течения и лечения заболевания: межкурсовые интервалы в процессе лечения, состояние после перенесенной высокодозной терапии с ТГСК, полная или частичная ремиссия после завершения терапии и т.д. Это требует индивидуализации при разработке реабилитационных мероприятий для каждого клинического случая. К сожалению, в мировой практике до сегодняшнего дня не было проведено ни одного клинического исследования, специально посвященного вопросам реабилитации пациентов, получивших терапию по поводу лимфопролиферативного заболевания. Это позволяет обоснованно считать, что в настоящее время единственной возможной рекомендацией остается

симптоматическое и патогенетическое лечение нежелательных явлений, развившихся в результате противоопухолевой терапии.

Неотложные состояния

При наличии медиастинальной опухоли с компрессией трахеи и синдромом сдавления верхней полой вены назначается преднизолон 30-60 мг/м² на 5-10 дней.

В случае наличия значимого выпотного плеврита, перикардита проводится торако(перикардио)центез с обязательным переливанием плазмы. Полученную жидкость используют в диагностических целях (цитологическое, иммунологическое исследование).

В случае развития синдрома лизиса опухоли, который при ЛХ встречается редко (у пациентов с большой массой опухоли): проводится гипергидратация 3-5 л/м.кв. (максимально 7 л/сут) с форсированным диурезом 10 мг фуросемида на 1 л жидкости инфузионной терапии, в случае необходимости доза фуросемида может быть увеличена.

Предварительная терапия

Аллопуринол 10 мг/кг/сут (максимально 500 мг) – 7 дней.

Инфузия не должна содержать KCl, также не рекомендуется проведение защелачивания.

Сопроводительная терапия

- Триметоприм/ сульфаметоксазол (240 мг дважды в день – при площади тела 0.5-0.75 м²; 0.76-1.0 м² - 360 мг; более 1 м²-480 мг/ м² 2-3 р/нед) во время проведения химиолучевой терапии и еще 3 месяца от окончания лучевой терапии.

- В случаях лихорадки применяются цефалоспорины 3-4 поколения + аминогликозиды (амикацин), с последующей модификацией, в зависимости от выделенного возбудителя. В случаях появления элементов Herpes simplex – ацикловир 250мг/м² каждые 8 часов. При подозрении на развитие грибковой инфекции – фунгизон 1мг/кг или вориконазол 6мг/кг или каспифунгин 50мг/м².

При подозрении на туберкулез – лечение тремя препаратами, при тубинфицированности – профилактически изониазид.

После облучения селезенки повышен риск развития пневмококковой инфекции, поэтому перед проведением облучения рекомендуется прививка пневмококковой вакциной (Pneumo-23), гемофильной вакциной (Act-hip) с последующей 2-х летней терапией пенициллином: 900000 –1200000 ЕД/сут.

Пациентам с ветряной оспой или опоясывающим герпесом назначается ацикловир (зовиракс) 1500 мг/м²/сут.

Для профилактики развития трансфузионной РТПХ рекомендуется проведение трансфузии облученными препаратами крови (30 Гр).

При уровне лейкоцитов менее 1000/мл в перерывах химиотерапии и во время лучевой терапии пациентам может назначаться G-CSF.

Перспективы в лечении лимфомы Ходжкина связаны, прежде всего, с появлением новых таргетных препаратов, например таких, как Брентуксимабведотин (Адсетрикс). Это новый конъюгат антитела с лекарством, состоящий из anti-CD30 моноклонального антитела, химически связанного с monomethylauristatin E, потенциальным антимикротубулярным агентом. После попадания в CD30+ клетку их связь разрывается.

В исследованиях 2 фазы показан предварительный уровень ответа 75% при рефрактерной/рецидивной ЛХ и 87% при рефрактерной/рецидивной ALCL. Хорошо переносится, среди побочных эффектов – периферическая нейропатия. Рекомендованные схемы введения пока что относятся только к рецидивам после аутоТГСК или рефрактерным формам. Препарат вводится 1 раз в 3 недели в течение длительного времени.

Отдаленные осложнения терапии лимфомы Ходжкина

Наиболее значимы кардиомиопатия, поражение легких, эндокринных желез, скелетномышечной системы и развитие вторичных опухолей. Пациенты, перенесшие терапию по поводу лимфомы Ходжкина должны наблюдаться следующими специалистами и проводить следующие обследования в отдаленные сроки.

Диспансерное наблюдение (время от окончания химиолучевой терапии)

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
клинический осмотр	4-8х	4-8х	4х	2х	2х	индивидуально
ОАК	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	индивидуально				
УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2-1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, ЭХО-КГ		1х			1х	

Скрининг поздних эффектов

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес)	<ul style="list-style-type: none"> • осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) • ежемесячное самообследование мол.желез • общ ан крови + СОЭ • Рогр клетки/КТ шеи/грклетки для I-II + КТ живота/таза для III-IV стадий • ЭКГ/эхоКГ/Холтер, ЛН, FSH, эстр/тестост, гормоны щит.жел
2 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> • осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес • ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щит.жел и гормонального статуса

3 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> • осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес • ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щит.жел и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	То же
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катamnестическую службу

Скрининг по осложнениям

Рак молочной железы	Самообследование ежемесячно после пубертата + клиническое обследование ежегодно, начиная с пубертата. Маммография через 8 лет после лучевой терапии или с 25 летнего возраста.
Болезни щитовидной железы	Пациенты после облучения 25Гр и выше - группа риска развития узлов и рака, после уже 20Гр – риск гипотиреоза. Ежегодный осмотр и ТТГ/Т4 для всех.
Болезни легких	Пациенты после облучения гр.клетки и блеомицина – группариска. Рогр.клетки и ФВД базово, перед любым наркозом и по потребности (симптоматика)
Другие опухоли	Все те, кто получал лучевую терапию – в группе риска рака кожи. Ежегодный осмотр с напоминанием о солнцезащитных мероприятиях.
Бесплодие или недостаточность яичников	<p>Выше всего риск у мужчин, получавших 3 или более циклов с натуланом, более 7,5г/м ЦФ или облучение таза/яичек</p> <p>Менархе чаще всего наступают, но LH, FSH и эстрадиол могут говорить о незрелой функции яичников.</p> <p>У мужчин редко снижен тестостерон, даже если они бесплодны и FSH повышен</p>

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Неходжкинскиелимфомы (часто для обозначения данной группы опухолей используют термин "лимфомы") являются гетерогенной группой неопластических заболеваний, происходящих из иммунной системы. Основными моментами, определяющими клинические черты заболевания и прогноз, являются стадия дифференцировки клеток, из

которых состоит опухоль, и характер роста внутри вовлеченного лимфоузла (фолликулярный или диффузный). Достижения иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии позволяют выделять специфические субтипы лимфом, различающиеся клиническим течением, ответом на терапию и прогнозом. Так, в зависимости от субтипа лимфомы прогноз может варьировать от благополучного (выживаемость 10 - 20 лет) до крайне неблагоприятного (выживаемость менее 1 года).

Этиология

Этиология лимфом остается неизвестной. Среди этиологических факторов традиционно рассматриваются такие общие для всех неопластических заболеваний факторы как ионизирующая радиация, химические канцерогены, неблагоприятные условия окружающей среды. Дополнительно следует остановиться на роли вирусов, поскольку в ряде случаев развития лимфом прослеживается выраженная взаимосвязь между воздействием вируса и опухолевым ростом. Так было продемонстрировано, что у детей больных эндемической африканской лимфомой Беркитта в 95% случаев имеет место инфицирование вирусом Эпштейн-Барр.

Вирус Эпштейна-Барр является ДНК-содержащим вирусом, впервые обнаруженным в 1964 году у больного из Африки, страдающего лимфомой Беркитта. Вирус Эпштейна-Барр может специфично связываться с рецептором на поверхностной мембране В-лимфоцитов (гликопротеин CD-21, который также является рецептором для C3b- компонента комплемента). Связь с вирусом действует на В-лимфоцит как начальная поликлональная митогенная стимуляция, отчасти ответственная за увеличение экспрессии рецептора (CD-23) для В-клеточного ростового фактора. Кроме того, вирусная инфекция трансформирует некоторые инфицированные В-клетки, делая их способными непрерывно пролифелировать в культуре. Вероятно, именно эти клетки способны к злокачественной прогрессии.

Вирус Эпштейна-Барр является причиной инфекционного мононуклеоза, состояния, клинически схожего с абортивным течением лимфомы. Инфекционный мононуклеоз представляет собой наглядную модель, в которой индуцированная вирусом Эпштейна-Барр пролиферация В-лимфоцитов, способных к злокачественной прогрессии, подавляется нормальным Т-клеточным ответом.

Показано, что вирус Эпштейна-Барр индуцирует развитие фатальной лимфомы у мужчин происходящих из семей с прослеживающимся анамнезом недостаточности иммунной системы. Такие больные имеют генетический дефект сцепленный с Х-хромосомой (X q24-q27). Этот генетический дефект иммунорегуляции является причиной дефицита иммунного ответа, направленного против вируса Эпштейна-Барр.

Таким образом, несмотря на прослеживаемую при некоторых лимфомах видимую моноэтиологическую природу опухоли, все же при доскональном рассмотрении вопроса обращает на себя внимание сочетание нескольких причинных факторов.

Патогенез

Под действием этиологических факторов клетки иммунной системы могут подвергаться злокачественной трансформации. Лимфоидные клетки могут стать злокачественными на любом этапе дифференцировки. При этом они размножаются (пролифелируют) и создают клон клеток, зашедших на определенной стадии созревания.

В патогенезе лимфопролиферативных заболеваний особое место отводится роли онкогенов в развитии заболевания. Так для многих В-клеточных опухолей характерно усиление экспрессии клеточного протоонкогена c-myc. Протоонкоген c-myc имеет

решающее значение для перехода лимфоцитов, а возможно, и других клеток из состояния покоя (период G0 клеточного цикла) в последующие фазы клеточного цикла. Усиление экспрессии с-тус является одним из ранних событий, связанных с активацией лимфоцитов. Прекращение экспрессии с-тус сопряжено с выходом из цикла и возвращением в фазу G0.

Таким образом, неконтролируемая экспрессия с-тус будет препятствовать выходу клеток из цикла и заставит их постоянно размножаться. Именно такая ситуация наблюдается при неопластических В-лимфопрролиферативных заболеваниях, когда злокачественные клетки в результате реципрокной транслокации участков хромосом, содержащих локус с-тус, экспрессируют высокий уровень белка с-тус. Этот белок представляет собой команду для клетки осуществить деление. Так, например, в большинстве случаев уже упомянутой лимфомы Беркитта ген, расположенный на длинном плече хромосомы 8 в фокусе 24 (8q24), в результате реципрокной транслокации становится рядом с геном тяжелой цепи "мю", расположенном на хромосоме 14 в локусе q32. Эти два гена соединяются таким образом, что их транскрипция идет в обратном направлении, и ген с-тус транскрибируется с нормальных собственных промоторов, а не с промоторов гена мю-цепи. Считают, что следствием такой транслокации является нарушение нормальных механизмов подавления активности гена с-тус в результате чего клетка постоянно получает сигнал к делению.

Аномалии хромосом часто встречаются при лимфопрролиферативных заболеваниях. Для большинства лимфом и лейкозов характерны поломки хромосом, при которых возможны транслокации генов, расположенных вблизи локусов, кодирующих иммуноглобулины в В-клетках или антигенсвязывающие рецепторы в Т-клетках, но далеко не всегда в эти поломки вовлечены гены с-тус.

Утрата контроля над пролиферацией, вызванная нарушением регуляции экспрессии с-тус или другими аналогичными последствиями транслокаций хромосомного материала, открывает путь к неоплазии, но сама по себе недостаточна для злокачественной трансформации. Имеющиеся данные свидетельствуют, что для окончательного становления автономной пролиферации клеток (опухоли) необходимо наличие еще как минимум одного случайного неблагоприятного события.

Дальнейшие патогенетические изменения в организме при лимфоме связаны с ростом и метаболизмом опухоли. Очень часто опухолевые клетки подавляют развитие аналогичных нормальных клеток и вызывают иммунологическую недостаточность (иммунодефицитное состояние). У больных лимфомой часто отмечается повышенная склонность к различного рода инфекциям. Кроме иммунологической недостаточности, у больных могут развиваться иммунные реакции, обусловленные продукцией антител, направленных против антигенов собственных тканей. Примером этому могут служить случаи развития иммунной гемолитической анемии или иммунной тромбоцитопении у больных с лимфомой.

Кроме того, при лимфоме могут вырабатываться антитела, направленные против эритроцитарных предшественников в костном мозге, что приводит к практически полной гибели этих клеток с развитием так называемой парциальной красноклеточной аплазии.

Поражение костного мозга при лимфоме (лейкемизация) влечет за собой развитие недостаточности костномозгового кроветворения с развитием цитопении периферической крови.

Рост опухолевых узлов может нарушать функцию близлежащих органов и вызывать их дисфункцию. Накопление опухолевой массы приводит к общему истощению организма - кахексии.

Клиническая картина

Характер, клинические проявления при лимфоме и интенсивность выраженности отдельных симптомов зависит, главным образом, от степени дифференцировки клеток, составляющих морфологический субстрат опухоли. Опухоли, состоящие из зрелых клеток, как правило, будут давать менее выраженную клиническую симптоматику, чем опухоли, состоящие из плохо дифференцированных (незрелых) клеток. Однако следует всегда помнить, что клинические проявления при лимфоме не могут служить основанием для вывода о степени злокачественности опухоли. Поскольку опухоль из незрелых клеток может сопровождаться минимальной симптоматикой и наоборот, зрелоклеточная опухоль может сопровождаться бурной клинической картиной.

Наиболее часто в дебюте заболевания появляется опухоль лимфатического узла или любой другой локализации. Часто сама опухоль не вызывает ни каких субъективных ощущений у больного и может быть обнаружена при случайном осмотре. Общая симптоматика складывается из обычных для неоплазий слабости, повышенной утомляемости, снижении массы тела. Специфичность этих симптомов мала.

Достаточно патогномоничными для развития лимфопролиферативной опухоли является триада признаков, состоящая из жалоб на проливные поты, особенно в ночные часы, немотивированный кожный зуд и плохую переносимость укусов кровососущих насекомых. В ряде случаев появление одного или нескольких симптомов из указанной триады может на несколько лет опережать развитие самой опухоли.

Нередко у больных с лимфомой отмечаются серьезные иммунологические расстройства, такие как иммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, волчаночноподобный синдром.

Иммунологическая недостаточность у больных лимфомами открывает ворота для присоединения бактериальных и вирусных инфекций. Бактериальные агенты чаще всего вызывают развитие острой пневмонии или инфекции мочевыводящих путей. Среди вирусных инфекций на первом месте стоят инфекции, вызываемые вирусами герпеса.

Картина периферической крови обычно имеет минимальные отклонения от нормальной. При отсутствии иммунного разрушения клеток, показатели красной крови обычно не изменены. Это положение справедливо и для уровня тромбоцитов. В ряде случаев может иметь место умеренный лейкоцитоз за счет увеличения количества зрелых лимфоцитов. Часто у больных лимфомой наблюдается эозинофилия.

При исследовании препаратов костного мозга обычно определяется нормальный клеточный состав, иногда может иметь место умеренное (около 20%) увеличение количества зрелых лимфоцитов. При распространении опухоли на костный мозг (лейкемизация) в аспирате определяются клетки морфологически схожие с клетками первичного очага лимфомы.

Колонизация костного мозга опухолевыми клетками будет неизбежно приводить к сокращению плацдарма для нормального гемопоэза. Следствием недостаточности костномозгового кроветворения является развитие цитопении периферической крови.

Диагностика

Диагноз лимфомы основывается на исследовании морфологического субстрата опухоли. Обычно исходной точкой диагностического поиска является обнаружение немотивированного увеличения лимфатических узлов.

Увеличение лимфатического узла без видимых причин до размера более 1 см и существование такого увеличенного узла более 1 месяца является основанием для выполнения биопсии лимфоузла.

По распространенности пораженных лимфатических узлов определяют стадию заболевания. При увеличении одной группы лимфатических узлов, устанавливаю I стадии заболевания, увеличение двух и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы - II стадия. Увеличение двух и более групп лимфоузлов по разные стороны от диафрагмы - III стадия. Поражение внутренних органов - IV стадия. Ряд авторов выделяет V стадию лимфомы - при поражении костного мозга опухолевыми клетками. Синоним, часто используемый для обозначения этой стадии заболевания - "лимфома с лейкоемизацией".

Лимфоидные клетки могут стать злокачественными на любом этапе дифференцировки. При этом они пролиферируют и создают клон клеток, замерших на определенной стадии созревания. Опухолевые клетки несут маркеры нормальных лимфоцитов, типичные для той стадии, на которой прекратилось дальнейшее созревание. С введением в практику моноклональных антител появилась возможность классифицировать лимфоидные злокачественные новообразования исходя из иммунологического фенотипа опухолевых клеток.

Уже около 15 лет для диагностики лимфопролиферативных опухолей используется молекулярно-генетический метод исследования перестройки (реаранжировки) генов.

Перестройка генов иммуноглобулинов является неотъемлемым и уникальным этапом в развитии В-лимфоцитов и не наблюдается ни в каких других клетках. Выявление реаранжировки генов иммуноглобулинов с помощью молекулярногенетических методов исследования позволяет достоверно установить принадлежность опухолевых клеток к В-клеткам.

Выявление определенных последовательностей в реаранжировке генов иммуноглобулинов позволяет разграничить различные варианты В-клеточных неоплазм.

Реаранжировка генов, кодирующих рецепторы Т-лимфоцитов является уникальным свойством, отличающим Т-лимфоциты от всех остальных клеток. Это свойство также используется для диагностики лимфопролиферативных опухолей Т-клеточного происхождения.

Таким образом, современная диагностика лимфом представляет комплексный процесс, сочетающий сразу несколько методов исследования. Только такой подход может обеспечить точную верификацию диагноза являющегося основой выбора максимально эффективного лечения для больного.

На сегодняшний день большинство гематологических центров проводят упрощенный вариант диагностики неходжкинских лимфом, подразделяя их по степени злокачественности:

1. Лимфомы состоящие из незрелых клеток (лимфобластов) - лимфома высокой степени злокачественности.
2. Лимфомы состоящие из клеток промежуточной зрелости (пролимфоцитов) - лимфома промежуточной степени злокачественности.

3. Лимфомы состоящие из зрелых клеток (лимфоцитов) -лимфома низкой степени злокачественности.

Лечение

Современная терапия лимфом основывается на точной верификации подварианта опухоли. Упрощенная диагностика лимфом, не позволяющая поставить точный диагноз и формирующая лишь "групповой" диагноз (например "лимфома высокой степени злокачественности"), существенно ухудшает возможность оказания помощи больному.

В зависимости от нозологического диагноза и стадии заболевания лечение лимфом строится на использовании программ полихимиотерапии и лучевой терапии. В качестве цитостатических агентов чаще всего используются циклофосфан, рубомицин, винкристин, преднизолон (программа СНОР) и некоторые другие препараты.

При отсутствии лейкемизации заболевания имеется хорошая возможность проведения интенсивной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга, заготовленного у больного до проведения интенсивного лечения. Кроме аутотрансплантации, при наличии соответствующих условий, для лечения лимфом применяется аллогенная трансплантация костного мозга.

Современное лечение лимфом, основывается на точном морфологическом диагнозе, позволяющее продлевать и сохранять жизнь больным, требует слаженной работы многих специалистов, привлечения наукоемких и ресурсоемких технологий.

Основные подходы к терапии неходжкинских лимфом:

1. Химиотерапия, лучевая терапия или их комбинация
2. Иммунотерапия анти-CD20 моноклональными антителами с или без химиотерапии
3. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – в отдельных случаях.

Выбор лечения зависит от типа клеток, количество вариантов которых очень велико. Определенные обобщения могут быть сделаны относительно локализованных и генерализованных стадий заболевания, а также для медленно растущих и агрессивных лимфом. Отдельно обсуждаются лимфома Беркитта и Т-клеточные лимфомы кожи.

Локализованное заболевание (стадия I)

При I стадии неходжкинской лимфомы (что наблюдается довольно редко, поскольку большинство пациентов во время диагностирования имеют II-IV стадию болезни), наружная дистанционная лучевая терапия может быть единственной стартовой терапией. Местная лучевая терапия обеспечивает долгосрочный контроль и даже способна излечить около 40% пациентов с I стадией.

Пациентам с I стадией лимфобластной лимфомы или лимфомы Беркитта проводят интенсивную комбинированную химиотерапию с профилактикой менингита.

Прогрессирующая форма (стадии II-IV)

Большинство пациентов со всеми типами НХЛ II-IV стадии являются кандидатами на проведение хемоиммунотерапии. В этих случаях лучевая терапия может использоваться для ограничения числа циклов хемоиммунотерапии или для местного лечения остаточных очагов генерализованной лимфаденопатии.

Для вялотекущих лимфом, лечение значительно варьирует. Поскольку эти лимфомы хорошо поддаются лечению, но полностью не излечимы, бессимптомным пациентам лечение можно сразу не назначать, хотя с появлением иммунотерапии анти-CD20-антителами (ритуксимаб), некоторым из этих пациентов можно назначать только

иммунотерапию. Эта стратегия может отсрочить потребность в миелосупрессивной химиотерапии, но ранняя иммунотерапия сама по себе не оказывает влияния на общую выживаемость. Пациенты с наличием симптомов или генерализованной лимфаденопатией, представляющих угрозу жизненно важным органам, подвергаются хемоиммунотерапии. В отдельных случаях радиоактивно меченые анти-CD20 антитела можно использовать для целенаправленного облучения опухолевых клеток без повреждения близлежащих нормальных органов.

Стандартным режимом лечения агрессивных В-клеточных лимфом (например, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы) является комбинация ритуксимаба, циклофосамида, гидроксидаунорубицина (доксорубицина), винкристина и преднизолона (R-CHOP). Полный ответ с регрессией заболевания ожидается в 80% случаев, с общим уровнем излечения в 60%. Эти результаты значительно отличаются в зависимости от значения МПИ. Пациенты, которые не заболевают в течение 24 месяцев и более после постановки диагноза, имеют такую же пожизненную вероятность возникновения болезни, как и аналогичная по их возрасту и полу популяция. Данный ключевой фактор определяет последующие стратегии лечения в этой популяции пациентов.

Уровни излечения повысились с использованием схемы R-CHOP, поэтому аутотрансплантация не используется в качестве адъювантной терапии у пациентов с полным метаболическим ответом (то есть, определяемым с помощью ПЭТ) в конце терапии.

Подход к лечению периферических Т-клеточных НХЛ и первичной лимфомы ЦНС различен. В этой группе пациентов аутотрансплантация стволовых клеток предлагается лишь тем, кто имеет первоначальный ответ до возникновения рецидива.

Рецидивы лимфом

Пациенты с ДВКЛ или мантийноклеточной НХЛ, не находящиеся в состоянии ремиссии в конце терапии или с рецидивами, получают схемы сальвадж-терапии с последующим проведением аутотрансплантации стволовых клеток, при условии, если их возраст меньше 75 лет и они находятся в хорошем состоянии. Данная схема может излечить до 40% данной популяции пациентов. В этих случаях стволовые клетки получают от пациента с помощью лейкофереза периферической крови. У более молодых пациентов и пациентов с циркулирующими в крови опухолевыми клетками очень эффективными могут быть донорские стволовые клетки, полученные от родственного донора или от неродственного (аллогенные трансплантаты). В целом, чем старше пациент, тем меньше вероятность проведения аллогенной трансплантации, поскольку эти пациенты имеют более высокие показатели осложнений после нее.

Пациентам, имеющим противопоказания к трансплантации или рецидив после ее проведения, назначают разные схемы сальвадж-терапии. Данные схемы широко варьируются и постоянно меняются по мере разработки новых препаратов.

Излечиваемость больных агрессивными лимфомами, получающих миелоаблативную терапию и трансплантацию, может составлять 30–50%.

При медленно растущих лимфомах возможность добиться излечения при применении аутологичной трансплантации остается спорной, хотя продолжительность ремиссии может быть выше, чем при применении стандартной паллиативной терапии. Применение аллогенной трансплантации с немиелоаблативными режимами кондиционирования может рассматриваться как излечивающий вариант лечения у части больных с медленно растущими лимфомами.

Смертность больных, получающих миелоаблативную трансплантацию, в последние годы значительно снизилась и сегодня составляет 1–2% от всех случаев аутологичной трансплантации и 15–20% при аллогенной трансплантации (в зависимости от возраста).

Осложнения лечения

Непосредственным осложнением большинства видов терапии является инфекция, которая возникает в периоды нейтропении. В этом случае помогает применение факторов роста, стимулирующих продукцию лейкоцитов, тем не менее инфекция продолжает представлять собой проблему.

Побочные эффекты химиотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть в значительной степени уменьшены и предотвращены с помощью противорвотных и кишечных средств. Пациенты, получающие антрациклины, подвергаются риску развития кардиомиопатии и/или аритмий.

После успешного лечения пациентов следует направлять в клинику для людей, переживших рак; в этих условиях возможна разработка плана ухода за пациентом, который может быть реализован бригадой первичной медико-санитарной помощи. При этом учитываются индивидуальные особенности сопутствующих болезней пациентов и специфичные для полученного ими лечения риски.

Препараты и лучевая терапия дают поздние осложнения. В первые 10 лет после лечения существует риск развития миелодисплазии или острого лейкоза из-за повреждения костного мозга химиотерапевтическими препаратами. Через 10 лет риск вторичных раковых заболеваний увеличивается, особенно у пациентов, получавших лучевую терапию грудной клетки.

Лихорадка неясного генеза

Актуальность проблемы

Термин лихорадка неясного генеза (ЛНГ) обозначают нередко встречающиеся в клинической практике ситуации, при которых лихорадка является основным или даже единственным признаком различных заболеваний, диагноз которых остается неясным после проведения обычных, а в ряде случаев и дополнительных методов исследования.

Спектр заболеваний, лежащих в основе ЛНГ достаточно широк, он включает инфекционные, аутоиммунные, онкологические заболевания. Отсутствие диагноза порождает массу проблем, заключающихся в отсутствии адекватного лечения, прогрессировании заболевания, необходимости проведения большого объема исследований, являющихся затратными как для пациента, так и для стационара, увеличение сроков госпитализации и, что не менее важно, утрату доверия пациента. Внедрение в клиническую практику принципиально новых лабораторных и инструментальных методов обследования не уменьшило значения проблемы ЛНГ, остающейся одной из наиболее трудных для решения на всех этапах медицинской помощи. За ЛНГ часто скрываются опасные для жизни заболевания – туберкулез, в т. ч. внелегочный, другие инфекции, например бруцеллез, злокачественные опухоли, системные заболевания, которые при своевременной диагностике зачастую могут быть эффективно излечены. Пациенты с ЛНГ требуют повторного дорогостоящего продолжительного обследования, как правило, подразумевающего повторные госпитализации и, тем не менее, нередко оказывающегося практически безрезультатным. В 10-25% случаев причину ЛНГ установить так и не удается и лишь при прогрессировании патологического процесса и появления новых симптомов появляется возможность определить причину заболевания и оказать помощь больному.

МКБ-10 R50 Лихорадки неясного генеза

Спектр заболеваний, приводящий к развитию ЛНГ, включает в себя болезни, относящиеся к компетенции терапевта, хирурга, онколога, инфекциониста.

Лихорадка – процесс, заключающийся во временном повышении температуры на действие пирогенных веществ и перестройкой регуляции теплообмена. У некоторых больных лихорадка становится доминирующим признаком, и, когда причина ее возникновения не установлена, такое состояние называют лихорадкой неясного генеза. Этот термин следует использовать только для характеристики заболеваний с длительным (более 3 нед) подъемом температуры более 38,3°C, если диагноз не был поставлен в течение одной недели интенсивного обследования. Основные разногласия в литературе относительно случаев лихорадки неясного генеза происходят из-за неправильного выбора критериев, используемых для классификации больных. Критерии для установления диагноза были предложены Petersdorf R.G. (1961), однако следует отметить, что в США температуру измеряют в полости рта или прямой кишке.

Учитывая, что в Российской Федерации температуру тела измеряют в подмышечной впадине, то критерием для установления диагноза ЛНГ может быть температура и ниже 38,3^о. В случаях, когда повышение температуры не связано с действием пирогенов, состояние пациента расценивается как лихорадopodobное (гипертермия).

Причины гипертермии:

Неврогенные

центральные (повреждение ЦНС)

психогенные (функциональные нарушения)

Рефлексогенные (мочекаменная болезнь, желчекаменная болезнь)

Эндокринные (гипертиреоз)

Лекарственные (кофеин, эфедрин и пр.)

Правила измерения температуры тела

Впервые измерять температуру тела начали в 1868 году по предложению врача Wunderlich. Для измерения температуры тела используется термометр. Измерение температуры у взрослого человека проводят в подмышечной впадине, в полости рта, в прямой кишке, у детей в паховой складке. Температуру тела измеряют дважды в сутки, по специальным показаниям температуру тела измеряют каждые два часа.

Понятие о термометрах

Термометр - прибор для измерения температуры. Медицинский термометр впервые предложил немецкий учёный Габриель Даниель Фаренгейт в 1724 г., он использовал свою шкалу температуры, которую до настоящего времени называют шкалой Фаренгейта.

Различают следующие виды медицинских термометров, используемых для измерения температуры тела:

ртутный максимальный

цифровой (с памятью)

моментальный (используют при измерении температуры тела у больных, находящихся в бессознательном, спящем и возбуждённом состоянии, а также при скрининговом обследовании)

Ртутный термометр изготовлен из стекла, внутри которого помещён резервуар с ртутью с отходящим от него запаянным на конце капилляром. Шкала термометра (шкала Цельсия, которую предложил шведский учёный Андерс Цельсий, отсюда и буква «С» при обозначении градусов по шкале Цельсия) в пределах от 34 до 42-43 °С имеет минимальные деления в 0,1 °С.

Правила измерения температуры тела

Термометрия - измерение температуры. Как правило, термометрию проводят дважды в сутки - утром натощак (в 7-8 ч утра) и вечером перед последним приёмом пищи (в 17-18 ч). По специальным показаниям температуру тела можно измерять каждые 2-3 ч. Перед измерением температуры необходимо вынуть термометр из дезинфицирующего раствора, ополоснуть, затем вытереть и встряхнуть. Основная область измерения температуры тела - подмышечная впадина, кожа должна быть сухой, так как при наличии пота термометр может показывать температуру на 0,5 °С ниже реальной. Длительность измерения температуры тела максимальным термометром - не менее 10 мин. После измерения термометр встряхивают и опускают в стакан с дезинфицирующим раствором.

Места измерения температуры тела:

подмышечные впадины

полость рта (термометр помещают под язык)

паховые складки (у детей)

прямая кишка (как правило, у тяжелобольных; температура в прямой кишке обычно на 0,5-1,0°C выше, чем в подмышечной впадине)

Температура тела в норме составляет 36-37°C, суточные колебания обычно регистрируются в пределах 0,1-0,6°C и не должны превышать 1°C. Максимальную температуру тела отмечают вечером (в 17-21 ч), минимальную - утром (в 3-6 ч).

В ряде случаев у здорового человека отмечается незначительное повышение температуры:

при интенсивной физической нагрузке

после приёма пищи

при сильном эмоциональном напряжении

у женщин в период овуляции (повышение на 0,6-0,8°C)

в жаркую погоду (на 0,1-0,5°C выше, чем зимой)

У детей обычно температура тела выше, чем у взрослого человека, у лиц пожилого и старческого возраста температура тела несколько снижается.

По уровню подъема температуры различают:

Субфебрильная (слабая) до 38°C

Фебрильная (умеренная) до 38-39°C

Высокая (пиретическая) до 39-41°C

Гиперпиретическая до 41-42°C

В повышении температуры отмечается определенная цикличность. Различают следующие стадии развития лихорадки:

подъема (st. incrementum)

относительного стояния на высоком уровне (st. fastigium)

спада (st. decrementum).

Колебания температуры в течение суток могут варьировать. Различают следующие типы лихорадки

постоянная - в течение нескольких суток наблюдается высокая (~ 39°C) температура тела с суточными колебаниями в пределах 1°C (сыпной тиф, крупозная пневмония, и др.);

ремиттирующая (послабляющую) – в течение суток температура колеблется от 1 до 2°C, но не достигает нормальных показателей (при гнойных заболеваниях);

интермиттирующая (перемежающуюся) – с чередованием периодов (1-3 дня) нормальной и очень высокой температуры тела (малярия);

гектическая – наблюдаются значительные (более 3°C) суточные или с промежутками в несколько часов изменения температуры с резкими перепадами (септические состояния);

возвратная - период повышения температуры (до 39-40°C) сменяется периодом субфебрильной или нормальной температуры (возвратный тиф);

волнообразную – проявляющуюся в постепенном (изо дня в день) повышении и аналогичном постепенном понижении температуры (лимфогранулематоз, бруцеллез);

неправильная – не отмечается закономерности суточных колебаний температуры (ревматизм, пневмония, грипп, онкологические заболевания);

извращенная – утренние показания температуры выше вечерних (туберкулез, вирусные инфекции, сепсис).

Значение лихорадки для организма

Адаптивное значение лихорадки

Ведущим критерием оценки значения лихорадки является критерий достижения организмом полезного приспособительного результата. Он заключается в развитии такой реакции, которая обеспечивает инактивацию и/или деструкцию данного носителя пирогенных свойств и обычно (хотя и не всегда) — повышение устойчивости организма как к этому, так и к другим подобным воздействиям.

К адаптивным эффектам лихорадки относят прямые и опосредованные бактериостатический и бактерицидный эффекты, потенцирование специфических и неспецифических факторов защиты, активацию неспецифической стресс-реакции.

Бактериостатический и бактерицидный эффекты лихорадки достигаются подавлением деления и жизнедеятельности многих микроорганизмов при температуре в диапазоне 39-40 °С.

Повышение эффективности как неспецифических (лизоцима, факторов комплемента, ИФН, фагоцитоза, катионных белков и др.), так и специфических (синтез Ig, образование Т-лимфоцитов, их активация и др.) механизмов защиты обеспечивает обнаружение, инактивацию/деструкцию и элиминацию чужеродных агентов инфекционного и неинфекционного происхождения.

Патогенное значение лихорадки

Лихорадка имеет и биологически отрицательное — патогенное значение. Основные повреждающие эффекты: микробные эндо- и экзотоксины, чужеродные белки и другие соединения могут вызывать иммунопатологические процессы (аллергию, иммунодефициты, болезни иммунной аутоагрессии), а также биологически нецелесообразные реакции (артериальную гипер-или гипотензию, изменение чувствительности к нейромедиаторам и гормонам, повышение проницаемости стенки сосудов и др.).

Функциональная перегрузка органов и физиологических систем, непосредственно включающихся в механизм развития лихорадки, может привести к развитию патологических состояний. Так, при значительном повышении температуры тела, а также при её критическом падении могут развиваться коллапс, обморок или сердечная недостаточность; при инфекционной лихорадке с гипогидратацией (например, при холере) или массивном гемолизе эритроцитов (при малярии) может нарушиться состояние системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции белков крови, микротромбов и даже ДВС-синдрома.

Возможно и опосредованное расстройство функций органов и систем, непосредственно не участвующих в реализации лихорадочной реакции (например, системы пищеварения, что сопровождается снижением аппетита, нарушениями пищеварения, всасывания питательных веществ и похуданием пациента; нервной системы, сопровождающееся головной болью, иногда судорогами и галлюцинациями, нарушением рефлексов). Таким

образом, повышение температуры может сопровождаться как положительным, так и отрицательным воздействием на течение патологического процесса и, соответственно, состояние пациента.

Этиология

Причиной ЛНГ могут быть:

генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы – 30-50% всех случаев ЛНГ;

опухолевые заболевания – 20-30%;

системные поражения соединительной ткани 10-20%;

прочие заболевания, разнообразные по этиологии, патогенезу, методам диагностики, лечения и прогнозу – 10-20%;

приблизительно у 10% больных причину лихорадки установить не удастся, несмотря на тщательное обследование пациента с использованием современных информативных методов.

Перечень возможных причин повышения температуры

1. Инфекционные заболевания

а. Генерализованные инфекции:

Туберкулёз

Тиф: брюшной, возвратный вшивый (европейский), возвратный эндемический (клещевой), сыпной (эпидемический, вшивый)

Сальмонеллёз, шигеллёз

Бруцеллёз

Инфекции, вызванные иерсиниями: иерсиниоз, псевдотуберкулёз

Инфекции, вызванные хламидиями: пситтакоз, орнитоз, доброкачественный лимфоретикулёз (болезнь кошачьих царапин)

Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз)

Туляремия

Сифилис

Лептоспироз

Стронгилоидоз

Гистоплазмоз

Малярия

Токсоплазмоз

Инфекционный мононуклеоз

Цитомегаловирусная инфекция

ВИЧ-инфекция

Септический синдром

б. Локальные инфекции:

Сердечно-сосудистая система: инфекционный эндокардит, гнойный тромбофлебит, инфицированный сосудистый протез

Грудная полость: бронхоэктазы, эмпиема/абсцесс лёгких, медиастинит

Брюшная полость: вирусные гепатиты, холангит, абсцессы органов брюшной полости, перитонит (туберкулёзный, бактериальный)

Инфекция мочеполовой системы

Кожа или кости: параректальный абсцесс, инфицированные пролежни, остеомиелит, инфекции зубов и челюсти

2. Новообразования

а. Гемобластозы:

Лимфома

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)

Острый лейкоз и др.

б. Опухоли другой локализации:

Гепатома

Рак почки (гипернефрома)

Солидные опухоли лёгкого, желудка, поджелудочной железы, половых органов

Саркомы

Метастазы с любым первичным очагом

3. Заболевания соединительной ткани, васкулиты

Системная красная волчанка

Узелковый полиартериит

Ревматическая полимиалгия

Височный артериит

Ревматоидный артрит

Ревматическая лихорадка

Артериит Такаясу

Гранулематоз Вегенера

4. Лекарственная лихорадка

5. Заболевания кишечника, печени

Болезнь Крона

Неспецифический язвенный колит

Алкогольный гепатит

Цирроз печени

6. Прочие заболевания

Саркоидоз

Аллергический альвеолит (лёгкое фермера)

Рецидивирующие эмболии легочной артерии

7. Искусственно вызванная лихорадка (симуляция)

Патогенез

Повышение температуры тела при ЛНГ является следствием целого каскада процессов, индуцированных пирогенами. Термин пирогены был предложен в 1875 году. Так была названа субстанция, выделенная из гнилого мяса, не содержащая микроорганизмов, но

вызывающая при парентеральном введении повышение температуры. Все пирогены весьма активны и вызывают повышение температуры – пирексию в нанограммовых и пикограммовых дозах (10-9 -10-12 грамма).

По происхождению пирогены делят на экзогенные и эндогенные. Среди экзогенных выделяют инфекционные и неинфекционные пирогены, которые вызывают, соответственно, инфекционные и неинфекционные лихорадки липополисахариды (ЛПС), липотейхоевые кислоты, пептидогликаны, термолабильные белковые вещества, нуклеиновые кислоты.

Инфекционные лихорадки.

Наиболее часто встречающиеся инфекционные лихорадки вызываются микробами, паразитами, которые содержат в структурных элементах или в качестве продуктов метаболизма «пирогенные» начала – высокомолекулярные липополисахариды эндотоксинов, которые являются компонентами мембран грамотрицательных микробов и выделяются при повреждении многих бактериальных клеток. Основным носителем пирогенной активности является содержащийся в них активное начало – липоид А. Гидрофильный компонент липоида А, погруженный в наружную мембрану бактериальной клетки, представляет собой маловариабельную часть молекулы ЛПС. Именно она взаимодействует с маркерной молекулой CD14 фагоцитов и других антигенпрезентирующих клеток, вызывая их активизацию и побуждая синтез ими вторичных эндогенных пирогенов. Экзопирогены не обладают антигенными характеристиками, а их токсические свойства могут появиться под влиянием доз, в тысячи раз превышающих минимальную пирогенную дозу. Повторное попадание экзопирогенов сопровождается развитием в организме толерантности.

Помимо ЛПС пирогенными свойствами обладают капсульные полисахариды бактерий (леван, декстран), а также полимерный флагеллин жгутиковых, фиколл и пептиды из правовращающих аминокислот. Все эти так называемые Т-независимые бактериальные антигены активируют различные клоны В-лимфоцитов и стимулируют продукцию вторичных эндопирогенов многочисленными фагоцитами.

Грамположительные бактерии и грибы, не содержащие ЛПС, служат источниками небольших количеств экзопирогенов – липотейхоевой кислоты и пептидогликанов. Термолабильные белковые вещества как инфекционные экзопирогены входят в состав эндо- и экзотоксинов многочисленных возбудителей инфекционных заболеваний – золотистого стафилококка, гемолитического стрептококка, дифтерийных бацилл, возбудителей дизентерии, туберкулеза, паратифов и прочих. Пирогенная активность термолабильных белковых пирогенов значительно ниже ЛПС. Вирусы, риккетсии и спирохеты экзопирогенов не содержат, однако, оказавшись внутри фагоцитов и после их взаимодействия с лимфоцитами, запускают процесс наработки этими клетками вторичных эндогенных пирогенов. Особенно активны в этом отношении вирусы Эпштейна-Барр. Некоторые инфекционные пирогены, обладающие чрезвычайно высокой активностью, в частности липоид А, получены в чистом виде из оболочек некоторых бактерий и широко используются в клинической практике (например, пирогенал).

Токсические свойства липополисахаридов превышают пирогенные в тысячи раз. Многие из них термостабильны, поэтому стерилизация или термическая обработка не устраняет их пирогенности. С другой стороны, некоторые инфекционные пирогены ряда

возбудителей инфекционных болезней (например, туберкулеза, паратифов и т.п.) представлены белковыми компонентами, и их жаронесущие свойства исчезают после кипячения (так называемые термолабильные пирогены).

Неинфекционные (асептические) лихорадки.

Первичные пирогены могут образовываться в организме не только в результате повреждения инфекционным процессом собственных тканей. Развитие асептической лихорадки вызывают первичные экзогенные и эндогенные неинфекционные пирогены после активации в организме макрофагальных и иных мезенхимальных клеток и продукции ими вторичных белковых эндопирогенов. Эндопирогены высвобождаются малигнизированными клетками миелоидного ряда при миелолейкозе, трансформированными в опухолевые клетки лимфомами, меланомами и другими злокачественными образованиями. Они появляются в случаях асептического травматического повреждения тканей, (травма, ушиб, раздавливание и т.п.), асептических воспалениях, гемолизе и т.д., развития ишемического или геморрагического некроза (инфаркты, кровоизлияния и т.п.), иммуноаллергических процессов и т.п., введения сывороток с лечебно-диагностическими целями, переливания крови и других белково-содержащих жидкостей и кровезаменителей. В этих случаях пирогены образуются клеточнотканевыми структурами самого организма (компоненты комплемента – С3а, С5а, лейкотриены, антигены). При аллергических реакциях комплексы антиген-антитело, связываясь со специфическими рецепторами цитоплазматической мембраны, активируют гены, ответственные за синтез эндопирогенов. Следовательно, эффекты первичных инфекционных и неинфекционных экзопирогенов опосредуются через образующиеся в организме вторичные эндопирогены, которые являются естественными и, стало быть, адекватными раздражителями гипоталамических структур терморегулирующего центра, вызывая развитие лихорадки. Кроме инфекционной и неинфекционной лихорадки, встречается еще одна группа гипертермий, которые могут быть вызваны без обязательного участия пирогенов. Они получили наименование лихорадоподобные состояния. К ним относят нейрогенные, эндокринные и лекарственные лихорадоподобные состояния. Нейрогенные «лихорадки» могут иметь центрогенное (повреждение структур ЦНС), психогенные лихорадоподобные состояния – функциональные нарушения высшей нервной деятельности, рефлексогенные (при почечнокаменной, желчекаменной болезни и т.д.) происхождение. Последние всегда сопровождаются болевым синдромом. Эндокринные лихорадоподобные состояния возникают при некоторых эндокринопатиях (гипертиреозы, поражения гипоталамуса), а лекарственные – при использовании некоторых фармакологических препаратов (кофеин, эфедрин, гиперосмолярные растворы и т.д.).

Патогенез

Первичные инфекционные и неинфекционные пирогены сами по себе не могут вызвать характерную для лихорадки перестройку системы терморегуляции. Предварительно они взаимодействуют с фагоцитами, свободно циркулирующими в крови, а также фиксированными и полуфиксированными тканевыми макрофагами. Лейкоциты, фагоцитируя первичные пирогены в составе микробов, активируются и приобретают способность синтезировать различные биологически активные вещества, включая вторичные эндопирогены.

Вторичные эндопирогены представлены гетерогенной группой биологически активных веществ, объединяемых понятием цитокины – олигопептиды с молекулярной массой 10-30 kD: лейкоцитарный пироген, или лейкоцитаактивирующий фактор интерлейкин-1 (ИЛ-

1 α , ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8, факторы некроза опухоли (ФНО- α , или кахексин, ФНО- β , или лимфотоксин), интерфероны (ИНФ- α , ИНФ- β , ИНФ γ), макрофагальный воспалительный белок-1- α , активные катионные белки, колониестимулирующие факторы (КСФ), олигопептиды, пирогенный белок мозга, простагландины группы Е (PGE1, PGE2), эндотелины. Все они синтезируются активированными в очаге воспаления клетками – гранулоцитами, моноцитами крови и лимфы, тканевыми макрофагами, натуральными киллерами (NK), В-лимфоцитами, эндотелиоцитами, апудоцитами, лаброцитами а также микро- и макроглиальными, мезангиальными элементами через реакцию взаимодействия экзопирогенов со специфическими рецепторами указанных элементов. Стимуляция образования и последующего высвобождения медиаторов лихорадки обеспечивается пино- и фагоцитозом носителей экзопирогенов или поврежденных клеточных структур организма, иммунных комплексов и т.п. Гранулоциты начинают вырабатывать «лейкоцитарный» пироген спустя 0,5-1 час после контакта с экзопирогеном, выделяя его в течение 16-18 час. Синтез макрофагального эндопирогена продолжается на протяжении полутора суток. Большинство лимфоцитов эндопирогенов не синтезируют, но выделяют лимфокины – факторы, которые стимулируют образование фагоцитами лейкоцитарного пирогена. В связи со сказанным предлагается современная определение лихорадки – лихорадка – это временное повышение температуры внутренней среды организма вследствие нарастания содержания в крови цитокинов системного действия (интерлейкинов) – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, γ -интерферона, макрофагального белка 1- α воспаления и других цитокинов.

Эндопирогены могут образовываться в лейкоцитах при воздействии на них лимфокинов и «пирогенных» стероидных гормонов типа этиохоланолон – естественного печеночного метаболита андрогенов или аналогов прогестерона. В отличие от экзогенных пирогенов вторичные эндопирогены не вызывают развития толерантности при повторном образовании в организме и приводят к возникновению лихорадки через латентный период, значительно меньший, чем после воздействия экзопирогенов. Нейромедиаторами лихорадки выступают такие вещества, как ацетилхолин, гистамин, серотонин, дофамин и другие. В дальнейшем медиаторы лихорадки вмешивается в метаболизм нейронов терморегуляторного центра, где также образуется более 20 биологически активных метаболитов, называемых «медиаторами лихорадки». Все они, в конечном счете, стимулируют синтез простагландинов группы Е, которым, как указывалось, приписывается роль истинных медиаторов лихорадки термочувствительных нейронов и нейронов установочной точки гипоталамического центра теплорегуляции. Определенное значение в посредничестве между простагландинами (вторичными внутриклеточными посредниками) и активностью гипоталамических нейронов имеет циклический аденозинмонофосфат (ц-АМФ), который, накапливаясь в клетках термочувствительного центра, изменяет пороги чувствительности «холодовых» и «тепловых» нейронов так, что нормальную температуру крови центр воспринимает как сигнал охлаждения, и включает механизмы теплопродукции. Возбуждение этих нейронов преоптической зоны переднего гипоталамуса передается в форме увеличения частоты импульсации на промежуточные нейроны. Возбуждение нейронов переднего гипоталамуса усиливает теплоотдачу за счет расширения сосудов кожи и потоотделения, а возбуждение нейронов заднего гипоталамуса вызывает увеличение теплопродукции, тахикардию, тахипноэ, гипертензию и другие симпатомиметические эффекты. Таким образом, под влиянием эндопирогенов происходит перестройка «установочной» точки центра терморегуляции на более высокий уровень, и точка отсчета нормальной температуры сдвигается вверх. Теперь новый температурный режим берется за основу регуляции, и в организме делается все

необходимое, чтобы обеспечить поддержание именно этой новой уже повышенной температуры.

Классификация

Выделяют несколько вариантов течения лихорадки неясного генеза:

классический (известные ранее и новые заболевания (болезнь Лайма, синдром хронической усталости);

нейтропенический (количество нейтрофилов < 500 на 1 мкл или их снижение прогнозируется через 1-2 дня при бактериальных инфекциях, кандидозе, герпесе).

нозокомиальный (лихорадка появляется у больных, поступивших в стационар и получающих интенсивную терапию, спустя 2 и более суток после госпитализации);

ВИЧ-ассоциированный (ВИЧ-инфекция в сочетании с токсоплазмозом, цитомегаловирусом, гистоплазмозом, микобактериозом, криптококкозом).

Основные заболевания 1-ой группы, проявляющиеся ЛНГ:

1. инфекционно-воспалительные заболевания: туберкулез, нагноительные заболевания брюшной полости (абсцессы брюшной полости и таза - поддиафрагмальный, подпеченочный, внутripеченочный, межкишечный, внутрикишечный, tuboовариальный, паранефральный, абсцесс предстательной железы, холангиты, апостематозные нефриты) инфекционный эндокардит, остеомиелит (чаще в позвоночнике, костях таза, стоп).

2. Опухолевые заболевания (с учетом вероятности наличия при ЛНГ опухоли любой локализации онкологический поиск должен быть нацелен не только на самые уязвимые "опухолевые мишени", но и на другие органы, особенно учитывая минимальные местные проявления заболевания в начальных стадиях).

3. Системные заболевания

4. Прочие заболевания (тромбофлебит глубоких вен конечностей, таза, рецидивирующие ТЭЛА – в анамнезе недавние роды, костные переломы, операции), лекарственные лихорадки (антибиотики, цитостатики, хинидин, карбамазепин, галоперидол, ибупрофен, аллопуринол и др.).

Клиническая картина

Для ЛНГ характерен комплекс неспецифических симптомов: общее недомогание, потливость, познабливание, головная боль, тахикардия, артралгии, миалгии, снижение аппетита, похудение. При объективном обследовании необходимо обратить внимание на желтуху, катаральные явления в горле, сыпь, увеличение лимфатических узлов, наличие хрипов при аускультации легких, тоны и шумы при аускультации сердца, гепатомегалию, спленомегалию.

Наиболее часто встречаемые заболевания, при которых наблюдается повышение температуры:

Инфекционно-воспалительные заболевания

Наличие ЛНГ традиционно ассоциируется у большинства врачей прежде всего с инфекционным процессом и побуждает к назначению антимикробных препаратов еще до получения результатов обследования. Между тем инфекционно-воспалительные процессы лежат в основе ЛНГ менее чем у половины пациентов данной группы.

Туберкулез

Различные формы туберкулеза (tbc) продолжают оставаться одной из частых причин ЛНГ, а среди инфекционно-воспалительных процессов, по данным большинства публикаций, занимают ведущее место.

Трудности распознавания истинной природы лихорадки у больных tbc могут быть обусловлены произошедшим за последнее время патоморфозом заболевания, атипичностью течения, в частности, увеличением частоты разнообразных неспецифических проявлений (лихорадка, суставной синдром, узловая эритема и др.), нередкой внелегочной локализацией. Особые диагностические затруднения возникают в тех случаях, когда лихорадка является основным или единственным признаком заболевания.

К наиболее частым формам tbc, проявляющегося ЛНГ, относятся милиарный туберкулез легких, диссеминированные формы с наличием различных внелегочных поражений. Среди последних в первую очередь следует иметь в виду специфическое поражение лимфатических узлов (периферических, мезентериальных), серозных оболочек (перитонит, плеврит, перикардит), а также tbc печени, селезенки, урогенитального тракта, позвоночника. В ряде случаев внелегочный tbc выявляется при отсутствии диссеминации процесса. В большинстве случаев возникновение активного процесса является следствием реактивации первичных (старых) tbc-очагов, чаще локализующихся в легком, бронхопульмональных лимфатических узлах. Трудности распознавания tbc усугубляются еще и тем, что привычные для врача диагностические ориентиры, такие как, изменения в легких с характерной локализацией, анамнестические указания, данные бактериоскопии мокроты или других биологических жидкостей, могут отсутствовать. Рентгенологические исследования легких, выполняемые не всегда тщательно (рентгеноскопия вместо рентгенографии, дефекты экспозиции снимка, отсутствие динамических исследований) не позволяют распознать милиарный tbc легких.

Туберкулиновые пробы, на которые обычно врачи возлагают большие надежды в диагностике tbc, отражают лишь состояние клеточного иммунитета и могут отрицательными или невыраженными, особенно у больных с подавленным иммунитетом (хронический алкоголизм, старческий возраст, глюкокортикоидная терапия).

Поскольку подозрение на наличие tbc требует микробиологической верификации, необходимо тщательное исследование различных биологических материалов (мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, промывные воды желудка, полостные экссудаты и др.). Однако не у всех больных ЛНГ можно получить соответствующий материал и, кроме того, обнаруженные кислотоустойчивые формы не всегда являются этиологически значимы микобактериями. Проводимые в последнее время при подозрении на tbc иммунологические исследования рассчитаны на обнаружение в крови и других биологических жидкостях специфических антигенов и антител. Однако диагностическое значение этих данных неоднозначно ввиду низкой чувствительности и специфичности метода и вариаций иммунного ответа больных. Одним из самых совершенных способов идентификации микобактерий является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Данный метод, обладающий 100% специфичностью, основан на ферментативной амплификации выбранных участков генома микобактерий и их дальнейшей детекции и идентификации.

Иногда ключом к определению направления диагностического поиска может служить выявление в селезенке кальцинатов, свидетельствующее о перенесенном tbc органов брюшной полости.

Важное диагностическое значение в распознавании ТБК при наличии у больных ЛНГ должно придаваться прижизненным морфологическим исследованиям органов и тканей

(лимфатические узлы, печень и др.). Поскольку печень часто почти обязательно поражается при гематогенно-диссеминированном тбс, информативным методом следует считать лапароскопию, позволяющую осмотреть печень, брюшину и при необходимости произвести прицельную биопсию. В целях более широкого использования данного метода исследования для расшифровки причин ЛНГ необходимы преодоление чрезмерного консерватизма большинства интернистов, не настроенных на прижизненные морфологические исследования, и более конструктивное взаимодействие интернистов со специалистами хирургического профиля, эндоскопистами и морфологами.

С учетом вышеизложенных трудностей распознавания тбс у больных ЛНГ оправданным подходом в некоторых ситуациях следует считать пробное лечение туберкулостатическими препаратами. Подобные решения принимаются в тех случаях, когда исчерпаны все доступные диагностические возможности, включая морфологические, отсутствует конструктивная помощь от приглашаемых для консультации врачей-фтизиатров. Такой подход более рационален, чем упорное продолжение дальнейшего диагностического поиска с привлечением новых смежных специалистов-консультантов, назначением дополнительных, нередко дорогостоящих и малоинформативных, исследований, задержкой лечения на неопределенный срок. Пробную терапию целесообразно проводить по меньшей мере двумя препаратами с обязательным включением изониазида. Нежелательно назначение антибиотиков, наряду с проявлением противотуберкулезной активности оказывающих влияние на другие микроорганизмы (аминогликозиды, рифампицин, фторхинолоны). Эффект от противотуберкулезных препаратов следует ожидать не ранее 2 – 3 нед после их назначения. При неясности диагноза и подозрении на тбс больным ЛНГ не рекомендуется назначать глюкокортикоиды из-за опасности генерализации специфического процесса и его прогрессирования.

Нагноительные заболевания брюшной полости

Нагноительные заболевания брюшной полости и таза различной локализации составляют, по некоторым данным, 33% всех инфекционно-воспалительных заболеваний у больных ЛНГ. Наиболее частыми причинами лихорадочного синдрома являются абсцессы брюшной полости и таза (поддиафрагмальный, подпеченочный, внутripеченочный, межкишечный, внутрикишечный, tuboовариальный, паранефральный абсцесс предстательной железы), холангиты, апостематозные нефриты. Длительность лихорадки при абсцессах брюшной полости может достигать трех лет.

Трудности и связанные с ними ошибки диагностики указанных заболеваний обусловлены главным образом атипичностью их течения и проявлений. Основным, а в ряде случаев единственным признаком заболеваний при этом является лихорадка, в то время как симптоматика со стороны органов брюшной полости может быть невыраженной или вообще отсутствовать. Такая особенность характерна для больных пожилого и старческого возраста. Несмотря на отсутствие привычных диагностических ориентиров, во всех случаях ЛНГ необходимы учет и тщательный анализ всех выявляемых при обследовании признаков. Так, при подозрении на поддиафрагмальный абсцесс следует обращать внимание на высокое стояние купола диафрагмы, а также на возможность развития реактивного плеврального выпота. Наличие последнего может направлять диагностический поиск по ложному пути исключения легочной патологии.

Основными факторами риска развития нагноительных заболеваний брюшной полости являются оперативные вмешательства, травмы (ушибы) живота, наличие некоторых заболеваний кишечника (дивертикулез, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона,

энтериты), желчевыводящих путей (холелитиаз, стриктуры протоков и др.), тяжелых "фоновых" заболеваний (сахарный диабет, хроническая алкогольная интоксикация, цирроз печени, лечение глюкокортикоидами) с развитием иммунодефицитного состояния. Перенесенные незадолго до возникновения лихорадки операции на органах брюшной полости (холецистэктомия, аппендэктомия) или малого таза (удаление яичника, матки, аденомэктомия) дают достаточно оснований подозревать в качестве причины ЛНГ нагноительные заболевания, даже при отсутствии местной симптоматики. В ряде случаев сам по себе факт оперативного вмешательства может служить ключом к диагностике и определять направление диагностического поиска при ЛНГ. Роль ушибов и травм живота как фактора риска может сводиться к возникновению внутрибрюшных гематом, например подкапсульной гематомы печени с последующим нагноением.

С целью своевременной и достоверной диагностики нагноительных заболеваний органов брюшной полости необходимо проведение (нередко повторное) ультразвукового исследования, компьютерной томографии, лапароскопии, а при необходимости – диагностической лапаротомии.

Показания к диагностической лапароскопии, а в некоторых случаях к лапаротомии у больных ЛНГ при наличии лабораторных признаков активного воспаления должны определяться при совместных обсуждениях этих больных с хирургами. Врач-интернист, курирующий больного с ЛНГ, должен проявлять при этом активность и настойчивость, постоянно помня о частом отсутствии местной симптоматики, которая для хирургов обычно является основным показанием к вмешательству. Кроме того, своевременно проведенная лапаротомия у ряда больных превращается из диагностической в лечебную, когда речь идет о курабельных воспалительных заболеваниях брюшной полости.

Инфекционный эндокардит

Одной из причин ЛНГ среди инфекционно-воспалительных заболеваний, особенно у больных пожилого и старческого возраста, является инфекционный эндокардит. Чаще всего в основе ЛНГ лежит первичный эндокардит, однако необходимо иметь в виду также возможность развития эндокардита в измененных клапанах (ревматические и атеросклеротические пороки) и на клапанных протезах. Источники первичных форм эндокардитов (панариций, остеомиелит, эндометрит и др.) при ЛНГ удается выявить не всегда, что в известной степени затрудняет диагностический поиск. Иногда инфекционное поражение клапанов может наблюдаться при септических процессах как проявление септикопиемии, у больных пневмококковой пневмонией. К группе риска по развитию инфекционного эндокардита относятся наркоманы, к которым часто развиваются "правосердечные" эндокардиты, что необходимо учитывать при клиническом анализе соответствующих ситуаций.

Аускультативные признаки клапанного поражения при отсутствии формирования порока сердца могут не определяться. Кроме того, данные аускультации могут оказаться негативными при поражении правых отделов сердца, а также при поражении тех участков эндокарда, над которыми имеется рубцовая ткань после перенесенных инфарктов миокарда.

В то же время у пожилых больных с наличием ЛНГ при выслушивании могут возникать трудности в дифференциальной диагностике с клапанным поражением атеросклеротического генеза. Особые трудности в диагностике инфекционного эндокардита возникают при ЛНГ у стариков, у которых заболевание следует заподозрить

при развитии признаков нарушения мозгового кровообращения, рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии, появлении признаков сердечной недостаточности, снижении уровня гемоглобина. Результаты микробиологического исследования крови, на которые возлагаются большие надежды, приблизительно у 30% больных оказываются отрицательными, что может быть связано с рядом факторов. К ним относятся частое, бесконтрольное назначение антибиотиков при ЛНГ, преимущественное поражение правых отделов сердца, наличие необычных возбудителей, требующих специальных методов исследования (анаэробная флора).

При подозрении на инфекционный эндокардит микробиологическое исследование должно проводиться несколько раз (до 6–8 исследований в день). Известную помощь может оказать эхокардиографическое исследование, позволяющее в большинстве, но не во всех случаях выявить вегетации на клапанах сердца.

Остеомиелит

Среди причин ЛНГ в группе инфекционно-воспалительных заболеваний определенное место занимает остеомиелит. Наиболее часто, по нашим данным, процесс локализуется в позвоночнике, костях таза, стопы. Развивающийся при этом остеомиелит имеет гематогенное происхождение. Лихорадочный синдром в дебюте заболевания у некоторых больных может быть единственным его проявлением. Выраженность клинических проявлений костного поражения вариабельна – от незначительного дискомфорта при нагрузках, движениях до выраженного болевого синдрома, значительно ограничивающего движения. Местная симптоматика может изменяться даже на протяжении относительно короткого периода наблюдения и обследования. Наиболее часто у этих больных диагностируют остеохондроз, спондилез с вторичным корешковым синдромом, грыжу диска. При тяжелом общем состоянии, выраженном болевом синдроме, изменениях лабораторных показателей подозревается метастатический процесс в кости. По необъяснимым причинам остеомиелит редко и достаточно поздно включают в круг диагностического поиска при ЛНГ, возможно, из-за сугубо хирургического "образа" данного заболевания.

Ориентирами, позволяющими предположить остеомиелит при ЛНГ в сочетании с местной симптоматикой или без нее, могут быть указания на травмы скелета, которым больные часто не придают значения или вспоминают о них в дальнейшем. Следует также учитывать характер профессиональной деятельности пациентов (занятия спортом, балетом и др.), который может быть связан с повышенным риском травм. При подозрении на наличие остеомиелита обязательно проведение рентгенологического исследования соответствующих участков скелета и компьютерная томография. Негативные результаты рентгенологического исследования не позволяют окончательно исключить диагноз остеомиелита.

Одним из методов диагностики заболевания является радиоизотопное сканирование костей с помощью ⁹⁹Tc и других изотопов. Повышенное накопление изотопа является неспецифическим признаком поражения костной ткани и может наблюдаться при различных заболеваниях (опухолевый процесс, воспаление, участки остеосклероза). Однако данный признак в конкретной ситуации ЛНГ позволяет с высокой долей вероятности подозревать остеомиелит при исключении других заболеваний костей. При возможности для морфологической верификации диагноза следует прибегнуть к биопсии кости.

Другие заболевания инфекционного происхождения

При диагностическом поиске у больных ЛНГ врач должен помнить и о некоторых других заболеваниях инфекционного происхождения. Так, в основе ЛНГ могут лежать бактериальные инфекционные заболевания (сальмонеллез, иерсиниоз, бруцеллез, рожистое воспаление), вирусные инфекции (гепатиты В и С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), грибковые поражения (актиномикоз, кандидоз, кокцидиомикоз), боррелиоз (лаймская болезнь). Эти заболевания имеют меньший удельный вес в структуре инфекционновоспалительных процессов, являющихся причинами ЛНГ.

Диагностика указанных заболеваний базируется главным образом на микробиологических и серологических методах исследования. Бактериальная инфекция может локализоваться в чашечнолоханочной системе, причем трудности диагностики обусловлены минимальными изменениями в моче, не позволяющими ассоциировать лихорадку с пиелонефритом.

Известны случаи холангита, при которых лихорадка является основным или единственным симптомом заболевания. Болевой синдром и желтуха нередко отсутствуют. Температура может снижаться на несколько дней спонтанно или под влиянием антибиотиков. Ключом к расшифровке природы лихорадки может стать повышение активности щелочной фосфатазы, что требует тщательного ультразвукового исследования для исключения обтурационного характера холангита (холедохолитиаз). Последний выявляется в ряде случаев лишь при проведении ретроградной холангиопанкреатографии.

Некоторые бактериальные инфекции, лежащие в основе ЛНГ, могут протекать по типу септицемии без четкой локализации инфекционного очага (например, сальмонеллезный сепсис).

Среди вирусных инфекций, выявляемых в случаях ЛНГ, сообщается о вирусных гепатитах В и С (на определенных этапах заболевания возможна изолированная лихорадка), вирусных энцефалитах, инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна – Барра, цитомегаловирусной инфекции. Последняя является причиной ЛНГ приблизительно у половины больных после трансплантации почки. Инфекционный мононуклеоз может протекать атипично и принимать затяжное течение при отсутствии измененных лимфоцитов и лимфаденопатии. Высокой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления вируса обладает ПЦР.

Особую группу инфекционной патологии в случаях ЛНГ представляет ВИЧ-инфекция, распространение которой за последние десятилетия во многих странах изменило структуру причин ЛНГ. В связи с этим диагностический поиск при ЛНГ должен, по-видимому, обязательно включать обследование на наличие не только ВИЧ-инфекции, но и тех инфекций, которые часто ассоциируются со СПИДом.

Опухолевые заболевания

Второе место в структуре причин ЛНГ занимают опухолевые процессы различной локализации, в том числе гемобластозы. Наиболее часто диагностируются лимфопролиферативные опухоли (лимфогранулематоз, лимфосаркома), рак почки, опухоли печени (первичные и метастатические). Среди других опухолей выявляются бронхогенный рак, рак толстой кишки, поджелудочной железы, желудка и некоторых других локализаций. С учетом вероятности наличия при ЛНГ опухоли любой локализации онкологический поиск у этих больных должен быть нацелен не только на самые уязвимые "опухолевые мишени", но и на другие органы и ткани.

Основные трудности своевременного распознавания опухолевого процесса у больных ЛНГ обычно обусловлены минимальными местными проявлениями или их отсутствием.

Кроме того, онкологический поиск нередко запаздывает в силу сложившегося взгляда врачей на лихорадку как на проявление главным образом инфекционного процесса, в связи с чем последовательно назначаются антибактериальные препараты, не влияющие на температуру.

В ряде случаев на мысль об опухоли при ЛНГ могут наводить такие неспецифические синдромы, как узловатая эритема (особенно рецидивирующая), гипертрофическая остеоартропатия, мигрирующий тромбофлебит и некоторые другие. К сожалению, эти признаки не всегда правильно оцениваются и трактуются как паранеопластические лишь ретроспективно.

Механизм возникновения лихорадки при опухолевых процессах связан, вероятно, с продукцией опухолевой тканью различных пирогенных субстанций (интерлейкин-1 и др.), а не с распадом или перифокальным воспалением.

Одним из первых признаков эффективности лечения после начала терапии цитостатическими препаратами некоторых гемобластозов, например лимфогранулематоза, или хирургического удаления опухоли является нормализация температуры. Не исключена также продукция лимфокинов с пирогенными свойствами лимфоцитами, активирующимися в ответ на развитие опухолевого процесса. Лихорадка не зависит от размеров опухоли и может наблюдаться как при распространенном опухолевом процессе, так и у больных с наличием одного опухолевого узла небольшого размера.

Онкологический поиск у больных с ЛНГ должен включать неинвазивные методы обследования (ультразвуковые, компьютерную томографию, ядерно-магнитный резонанс), радиоизотопное сканирование лимфатических узлов, скелета, органов брюшной полости, пункционные биопсии, эндоскопические методы, в том числе лапароскопию, а при необходимости и диагностическую лапаротомию. Следует использовать иммунологические методы исследования для выявления некоторых специфических опухолевых маркеров, в частности, альфафетопротеина (первичный рак печени), СА 19–9 (рак поджелудочной железы), СЕА (рак толстой кишки), PSA (рак предстательной железы). Выявление вышеуказанных маркеров позволит проводить более целенаправленный диагностический поиск для исключения опухолевого заболевания.

Системные заболевания

Данная группа заболеваний занимает третье по частоте место среди причин ЛНГ и представлена главным образом такими заболеваниями, как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, болезнь Стилла у взрослых, различные формы системных васкулитов (узловый артериит, височный артериит и др.), так называемые перекрестные синдромы (Overlaps). Привычные диагностические признаки вышеуказанных заболеваний недостаточно выражены или отсутствуют при лихорадочных дебютах СКВ и других системных васкулитах, когда лихорадка опережает появление суставного синдрома или других системных нарушений. В подобных ситуациях подозрение на системную патологию, определяющее направление диагностического поиска, может возникать при динамическом наблюдении за больными после выявления других клинико-лабораторных признаков. В то же время важна правильная оценка всех симптомов, кажущихся неспецифическими или связывающихся обычно с самой лихорадкой (миалгии, мышечная слабость, головная боль и др.). Так, сочетание указанных признаков с лихорадкой, особенно при повышении СОЭ, дает основание заподозрить такие заболевания, как дерматомиозит (полимиозит), ревматическую полимиалгию, височный артериит. Ревматическая полимиалгия может на начальных этапах проявляться лихорадкой в

сочетании с болями в проксимальных отделах плечевого и тазового пояса. Следует обращать внимание на пожилой и старческий возраст больных, резкое увеличение СОЭ. Ревматическая полимиалгия нередко сочетается с височным артериитом, характеризующимся появлением локализованных головных болей, утолщением височных артерий с ослаблением или отсутствием их пульсации. Верификация диагноза возможна с помощью биопсии так называемого височного комплекса, при получении которого удастся исследовать кожу, мышечную ткань, височную артерию. При высокой вероятности заболевания возможно пробное лечение глюкокортикоидами в малых дозах (15–20 мг/сут).

Эффективность последних при данной патологии настолько специфична, что может иметь диагностическое значение. В то же время следует избегать назначения глюкокортикоидов в качестве пробного лечения без достаточно обоснованного подозрения на наличие системного заболевания.

В качестве причины длительной лихорадки чаще стали диагностировать болезнь Стилла у взрослых – заболевание с менее очерченными нозологическими рамками и не имеющее специфических лабораторных признаков.

Наряду с лихорадкой обязательными симптомами являются артриты (или артралгии в дебюте), макулопапулезная сыпь, нейтрофильный лейкоцитоз. Часто встречаются фарингиты, лимфаденопатии, увеличение селезенки, серозиты, миалгии. Ревматоидный и антинуклеарный факторы могут отсутствовать. Данный симптомокомплекс заставляет подозревать различные инфекции, сепсис и назначать массивную антимикробную терапию, оказывающуюся неэффективной. В таких случаях диагноз ставится скорее путем исключения инфекций и других системных заболеваний.

Среди причин ЛНГ остается актуальной ревматическая лихорадка с отсутствием микроорганизмов в крови (абактериальный эндокардит) и меняющейся аускультативной симптоматикой. Лихорадка устойчива к антибиотикам, но поддается лечению салицилатами и глюкокортикоидами.

Прочие заболевания

Эта гетерогенная группа включает самые разнообразные по этиологии, методам диагностики, лечения и прогнозу заболевания. По данным многих авторов, в основе ЛНГ у ряда больных могут лежать такие заболевания, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, дивертикулит, тиреодит, гранулематозные заболевания (саркоидоз, гранулематозный гепатит), тромбофлебит вен голени и таза, легочные эмболии, неспецифический перикардит, доброкачественный перитонит (периодическая болезнь) хронический алкогольный гепатит и ряд других заболеваний. Особенность этих разнообразных по своему происхождению заболеваний – атипичное течение, проявляющееся главным образом лихорадочным синдромом без четко выраженной органной симптоматики, что затрудняет расшифровку природы ЛНГ.

Сосудистые тромбозы

У некоторых больных лихорадка может быть единственным или одним из основных проявлений тромбофлебита глубоких вен конечностей, таза или рецидивирующих тромбозов легочной артерии. Такие ситуации возникают чаще после родов, костных переломов, оперативных вмешательств, при наличии внутривенных катетеров, у больных с мерцательной аритмией, сердечной недостаточностью. При тромбозах глубоких вен некоторое диагностическое значение может иметь квалифицированное доплеровское исследование соответствующих сосудов. Гепарин способен полностью купировать или

уменьшить лихорадку в течение 48–72 ч, в то время как антибиотики при этом не эффективны. С учетом этого, при подозрении на данную патологию возможно назначение пробного лечения гепарином, эффект от которого может иметь диагностическое значение и определять дальнейшее ведение больных.

Тиреоидит

Практически во всех публикациях среди заболеваний, выявляемых при ЛНГ, фигурируют единичные случаи тиреоидита, в частности его подострые формы. Обычные для подострого тиреоидита местная симптоматика и признаки нарушения функции щитовидной железы в этих ситуациях не являются ведущими. Отсутствие или слабая выраженность болевого синдрома поначалу не позволяет врачу включать в круг диагностического поиска данное заболевание. В связи с этим не всегда уделяется достаточное внимание обследованию щитовидной железы (осмотр, пальпация), которое могло бы определить направление диагностического поиска. Иногда удается получить информацию (чаще ретроспективно) о кратковременных болевых ощущениях или дискомфорте в области шеи. Для исключения тиреоидита в случаях ЛНГ могут быть полезны ультразвуковое исследование щитовидной железы, сканирование.

Лекарственные лихорадки

При лечении пациентов с длительной лихорадкой всегда необходимо иметь информацию о предшествующем приеме лекарственных средств. От 3 до 5% побочных реакций на медикаменты проявляется в виде лихорадки. Причем она является единственным или основным проявлением гиперчувствительности к медикаментам. Лекарственные лихорадки могут возникать через различные промежутки времени (как через дни, так и через недели) после приема препарата и не имеют никаких специфических признаков, позволяющих отличить их от лихорадок другого генеза. В случае подозрения на лекарственный генез лихорадки необходимо отменить препарат и наблюдать за больным. Нормализация температуры тела происходит не всегда в первые дни после отмены, а нередко и через несколько дней. В большинстве случаев при сохраняющейся лихорадке на протяжении недели после отмены препарата ее лекарственная природа становится маловероятной.

Выделяют несколько групп препаратов, способных вызвать лекарственную лихорадку:

антимикробные препараты (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, сульфаниламиды, нитрофураны, изониазид, пиразинамид, эритромицин, норфлоксацин);

сердечно-сосудистые препараты (альфа-метилдопа, хинидин, прокаинамид, гидралазин, каптоприл, гидрохлортиазид, гепарин);

желудочно-кишечные средства (метоклопрамид, циметидин, слабительные, содержащие фенолфталеин);

препараты, действующие на центральную нервную систему (фенобарбитал, дифенилгидантоин, карбамазепин, хлорпромазин, галоперидол, тиоридазин);

противовоспалительные препараты (аспирин, ибупрофен);

цитостатические препараты (блеомицин, аспарагиназа, прокарбазин);

другие препараты (йодистые, антигистаминные, клофибрат, аллопуринол, левамизол, амфотерицин В).

Искусственные лихорадки

Искусственные лихорадки вызываются путем манипуляций с термометром, а также при приеме внутрь или введении под кожу, в мочевые пути различных веществ, обладающих

пирогенными свойствами. В подобных ситуациях чаще всего речь идет об особом виде психических нарушений с ипохондрическими проявлениями, характеризующихся болезненным сосредоточением на состоянии собственного здоровья, тщательным скрупулезным наблюдением за малейшими изменениями самочувствия и состояния (температура тела, величина артериального давления, функция кишечника и др.). Таким больным свойствен определенный тип поведения, трудно объяснимый с общепринятой точки зрения, например стремление к многократным обследованиям, нередко инвазивным (некоторые пациенты настаивают на оперативных вмешательствах). Больные полагают, что их подозревают в симуляции, недооценивают тяжесть их состояния, серьезность и опасность заболевания. Возможно, в связи с этим они стремятся продемонстрировать более явные и объективные признаки заболевания, такие как повышение температуры, кровотечения, пытаясь тем самым привлечь внимание врачей. Описанное поведение не следует расценивать как симуляцию или агравацию, которые могут иметь место, как правило, среди определенной категории здоровых людей, пытающихся сознательно с определенной целью (освобождение от воинской обязанности, уголовной ответственности) добиться того, чтобы у врача сложилось впечатление о наличии какого-либо заболевания.

Во всех случаях при подозрении на искусственную лихорадку для ее объективизации следует измерять температуру в присутствии медицинского персонала, одновременно измерять оральную и ректальную температуру (которая обычно на 0,5°C выше оральной). Обращают на себя внимание несоответствие кривой температуры и частоты пульса (увеличение частоты сердечных сокращений на 10-12 ударов, при повышении температуры на 1 градус), а также относительно удовлетворительное состояние и малая эмоциональность таких больных, несмотря на кажущуюся серьезность заболевания. Следует производить внимательный осмотр кожных покровов с целью выявления возможных инфильтратов, следов от "тайных" инъекций, которые больные делают себе сами.

Большинство пациентов данной категории – женщины молодого или среднего возраста, нередко медицинские работники или "близкие к медицине" люди, часто находящиеся на стационарном обследовании, имеющие группу инвалидности. Помощь в расшифровке ЛНГ может оказать опрос окружающих, в частности, соседей по палате (известны случаи использования термометра от больных истинной лихорадкой). Необходимо помнить, что родственники часто могут быть индуцированы пациентами и включаться вместе с ними в активный поиск болезни. Поэтому следует критически относиться к любой полученной от родственников информации. Ведение данной категории пациентов следует обсуждать с психиатром (важна не только формальная плановая консультация), такие больные должны находиться под их наблюдением.

Периодические лихорадки

В некоторых случаях ЛНГ может носить периодический характер, т.е. периоды повышения температуры чередуются с безлихорадочными промежутками. Периодические лихорадки могут наблюдаться при многих заболеваниях различной природы (лимфогранулематоз, системные заболевания и др.), причем периодичность не является определяющим признаком, позволяющим расшифровать природу лихорадки. Однако в некоторых ситуациях периодичность лихорадки при отсутствии других специфических проявлений может быть ключевым признаком, определяющим направление диагностического поиска. При наличии периодических ЛНГ можно подозревать по меньшей мере три заболевания.

Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка, доброкачественный полисерозит, периодический перитонит) – генетическое заболевание, поражающее определенные национальноэтнические группы (армяне, евреи) и проявляющееся признаками инфекционно-воспалительного поражения серозных оболочек (брюшина, плевра, перикард). Болезнь может осложняться амилоидозом с развитием почечной недостаточности.

Периодическая лихорадка (болезнь Реймана) в отличие от периодической болезни не сопровождается полисерозитом и амилоидозом. Основными клиническими признаками являются периодические подъемы температуры в течение нескольких дней, сопровождающиеся ознобами, миалгиями, транзиторным увеличением СОЭ и повышением активности щелочной фосфатазы. Длительность безлихорадочного периода колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев, а общая продолжительность лихорадочных эпизодов достигает нескольких лет. У каждого больного повышение температуры имеет свою строгую периодичность. Болезнь, как правило, протекает стереотипно, не меняя своего характера. Осложнений и трансформации в злокачественные формы не наблюдается. Лихорадка может купироваться нестероидными противовоспалительными препаратами, назначения глюкокортикоидов не требуется.

Периодические (циклические) нейтропении характеризуются значительным снижением количества нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови, что клинически проявляется лихорадкой, а нередко и гнойничковыми поражениями кожи, стоматитом, пневмонией. Наряду с гранулоцитопенией увеличивается количество моноцитов и эозинофилов. В костном мозге в период нейтропении нарушается созревание нейтрофилов на стадии промиелоцита и увеличивается число моноцитов. У каждого больного отмечается собственный постоянный ритм цикличности нейтропении – от 2–3 нед до 2–3 мес, хотя встречаются и формы без строгой периодичности. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Нерасшифрованные лихорадки

Среди больных с ЛНГ встречаются пациенты, у которых, несмотря на тщательное обследование, верифицировать диагноз не удастся. Частота нерасшифрованных после обследования лихорадок колеблется, по разным данным, от 5 до 26% и определяется, повидимому, рядом факторов (особенности и характер заболевания, уровень обследования, адекватность и информативность используемых методов и т.д.). Считается, что расшифровке должно поддаваться около 90% всех случаев ЛНГ. По данным катамнеза, в ряде случаев лихорадка спонтанно исчезает и в дальнейшем не рецидивирует. Наиболее вероятно, что в подобных ситуациях речь идет о различных инфекционно-воспалительных заболеваниях, которые в силу многих причин не были верифицированы. Не исключено, что у некоторых больных имело место спонтанное выздоровление от tbc.

Менее вероятно такое излечение у больных с нераспознанными опухолями или системными васкулитами. Следует помнить о существовании так называемых периодических лихорадок с длительным безлихорадочным периодом. При этом рецидив лихорадки может возникать через длительный промежуток времени и расценивается врачом как новое заболевание.

В ряде случаев постановка диагноза при нерасшифрованных лихорадках становится возможной только при длительном наблюдении за больными, когда появляются какие-то дополнительные признаки. Поэтому больные с нерасшифрованной ЛНГ подлежат тщательному динамическому наблюдению. Если причина лихорадки осталась неясной, то

это обязательно должно быть отражено в медицинских документах. В подобных ситуациях диагноз ЛНГ, как это ни парадоксально, более оправдан, чем такие искусственно сфабрикованные диагнозы, как пневмония, хронический пиелонефрит и ряд других.

Дифференциальная диагностика

Проведение дифференциальной диагностики при ЛНГ представляет определенные трудности, так как очень часто единственным проявлением заболевания является повышение температуры. В этих условиях большое значение приобретает тщательный сбор анамнеза, иногда позволяющий верно определить причину лихорадки. Примером этого может служить следующая история болезни:

Мужчина 56 лет чувствовал себя совершенно здоровым. За 2 месяца до поступления в стационар он заметил у себя перемежающуюся лихорадку (часто выше 38,0 °C), утомляемость, снижение веса тела, боли в спине. При физикальном обследовании больной выглядел старше своего возраста. Со стороны органов дыхания, сердца, желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки патологии не выявлено. Отмечалась болезненность при пальпации яичка. Результаты первичного обследования (общие анализы крови и мочи, посев мочи, уровень креатинина и электролитов крови, печёночные пробы, общий белок, R-грамма органов грудной клетки, ЭКГ) оказались в норме. Поставить диагноз было затруднительно. Вероятность обнаружения трёх основных причин лихорадки (инфекции, новообразования, системного заболевания соединительной ткани) была одинакова. Поэтому обследование было продолжено. Поскольку среди инфекций важное значение придаётся туберкулёзу, больному были проведены туберкулиновые пробы, мазки смывов из бронхов и желудочнокишечного содержимого, посевы на микобактерии туберкулёза. Для выявления новообразования были обследованы многие органы на предмет наличия опухолей. Проведены скрининг-тесты на наличие коллагеновых болезней. При этом никаких изменений выявлено не было. При дополнительном расспросе больного оказалось, что анамнез был собран недостаточно тщательно и некоторые существенные аспекты заболевания были упущены. Больной работал фермером, разводил крупный рогатый скот. В его стаде отмечались случаи бруцеллёза. На основании этих данных был заподозрен бруцеллёз, диагноз подтвердился серологическим исследованием крови.

Этот клинический пример содержит ряд поучительных моментов. В этом случае диагноз заболевания мог быть поставлен значительно раньше на основании анамнеза и серологического исследования крови. Врач ориентировался на дополнительные методы обследования, которым больной был необоснованно подвергнут. Сочетание повышения температуры с каким-либо синдромом может облегчить постановку диагноза. Наиболее часто сочетающимся признаком повышения температуры является лимфаденопатия, часто позволяющая локализовать первоисточник ЛНГ. Системная лимфаденопатия также является важным дифференциально-диагностическим признаком.

Очень часто повышение температуры сопровождается появлением сыпи, имеющей важное диагностическое значение.

Желтуха не относится к часто встречаемым клиническим проявлениям ЛНГ, однако ее появление практически всегда позволяет определить причину ЛНГ.

Повышение температуры часто сопровождается суставным синдромом, что иногда облегчает постановку диагноза.

Повышение температуры при легочной патологии обычно не вызывает затруднений: яркие клинико-биохимические проявления, рентгенологическая диагностика, КТ, МРТ позволяют в короткие сроки определить причину появления температуры (пневмония, плевриты, абсцесс легкого, бронхогенный рак, саркоидоз, инфаркт легкого и пр.).

Большие трудности вызывает определение причин ЛНГ, если причина повышения температуры кроется в патологии средостения. Синдром расширения тени средостения при рентгенологическом исследовании подразумевает несколько десятков патологических процессов органов средостения. Помимо симптомов основного заболевания характерно появление компрессионного медиастинального синдрома, для которого характерно: болевой синдром (ощущения давления, тупые боли за грудиной, боли в межлопаточной области при опухолях заднего средостения); симптомы, обусловленные смещением и сдавлением органов средостения (одышка, цианоз, тахикардия, нарушения ритма, лающий кашель, стридорозное дыхание, сухой кашель, одышка, ателектазы, дисфагия); сосудистые симптомы при сдавлении крупных сосудов средостения (синдром верхней полой вены, проявляющийся отёчностью лица, шеи, верхней половины туловища и рук; цианозе кожи этих отделов, расширение поверхностных вен шеи, рук, туловища и пр.); синдром сдавления легочной артерии (систолический шум над проекцией, расширение правого желудочка, эпигастральная пульсация); неврогенные симптомы при сдавлении (приступы кашля и бронхоспазма, паралич диафрагмы, охриплость голоса, афония, потоотделения, синдром Горнера).

Поражения органов сердечно-сосудистой системы наблюдаются чаще при иммунокомплексных заболеваниях.

Гепатолиенальный синдром и степень его проявления имеют большое диагностическое значение при проведении дифференциальной диагностики ЛНГ. Этот синдром может наблюдаться при многих инфекционных и паразитарных заболеваниях, при системных заболеваниях крови, при новообразованиях печени и селезёнки, при острых и хронических диффузных поражениях печени, при врождённых и приобретённых дефектах портальной венозной системы, при некоторых нарушениях обмена.

Во время проведения дифференциальной диагностики необходимо учитывать следующие данные:

сроки появления увеличения печени и селезёнки и их продолжительность

соотношение между величиной печени и селезёнки

характеристика края, поверхности органа, наличие болезненности и подвижности

наличие других симптомов - желтухи, увеличение лимфоузлов и др.

При выявлении гепатолиенального синдрома врач обычно сталкивается либо с преобладанием селезёнки, иногда до гигантских размеров (спленомегалия), либо со значительным увеличением печени (в сравнении с увеличением селезёнки), в других случаях возможно только увеличение печени или селезёнки. Увеличение этих органов выявляется в первую очередь с помощью физикальных методов (пальпация, перкуссия).

Увеличение селезёнки – спленомегалия – может происходить преимущественно за счёт красной пульпы (гемолитические анемии, застойная селезёнка, полицитемия), белой пульпы (заболевания лимфатической системы), ретикулоэндотелия (инфекционные, аутоиммунные заболевания), фиброзной ткани (цирроз печени). Спленомегалия может сопровождаться тупыми болями в области селезёнки, чувством тяжести и распирания в животе. К резким болям приводят периспленит (боли усиливаются при дыхании и кашле, сопровождаются шумом трения селезёночной капсулы), инфаркт селезёнки, перекрут её

на ножке, травма органа. Спленомегалия часто сочетается с гематологическими изменениями (гиперспленизм).

Плотность селезёнки невелика при острых инфекционных процессах, особенно мягкая, тестоватой консистенции, селезёнка обнаруживается при сепсисе. При хронических инфекционных болезнях, при циррозах печени, лейкозах селезёнка становится плотной, выраженная плотность выявляется при амилоидозе.

При инфекционных процессах увеличение печени и селезёнки обнаруживается чаще не с первых дней, а только спустя 4-7 дней от начала болезни, хотя при некоторых заболеваниях (малярия, лептоспироз) увеличение их может выявляться и раньше.

Болезненность селезёнки при пальпации обнаруживается при её инфаркте, перисплените, а также при быстром увеличении из-за растяжения капсулы. Неровность края селезёнки и её поверхности определяются при перисплените и старых инфарктах (имеются втяжения), бугристость поверхности наблюдается при сифилитических гуммах, эхинококке, кистах и опухолях органа.

Диагностика

Диагностика ЛНГ основывается на повышении температуры, общих неспецифических симптомах (общее недомогание, потливость, познабливание, головная боль, тахикардия, артралгии, миалгии, снижение аппетита, похудение). При сборе анамнеза особое внимание уделяется: недавним далеким поездкам, контакту с домашними и другими животными, и недавнему контакту с людьми, имеющими подобные симптомы. Если пациент приехал из местности с высоким риском заражения малярией или туберкулезом — следует подозревать эти заболевания. У пациентов, которые имели контакт с животными — следует подумать о зоонозных болезнях.

Следует изучить семейный анамнез, с целью выявления наследственных причин лихорадки, таких как семейная средиземноморская лихорадка. Необходимо выяснить наличие среди ближайших родственников пациентов, страдающих лимфомой, ревматизмом и хроническими воспалительными заболеваниями толстого кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит). У пациентов, принимающих лекарства, следует исключать медикаментозную лихорадку, хотя она и является довольно редкой причиной гипертермии.

При физикальном обследовании необходимо обращать особое внимание на состояние кожи, слизистых оболочек и лимфатической системы, а также пальпации живота на предмет опухоли или увеличения органов. Необходимость применения визуализирующих методик (рентгенографии, УЗИ, МРТ и т.д.) следует обосновывать клиническим подозрением на конкретные заболевания, а не просто назначать пациенту исследования по какому-либо списку.

Стартовые методы дополнительного обследования дают основу для дальнейшей дифференциальной диагностики, и назначения методов углубленной диагностики, которые являются более инвазивными, травматичными, труднодоступными или дорогими. Таким образом диагностика проводится ступенчато, с постепенным возрастанием степени инвазивности исследований.

Алгоритм диагностического поиска при ЛНГ

Тактика врача при ЛНГ подчиняется определенному алгоритму. Вначале проводятся стартовые анализы.

К стартовым анализам относятся:

Развернутый клинический (общий) анализ крови.
 Общий анализ мочи.
 Биохимический анализ: билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, глюкоза, общий белок и белковые фракции, липиды, СРБ.
 Посев мочи и/или крови на стерильность.
 Бактериологический посев мокроты или кала.
 Проба Манту.
 Реакция Вассермана.
 Методы исследования ВИЧ
 ЭКГ
 Рентгенограмма легких или флюорография.
 УЗИ брюшной полости и органов малого таза — по показаниям.

Необходимо заморозить образцы сыворотки для дальнейших исследований. Необходима консультация инфекциониста, фтизиатра, при подозрении на хирургическое заболевание – хирурга, гинекологических заболеваний – гинеколога, при подозрении на патологию уха, горла и носа – консультация оториноларинголога и пр. При отсутствии диагноза, приступают к следующему этапу выявления причин ЛНГ:

Маркеры вируса гепатитов В, С
 Маркеры герпетической инфекции (вирус простого герпеса 1 и 2 типов, Эпштейн-Барра, цитомегаловируса, вируса 6 типа)
 Поиск инфекций, передающихся половым путем (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз)
 Антитела к *Toxoplasma gondii* (для исключения токсоплазмоза)
 Аутоантитела (антинуклеарные, антимитохондриальные, антитела к ДНК)
 Ревматоидный фактор
 Антистрептолизин-О
 Онкомаркеры (альфа-фетопротеин, простатоспецифический антиген, раковоэмбриональный антиген и пр.)

При наличии подозрения на определенные заболевания вышеуказанные методы исследования можно проводить параллельно со стартовыми. Третий этап выявления причин ЛНГ включает инструментальные методы исследования:

Эндоскопические методы исследования (ФГДС, ректороманоскопия, колоноскопия, бронхоскопия)
 Рентгенограмма пазух носа.
 КТ или МРТ головы, органов малого таза.
 Рентгенография органов ЖКТ.
 В/в урография.
 Обзорный снимок костей для исключения остеомиелита.
 Обзорный снимок плоских костей для исключения миеломной болезни.
 Допплерография вен нижних конечностей.
 УЗИ щитовидной железы.
 Радионуклидные методы исследования.

Если расширенный поиск причин ЛНГ не дал результатов, следует приступить к последнему, 4 этапу обследования с включением следующих методов исследования:

Биопсия костного мозга, кожи, печени, лимфатических узлов.
Люмбальная пункция.
Лапароскопия

Новейшим диагностическим методом в оценке пациента с ЛНГ – является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Этот метод имеют очень высокую ценность в выявлении воспалительных причин лихорадки, однако доступен далеко не везде.

Следует стремиться к тому, чтобы больной с ЛНГ подвергался не тотальному, а селективному обследованию в соответствии с клинической ситуацией. Последовательность выполнения различных исследований определяется характером выявленных дополнительных признаков, диагностической информативностью, доступностью, степенью инвазивности и экономичностью метода. Следует отметить, что последовательное использование методов с "нарастающей" сложностью, информативностью и инвазивностью оправдано не всегда.

В некоторых ситуациях уже на начальных этапах обследования наиболее информативными могут оказаться инвазивные методы, например, биопсия лимфатического узла при неясной лимфоаденопатии или лапароскопия при сочетании лихорадки с асцитом. Такой подход более оправдан, поскольку сокращает сроки обследования, позволяет избегать лишних исследований различных ятрогенных осложнений и в конечном итоге оказывается более экономичным. Основным критерием выбора того или иного метода обследования является возможность получения максимальной диагностической информации, даже если для этого требуется инвазивный и дорогостоящий метод.

Типичные ошибки при обследовании больных ЛНГ, усложняющих постановку диагноза:

Неадекватность методики бактериологического исследования (нарушение техники забора крови и биологических жидкостей, несвоевременный забор материала, забор материала на фоне приема антибиотиков).

Переоценка результатов бактериологического исследования (следует помнить в 10-20% случаев инфекционный агент может не обнаруживаться или высевается флора с кожи или воздуха при неправильном заборе крови).

Неадекватность методики и/или переоценка результатов исследования л/у (для биопсии необходимо исследовать самый плотный л/у, а не самый большой или легкодоступный. Оптимально – гистологическое исследование резецированного л/у.

Переоценка мнения консультантов (инфекционистов, фтизиатров).

Течение и прогноз

Течение и прогноз зависят от этиологии и возраста. Уровень одногодичной выживаемости составляет: 91 % для лиц младше 35 лет, 82% для лиц в возрасте 35—64 года и 67% для лиц старше 64 лет.

Особенности ЛНГ у детей

Наиболее частые причины ЛНГ — инфекционные процессы, системные заболевания соединительной ткани.

Особенности ЛНГ у лиц пожилого возраста

Наиболее вероятные причины — онкологические заболевания, инфекции (в т.ч. туберкулёз), системные заболевания соединительной ткани (особенно ревматическая полимиалгия и артериит височной артерии). Признаки и симптомы менее выраженные.

Сопутствующие заболевания и приём различных лекарственных средств могут маскировать лихорадку. Уровень смертности выше, чем в остальных возрастных группах. ЛНГ у пожилых имеет особенности с точки зрения возможных причин, определяющих ее развитие: так, в этой возрастной группе заметно чаще встречаются такие заболевания, как уже упоминавшиеся гигантоклеточный височный аортоартериит Такаясу и ревматическая полимиалгия. Упожилых причина ЛНГ остается неустановленной значительно реже. При обследовании пожилых больных следует учитывать то обстоятельство, что характерные признаки инфекции (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, сывороточного уровня С-реактивного белка и фибриногена, а также собственно подъем температуры тела) у этой категории пациентов могут быть выражены умеренно или отсутствуют вообще. На первый план в клинической картине могут выступать потеря массы тела (известна т. н. кахектическая маска гнойного пиелонефрита, свойственная пожилым), а также ухудшение функционального статуса – нарушения сознания, памяти, походки плюс утрата аппетита. Кроме того, необходимо иметь в виду, что длительно существующая лихорадка у пожилых может быть обусловлена злокачественными опухолями.

Особенности ЛНГ у беременных

Повышение температуры тела увеличивает риск развития дефектов развития нервной трубки плода, вызывает преждевременные роды.

Лечение

Общая тактика:

до установления причины — симптоматическое лечение. Следует предостеречь от «эмпирической терапии» глюкокортикостероидами, способной нанести вред при инфекционной природе лихорадки.

Режим

Госпитализация больного, ограничение контактов до исключения инфекционной патологии. Пациентов с нейтропенией помещают в боксы.

Диета

При повышении температуры тела увеличивают количество потребляемой жидкости. Больным с нейтропенией запрещают передачу в палату цветов (источник синегнойной палочки), бананов (источник фузарий), лимонов (источник кандид).

Вопрос о целесообразности и обоснованности назначения лечения больным с ЛНГ до ее расшифровки не может быть решен однозначно и должен рассматриваться индивидуально в зависимости от конкретной ситуации.

В большинстве случаев при стабильном состоянии от лечения следует воздерживаться. Наиболее велико искушение врача назначить антибактериальную терапию, а в случае отсутствия эффекта и при сохраняющейся неясности ситуации – глюкокортикоидные гормоны. Часто выбор той или иной группы препаратов не имеет строго клинического обоснования и осуществляется эмпирически. Такой эмпирический подход к лечению следует, вероятно, считать недопустимым. В то же время в некоторых ситуациях при невозможности подтверждения предварительной диагностической гипотезы может обсуждаться вопрос о назначении пробного лечения как одного из методов "diagnosis ex juvantibus"(перевод с лат. ex juvantibus – судя по помощи). Это относится в первую очередь к пробной терапии туберкулостатическими препаратами. В других случаях может быть оправдано назначение гепарина при подозрении на тромбофлебит глубоких вен или легочную эмболию, антибиотиков, накапливающихся в костной ткани (линокозоамины,

фторхинолоны) при подозрении на остеомиелит. Назначение в качестве пробной терапии глюкокортикоидов требует особой осторожности (туберкулез, нагноительные заболевания брюшной полости!) и должно иметь свою логику. Использование глюкокортикоидов может быть оправдано в тех случаях, когда их эффект может иметь диагностическое значение, например, при подозрении на ревматическую полимиалгию, болезнь Стилла, подострый тиреоидит. Следует, однако, помнить, что глюкокортикоиды способны снижать или устранять лихорадку при лимфопролиферативных опухолях.

Итак, если причина ЛНГ не установлена используют:

Нестероидные противовоспалительные средства (с учетом противопоказаний).

Антибиотики (короткий срок) или противовирусные препараты.

Глюкокортикостероидные гормоны (с учетом противопоказаний и возможностью диссеминации инфекции, например, при туберкулезе).

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Дифференциальная диагностика при легочном инфильтрате.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Приобретение знаний и навыков по теме необходимо для решения профессиональных задач по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, приводящих к формированию легочного инфильтрата.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Уметь на основании жалоб, анамнеза, клинической картины диагностировать заболевания, приводящие к развитию легочного инфильтрата. Использовать для подтверждения диагноза весь арсенал лабораторных и инструментальных исследований: общеклинический анализ крови и мочи, биохимические исследования, рентгенографию, компьютерную томографию, ЭКГ, ЭХО-КГ, сцинтиграфию легких и др. Проводить дифференциальную диагностику, лечение и профилактику заболевания.

ИСХОДНЫЕ ЗНАНИЯ

- 1.Анатомия и физиология системы органов дыхания.
- 2.Патофизиология воспаления.
- 3.Пропедевтика.
- 4.Лабораторная диагностика в клинической практике.
- 5.Методы исследования в пульмонологии (рентгенография, КТ, Эхо – КГ и др.)
- 6.Клиническая фармакология антибактериальных препаратов (в частности бета-лактамов, макролидов, линкозамидов), НПВП, ГКС, мукорегуляторов и др.

Блок информации

Легочный инфильтрат – это клинико-рентгенологический синдром, в основе которого лежит проникновение и накопление в ткани легкого клеточных элементов и биологических жидкостей, что ведет к увеличению объема и уплотнению легочной ткани. Накопление только биологических жидкостей (без клеточных элементов) характеризует отек легкого, а не инфильтрацию.

Основные группы инфильтратов

по морфологии:

- инфекционно-воспалительные (пневмония, туберкулез),
- аллергические,

- инфильтраты при опухолях (раковые, лейкозные и т.д.),
 - геморрагические (инфаркт легкого).
- по размеру и форме:
- лобиты, сегментиты, полисегментиты (затемнения легочной ткани соответствующей формы в пределах доли, одного или нескольких сегментов);
 - округлые инфильтраты (однородное затемнение с более или менее четкими контурами на фоне малоизмененной легочной ткани, диаметром от 1 до 5 см);
 - очаговые тени (инфильтрат диаметром до 1 см).

Перечень основных заболеваний, при которых возникает синдром легочной инфильтрации:

1. Пневмония
2. Туберкулез легких (инфильтративный, очаговый, туберкулема)
3. Рак легкого (центральный, периферический)
4. Внебронхиальные доброкачественные опухоли:
(аденома, гамартома, остеохондрома, лейомиома, ксантома, липома, гемангиома и др)
5. Инфаркт легкого
6. Эозинофильный инфильтрат
7. Паразитарные заболевания легких (аскаридоз, эхинококкоз)
8. Поражение легких от воздействия физических факторов (бензиновый пневмонит, синдром Мендельсона, радиационные поражения легких)
9. Ателектаз доли легкого, сегмента
10. Заполненные кисты бронхиальные (ретенционные)

Клинические проявления синдрома легочного инфильтрата.

Жалобы больных неспецифичны: это может быть одышка, кашель, отделение мокроты, боли в грудной клетке при кашле и глубоком дыхании (если инфильтрат расположен субплеврально).

Физикальные данные: отставание пораженной половины грудной клетки в акте дыхания, локальное усиление голосового дрожания, локальное укорочение, притупление перкуторного звука, участок бронхиального дыхания и/или влажных мелкопузырчатых хрипов и/или крепитации. Клинические проявления синдрома легочной инфильтрации зависят, прежде всего, от размера инфильтрата, а также от его характера и локализации. Типичные клинические проявления наблюдаются, в основном, при крупных экссудативных легочных инфильтратах, в противном случае может выслушиваться лишь ослабленное дыхание и тогда верификация синдрома осуществляется рентгенологически. Рентгенограмма органов грудной полости должна выполняться как минимум в двух проекциях. Верифицирующим симптомом является затемнение, которое описывается следующим критериям: указывается локализация, размер, форма, интенсивность, гомогенность, контур инфильтрата.

Пневмония.

Пневмония – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Классификация

По этиологии:

- бактериальные,
- вирусные,
- грибковые,
- паразитарные.

По степени тяжести:

- легкой степени тяжести
- средней степени тяжести,
- тяжелые.

По локализации:

- с указанием сегмента или нескольких сегментов.

По характеру течения:

- острое (длительность заболевания менее 1 месяца)
- затяжное (длительность заболевания более 1 месяца).

Осложнения:

- легочные (парапневмонический плеврит, эмпиема плевры, абсцесс и гангрена легких, деструкция легких, бронхиальная обструкция, острая дыхательная недостаточность (дистресс-синдром).
- внелегочные (инфекционно-токсический шок, острое легочное сердце, ДВС-синдром, сепсис, миокардит, эндокардит, перикардит, менингит, энцефалит, острый психоз.

Эпидемиологическая:

- внебольничная,
- госпитальная,
- аспирационная,
- на фоне иммунодефицита.

Внебольничная пневмония (ВП) – острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях (вне стационара), или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации.

Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Наиболее частые возбудители: *Streptococcus pneumoniae* (30-50% случаев заболевания), *Haemophilus influenzae* (до 10%).

Chlamydophila pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae* (суммарно до 25%), *Legionella pneumophila*. Крепким возбудителям (в 3-5% случаев ВП) относятся: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеробактерии. В очень редких случаях ВП может вызывать

Pseudomonas aeruginosa (например, у больных муковисцидозом, при наличии бронхоэктазов).

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония (НП) – заболевание, которое развивается спустя 48 ч и более после госпитализации, при исключении инфекций, которые имелись в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар. Факторы риска: длительность пребывания в стационаре, предшествующая антибактериальная терапия, наличие фоновых хронических заболеваний, специфика лечебного учреждения.

Выделяют также вентиляторассоциированные пневмонии (ВАП) – пневмонии у лиц, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Аспирационные пневмонии (АП) могут быть как вне- так и внутрибольничными. АП осложняют развившуюся у больного аспирацию пищи, рвотных масс, крови, токсических и других агентов в нижние дыхательные пути, сопровождающуюся проникновением вместе с аспиратом патогенной флоры.

Пневмонии у лиц с иммунодефицитом.

Наиболее вероятная этиология пневмонии у лиц с иммунодефицитами: *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. Influenza*, *E. coli*.

Специфическим возбудителем пневмоний на фоне иммунодефицита является *Pneumocystis carinii*.

Помимо бактериальных возбудителей пневмонии могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, риносинцитиальный вирус, метапневмовирус человека, бокавирус человека. Частота выявления респираторных вирусов у пациентов с пневмонией носит выраженный сезонный характер и возрастает в холодное время года. Различают первичную вирусную пневмонию (развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких) и вторичную бактериальную пневмонию, которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением респираторной вирусной инфекции (в первую очередь гриппа). В большинстве случаев пневмонии, вызываемые респираторными вирусами, характеризуются нетяжелым течением, однако у лиц пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующих бронхолегочных, сердечно-сосудистых заболеваний или иммунодефицита они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений. У 10-30% пациентов с пневмониями выявляется смешанная или ко-инфекция, которая может быть вызвана ассоциацией различных бактериальных возбудителей (например, *S. pneumoniae* с *H. influenzae* или *M. pneumoniae*), либо их сочетанием с респираторными вирусами. Внебольничная пневмония, вызванная ассоциацией возбудителей, имеет тенденцию к более тяжелому течению и худшему прогнозу.

Критерии тяжелого течения пневмонии (при наличии хотя бы одного критерия внебольничная пневмония расценивается как тяжелая)

- ЧД ≥ 30 / мин.
- Температура тела $< 35,0$ °C или $\geq 40,0$ °C.
- АД $< 90/60$ мм рт.ст.
- ЧСС > 125 / мин.
- Нарушения сознания.

- Лейкоцитоз > 20,0 Г/л или лейкопения < 4,0 Г/л
- Гемоглобин < 90 г/л
- Гематокрит < 30%
- Креатинин > 176,7 мкмоль/л
- SaO₂ < 90% (по данным пульсоксиметрии)
- РаО₂ < 60 мм рт.ст. и/или РаСО₂ > 50 -мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом
- Пневмоническая инфильтрация локализуется более чем в одной доле
- Наличие осложнений: полость (полости) распада, плевральный выпот, инфекционно-токсический шок и др.

Диагностический стандарт обследования больного пневмонией.

Клинические критерии: острая фебрильная лихорадка, интоксикация, Кашель сухой или с мокротой, Боль в грудной клетке, связанная с дыханием, Усиление голосового дрожания, притупление перкуторного звука, Локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, участок звучных мелкопузырчатых хрипов и/или крепитации, шум трения плевры. Объективные критерии: лейкоцитоз > 10 Г/л с палочкоядерным сдвигом > 10%, увеличение СОЭ; инфильтративное затемнение на обзорной рентгенограмме органов грудной полости; выявление микроорганизмов в мокроте при бактериоскопии с окраской мазка по Граму, а также верификация микроорганизма и определение его чувствительности к антибиотикам при бактериологическом исследовании; сатурация крови кислородом < 90% по данным пульсоксиметрии (является критерием тяжелой пневмонии и показанием для проведения кислородотерапии).

Дополнительные методы исследования: Компьютерная томография - при поражении верхних долей, лимфатических узлов средостения, уменьшении объема доли, подозрении на абсцедирование, при неэффективности антибактериальной терапии, при очевидной клинической картине пневмонии изменения на рентгенограмме отсутствуют или носят косвенный характер, рецидивирующая пневмония с одинаковой локализацией, затяжная пневмония. Серологическое исследование - при нетипичном течении пневмонии в группе риска у лиц, злоупотребляющих алкоголем, наркотиками, в пожилом и старческом возрасте, при иммунодефиците. Микробиологическое исследование плевральной жидкости – при гнойном плеврите. Цито- и гистологическое исследование - в группе риска по раку легких у курильщиков после 40 лет, с хроническим бронхитом и раковым семейным анамнезом. Бронхологическое исследование: диагностическая бронхоскопия - при отсутствии эффекта от адекватной терапии пневмонии, при подозрении на рак легких, инородное тело, проведение биопсии; лечебная бронхоскопия - при абсцедировании для обеспечения дренажа. Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости - при подозрении на сепсис, инфекционный эндокардит. Ангиопульмонография, сцинтиграфия- при подозрении на ТЭЛА.

Особенности течения пневмоний в зависимости от этиологии, варианта.

Для пневмококковой ВП характерны острое начало, высокая лихорадка (39-40°C), боли в грудной клетке, тяжелое течение, артериальная гипотензия, большие размеры инфильтрата, хорошая реакция на пенициллины.

Стафилококковая пневмония чаще возникает после перенесенной вирусной инфекции, характеризуется острым началом, тяжелым течением, небольшими размерами

инфильтрата (очаг, фокус), склонностью к абсцедированию, буллезным изменениям в легких, устойчивостью к пенициллинам.

Гемофильная палочка вызывает пневмонию у лиц, страдающих хроническим бронхитом, алкоголизмом и др. хроническими заболеваниями, мокрота тягучая, вязкая, нередко с прожилками крови, характерны тяжелое клиническое течение, крупные (полисегментарные, долевые) инфильтраты, склонность к абсцедированию. Микоплазменные пневмонии обычно возникают у лиц моложе 35 лет, могут протекать в виде эпидемических вспышек в коллективах. Характерны острое начало, высокая лихорадка с ознобами, симптомы инфекции верхних дыхательных путей (фарингит, ларинготрахеит) мышечные и головные боли, нарастающий кашель с небольшим количеством мокроты, течение, как правило, нетяжелое.

Для легионеллезной пневмонии также характерны эпидемические вспышки среди лиц, работающих или посещавших кондиционируемые помещения, помещения с повышенной влажностью, тяжелое клиническое течение, диарея, неврологическая симптоматика, нарушение функции печени.

Возникновению аспирационной пневмонии обычно предшествует картина мучительного рефлекторного кашля, нередко сопровождается обильным слюнотечением. Воспалительные очаги чаще бывают множественными, различной величины, нередко склонные к слиянию. Инфильтрация, как правило, локализуется в правой нижней доле, что обусловлено характером ветвления главных бронхов, но бывает и двусторонней. Пневмонии у пациентов с иммунодефицитом характеризуются острым началом, тяжелым течением, ознобами с высокой интоксикацией, склонностью к септическому состоянию, абсцедированию легких и других внутренних органов. Рентгенологически типичны лобарные и сегментарные инфильтраты с плевральным выпотом. Для пневмоцистной пневмонии характерна клиника интерстициального воспаления легочной ткани: непродуктивный кашель в течение нескольких недель, выраженная одышка (у 100% больных) и симптомы нарастающей дыхательной недостаточности, а также скудность физикальных проявлений и особенности рентгенологических изменений: более чем в половине случаев выявляются билатеральные облаковидные инфильтраты (симптом "бабочки"), а в разгаре заболевания – обильные очаговые тени ("ватное" легкое), требующие дифференциальной диагностики с диссеминированным туберкулезом

Грибковые пневмонии – возбудители грибы (микромикеты), чаще оппортунистические: *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp. и пр. Клинические проявления грибковых пневмоний неспецифичны, поставить диагноз только на основании клинических признаков невозможно. Грибковые пневмонии развиваются очень быстро и сопровождаются высокой летальностью. Обязательными диагностическими методами наряду с рентгенограммой, являются: КТ в режиме высокого разрешения, микроскопическое исследование респираторных субстратов (мокрота, жидкость БАЛ и пр.) с обязательным посевом на питательные среды.

Показания для госпитализации:

1. Тяжелая пневмония.
2. Неэффективность стартовой антибактериальной терапии в амбулаторных условиях в течение 48-72 часов.
3. Социальные показания (невозможность организовать адекватное лечение пневмонии на дому).

Относительные показания для госпитализации:

возраст старше 60 лет,
тяжелые сопутствующие заболевания (ХОБЛ, злокачественные новообразования, сахарный диабет, ХПН, ХСН, алкоголизм, наркомания, истощение),
предпочтения пациента и/или членов его семьи

Лечение пневмонии в амбулаторных условиях.

Антибактериальная терапия.

Всем пациентам с определенным диагнозом ВП рекомендуется назначение системных АБП в как можно более короткие сроки (не позднее 8 ч с момента верификации диагноза).

Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес АБП ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска-Амоксициллин внутрь (альтернатива – макролид внутрь).

Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес АБП ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска-Амоксициллин/клавулановая кислота или др. ингибиторозащищенные аминопенициллины внутрь (альтернатива – респираторные фторхинолоны внутрь ИЛИ цефалоспорины III поколения внутрь).

Не являются показанием для продолжения антибактериальной терапии:

- стойкий субфебрилитет в пределах 37,0-37,5°C (при отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении, а также лекарственной лихорадки)
- кашель (может наблюдаться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП, особенно у курящих и пациентов с ХОБЛ)
- хрипы при аускультации (могут наблюдаться в течение 3-4 недель и более после перенесенной ВП и отражают естественное течение заболевания)
- сохраняющаяся слабость, потливость (проявления постинфекционной астении)
- сохранение остаточных изменений на рентгенограмме: инфильтрация, усиление легочного рисунка (могут наблюдаться еще в течение 1-2 месяцев).

Лечение госпитализированных пациентов.

При госпитализации пациента с ВП необходимо решить вопрос о месте лечения - отделение общего профиля или ОРИТ. Крайне важным является быстрое выявление больных, которые требуют неотложной помощи в условиях ОРИТ.

Антибактериальная терапия.

Всем пациентам с определенным диагнозом ВП рекомендуется назначение системных АБП в как можно более короткие сроки (не позднее 4 ч с момента установления диагноза).

Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес АБП ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска - Амоксициллин/клавулановая кислота или др.ингибиторозащищенный аминопенициллин

в/в, в/м ИЛИ Ампициллин в/в, в/м респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в

Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес АБП ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы - Амоксициллин/клавулановая кислота и др. ингибиторозащищенный аминопенициллин в/в, в/м ИЛИ цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в/в, в/м ИЛИ респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в ИЛИ Цефтаролин в/в ИЛИ Эртапенем в/в.

Пациентам с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* рекомендуется в качестве антибактериального препарата выбора комбинация β -лактамного препарата антисинегнойной активностью с ципрофлоксацином или левофлоксацином, альтернативы - комбинация β -лактамного препарата с антисинегнойной активностью с аминогликозидами II-III поколения и макролидом, либо респираторных фторхинолоном.

Дезинтоксикационная терапия: солевые растворы (физиологический, Рингера и т.д.) 1000-3000 мл, гемодез 400 мл/сут. Растворы вводятся под контролем ЦВД и диуреза. Кислородотерапия - через маску, катетеры, ИВЛ в зависимости от степени дыхательной недостаточности.

Противовоспалительная терапия НПВС (аспирин, ибупрофен, диклофенак и др.) внутрь или парентерально.

Улучшение бронхиального дренажа (по показаниям): атровент, беродуал через небулайзер 4 раза в сутки, мукорегуляторы (амброксол, ацетилцистеин внутрь или ингаляционно)

Коррекция микроциркуляторных нарушений: гепарин 15000 ед/сут, реополиглюкин 400 мл/сут.

В общий комплекс лечебных мероприятий обязательно включают лечебную гимнастику. Дыхательные упражнения не только улучшают вентиляцию легких и кровообращение, но и являются средством профилактики осложнений (гипостаз, ателектаз, плевральные спайки и др.).

Физиотерапия при пневмонии направлена на устранение воспаления, достижение более быстрого рассасывания воспалительного очага, улучшение функции внешнего дыхания, лимфо- и кровообращения бронхолегочной системы, восстановление нарушенного иммунного статуса, оказание гипосенсибилизирующего действия.

Рекомендуются также ингаляции фитонцидов, бронхолитиков, щелочных растворов, отваров трав с отхаркивающим действием, эритемное ультрафиолетовое облучение грудной клетки (обычно отдельными полями) соответственно пораженной доле легкого, по одному полю ежедневно.

Лечебная физкультура показана на 2-3-й день с момента нормализации температуры тела. Используют упражнения, способствующие увеличению дыхательной подвижности грудной стенки, растяжению плевральных спаек, укрепляющие дыхательные мышцы и мускулатуру брюшного пресса.

Диспансеризация:

Диспансерное наблюдение осуществляется в течение 6 месяцев с визитами к участковому терапевту через 1, 3 и 6 месяцев после выписки. Общий анализ крови, мокроты,

флюорограмма, спирограмма выполняются дважды, через 1 и 6 месяцев, биохимический анализ крови – 1 раз через 6 месяцев. При необходимости проводятся консультации ЛОР-врача, стоматолога и пульмонолога.

Инфильтрат туберкулезный

1. Инфильтративный туберкулез

Экссудативный тип воспаления при туберкулезе с склонностью к распаду и картиной пневмонии, из старых тубочагов, или при прогрессировании свежего очагового процесса.

Бессимптомно или малосимптомно течет и проявляется при рентгеновском исследовании, симптомы интоксикации, кашель с мокротой, кровохарканье, влажные мелкопузырчатые хрипы, иногда притупление и жесткость дыхания, но менее выраженные чем при пневмониях, субфебрилитет.

4 основных варианта: инфильтрат Ассмана – облаковидный, круглый, 3–5 см, в нем затем деструкция, каверны; сегментарное или долевое поражение (лобит), в верхней доле, слева и справа, в средней доле, с затенением доли, подчеркнутой междолевой щелью, на этом фоне – более интенсивные участки, похожие на очаги, просветы долевого и сегментарного бронхов; перичессурит – обширная инфильтративная тень с четким краем с одной и нечетким с другой стороны, из-за поражения 1–2 сегментов вдоль междолевой щели; лобулярный инфильтрат – фокус казеозного некроза доли легкого, слившиеся в один или несколько инфильтратов крупные и мелкие очаги, распад, бронхогенное обсеменение, эндобронхит. Томография, бронхоскопия, выявление микобактерий.инфильтрат.

2. Первичный туберкулезный комплекс

Воспаление в легких, реакция регионарных лимфоузлов, лимфангоит, по хобу бронхосудистого пучка, чаще у детей и подростков, но может и в пожилом возрасте.

У 2/3 – без клинических проявлений. Острое начало с высокой температурой, интоксикацией, бледностью кожи, снижением массы тела, тахикардия, увеличение и болезненность печени, притупление над инфильтратом, после покашливания единичные влажные хрипы, ослабление дыхания. Деструкция с образованием каверн, диссеминация, экссудативные и фибринозные плевриты.

В крови повышение СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, альфа-2 и гамма-глобулинемия. Вираз туберкулиновых кожных проб, в верхних долях легких при рентгенографии – затенения, связанные с расширенным корнем легкого, иногда неотделимое от него. При бронхоскопии туберкулезное поражение бронха.

3. Туберкулома

Инфильтративно-пневмоническая (инфильтрат в стадии неполного ограничения и формирования капсулы), рентгенологически округлый или овальный фокус, однородной структуры с нечеткими контурами, постепенно уменьшающийся, принимающий четкие контуры за 1–2 мес. Казеомы солитарные (казеоз однородный), конгломератные (отдельные слившиеся и заключенные в одну капсулу очаги) и слоистые (концентрически расположенные слои казеоза). Заполненные, блокированные каверны – не истинно туберкуломы, заполнены лимфой, грануляциями и неорганизованным казеозом. Одиночны в 80-85%, остальные – множественные.

Рентгенологически округлые тени с отсевами в прилежащей легочной ткани или без них, с обызвествлениями или без них, не достигают значительной величины как при раке (более 3–5 см), локализация в задних сегментах, парная полоска дренирующего бронха на томограмме – признак туберкуломы. Уменьшение размеров в динамике, отсутствие бугристости, «разлохмаченности» наружных контуров, лучистости и вырезки Риглера («пупочного» втяжения), гиповентиляции вокруг образования – отличает туберкулому от периферического рака легких. Распад небольшого (до 3 см) шаровидного образования, щелевидная, округлая или овальная полость с гладкими, четко очерченными стенками, выявление бронха, сформированный секвестр или глыбка извести в полости распада – более характерны для туберкуломы.

Инfiltrат аллергический

Легочные эозинофилии, или эозинофильные болезни легких, включают в себя разнообразные состояния, связанными с эозинофилией ткани легкого и / или периферической крови. Диагноз ставится при наличии одного из следующих критериев: 1) инфильтраты в легких и эозинофилия периферической крови; 2) эозинофилия ткани легкого, подтвержденная при открытой биопсии или бронхобиопсии; 3) повышение числа эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Воспалительный инфильтрат в легких содержит макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы, однако важным маркером для диагностики и лечения является эозинофилия.

Простая легочная эозинофилия ПЛЭ (синдром Леффлера, простая легочная пневмония) Характерны летучие легочные инфильтраты, сопровождаемые небольшой лихорадкой, минимальными респираторными нарушениями, умеренной эозинофилией периферической крови и быстрое спонтанное разрешение. Основная причина ПЛЭ – лекарственные препараты и аскаридоз. В 1 /3 случаев выявить причину не удастся.

Эозинофилию способна вызвать почти любая паразитарная инвазия тканей, исключение составляют протозойные и неинвазивные метазойные возбудители. Наиболее частая причина гиперэозинофилии – токсокароз, вызываемый инвазией личинок нематод *Toxosaga canis* и *Toxosaga cati*, являющихся обычными кишечными паразитами собак и кошек, во внутренние органы человека с последующей длительной их миграцией по организму . Типичными клиническими признаками являются лихорадка, кашель, хрипы в легких (пневмонит), гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, кожная сыпь и (редко) псевдоопухоль глаза.

Прием большого количества препаратов может привести к развитию умеренной эозинофилии. Наиболее часто эозинофилию вызывают антибиотики, противомикробные и противоопухолевые средства, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и психотропные средства. Эозинофильная лекарственная реакция может протекать бессимптомно и быть единственным проявлением гиперчувствительности к препарату или сочетаться с разнообразными синдромами: пневмонитом, обструктивным бронхолитом, легочным фиброзом, интерстициальным нефритом, артритом, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кожной сыпью, синдромом Стивенса–Джонсона.

Затенения в легких опухолевого злокачественного генеза

1. Центральный рак

Чаще мужчины 40–50 лет, курильщики.

Приступообразный кашель, одышка, цианоз, боли в грудной клетке, кровохарканье при распаде, одышка, обтурационные пневмониты, эффект от антибактериальной терапии кратковременный, рецидивы, ателектаз при обтурации бронха. Отеки, мышечная слабость, пигментация кожи, признаки синдрома Иценко-Кушинга, гипонатриемия (рвота, анорексия), гиперкальциемия (вялость, мышечная слабость, рвота, нарушение зрения, речи) – выделение клетками рака АКТГ-подобных, похожих на паратгормон, АДГ веществ. Ранний признак – синдром Пьера-Мари-Бамбергера – гипертрофическая остеоартропатия (боли в конечностях, остеопороз, периостальные костеобразования в диафизах трубчатых костей, деформация пальцев по типу барабанных палочек, ногтей по типу часовых стекол, поражение суставов кистей и стоп, гипертермия, гипергидроз, гиперпигментация, гипертрихоз).

Бронхоскопия, рентгенография, томография, – рак бронха с гиповентиляцией, затем ателектазом, обтурационным пневмонитом, параканкротной пневмонией, гистоисследование, цитология.

2. Периферический рак

Периферический рак легкого представляет из себя опухоль, развивающуюся из дистального участка сегментарного или более мелкого бронха. Выделяют следующие клинично-анатомические формы: 1. Шаровидная – наиболее частая разновидность периферического рака. Опухоль имеет вид узла, овальной или округлой формы без капсулы. Структура новообразования бывает однородной, но нередко в толще узла определяются участки распада и кровоизлияний. 2. Пневмониеподобная (или диффузная) форма характерна для бронхиолоальвеолярной аденокарциномы. Опухоль развивается из пневмоцитов и макроскопически выглядит как участок инфильтрации легочной паренхимы, часто с очагами распада. Опухолевый процесс распространяется по доле легкого из одного или нескольких первичных опухолевых очагов в легочной паренхиме, затем происходит слияние их в единый опухолевый конгломерат - инфильтрат

3. Солитарный метастаз в легкое

Чаще из матки (хорионэпителиома) – в 55,5%, почки – 34,7%, скелета – 32,3%, яичка – 21,5%, кожи (меланома) – 20,5%, щитовидной железы – 19,4%, молочной железы – 10,5%, яичников, легких.

4. Лимфомы.

Лимфосаркома, лимфогранулематоз, ретикулосаркома – нелейкемические опухоли.

Чаще у мужчин, бессимптомно; затем одышка, кашель, похудание, слабость, ознобы.

Лимфоцитоз, ускорение СОЭ, увеличение ЦИК, на рентгенограммах крупноочаговая инфильтрация или мелкоочаговая, гистоисследование биоптата – верифицирует диагноз. Жидкость в плевральной полости при лимфогранулеме, тогда же – распады в зоне инфильтрации, в мокроте клетки Березовского-Штернберга, в плевральной жидкости то же и лимфоидные, ретикулярные клетки.

5. Саркома.

Редко, при значительных размерах прорастает грудную клетку и крупные бронхи.

Боли, повышение температуры, симптомы схожи с картиной периферического рака.

Рентгенологически однородное шаровидное образование с четкими контурами, волнистыми, полициклическими, «дорожка» к корню иногда.

Бронхоскопия – полиповидные разрастания.

6. Карцино-саркома

У мужчин старше 40 лет.

Боли в грудной клетке, сухой кашель, лихорадка, кровохаркание, метастазы в плевру и ребра.

Узел с распадом 8–15 см в диаметре при рентгенографии.

Затенения в легких доброкачественного генеза

Аденомы, миксомы, липомы, фибромы, плазмоцитомы. Показатели доброкачественности – наличие кальцинатов диффузно, или слоями расположенными в образовании, отсутствие роста на протяжении 2 лет, удвоение размеров при росте более 450 дней.

Незначительность клинических проявлений.

Гомогенная структура, четкость контуров, дугообразная форма образования при рентгенографии, при аденомах – обызвествление и окостенение в центре опухоли, бронхографически симптом раздвигания бронхов, бронхоскопически сдавление и обтурация бронхов, операция для биопсии и гистоисследования.

Аномалии развития

1. Секвестрация легкого

Часть легочной ткани (киста, группа кист) отделена от нормальных бронхов и снабжается кровью артериями большого круга от аорты, часто – случайная находка.

При нагноении – повышение температуры тела и прорыв гноя в бронх с гнойной мокротой, кровохарканье, профузное кровотечение.

В базальном отделе группа кист с перифокальной инфильтрацией, томографически – полость, бронхография – деформация и расширение бронхов, селективная аортография – аномальная артерия, питающая секвестрацию.

2. Гамартома

Дизэмбриональное образование из элементов бронхиальной стенки и легочной паренхимы, расположены в легочной ткани, ближе к висцеральной плевре, редко в бронхах с ателектазами их

Затенение с четкими контурами на рентгенограмме, очаговые обызвествления на ее фоне, одиночные, реже множественные, плотные округлые образования от 0,5 до 5 см, бугристая поверхность, помощь – трансторакальная биопсия.

3. Артерио-венозные аневризмы легкого

Одиночные свищи между артериями и венами, если кровоток более 1/3 общего объема – гипоксемия.

Одышка, слабость, снижение трудоспособности, цианоз кожи и слизистых, пальцы в виде «барабанных палочек», систолодиастолический шум на месте аневризмы.

Круглые или четко контурированные неопределенной формы затемнения, к которым подходят расширенные сосуды от корня легкого.

Состояния с нарушением кровообращения в легких

Инфаркт легкого

Инфаркт легкого является следствием тромбоэмболии легочной артерии и возникает в 10-30% случаев ТЭЛА. Предрасполагающими факторами венозного тромбоза и ТЭЛА являются вынужденная гиподинамия больных, сердечная недостаточность, перенесенный или имеющийся тромбофлебит нижних конечностей, хирургические вмешательства, переломы и травмы нижних конечностей с длительной иммобилизацией, злокачественные новообразования, пожилой возраст, беременность, ожирение, прием эстрогенов. Клиника: одышка, боли в грудной клетке, повышение температуры тела, кашель, кровохарканье (наблюдается у 30% больных), бледность кожных покровов с пепельным оттенком (выраженный цианоз имеет место при массивной ТЭЛА), набухание шейных вен, патологическая пульсация в эпигастральной области, тахикардия, артериальная гипотензия, над зоной инфаркта могут выслушиваться сухие и мелкопузырчатые хрипы. Во втором межреберье слева от грудины выслушивается акцент II тона и систолический шум. Над мечевидным отростком или в четвертом межреберье у левого края грудины отмечается ритм галопа. На ЭКГ отклонение ЭОС вправо, SI-QIII, подъем ST, уплощение или инверсия зубца Т в отведениях III, aVF, V1-V2. ЭхоКГ: повышение давления в легочной артерии, дилатация правого желудочка. Скрининг – определение Д-димера. При рентгенологическом обследовании определяется затемнение чаще субплеврально, клиновидной формы, верхушкой обращенное к корню легкого с нечеткими контурами, однородной структуры, умеренной интенсивности, высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения. Выбухание конуса легочной артерии, расширение тени сердца вправо, корень легкого расширен, деформирован. Верифицирует диагноз пульмосцинтиграфия: дефекты наполнения изотопа («холодные зоны») и ангиопульмонография: расширение легочной артерии, культя сосуда, отсутствие контрастирования сосудов дистальнее места обтурации.

Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома..

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Приобретение знаний и навыков по теме необходимо для решения профессиональных задач по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Уметь на основании жалоб, анамнеза, клинической картины диагностировать заболевания, протекающие с бронхообструктивным синдромом.

Использовать для подтверждения диагноза весь арсенал лабораторных и инструментальных исследований: общеклинический анализ крови и мочи, биохимические исследования, рентгенографию, спирометрию, ЭХО-КГ, сцинтиграфию легких и др. Проводить дифференциальную диагностику, лечение и профилактику .

ИСХОДНЫЕ ЗНАНИЯ

- 1.Анатомия и физиология системы органов дыхания.
- 2.Патофизиология воспаления.
- 3.Пропедевтика.
- 4.Лабораторная диагностика в клинической практике.
- 5.Методы исследования в пульмонологии (ФВД, рентгенография, КТ, Эхо – КГ и др.)
- 6.Клиническая фармакология бронхолитиков, мукорегуляторов, ГКС.

Блок информации

Синдром бронхиальной обструкции – это клинико-функциональный синдром, ведущим признаком которого является одышка экспираторного или смешанного характера, возникающая вследствие ограничения воздушного потока в бронхиальном дереве, обусловленного сужением просвета бронхов.

Механизмы развития синдрома бронхиальной обструкции: бронхоспазм; отек, инфильтрация слизистой оболочки бронхов; гиперплазия слизистой бронхов; гиперпродукция слизи и дискриния; склероз стенки бронхов; экспираторный коллапс бронхов; механические факторы (сдавление бронха извне, обтурация инородным телом и др.). Клинические симптомы, составляющие синдром бронхиальной обструкции: одышка экспираторного или смешанного характера; приступы удушья; кашель, сухой или с отделением мокроты, характер которой зависит от основного патологического процесса; жесткое дыхание; сухие хрипы.

Все заболевания, протекающие с синдромом бронхиальной обструкцией можно разделить на 3 группы:

1. Хронические заболевания с постоянным характером диспноэ

- ХОБЛ,

- туберкулез бронхов,

- муковисцидоз.

2. Хронические заболевания с пароксизмальным характером диспноэ

- бронхиальная астма,

- биссиноз,

- трахеобронхиальная дискинезия,

- загрудинный зоб,

- синдром Чарджа-Стросса,

- бронхолегочный аспергиллез,

- гельминтозы,

- опухоли бронхов и средостения.

3. Остропротекающая патология

- анафилактический шок,

- отек Квинке,

- синдром Мендельсона,

- бронхиолит,

- ТЭЛА,

- инородные тела трахеи и бронхов,

- отравление фосфорорганическими соединениями,

- передозировка β -блокаторов,

- острая левожелудочковая недостаточность.

Патогенез бронхиальной обструкции

1. Функциональные (обратимые) механизмы

- бронхоспазм

- нарушение секреторной функции слизистой

- нарушение мукоцилиарного транспорта

- воспалительный и др. отек слизистой бронхов

2. Морфологические (необратимые) механизмы

- структурные изменения (стенозы бронхов врожденные и поствоспалительные, облитерация бронхов, их экспираторный пролапс)

По этиологии выделяют бронхообструктивный синдром:

1. Аллергический бронхообструктивный синдром

- сыворотка

- пыль
- пыльца растений
- лекарства
- 2. Иммунный бронхообструктивный синдром
- 2.1. Аутоиммунные, системные заболевания
 - узелковый артериит (синдром Чарджа-Стросса)
 - системная красная волчанка
 - системная склеродермия
 - дерматомиозит, ревматоидный артрит, ревматизм – реже
 - IgE – иммуноглобулины синдром, Джоб-синдром
 - системный мастоцитоз
- 2.2. Профессиональные болезни
 - силикоз
 - биссиноз
 - бериллиоз
- 2.3. Постинфарктный синдром
- 2.4. Периодическая болезнь
- 2.5. *Паразитарные болезни* (аскаридоз, описторхоз, лямблиоз, стронгилоидоз, токсокароз и др.)
- 2.6. *Грибковые поражения (микозы)* – чаще аспергиллез
- 3. Инфекционно-воспалительный бронхообструктивный синдром
 - острые и хронические заболевания бронхов и легких
 - туберкулез
 - сифилис
- 4. Обтурационный бронхообструктивный синдром
- 4.1. При механической закупорке дыхательных путей
 - злокачественные и доброкачественные опухоли трахеи и бронхов
 - инородные тела трахеи и бронхов
 - бронхолиты
 - поствоспалительные стенозы
 - аномалии бронхов
 - аспирация (синдром Мендельсона)
- 4.2. При сдавлении трахеи и бронхов извне
 - опухоли средостения
 - загрудинный зоб
 - увеличенные бронхопульмональные лимфоузлы
 - экспираторный стеноз трахеи и бронхов
 - атеросклеротическая аневризма аорты, или праворасположенная аорта с дополнительным стволом

– синдром Босвьяля

5. Ирритативный бронхообструктивный синдром

- раздражающее действие пыли (производственной, смога городов)
- термическое воздействие
 - химическое воздействие (кислоты, щелочи), удушающие газы (фосген, окислы азота), раздражающие (аммиак, хлор, сероводород)
- ятрогенные (интал)

6. Гемодинамический бронхообструктивный синдром

- первичная легочная гипертензия
- тромбозы и эмболии легочной артерии
- застойная левожелудочковая недостаточность
- венозный застой в легких (митральный стеноз)
- респираторный дистресс-синдром (нарушение микроциркуляции)

7. Эндокринно-гуморальный бронхообструктивный синдром

- карциноид
- гипопаратиреоз
- гипофизарные поражения (опухоли гипофиза или метастазы в него)
- диэнцефальный синдром
- болезнь Аддисона

8. Неврогенный бронхообструктивный синдром

- органическая и функциональная патология (энцефалит, постконтузионный синдром, истерия, вегетососудистая дистония, механическое и рефлекторное раздражение блуждающего нерва)
- наследственный ангионевротический отек гортани

9. Токсико-химический бронхообструктивный синдром

- фосфорорганические соединения
- инсектициды, фунгициды, искусственные удобрения
- поливинилхлорид (пленка для упаковки)
- бета-блокаторы (пропранолол, обзидан)
- ингибиторы МАО (ниаламид или нуредаль)
- резерпин
- циклопропан, тиопентал натрия, листенол
- гистамин
- при идиосинкразии (йод, бром, аспирин, антигистаминные и др.)

Дифференциальный диагноз отдельных нозологий при БОС

1. Аллергический БОС часто надо дифференцировать с нарушением проходимости верхних дыхательных путей.

Общая симптоматика: стридорозное дыхание, затруднен вдох.

На уровне гортани – стридор сочетается с афонией, голова на вдохе откидывается назад, "скрипучий" звук на вдохе.

На уровне трахеи – афонии нет, плечи подняты, подбородок опущен на вдохе.

1.1. Аллергический отек гортани (частный случай отека Квинке)

Аллергическая реакция и заболевания.

Быстрое начало, длительность – 1 час – 1 сутки, удушье, стридор, охриплость голоса, «лающий» кашель, цианоз лица, отек Квинке (губ, щек), крапивница. При бронхоспастическом синдроме – сухие свистящие хрипы, смешанная одышка.

Эозинофилия крови, консультация аллерголога.

1.2. Бронхиальная астма (см. тема 3)

2. Иммунный БОС

Синдром Чарджа-Стросса (вариант узелкового периартериита, эозинофильная бронхиальная астма, эозинофильный гранулематозный васкулит).

Чаще – женщины 20–40 лет.

Приступы удушья, высокая эозинофилия, астматические статусы, легочные эозинофильные инфильтраты, лихорадка, миалгии, артралгии, геморрагическая пурпура, эритема, поражение почек, гипертензия, абдоминальный болевой синдром, полиневрит, коронарит.

Биопсия кожи – васкулит.

Описторхоз

Лихорадка, бронхит, удушье приступами, в легких – сухие хрипы, боли в правом подреберье, диспепсия, увеличение и болезненность печени, уртикарные высыпания на коже.

Эозинофилия крови выраженная, в кале – яйца описторхиса, они же в дуоденальном соке, важна холецистография.

Бронхо-легочный аспергиллез

Aspergillus fumigatus активизируется длительной терапией цитостатиками и ГКС, ИВЛ, сопутствующими заболеваниями, сахарным диабетом, иммунодефицитом, при работе на мукомольных производствах, зерноскладах, птицефермах, теплицах.

Приступы бронхиальной астмы резистентны к стандартной терапии, сочетаются с аллергическим экзогенным альвеолитом, с лихорадкой и инфильтратами в легких. Позже – гормональная зависимость, фиброз, бронхоэктазы, легочное сердце. В мокроте – серовато-зеленые хлопья.

В периферической крови эозинофилия, высокий уровень IgE. Серологически – РСК, РНГА – антитела к аспергиллам. Внутрикожная проба.

3. Инфекционно-воспалительный БОС

Заглоточный абсцесс

При ангинах, паратонзиллитах.

Высокая температура, боль в горле, иррадиирующая в уши, глухой голос с носовым оттенком, стридор, удушье, припухлость парафарингеального пространства области шеи, увеличение и болезненность региональных лимфоузлов.

Ларингоскопия – срочно!

Крупозный стенотический ларингит при вирусных заболеваниях, гриппе.

Чаще – у детей и подростков.

На фоне симптомов ОРЗ – боли в верхней части грудины, осиплость голоса, стенотическое дыхание, удушье с диффузным цианозом, психомоторное возбуждение.

Экспресс-диагностика флюоресцирующими антителами, риноцитоскопия, серологически – рост титра антител.

Коклюш

У детей и взрослых – приступы конвульсивного, удушливого кашля, прерываемого "репризами" – судорожными вдохами через суженную голосовую щель, свистом, скрипением. В конце пароксизма кашля – отхождение вязкой мокроты, рвота. Цианоз, одутловатость лица, кровоизлияния на конъюнктивах, гиперемия склер, язвочки на уздечке языка. Острое вздутие легких.

В крови – лейкоцитоз, лимфоцитоз, замедленная или нормальная СОЭ. Посевы мазка из зева, метод "кашлевых пластинок". Серологически – РПГА, РСК – в динамике с коклюшным антигеном.

Пневмония

При выключении большого объема легочной ткани, при несоответствии вентиляции и перфузии из-за гиперсекреции и бронхоспазма, при шунтировании крови, при нарушении диафрагмального дыхания из-за поражения плевры, при элементах токсического отека легких.

Клиника острой пневмонии.

Обследование рентгенологическое, микробиологическое.

4. Обтурационный БОС

Опухоли трахеи

Доброкачественные – папиллома, фиброма, аденома, невринома.

Злокачественные – аденоидноклеточный рак, эпидермоидный рак.

Период до появления симптомов: при доброкачественных опухолях – 2 года, при злокачественных опухолях – 8 месяцев. Клинические симптомы – при перекрытии просвета на 50% и более. Инспираторная одышка, удушье, усиливающиеся при физической нагрузке, прекращающиеся при отхождении мокроты. Сухой кашель, усиливающийся при пальпации трахеи, перемещении тела. Мокрота с прожилками крови – до кровохарканья при гемангиомах. Изменение тембра голоса.

Прицельная рентгенограмма и томограмма трахеи. Фибротреахеоскопия с биопсией. Компьютерная томография.

Рубцовый стеноз трахеи

После трахеостомии, интубации и ИВЛ; химических ожогов, воспалительных заболеваний.

Инспираторная одышка, стридорозное удушье приступами, кашель, цианоз.

Рентгенограммы и томограммы трахеи, трахеобронхоскопия.

Экспираторный стеноз трахеи (трахеобронхиальная дискинезия)

Первичное нарушение эластичности мембранозной части трахеи с выпячиванием ее в просвет.

В любом возрасте, чаще от 30-40 лет, удушье до кашлевообморочного синдрома. Пароксизмы надсадного сухого кашля, плохо купирующиеся бронхолитиками, лающего характера, с дребезжанием, трубным оттенком, недержанием мочи на высоте кашля (чаще у женщин), иногда рвота, дисфагия.

Рентгеноскопия трахеи с контрастированием пищевода на выдохе и кашлевой пробой, рентгенография трахеи в правом косом положении, трахеобронхоскопия.

Инородное тело трахеи

Кусочки пищи, зубных протезов, семечки, бронхолиты при туберкулезе лимфоузла с прорывом в бронх, части миндалина при тонзиллэктомии.

Быстрая еда, смех, разговор во время еды, алкогольное опьянение – провоцируют внезапное развитие судорожного кашля, цианоз лица, слюно и слезотечение, инспираторную одышку. Удушье, асфиксия.

Срочно – ларингоскопия!

Доброкачественная аденома бронха

Возраст молодой и средний.

У 1/3 приступы удушья, кровохарканье алой кровью, предваряющееся болями в груди, повышением температуры. При аускультации зоны гиповентиляции с ослаблением дыхания.

Бронхоскопия, томография – опухоль главного бронха.

Рак бронха

Приступы удушья не купирующиеся бронхолитиками, с предшествующим мучительным кашлем, усиливающимся при изменении положения тела, кровохарканье, боли в грудной клетке.

Фибробронхоскопия, биопсия, цитология, томография средостения, цитология мокроты.

Наследственный ангионевротический отек гортани

Врожденный (по аутосомно-доминантному типу) дефект белка – ингибитора C1-эстеразы системы комплемента. Отек гортани, асфиксия у родственников. Не связан с аллергенами. Возникает после психо-эмоциональной или физической нагрузки, или спонтанно.

Возникает с раннего детства. Отек гортани сочетается с неаллергическим отеком губ, лица, слизистой оболочки желудка, но не сопровождается крапивницей.

Снижение уровня ингибитора C1-эстеразы при радиоиммунном исследовании.

Ларингоспазм

Следствие ларингита, вдыхание газов-ирритантов, раздражение возвратного нерва (опухолью, аневризмой, зубом). Истерия – после психотравмы.

Начало острое. При истерии – после поперхивания комочком пищи, психотравмы – ограничение в еде, ритуализация. Инспираторное удушье, бледность и цианоз кожи, всхлипывания, судорожное сведение конечностей – «рука акушера», частое подергивание век при так называемой «потере сознания».

Консультация психоневролога. Ларингоскопия.

5. Ирритативный БОС

Токсический отек легких

При отравлениях фосгеном, CO₂, окислами азота, при интоксикациях (печеночная недостаточность), у тяжелых инфекционных больных (токсины микробные), повышение проницаемости сосудистой и альвеолярной стенки. При пневмониях (стафилококковых, клебсиеллезных).

Интерстициальная и альвеолярная фазы, маскируются дыхательной недостаточностью и интоксикацией.

6. Гемодинамический БОС

Кардиогенный отек легких

Артериальная гипертензия, аортальные пороки, митральный стеноз, кардиосклероз, миокардиты, инфаркт миокарда, дилатационная кардиомиопатия.

а) Интерстициальный отек легких (клинически – сердечная астма), левожелудочковая недостаточность, увеличение диастолического давления, провоцируется физическими нагрузками, эмоциональным напряжением, сопутствующими заболеваниями (грипп), лекарствами с отрицательным инотропным действием (бетаблокаторы), вазотоническими средствами, избытком плазмозамещающих растворов, нарушением питьевого и солевого режима. Приступ развивается ночью чаще всего, пациент просыпается от резкой нехватки воздуха, вынужденное сидячее положение с упором руками, открывает окно в поисках свежего воздуха, страх смерти, испуг и напряжение на лице, говорит с трудом, кашель из-за застойного бронхита. Лицо бледное, синюшное, акроцианоз, инспираторная или смешанная одышка, тахипноэ – 30 и более в 1 мин., ритм галопа, альтернация пульса, аритмии, АД повышается, застойные влажные хрипы в нижних отделах. На рентгенограммах усиление легочного рисунка, перегородочные линии Керли типа А и Б, субплевральный отек по междолевым щелям. В мокроте эритроциты, сидерофаги («клетки сердечных пороков»), нет эозинофилов.

б) Альвеолярный кардиогенный отек – при транссудации плазмы крови в альвеолы, при смешивании с воздухом – стойкая белковая пена (из 200 мл трансудата – 2–3 л пены). Удушье, клопочущее дыхание («звук кипящего самовара»), в легких разнокалиберные влажные хрипы, распространяющиеся с верхних отделов вниз, изо рта пенистая розовая мокрота, до 3–5 л и более, смерть от асфиксии.

Субтотальное затенение легочных полей на рентгенограммах.

Нефрогенный отек легких

При заболеваниях почек, острой почечной недостаточности, терминальной стадии ХПН, при подостром гломерулонефрите, нефропатии беременных.

Гипергидратация, артериальная гипертензия, повышение капиллярной проницаемости в альвеолах, симптоматика менее яркая чем при кардиогенном отеке.

Анамнез, физикальные и лабораторные данные, подтверждающие заболевание почек.

Тромбоэмболия легочной артерии

Внезапная одышка, 40–50 дыханий в 1 мин., чувство страха, сохраняют горизонтальное положение, хрипов нет, если нет рефлекторного бронхоспазма, пепельный оттенок кожи, мерцательная аритмия, тахикардия, кашель с мокротой, примесь крови, болевой синдром – ангинозный, легочно-плевральный, абдоминальный. Острое легочное сердце – увеличение границ сердца вправо, набухание шейных вен, печени, болезненность, акцент на легочной артерии, систолический шум на трикуспидальном клапане. У 25% – инфаркт легкого.

Сцинтиграфия, ангиопульмонография, Д-димер.

7. Эндокринно-гуморальный БОС

Карциноид

Опухоль бронха, провоцирует выброс серотонина, брадикинина, гистамина.

Приступы удушья, гиперемия кожи лица и верхней половины туловища («приливы»), снижение АД, водянистый стул. При длительном течении – эндомиокардиальный фиброз и пороки сердца (недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз легочной артерии).

Бронхоскопия, бронхография, томография. В моче – 5-гидроксииндо-лукусная кислота (метаболит серотонина) повышается после криза.

8. Неврогенный БОС

Удушье при фибрилляции диафрагмы

Нарушение мезентериального кровотока, при врожденной патологии сосудистой стенки, у молодых лиц.

Сосудистый шум над местом отхождения мезентериальной артерии от аорты, резкое ослабление дыхания на пораженной стороне.

Рентгеноскопически – неподвижность одного из куполов диафрагмы. Аортография для уточнения места сужения.

Нарушение координации автоматизма дыхательного центра и собственного ритма дыхательной мускулатуры

Нарушения мозгового кровообращения, поражения периферической нервной системы, при управляемом дыхании

Ощущение нехватки дыхания при отсутствии цианоза, иногда дыхание Чейн-Стокса.

Электроэнцефалография, электромиография.

9. Токсикохимический БОС

Отравление фосфорорганическими соединениями

Тиофос, карбофос, хлорофос, дихлофос – профессиональное или бытовое отравление.

Психомоторное возбуждение, одышка, потливость, стеснение в груди, повышение АД, стойкий миоз, удушье с бронхоспазмом и бронхореей, мышечные фибрилляции, клонико-тонические судороги, хореические гиперкинезы, тенезмы, жидкий стул, поллакиурия, брадикардия, коллапс, кома, угнетение дыхательного центра.

Снижение активности холинэстеразы крови на 50% и более.

Передозировка бета-адреноблокаторов

Кардионеселективные бета-блокаторы у пациентов с БА и в некоторых случаях с ХОБЛ. Приступы удушья – тяжелые, свистящие сухие хрипы в легких.

Бронхиальная астма.

Бронхиальная астма - гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и диагностируется по респираторным симптомам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди или кашля, переменных по длительности и интенсивности, в сочетании с лабильной экспираторной обструкцией дыхательных путей (GINA).

Триггеры астмы.

- Домашние аллергены: клещи, тараканы, животные, грибы.
- Срезовые аллергены: пыльца растения.
- Профессиональные сенсибилизаторы: пищевая промышленность, медицина ...
- Курение табака.
- Воздушные загрязнители: озон, нитрата оксид.
- Физическая нагрузка, смех, холодный воздух.
- Желудочно-пищеводный рефлюкс.
- Лекарства: бета-блокаторы, ингибиторы циклооксигеназы-1 (аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты).

Патогенез.

Концепция патогенеза бронхиальной астмы описывает его как характерный воспалительный процесс в бронхиальной стенке, который вызывает развитие бронхиальной обструкции и повышенной гиперреактивности, предрасполагая, таким образом, бронхиальное дерево к сужению в ответ на различные стимулы. Характерными чертами этого воспаления являются повышенное количество активированных эозинофилов, тучных клеток и Т-лимфоцитов в слизистой бронхиального дерева и его просвете, а также увеличение толщины ретикулярного слоя базальной мембраны (субэпителиальный фиброз). Связывание антигенов с IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток, вызывает выброс медиаторов гранул и стимуляцию метаболизма фосфолипидов мембраны. К медиаторам гранул относятся гистамин, анафилактический фактор хемотаксиса эозинофилов и анафилактический фактор хемотаксиса нейтрофилов. Из фосфолипидов мембраны образуются арахидоновая кислота и фактор активации тромбоцитов. Метаболизм арахидоновой кислоты приводит к накоплению лейкотриенов и простагландинов. Гистамин вызывает мгновенный и кратковременный бронхоспазм, тогда как лейкотриены - отсроченный и более длительный. Гистамин и лейкотриены относятся к медиаторам ранней фазы, а факторы хемотаксиса и фактор активации тромбоцитов - к медиаторам поздней фазы аллергической реакции немедленного типа. Медиаторы поздней фазы вызывают хемотаксис, активацию клеток воспаления в слизистой бронхов и стимулируют синтез лейкотриенов в этих клетках. Бронхоспазм, вызываемый факторами хемотаксиса и фактором активации тромбоцитов, возникает через 2-8 ч после начала аллергической реакции и может длиться несколько суток. Среди других медиаторов, которые участвуют в патогенезе экзогенной бронхиальной астмы, можно отметить гепарин, тромбоксаны, серотонин, свободные радикалы кислорода, кинины, нейропептиды, протеазы и цитокины. В настоящее время известно, что развитие неконтролируемых персистирующих симптомов обусловлено особым типом воспаления, которое называют воспалением 2-го типа или T2-воспалением (от англ. Type 2). В 50-70% случаев астма вызвана воспалением 2 типа, в остальных случаях проявления обусловлены другими патогенетическими механизмами. Воспаление 2-го типа – это чрезмерный ответ иммунной системы на действие сигнальных белков: интерлейкина-4 (ИЛ-4) и ИЛ-13, – которые могут усиливать и вызывать как клинические проявления астмы, так и непредсказуемые и иногда угрожающие жизни обострения. Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 синтезируются и выделяются различными клетками иммунной системы, и играют ключевую роль в воспалении 2-го типа, они влияют на переключение В-лимфоцитов на синтез

иммуноглобулина Е и привлечение эозинофилов в ткани легких и бронхов. Кроме того, ИЛ-13, стимулирует избыточное образование слизи в бронхах, сокращение гладких мышц и увеличение их толщины. Указанные эффекты лежат в основе таких клинических проявлений бронхиальной астмы, как приступы удушья, чувство заложенности в грудной клетке, свистящее дыхание и кашель с вязкой мокротой.

Воспаление 2 типа.

- ~50% тяжелой астмы.
- Аллергическая астма.
- Аспирин-индуцированная респираторная болезнь.
- Интерлейкины IL-4, IL-5, IL-13.
- Эозинофилия крови $\geq 0.15 \cdot 10^9/\text{л}$.
- Эозинофилия мокроты $\geq 2\%$.
- Лечение: анти-IgE (омализумаб), анти-IL5 (бенрализумаб, меполизумаб, реслизумаб), анти-IL4 (дупилумаб).

Клиника.

- Эпизоды одышки, свистящего дыхания, стеснения в груди, кашля.
- Обычно более одного вида симптомов.
- Варьируют по времени и интенсивности.
- Ухудшение ночью, при пробуждении.
- Провокация физической нагрузкой, смехом, аллергенами, холодным воздухом, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).
- Появление или ухудшение симптомов при вирусной инфекции.

Классификация бронхиальной астмы.

Этиология

- Аллергическая.
- Неаллергическая.
- Аспирин-индуцированная респираторная болезнь.
- Профессиональная.
- Астма-ХОБЛ синдром.

Уровень

- Критерии контроля: дневные симптомы $>2/\text{нед}$, сальбутамол $>2/\text{нед}$, ночные симптомы, ограничение активности.
- Контролируемая: нет критериев.
- Частично контролируемая: 1–2 критерия.
- Неконтролируемая: 3–4 критерия.

Обострение

- Легкое.
- Средней тяжести.
- Тяжелое.

Классификация астмы по степени тяжести.

Легкая интермиттирующая (эпизодическое течение): симптомы болезни реже 1 раза в неделю, ПСВ или ОФВ₁ ≥ 80 % от должных величин, вариабельность показателей ОФВ₁ или ПСВ в течение суток < 20 %.

Лёгкая персистирующая БА: симптомы болезни возникают реже 1 раза в день, обострения могут влиять на физическую активность и сон, ПСВ или ОФВ₁ ≥ 80 % от должных величин, вариабельность показателей ОФВ₁ или ПСВ в течение суток не более 30 %.

БА средней степени тяжести: характерны ежедневные симптомы, ночные приступы чаще 1 раза в неделю; обострения могут влиять на физическую активность и сон, имеется потребность в ежедневном применении агонистов β_2 -адренорецепторов короткого действия, физическая активность и другие неспецифические факторы могут провоцировать приступы БА. ПСВ или ОФВ₁ 60-80 % от должных величин, вариабельность показателей ОФВ₁ или ПСВ в течение суток более 30 %.

Тяжёлая БА: беспокоят ежедневные симптомы, частые обострения, частые ночные приступы. Физическая активность ограничена, ПСВ или ОФВ₁ ≤ 60 % от должных величин, суточная вариабельность показателей ОФВ₁ или ПСВ > 30 %

Диагностика.

- Спирометрия.
- Рентгенография грудной клетки.
- Кожные аллергологические тесты (prick-test), IgE специфический.
- Эозинофилы мокроты (при тяжелой астме, ERS/ATS).

Подтверждение вариабельности бронхиальной обструкции.

- ОФВ₁ (FEV₁) $< 80\%$ хотя бы однажды, подтвержденное снижением ОФВ₁/ФЖЕЛ $< 75\%$.
- Прирост ОФВ₁ $> 12\%$ (+200 мл) через 10–15 мин после ингаляции 200–400 мкг салбутамола (если прирост меньше рассмотреть альтернативный диагноз или тяжелая астма).
- Снижение ОФВ₁ $> 20\%$ на дозу метахолина < 4 мг/мл (если ≥ 4 мг/мл рассмотреть альтернативный диагноз).
- Суточная вариативность ПСВ (PEF) $> 10\%$ 2 раза в день в течение 2 нед. Расчет: среднее за неделю $(\text{ПСВ}_{\text{max}} - \text{ПСВ}_{\text{min}}) / ((\text{ПСВ}_{\text{max}} - \text{ПСВ}_{\text{min}}) / 2)$.
- Вариации ОФВ₁ $> 12\%$ (+200 мл) между визитами вне респираторной инфекции (менее надежно).
- Прирост ОФВ₁ $> 12\%$ (+200 мл) или ПСВ $> 20\%$ после 4 нед противовоспалительного лечения.

Обратимые факторы риска обострения БА.

- Неконтролируемые симптомы астмы.
- Высокие дозы салбутамола (смертность повышена если > 200 доз в мес).
- Неадекватная доза кортикостероидов: плохая приверженность, неадекватная техника ингаляции.
- Низкий ОФВ₁: $< 60\%$.

- Выраженные психические расстройства или социоэкономические проблемы.
- Экспозиция курения, аллергенов.
- Коморбидность: ожирение, риносинусит, пищевая аллергия.
- Эозинофилия в мокроте или крови.
- Беременность.

Лечение БА.

- Устранение аллергенов, триггеров.
- Отказ от курения.
- Снижение массы тела.
- Дыхательные упражнения.
- Регулярные физические нагрузки.
- Контроль депрессии, тревоги, стресса.
- Сублингвальная иммунотерапия при аллергическом рините и сенсibilизации к клещам домашней пыли с персистирующей астмой, несмотря на ИКС.
- Десенсибилизация аспирином.
- Вакцинация против гриппа (тяжелая астма, пожилые).
- Противовоспалительные препараты: кортикостероиды, модификаторы лейкотриенов (зафирлукаст, монтелукаст), анти-IgE, анти-IL5, анти-IL4.
- Бронходилататоры пролонгированные: бета2-агонисты (салметерол, формотерол), холинолитики.
- Бронхиальная термoplastика.

Фиксированные комбинированные комбинации: ИГКС + бета2-агонист

- Будесонид-формотерол [симбикорт турбохалер, порошок]: 80–160/4.5, 320/9 мкг 2 раза.
- Будесонид-формотерол [симбикорт рапихалер, аэрозоль]: 80–160/4.5 мкг 2 раза.
- Будесонид-формотерол [форадил комби, порошок]: 200–400/12 мкг 2 раза.
- Беклометазон-формотерол [фостер, аэрозоль]: 100/6 мкг 2 раза.
- Флутиказона фураат-вилантерол [релвар, порошок]: 100–200/25 мкг однократно.
- Флутиказона пропионат-салметерол [серетид, аэрозоль]: 50–125–250/25 2 раза.
- Флутиказона пропионат-салметерол [серетид мультидиск, порошок]: 100–250–500/50 мкг 2 раза.

Ступенчатая поддерживающая терапия БА.

Приоритетный вариант для предупреждения обострений и контроля симптомов:

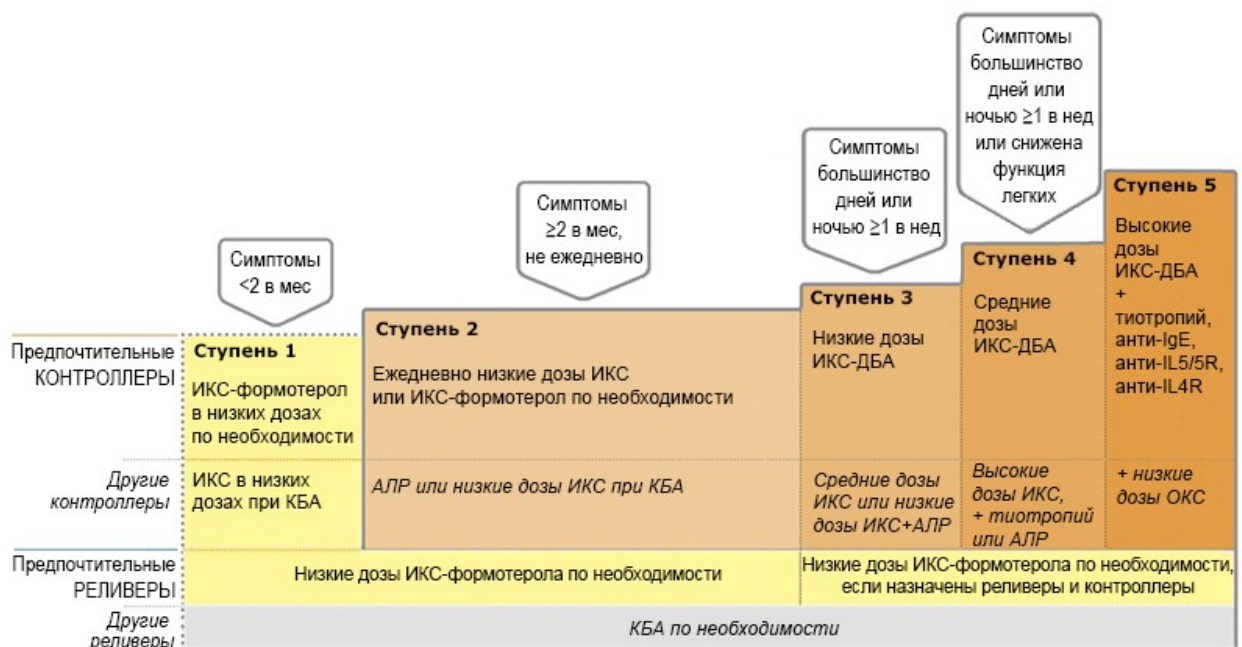
- 1 степень
 - ИКС-формотерол в низких дозах по необходимости (будесонид-формотерол 80/4.5 мкг).
- 2 степень
 - ИКС-формотерол в низких дозах по необходимости (будесонид-формотерол 80/4.5 мкг) или ежедневно.
- 3 степень
 - ИКС- Длительно действующие b2-агонисты (ДДБА) в низких дозах постоянно (будесонид-формотерол 80–160/4.5 мкг 2 раза).

4 ступень

- ИКС- Длительно действующие b2-агонисты (ДДБА) в средних дозах (будесонид-формотерол 320/9 или 480/13.5 мкг 2 раза).
- ± Тиотропиум (18 мкг порошка [спирива] или 5 мкг аэрозоля [спирива респимат] однократно).

5 ступень

- ИКС- Длительно действующие b2-агонисты (ДДБА) в высоких дозах (будесонид-формотерол 640/18 мкг 2 раза).
- + Тиотропиум, анти-IgE, анти-IL5, анти-IL4.
- + Преднизолон ≤7.5 мг/сут.



Критерии тяжести обострения БА.

Легкое обострение

- Одышка при ходьбе, разговор предложениями, свистящее дыхание умеренное на выдохе, могут лежать.
- Пульс <100/мин, >20 дыханий в мин, PEF >80%, SpO2 >95%.

Умеренное обострение

- Одышка при разговоре, разговор фразами, свистящее дыхание громкое, предпочитают сидеть.
- Пульс 100–120/мин, >20 дыханий в мин, PEF 50–80%, SpO2 90–95%.

Тяжелое обострение

- Одышка в покое, разговор словами, свистящее дыхание громкое, ортопноэ, используют вспомогательные мышцы, возбуждение.
- Пульс >120/мин, >30 дыханий в мин, PEF <50% (<100 мл/мин), SpO₂ <90%.

Угроза остановки дыхания

- Отсутствие свистов, слабые дыхательные усилия, цианоз, оглушенность, брадикардия, аритмии.
- PEF <33%, SpO₂ <90%.

Лечение обострений БА. (GINA)

Амбулаторное лечение

- Увеличить ингаляции реливера с низкодозовым ИКС/формотеролом: общая доза формотерола до 72 мкг (+будесонид) и до 48 мкг (+беклометазон).
- Короткодействующий бета₂-агонист: сальбутамол через ингалятор 4–10 вдохов каждые 20 мин первый час, далее от 4–10 вдохов каждые 1–4 ч (через спейсер экономнее небулайзера). Через небулайзер: 2.5–5 мг каждые 20 мин первый час, затем 2.5–10 мг через 1–4 ч по необходимости или 10–15 мг/ч постоянно.
- Увеличение в 4 раза дозы контроллера (кортикостероид или кортикостероид/формотерол).
- Преднизолон 40–50 мг/сут однократно 5–7 дней: нет эффекта 48 ч, ОФВ₁/ПСВ <60%, внезапные тяжелые обострения в анамнезе.
- Кислород, поддерживая SpO₂ >94%.

Стационарное лечение

- Сальбутамбол + ипратропиум: через небулайзер 0.5 мг каждые 20 мин до 3 доз, далее по необходимости или через дозированный ингалятор 8 вдохов каждые 20 мин до 3 ч.
- Кортикостероид перорально или внутривенно.
- Магния внутривенно: 2 г за 20 мин.
- Искусственная вентиляция легких.

Хроническая обструктивная болезнь легких.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз.

Этиология и патогенез

Факторы риска

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и воздействие факторов внешней среды. Курение остается основной причиной ХОБЛ. В развивающихся странах существенное повреждающее действие на органы дыхания оказывает сжигание биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений.

Этиологическую роль также могут играть профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений.

Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и бронхиальная астма (БА) в анамнезе, а также перенесенные тяжелые респираторные инфекции в детском возрасте. При этом бронхиальная гиперреактивность является фактором риска развития ХОБЛ даже в отсутствии БА

Врожденный дефицит альфа- 1 антитрипсина аутосомно -рецессивное наследственное заболевание, предрасполагающее к развитию ХОБЛ, выявляется менее чем в 1% случаев. Другие генетические факторы предрасположенности к ХОБЛ сложны, и вклад их в развитие заболевания в настоящее время недостаточно ясен.

Патогенез .

Воспаление дыхательных путей

ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Тлимфоцитов (особенно CD8+) в различных частях дыхательных путей и легких. Повышенное число воспалительных клеток у пациентов с ХОБЛ обнаруживают как в проксимальных, так и в дистальных дыхательных путях. При обострении у некоторых пациентов может наблюдаться увеличение числа эозинофилов.

Оксидативный стресс, т.е. выделение в воздухоносных путях повышенного количества свободных радикалов, обладает мощным повреждающим действием на все структурные компоненты легких и приводит к необратимым изменениям легочной паренхимы, дыхательных путей, сосудов легких.

Важное место в патогенезе ХОБЛ занимает *дисбаланс системы «протезы/антипротеазы»*, который возникает в результате как увеличенной продукции или повышения активности протеаз, так и снижения активности или уменьшения продукции антипротеиназ. Данный дисбаланс часто является следствием воспаления, индуцированного ингаляционным воздействием повреждающих веществ.

Ограничение воздушного потока и легочная гиперинфляция:

экспираторное ограничение воздушного потока является основным патофизиологическим нарушением при ХОБЛ. В его основе лежат как обратимые, так и необратимые компоненты.

К необратимым относятся: фиброз и сужение просвета дыхательных путей, потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции, потеря альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей.

К обратимым причинам относятся:

Накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, динамическая гиперинфляция (т.е. повышенная воздушность легких) при физической нагрузке.

Существенное значение в патогенезе ХОБЛ имеет и другое патофизиологическое нарушение – легочная гиперинфляция (ЛГИ). В основе ЛГИ лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ).

Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов (функциональной остаточной емкости, остаточного объема, общей емкости легких (ОЕЛ)) и снижение емкости вдоха. Неблагоприятными последствиями ЛГИ являются: уплощение диафрагмы, что приводит к нарушению ее функции и функции других дыхательных мышц; ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физической нагрузки; нарастание гиперкапнии при физической нагрузке; создание внутреннего положительного давления в конце выдоха; повышение эластической нагрузки на респираторную систему.

Функциональные параметры, отражающие ЛГИ, в частности, изменение емкости вдоха, обладают очень высокой корреляционной связью с одышкой и толерантностью пациентов к физическим нагрузкам.

Нарушения газообмена

ХОБЛ тяжелого течения характеризуется развитием гипоксемии и гиперкапнии. *Легочная гипертензия*

Легочная гипертензия может развиваться уже на поздних стадиях ХОБЛ вследствие обусловленного гипоксией спазма мелких артерий легких, который, в конечном счете, приводит к структурным изменениям: гиперплазии интимы и позднее гипертрофии/гиперплазии гладкомышечного слоя. В сосудах отмечается воспалительная реакция, сходная с реакцией в дыхательных путях, и дисфункция эндотелия. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и в итоге к правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу).

Системные эффекты

Характерной чертой ХОБЛ является наличие системных эффектов, основными из которых являются системное воспаление, кахексия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистые события, анемия, депрессия и др. Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны и пока недостаточно изучены. Известно, что среди них важное место занимают гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни, системное воспаление и др.

Классификация ХОБЛ.

Ранее классификация ХОБЛ строилась на показателях функционального состояния легких, базирующихся на постбронходилатационных значениях объема форсированного выдоха за 1-ю сек (ОФВ₁), и в ней выделялось 4 стадии заболевания (см таблицу ниже.).

Стадия ХОБЛ	Степень тяжести	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ОФВ ₁ , % от должного
I	Легкая	< 0,7 (70%)	ОФВ ₁ ≥ 80%
II	Среднетяжелая	< 0,7 (70%)	50% ≤ ОФВ ₁ < 80%
III	Тяжелая	< 0,7 (70%)	30% ≤ ОФВ ₁ < 50%
IV	Крайне тяжелая	< 0,7 (70%)	ОФВ ₁ < 30% или < 50% в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

В настоящее время была предложена новая классификация, основанная на интегральной оценке тяжести больных ХОБЛ. Она учитывает не только степень тяжести бронхиальной обструкции (степень нарушения бронхиальной проходимости) по результатам спирометрического исследования, но и клинические данные о пациенте: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) и тесту CAT (COPD Assessment Test).

- Группа А: редкие обострения (≤ 1 в год без госпитализаций), легкие симптомы (CAT < 10 , mMRC < 2).
- Группа В: редкие обострения, выраженные симптомы (CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2).
- Группа С: частые обострения (≥ 2 или ≥ 1 госпитализация в год), легкие симптомы.
- Группа D: частые обострения, выраженные симптомы.

Диагностика.

Физикальные данные.

- бочкообразная грудная клетка,
- коробочный перкуторный звук,
- опущение нижних границ легких в среднем на одно ребро,
- ограничение экскурсии нижнего края легких,
- ослабленное везикулярное дыхание (эмфизематозный тип),
- сухие, преимущественно свистящие хрипы, усиливающиеся при форсированном выдохе, имитации кашля, в положении лежа на спине.

Спирометрические данные.

- ОФВ1/ФЖЕЛ $< 70\%$
- необратимая (малообратимая) бронхиальная обструкция: проба с сальбутамолом выявляет прирост ОФВ1 менее чем на 12% .
- наличие прогрессирования бронхиальной обструкции (снижение ОФВ1 на 50 и более мл в год).

Дополнительные методы обследования.

Анализ крови в основном позволяет выявить полицитемию или анемию. Других изменений при неосложненной ХОБЛ не наблюдается.

Анализ мокроты может выявить клеточный состав и характер бронхиального секрета. Если мокрота имеет гнойный характер необходимо бактериологическое исследование для идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам. Рентгенография грудной клетки должна быть выполнена у всех больных ХОБЛ. Данный метод не является чувствительным инструментом для постановки диагноза, однако позволяет исключить другие легочные заболевания (пневмония, опухоль, плеврит, пневмоторакс, застойная сердечная недостаточность).

Характерные рентгенологические симптомы при ХОБЛ: повышенная прозрачность легочных полей, уплощение диафрагмы, расширение ретростерального пространства, уменьшение числа и калибра легочных сосудов в периферических зонах, усиление легочного рисунка, особенно в базальных отделах.

Компьютерная томография (КТ) легких позволяет оценить структуру легочной ткани и состояние мелких бронхов. КТ рекомендована для предоперационной оценки больных перед буллэктомией и хирургической редукцией легочного объема. Электрокардиография - помогает оценить состояние миокарда и наличие признаков гипертрофии и перегрузки правого желудочка и предсердия.

Скрининг α 1-антитрипсин-дефицитных состояний. При возникновении ХОБЛ в молодом (менее 45 лет) возрасте и при выраженной наследственной предрасположенности к заболеванию целесообразно тестирование для выявления дефицита α 1-антитрипсина и последующие мероприятия, включающие семейное наблюдение и консультирование.

К системным эффектам ХОБЛ относятся: системное воспаление, дисфункция скелетных мышц, анемия, остеопения и остеопороз, сердечно-сосудистые эффекты. Проявлениями дисфункции скелетной мускулатуры являются прогрессирующая потеря мышечной массы и наличие различных биоэнергетических расстройств. Эти системные эффекты имеют важные клинические последствия, поскольку они способствуют ограничению физической работоспособности и снижают качество жизни больных.

Лечение ХОБЛ.

Стартовая терапия.

- Группа А: Холинолитик или бета2-агонист.
- Группа В: Пролонгированный холинолитик или бета2-агонист.
- Группа С: Пролонгированный холинолитик.
- Группа D: Пролонгированные холинолитик + бета2-агонист (выраженные симптомы), пролонгированный бета2-агонист + кортикостероид (эозинофилия $>300/\text{мкл}$), рофлумаил (ОФВ1 $<50\%$), макролид (курильщик).

Поддерживающая терапия.

- Отказ от курения: психотерапия, реливеры с никотином (назальный спрей, оральные ингаляторы, жевательная резинка, пастилки), контроллеры (пластырь с никотином, бупропион, варениклин).
- Бронходилататоры пролонгированные: холинолитики (предпочтительнее), бета2-агонисты, теофиллин (теопэк, теотард 200–350 мг 1–2 раза после еды).
- Ингаляционные кортикостероиды (не монотерапия): снижают частоту обострений при ОФВ1 $<50\%$, не влияют на прогрессирование и смертность.
- Рофлумаил (500 мкг однократно): противовоспалительный препарат снижает частоту обострений при комбинированном лечении.
- Муколитики: могут снизить частоту обострений у отдельных пациентов.
- Макролиды: азитромицин 250 мг/сут или 500 мг 3 раза в нед, эритромицин 500 мг 2 раза в течение 1–3 лет.
- Длительная малопоточная кислородотерапия >15 ч/сут.
- Альфа1-антитрипсин при дефиците.
- Реабилитация (при ОФВ1 $<50\%$): контроль кашля, тренировка дыхательных мышц, физические нагрузки, психотерапия, антидепрессанты, ролаторы.
- Вакцинация против гриппа.
- Вакцинация против пневмококка: PPSV23 для пациентов ≥ 65 лет или PCV13 при ОФВ1 $<40\%$ и выраженной коморбидности у пациентов <65 лет.
- Регулярные физические нагрузки.

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Холинолитик

• Тиотропиум	[спирива,	DPI]	18	мкг	однократно.
• Тиотропиум	[спирива	респимат, MDI]	5	мкг	однократно.
• Умеклидиний	[инкруз,	DPI]	62.5	мкг	однократно.
• Гликопирроний	[сибри,	DPI]	50	мкг	однократно.

Бета2-агонист

• Вилантерол/умеклидиний	[аноро,	DPI]	25/62.5	мкг	однократно.
• Индакатерол/гликопирроний	[ультибро,	DPI]	110/50	мкг	однократно.

Кортикостероид

• Будесонид-формотерол	[симбикорт турбохалер,	DPI]	80–160/4.5,	320/9	мкг 2 раза.
• Будесонид-формотерол	[симбикорт рапихалер,	MDI]	80–160/4.5	мкг	2 раза.
• Будесонид-формотерол	[форадил комби,	DPI]	200–400/12	мкг	2 раза.
• Беклометазон-формотерол	[фостер,	MDI]	100/6	мкг	2 раза.
• Флутиказона фуруат-вилантерол	[релвар,	DPI]	100–200/25	мкг	однократно.
• Флутиказона пропионат-сальметерол	[серетид,	MDI]	50–125–250/25	мкг	2 раза.
• Флутиказона пропионат-сальметерол	[серетид мультидиск,	DPI]	100–250–500/50	мкг	2 раза.

Кортикостероид

• Флутиказона фуруат-вилантерол	100/22мкг + умеклидиний 62.5 мкг	(треледжи эллипта)	однократно.
---------------------------------	----------------------------------	--------------------	-------------

Ингаляционные кортикостероиды.

Показания

• Госпитализации	с	обострениями	ХОБЛ.
• ≥ 2	умеренных	обострений	год.
• > 300	эозинофилов	в	мкл
• Сопутствующая			астма.

Противопоказания

• Повторные			пневмонии.
• < 100	эозинофилов	в	мкл
• Микобактериальная инфекция в анамнезе			крови.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТЯЖЕСТИ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ (GOLD)

Легкое

• Нет	дыхательной	недостаточности.
• Частота	дыхания	20–30/мин.
• Гипоксемия	корректируется кислородом	через маску (FiO ₂ 28–35%).
• Лечение:	короткодействующие	бронходилататоры.

Умеренное

- Острая дыхательная недостаточность.
- Частота дыхания $>30/\text{мин.}$
- Вспомогательная мускулатура.
- Гипоксемия корригируется кислородом через маску (FiO_2 25–30%).
- Повышение PaCO_2 , 50–60 мм рт. ст.
- Лечение: короткодействующие бронходилататоры + антибиотики и/или кортикостероиды.

Тяжелое

- Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность.
- Частота дыхания $>30/\text{мин.}$
- Вспомогательная мускулатура.
- Изменение психики.
- Гипоксемия не корригируется кислородом через маску или требуется $\text{FiO}_2 >40\%$.
- Повышение $\text{PaCO}_2 >60$ мм рт. ст.
- Ацидоз (рН ≤ 7.25).
- Лечение: госпитализация.

Лечение обострения ХОБЛ.

Обострение ХОБЛ определяется как событие в течении заболевания, характеризующееся острым изменением имеющихся у больного одышки, кашля и/или отделения мокроты по сравнению с обычным уровнем, которое выходит за рамки ежедневных колебаний, что является основанием для изменения плановой терапии по поводу ХОБЛ.

Наиболее частыми причинами обострения являются инфекция трахеобронхиального дерева и загрязнение воздуха, однако причины примерно одной трети случаев обострений установить не удастся.

Критерии обострения: усиление одышки, снижение толерантности к физическим нагрузкам, усиление кашля, увеличение количества мокроты, изменение характера мокроты на гнойный, повышение температуры тела.

Измерение функциональных показателей в период обострения затруднено и может быть неточным, поэтому спирометрия не рекомендуется для рутинного применения. Показано выполнение пульсоксиметрии и анализа газов артериальной крови. При наличии или нарастании гиперкапнии или респираторного ацидоза показана кислородотерпия. Начинать с 1 л/мин, титровать дозу таким образом, чтобы поддерживать SpO_2 90–92%, т.к. есть риск O_2 -индуцированной гиперкапнии. необходимо проводить мониторинг SpO_2 . Использовать наиболее эффективные способы доставки O_2 - маску Вентури или носовые канюли.

Кортикостероиды: могут быть использованы таблетированные или внутривенные формы (в зависимости от тяжести обострения). Эффективно и безопасно применение доз преднизолона перорально от 30 до 40 мг в сутки в течение 7–10 дней.

Антибиотики.

Показанием для назначения является:

1. наличие 3-х симптомов- усиление одышки, увеличение объема мокроты, гнойный характер мокроты,
2. наличие 2-х из 3-х симптомов, если один из них – гнойная мокрота.

3. Тяжелое обострение (ОДН, показания к НВЛ/ИВЛ)

4. Повышение уровня биомаркеров (СРБ > 5 мг/л)

Выбор антибиотика зависит от тяжести обострения и наличия факторов риска неблагоприятного исхода, к которым относятся:

- наличие сопутствующих заболеваний,
- тяжелая форма ХОБЛ,
- частые обострения (>3 в год),
- применение антибактериальных препаратов в последние 3 месяца.

Схема лечения обострения:

- Кислород, неинвазивная/инвазивная механическая вентиляция легких.
- Бронходилататоры: бета2-агонисты, холинолитики (ингалятор, небулайзер).
- Кортикостероиды пероральные (преднизолон 30–40 мг, метилпреднизолон) или ингаляционные (будесонид через небулайзер) на 5–7 сут.
- Антибиотики (гнойная, обильная мокрота, механическая вентиляция): амоксициллин/клавуланат, макролиды на 5–7 сут.
- Муколитики: ацетилцистеин, амброксол.

Длительная кислородотерапия.

Показания

- $PaO_2 \leq 55$ мм рт. ст. или $SaO_2 \leq 88\%$ двукратно за 3 недели.
- $PaO_2 55–60$ мм рт. ст. или $SaO_2 \sim 88\%$ при наличии правожелудочковой недостаточности или полицитемии ($Ht > 55\%$).

Методика

- Длительность: ночная, >15 ч/сут.
- Скорость: 2–5 л/мин.
- Цель: $SpO_2 \geq 90$ (92–98%, при риске гиперкапнии 88–92%).

Осложнения ХОБЛ

- Эмфизема легких.
- Бронхоэктазии.
- Дыхательная недостаточность.
- Легочное сердце.
- Легочная эмболия.
- Нарушения сердечного ритма: полиморфная предсердная тахикардия, фибрилляция предсердий.

Диффузные поражения легких

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Приобретение знаний и навыков по теме необходимо для решения профессиональных задач по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, протекающих с легочной диссеминацией.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Уметь на основании жалоб, анамнеза, клинической картины диагностировать заболевания, протекающие с легочной диссеминацией.

Использовать для подтверждения диагноза весь арсенал лабораторных и инструментальных исследований: общеклинический анализ крови и мочи, биохимические исследования, рентгенографию, спирометрию, ЭХО-КГ, сцинтиграфию легких и др. Проводить дифференциальную диагностику, лечение и профилактику заболеваний, протекающих с легочной диссеминацией.

Блок информации

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – это группа заболеваний, объединенная рентгеноогическим синдромом двусторонней диссеминации, представлена приблизительно 200 нозоогическими езиницами, что составляет около 20% всех заболеваний легких, но к интерстициальным заболеваниям легких не относят инфекционные заболевания легких известной этиологии и злокачественные опухоли (например, лимфогенный канцероматоз), при которых возможно появление сходной клинической симптоматики.

ИБЛ являются гетерогенной группой болезней с общими клиническими проявлениями, изменениями физиологии дыхания и определенным патоморфологическим сходством. Несмотря на полиморфизм клинико- морфологических проявлений ИБЛ, все они морфологически проявляются фиброзирующим альвеолитом со стереотипными изменениями альвеолярной перегородки и легочного интерстиция: в начале заболевания – в виде альвеолита, по мере прогрессирования – с постепенным замещением интерстициальным фиброзом, на терминальных стадиях – формированием «сотового легкого», дисплазией и малигнизацией эпителия альвеол и мелких бронхов.

Классификация интерстициальных заболеваний легких (Reynolds, 1998)

Известная этиология:

Альвеолит, воспаление интерстиция и фиброз:

- Асбестоз;
- Лекарственные средства (антибиотики, химиотерапевтические препараты и др.);
- Радиация;
- Аспирационная пневмония;
- Остаточные явления респираторного дистресс-синдрома взрослых.

Альвеолит, воспаление интерстиция, фиброз + гранулемы

- Экзогенный аллергический альвеолит (обусловленный контактом с органической пылью)
- Пневмокониозы (силикоз)
- Бериллиоз

Неизвестная этиология:

Альвеолит, воспаление интерстиция и фиброз:

- Идиопатический фиброзирующий альвеолит
 - Диффузные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, системная склеродермия, синдром Шегрена, полимиозит, дерматомиозит)
- Легочные геморрагические заболевания (синдром Гудпасчера, идиопатический гемосидероз легких)
 - Легочной альвеолярный протеиноз
- Эозинофильная пневмония
- Лимфангиолейомиоматоз
- Амилоидоз
- Наследственные заболевания (туберозный склероз, нейрофиброматоз, болезнь Нимана-Пика, болезнь Гоше), заболевания желудочно- кишечного тракта и печени (болезнь Крона, первичный билиарный цирроз печени, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит)
- Болезнь трансплантата против хозяина

Альвеолит, воспаление интерстиция, фиброз + гранулемы:

- Саркоидоз
- Эозинофильная гранулема
- Гранулематозные васкулиты (гранулематоз Вегенера, лимфоматоидный гранулематоз)

Классификация интерстициальных заболеваний легких по морфологическому признаку (Б. М. Корнев, Е. А. Коган и Е. Н. Попова., 1996)

Альвеолиты:

Гранулематозные:

- Саркоидоз
- Экзогенный аллергический альвеолит

Негранулематозные:

- Идиопатический фиброзирующий альвеолит
- При диффузных болезнях соединительной ткани

Легочные васкулиты:

При системных васкулитах:

- Гранулематоз Вегенера
- Микроскопический полиартериит
- Болезнь Бехчета
- Некротизирующий саркоидный васкулит
- Лимфоматоидный ангиит

Легочные геморрагические заболевания:

- Синдром Гудпасчера
- Идиопатический гемосидероз легких

Поражение легких при редких заболеваниях:

- Болезни накопления (амилоидоз, легочный альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз)
- Нейрофиброматоз
- При диффузных васкулитах
- Лимфангиомиоматоз

Интерстициальные заболевания легких имеют ряд *общих характерных особенностей*:

- прогрессирующее клиническое течение;
- нарастающая дыхательная недостаточность рестриктивного типа;
- рентгенологическая картина диффузного поражения легочной ткани в виде усиления и деформации легочного рисунка и мелко- или среднеочаговой диссеминации;
- ведущая роль иммунных механизмов в патогенезе большинства нозологических форм.

Далее рассмотрим интерстициальные заболевания легких, имеющих наибольшее значение в работе практического врача.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) — диссеминированное заболевание легких, характеризующееся воспалением и фиброзом легочного интерстиция и воздухоносных пространств дезорганизацией структурно-функциональных единиц паренхимы, приводящими к развитию рестриктивных изменений легких, нарушению

газообмена, прогрессирующей дыхательной недостаточности (Turner-Warwick, Burrows, Johnson, 1980). Заболевание впервые описали Hamman и Rich в 1935 г.

Этиология

Этиология идиопатического фиброзирующего альвеолита окончательно не установлена. В настоящее время обсуждаются следующие возможные этиологические факторы:

- вирусная инфекция — так называемые латентные, «медленные» вирусы, в первую очередь вирус гепатита С и вирус иммунодефицита человека. Предполагается также возможная роль аденовирусов, вируса Эпштейна-Барра.
- экологические и профессиональные факторы — имеются данные о связи ИФА с длительным профессиональным контактом с металлической и древесной пылью, латунью, свинцом, сталью, некоторыми видами неорганической пыли — асбестовой, силикатной.
- генетическая предрасположенность — роль этого фактора подтверждается наличием семейных форм заболевания. Предполагается, что в основе генетической предрасположенности к ИФА лежит наследственный полиморфизм генов, кодирующих белки, участвующие в процессинге и презентации антигенов Т-лимфоцитам.

Патогенез

Основными патологическими процессами, происходящими при ИФА, являются диффузное воспаление интерстициальной ткани легких и последующее развитие интенсивного распространенного фиброзного процесса.

В настоящее время известны следующие *основные патогенетические факторы ИФА*:

1. Развитие персистирующих аутоиммунных процессов в легочном интерстиции.
2. Проплиферация и активация альвеолярных макрофагов.
3. Активация и пролиферация нейтрофильных лейкоцитов, эозинофилов, тучных клеток.
4. Помимо активации альвеолярных макрофагов, происходит активация и пролиферация других клеток, играющих важную роль в патогенезе ИФА:

А) Повреждение эпителиальных альвеолярных клеток

Б) Участие лимфоцитов в развитии и прогрессировании заболевания

В) Нарушения в системе «протеолитическая активность — антипротеолиз»

Г) Активация перекисного окисления липидов.

Клиническая картина

Заболевание развивается чаще всего в возрасте от 40 до 70 лет, причем у мужчин в 1.7-1.9 раза чаще по сравнению с женщинами. Наиболее характерно постепенное, малозаметное начало, однако у 20% больных заболевание начинается остро с повышения температуры тела и выраженной одышки, однако в последующем температура тела нормализуется или становится субфебрильной.

Для ИФА чрезвычайно характерными являются жалобы больных, тщательный анализ которых позволяет заподозрить это заболевание:

- одышка — основное и постоянное проявление болезни. Вначале одышка менее выражена, однако по мере прогрессирования заболевания она нарастает и становится настолько выраженной.
- кашель — второй характерный признак заболевания, на кашель жалуется около 90% больных, однако это не первый симптом, он появляется позже, как правило, в период выраженной клинической картины ИФА. Чаще всего кашель сухой, однако у 20% больных сопровождается отделением слизистой мокроты;

- боли в грудной клетке — наблюдаются у половины больных, они локализуются чаще всего в подложечной области с обеих сторон и, как правило, усиливаются при глубоком вдохе;
- похудание — характерный признак ИФА и беспокоит больных обычно в фазе профессионирования заболевания; степень снижения массы тела зависит от выраженности и длительности патологического процесса в легких, возможно похудание на 10-12 кг в течение 4-5 месяцев;
- общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности — жалобы, характерные для всех больных, особенно выражены при прогрессирующем течении заболевания;
- боли в суставах и утренняя скованность в них — нечастые жалобы, но могут быть заметно выражены при тяжелом течении заболевания;
- повышение температуры тела — нехарактерная для ИФА жалоба, однако, у 1/3 больных наблюдается субфебрильная или фебрильная температура тела, причем чаще всего в промежутке между 10 и 13 часами.

Объективное исследование выявляет следующие характерные проявления ИФА:

- одышка и цианоз кожи и видимых слизистых оболочек — вначале наблюдаются преимущественно при физической нагрузке, а по мере прогрессирования заболевания значительно усиливаются и становятся постоянными; эти симптомы являются ранними признаками при острой форме ИФА; при выраженной дыхательной недостаточности появляется диффузный цианоз серо-пепельного цвета; отличительная особенность дыхания — укорочение фазы вдоха и выдоха;
- изменения ногтевых фаланг (утолщение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек» и ногтей — в виде «часовых стекол» - пальцы Гиппократ) — встречаются у 40-72% больных, чаще у мужчин, чем у женщин. Этот симптом более закономерен при выраженной активности и большой длительности заболевания;
- изменения звука при перкуссии легких — характерно притупление над областью поражения, преимущественно в нижних отделах легких;
- характерные аускультативные феномены — ослабление везикулярного дыхания и крепитация. У 5% больных могут выслушиваться сухие хрипы (обычно при развитии сопутствующего бронхита).

Течение

ИФА неуклонно прогрессирует и неизбежно приводит к развитию тяжелой дыхательной недостаточности (проявляется выраженной постоянной одышкой, диффузным серым цианозом кожи и видимых слизистых оболочек) и хронического легочного сердца (компенсированного, затем. Острое течение заболевания наблюдается в 15% случаев и проявляется резкой слабостью, одышкой, высокой температурой тела. У остальных больных начало болезни постепенное, течение медленно прогрессирующее.

Основными осложнениями ИФА являются — хроническое легочное сердце, тяжелая дыхательная недостаточность с развитием в финале заболевания гипоксемической комы. Реже наблюдаются пневмоторакс (при сформировавшемся «сотовом легком»), тромбоэмболия легочной артерии, экссудативный плеврит.

С момента постановки диагноза ИФА больные живут около 3-5 лет (Crystal и соавт., 1976). Основными причинами смерти являются тяжелая сердечная и дыхательная недостаточность, ТЭЛА, присоединившаяся пневмония, рак легкого. Риск развития рака легкого у больных ИФА в 14 раз выше по сравнению с общей популяцией того же возраста, пола, длительности срока курения.

Лабораторные данные.

1. ОАК—количество эритроцитов и показатели гемоглобина чаще всего нормальные, однако, при развитии выраженной дыхательной недостаточности появляется эритроцитоз и повышается уровень гемоглобина. У 25% больных возможна легкая степень нормохромной анемии. Количество лейкоцитов нормальное или умеренно повышено, при остром течении заболевания наблюдается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Характерно увеличение СОЭ, наиболее выраженное при высокой активности воспалительного процесса.

2. ОАМ— без существенных изменений. При развитии декомпенсированного легочного сердца обнаруживается умеренная протеинурия, микрогематурия.

3. БАК — отмечается повышение содержания в крови серомукоида, гаптоглобина, α_2 - и γ -глобулинов (эти показатели отражают активность патологического процесса). Характерным является также увеличение уровня ЛДГ, источником которой являются альвеолярные макрофаги и альвеолоциты 2 типа. Уровни ЛДГ коррелируют с активностью патологического процесса в легких. Важным маркером активности ИФА является повышение в сыворотке крови уровня гликопротеинов сурфактанта А и Б, что обусловлено резким повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны (Нопёа, 1995).

При развитии декомпенсированного легочного сердца возможно умеренное повышение содержания в крови билирубина, аланиновой аминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы.

4. ИАК — характерно уменьшение количества Т-лимфоцитов-супрессоров и повышение Т-хелперов, увеличение общего уровня иммуноглобулинов и криоглобулинов, повышенные титры ревматоидного и антинуклеарного факторов, возможно появление про-тиволегочных антител, циркулирующих иммунных комплексов. Указанные изменения отражают интенсивность аутоиммунных процессов и воспаления интерстиция легких. В последние годы большое значение придают определению в крови муцин-антигенов, которые отражают как интенсивность воспаления в легочном интерстиции, так и выраженность аутоиммунных процессов.

5. Исследование лаважной жидкости бронхов (полученной при промывании бронхов) — значительно повышено количество нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, альвеолярных макрофагов, увеличена активность протеолитических ферментов эластазы и коллагеназы (на поздних стадиях ИФА возможно снижение активности протеолиза), значительно повышено содержание иммунных комплексов, IgG. Характерным для активно текущего альвеолита является нейт-рофильно-эозинофильная ассоциация и выраженный лимфоцитоз. Выраженная эозинофилия бронхиальной лаважной жидкости наблюдается у больных с неблагоприятным прогнозом и плохим ответом на лечение глюкокортикоидами. На цитологический состав бронхиальной лаважной жидкости оказывает влияние курение: у курящих число альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов значительно выше по сравнению с некурящими пациентами.

Анализ мокроты — существенных изменений нет. При присоединении хронического бронхита повышено количество нейтрофильных лейкоцитов.

Инструментальные исследования

1. Рентгенография легких — первичная диагностика изменений в легких осуществляется при обзорной рентгенографии. Выявленные изменения обычно имеют неспецифичный характер, и требуют уточнения с помощью КТ. Важной задачей рентгенографии является разграничение диффузных изменений в грудной полости, характерных для ИЛФ, от

локальных изменений при наличии одиночных округлых образованиях, долевого и сегментарного поражения, плевритов и пневмотораксов, и других патологических состояний. Примерно у 10% больных ИЛФ изменения в легочной ткани могут не выявляться при рентгенографии.

2. Компьютерная томография легких является высокоинформативным методом диагностики поражения легких при ИФА и позволяет выявить изменения легочного интерстиция на той стадии заболевания, когда обычная рентгенография легких их не обнаруживает.

Наиболее характерными признаками ИФА при компьютерной томографии легких являются:

- неравномерное утолщение межальвеолярных и межлобулярных перегородок (картина сетчатости легкого, наиболее выраженная в субплевральных и базальных отделах легких);
- снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла» (этот признак выявляется при минимальном утолщении альвеолярных стенок, интерстиция или частичном заполнении альвеол клетками, жидкостью, детритом);
- признаки «сотового легкого» (выявляются в 90% случаев) в виде воздушных ячеек размером от 2 до 20 мм в диаметре (определяются значительно раньше, чем при рентгенографии легких).

3. Ангиопульмонография — позволяет судить о состоянии легочного кровотока у больных ИФА. Выявляются расширения центральных ветвей легочной артерии, сужение и нечеткие их контуры на периферии, замедление артериальной фазы кровотока, наличие участков быстрого артерио-венозного шунтирования, ускоренное контрастирование венозного русла.

4. Сцинтиграфическое исследование легких — метод позволяет судить об активности альвеолита, так как данный изотоп концентрируется в измененных воспалением тканях. Галлий связывается с рецепторами трансферрина, которые экспрессируются только на мембранах активных альвеолярных макрофагов и поэтому более интенсивное накопление галлия наблюдается при активном альвеолите. Коэффициент накопления изотопа зависит от выраженности альвеолита и не зависит от его распространенности.

5. Позитронно-томографическое сканирование легких после ингаляции диэтилен-триаминпентаацетата, меченого технецием-99 (^{99m}Tc -ДТРА) — позволяет оценить проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны и выявить диффузное альвеолярное повреждение. При выраженном активном воспалительном процессе время полувыведения изотопа ($T_{1/2}$) значительно снижено.

6. Бронхоскопия — не играет существенной роли в диагностике ИФА. При бронхоскопии может выявляться картина умеренного катарального бронхита.

7. Исследование функции внешнего дыхания. Для ИФА характерен симптомокомплекс нарушений вентиляционной способности легких:

- увеличение частоты дыхания;
- уменьшение объема вдоха;
- снижение ЖЕЛ, остаточного объема легких, общей емкости легких;
- увеличение эластического сопротивления легких;
- снижение диффузионной способности легких;
- отсутствие нарушений бронхиальной проходимости или мало выраженные ее изменения.

Высоко чувствительным методом на ранней стадии ИФА является анализ кривой давление-объем (путем измерения давления в средней трети пищевода, что соответствует внутриплевральному давлению, с последующей записью давления и объема легких в диапазоне всей ЖЕЛ). С помощью этой методики выявляется снижение растяжимости

легких и уменьшение объема легких. При выраженном прогрессировании патологического процесса при ИФА могут формироваться обструктивные нарушения на уровне периферических дыхательных путей, что может проявиться снижением показателей объема форсированного выдоха за первую секунду. Следует заметить, что изучение функциональной способности легких следует проводить не только в покое, но и в ходе физической нагрузки, что особенно важно для выявления нарушений на ранней стадии заболевания.

8. Исследование газового состава артериальной крови.

9. Открытая биопсия легких — этот метод считается «золотым стандартом» диагностики ИФА. Информативность метода превышает 94%.

10. ЭКГ — определяются изменения, характерные для хронического легочного сердца (высокие зубцы R1(ш V, 2, aУР, признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, отклонение электрической оси сердца вправо).

Лечение:

К препаратам с доказанной эффективностью при лечении ИЛФ относятся только два препарата: пирфенидон(эсбриет) и нинтеданиб (варгатеф).

Ингибитор тирозинкиназ нинтеданиб, ранее известный как молекула BIBF 1120, является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста, в том числе фактора роста сосудистого эндотелия, фактора роста фибробластов и фактора роста тромбоцитов.

Пирфенидон является пероральным антифибротическим препаратом с множественными эффектами (регуляция профибротических и провоспалительных каскадов цитокинов, уменьшение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена).

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто ИФА приходится дифференцировать со следующими заболеваниями:

1. Изменения в легких при диффузных болезнях соединительной ткани.
2. Саркоидоз легких.
3. Диссеминированный туберкулез легких.
4. Гиперсенситивный пневмонит. Характерной особенностью экзогенного аллергического альвеолита является четкая связь развития заболевания с известным этиологическим фактором.
5. Пневмокониозы.
6. Идиопатический гемосидероз легких.
7. Паранеопластический синдром.

САРКОИДОЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Саркоидоз (болезнь Бенье-Бека-Шаумана) — системное заболевание, характеризующееся развитием продуктивного воспаления с формированием эпителиоидно-клеточных гранул без некроза с исходом в рассасывание или фиброз.

Саркоидоз является системным заболеванием, при котором поражаются внутригрудные лимфатические узлы, легкие, бронхи, серозные оболочки, печень, селезенка, кожа, кости и другие органы.

Этиология

В настоящее время рассматривается роль следующих возможных этиологических факторов саркоидоза: иерсиниоза, вирусной и бактериальной инфекции, грибов, паразитарной инвазии, сосновой пыльцы, бериллия, циркония, некоторых лекарственных

препаратов (сульфаниламидов, цитостатиков). Наиболее распространено предположение о полиэтиологическом генезе заболевания. Не исключается врожденная предрасположенность к саркоидозу (описаны семейные формы саркоидоза, а также более часто обнаружение антигенов HIA-A1, B8, B13 у больных саркоидозом по сравнению с общей популяцией).

Патогенез и патоморфология

В настоящее время саркоидоз рассматривается как первичное иммунное заболевание, возникающее в ответ на воздействие неизвестного этиологического фактора и характеризующееся развитием альвеолита, формированием гранулем, которые могут фиброзироваться или рассасываться.

В ответ на воздействие этиологического фактора развивается первоначальный этап болезни — скопление в альвеолах, интерстициальной ткани легких альвеолярных макрофагов и иммунокомпетентных клеток. Огромная роль принадлежит альвеолярным макрофагам. Функциональная активность их резко увеличивается. Альвеолярные макрофаги гиперпродуцируют ряд биологически активных веществ.

В результате активации альвеолярных макрофагов происходит развитие фиброза.

Вследствие развития указанных клеточных взаимоотношений развивается первый морфологический этап заболевания — лимфоидно-макрофагальная инфильтрация пораженного органа.

При саркоидозе установлено также нарушение обмена кальция, что проявляется гиперкальциемией, кальциурией, отложением кальция и формированием кальцинатов в почках, лимфатических узлах, тканях нижних конечностей и других органах. Саркоидозные гранулемы располагаются преимущественно в субплевральных, периваскулярных, перибронхиальных отделах легких, в интерстициальной ткани.

Классификация

Наиболее распространенной и доступной классификацией саркоидоза органов дыхания является классификация К. Wurm:

Стадии: Рентгенологические критерии саркоидоза легких:

II Изолированное увеличение внутригрудных лимфатических узлов
(лимфаденопатия средостения)

II Сочетанное поражение внутригрудных л. узлов и легких

11-A Усиление легочного рисунка, сетчатая его деформация, петлистый рисунок в прикорневых и нижних отделах легких

11-B Распространенные двусторонние мелкоочаговые тени в легких (милиарного типа)

11-B Распространенные двусторонние среднеочаговые тени (диаметром 3-5 мм) в легких

II-Г Распространенные двусторонние крупноочаговые тени (диаметром 9 мм и более) в легких

III Сочетание лимфаденопатии средостения с выраженным фиброзом и крупными образованиями сливного типа:

III-A ■ в нижних отделах легких

III-B ■ в верхних и средних отделах легких

Характер течения заболевания:

- а) абортное
- б) замедленное
- в) прогрессирующее
- г) хроническое без признаков регресса или прогрессирования.

Клиническая картина

Клиническая симптоматика и степень выраженности проявлений саркоидоза весьма разнообразны. Характерно, что большинство больных могут отмечать вполне удовлетворительное общее состояние, несмотря на лимфаденопатию средостения и достаточно обширное поражение легких.

Бессимптомное начало саркоидоза наблюдается у 10-15% (а по некоторым данным у 40%) больных и характеризуется отсутствием клинической симптоматики. Выявляется саркоидоз случайно, как правило, при профилактическом флюорографическом исследовании и рентгенографии легких.

Постепенное начало заболевания — наблюдается приблизительно у 50-60% больных. При этом пациенты жалуются на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, выраженную потливость, особенно ночью. Довольно часто бывает кашель сухой или с отделением небольшого количества слизистой мокроты. Иногда больные отмечают боли в грудной клетке, преимущественно в межлопаточной области. По мере прогрессирования заболевания появляется одышка при физической нагрузке, даже умеренной.

Острое начало саркоидоза (острая форма) наблюдается у 10-20% больных. Для острой формы саркоидоза характерны следующие основные проявления: кратковременное повышение температуры тела (в течение 4-6 дней); боли в суставах (преимущественно крупных, чаще всего голеностопных) мигрирующего характера; одышка; боли в грудной клетке; сухой кашель (у 40-45% больных); снижение массы тела; увеличение периферических лимфатических узлов (у половины больных), причем лимфатические узлы безболезненны, не спаяны с кожей; лимфаденопатия средостения (чаще двухсторонняя); узловатая эритема; синдром Лефгрена — симптомокомплекс, включающий лимфаденопатию средостения, повышение температуры тела, узловатую эритему, артралгии, увеличение СОЭ. Синдром Лефгрена встречается преимущественно у женщин до 30 лет; синдром Хеерфордта-Вальденстрема — симптомокомплекс, включающий лимфаденопатию средостения, лихорадку, паротит, передний увеит, парез лицевого нерва; сухие хрипы при аускультации легких (в связи с поражением бронхов саркоидозным процессом). В 70-80% случаев острая форма саркоидоза заканчивается обратным развитием симптомов заболевания, т.е. практически наступает выздоровление.

Подострое начало саркоидоза имеет, в основном, те же признаки, что и острое, но симптоматика заболевания менее выражена и сроки появления симптомов более растянуты во времени, некоторое время может протекать бессимптомно, скрыто или проявляться только неинтенсивным кашлем. С течением времени появляется одышка (при диссеминации легочного процесса и поражении бронхов), а также внелегочные проявления саркоидоза.

При аускультации легких выслушиваются сухие рассеянные хрипы, жесткое дыхание. Однако, при этом течении заболевания у половины больных возможно обратное развитие симптоматики и практически выздоровление.

Самой неблагоприятной в прогностическом отношении является вторично-хроническая форма саркоидоза органов дыхания, которая развивается вследствие трансформации острого течения заболевания.

Вторично-хроническая форма саркоидоза характеризуется развернутой симптоматикой — легочными и внелегочными проявлениями, развитием дыхательной недостаточности и осложнений.

1) Первое место по частоте занимает поражение внутригрудных узлов — лимфаденопатия средостения — 80-100% случаев. Увеличиваются преимущественно прикорневые бронхопульмональные, трахеальные, верхние и нижние трахеобронхиальные лимфоузлы. Реже отмечается увеличение передних и задних лимфоузлов средостения.

2) Легкие вовлекаются в патологический процесс при саркоидозе довольно часто (в 70-90% случаев). На ранних стадиях заболевания изменения в легких начинаются с альвеол — развивается альвеолит, в просвете альвеол скапливаются альвеолярные макрофаги, лимфоциты, инфильтрируются межальвеолярные перегородки. В дальнейшем формируются гранулемы в паренхиме легких, в хронической стадии отмечается выраженное развитие фиброзной ткани.

3) Бронхи также поражаются при саркоидозе, саркоидные гранулемы располагаются субэпителиально. Вовлечение бронхов проявляется кашлем с отделением небольшого количества мокроты, рассеянными сухими, реже мелкопузырчатыми хрипами. Поражение плевры проявляется клиникой сухого или экссудативного плеврита. В плевральном выпоте обычно много лимфоцитов.

4) Вовлечение печени в патологический процесс при саркоидозе наблюдается часто (по различным данным у 50-90% больных). При этом больных беспокоит ощущение тяжести и полноты в правом подреберье, сухость и горечь во рту.

5) Типичным проявлением саркоидоза является поражение околоушной железы, что выражается в ее увеличении и болезненности.

6) Поражение селезенки

7) Поражение сердца. Частота поражения сердца при саркоидозе колеблется по данным различных авторов от 8 до 60%. Достаточно часто с помощью УЗИ сердца обнаруживается выпот в полости перикарда. Основными клиническими проявлениями поражения сердца при саркоидозе являются:

- одышка и боли в области сердца при умеренной физической нагрузке;
- ощущение сердцебиений и перебоев в области сердца;
- частый, аритмичный пульс, снижение наполнения пульса;
- расширение границы сердца влево;
- глухость тонов сердца, часто аритмии, чаще всего экстрасистолия, систолический шум в области верхушки сердца;
- появление акроцианоза, отеков на ногах, увеличение и болезненность печени при развитии недостаточности кровообращения (при тяжелом диффузном поражении миокарда);
- изменения ЭКГ в виде снижения зубца Т во многих отведениях, различных аритмий, чаще всего экстрасистолии, описаны случаи мерцания и трепетания предсердий, различные степени нарушения атриовентрикулярной проводимости, блокады ножек пучка Гиса; в некоторых случаях выявляются ЭКГ-признаки инфаркта миокарда.

Поражение сердца может быть причиной летального исхода (тяжелые нарушения ритма сердца, асистолия, недостаточность кровообращения). М. М. Илькович (1998) сообщает об отдельных наблюдениях закупорки бедренной артерии, верхней поллой вены, легочной артерии, а также образования аневризмы аорты.

- 8) Поражение почек
- 9) Изменения костного мозга
- 10) Изменения костно-суставной системы
- 11) Поражение скелетной мускулатуры
- 12) Поражение эндокринной системы
- 13) Поражение нервной системы

14) Редким, но тяжелым осложнением саркоидоза является поражение центральной нервной системы. Наблюдается саркоидозный менингит, проявляющийся головными болями, ригидностью мышц затылка, положительным симптомом Кернига.

- 15) Поражение кожи
- 16) Поражение глаз

Лабораторные данные

1. ОАК. Специфических изменений нет.
2. ОАМ — без существенных изменений.
3. БАК — при острой форме саркоидоза возможно повышение уровней серомукоида, гаптоглобина, сиаловых кислот (биохимических маркеров воспаления), гамма-глобулинов.

Приблизительно у 15-20% больных увеличено содержание кальция в крови. У больных саркоидозом отмечено повышение содержания ангиотензинпревращающего фермента, лизоцима.

4. ИАК. У больных саркоидозом легких I стадии активность натуральных киллеров снижена, во II и III стадиях в фазе обострения — повышена, в фазе ремиссии — существенно не изменена

5. ОА мокроты — существенных изменений, как правило, не обнаруживается.

6. Исследование бронхиальной лаважной жидкости. Исследованию жидкости, полученной при промывании бронхов (бронхиальной лаважной жидкости) придается большое диагностическое значение. Характерны следующие изменения:

- цитологическое исследование бронхиальной лаважной жидкости — отмечается увеличение общего количества клеток, повышение процентного содержания лимфоцитов, причем указанные изменения особенно выражены в активной фазе болезни
- иммунологическое исследование — повышено содержание IgA и IgM в активной фазе заболевания; увеличено количество Т-хелперов, снижен уровень Т-супрессоров, значительно повышен коэффициент Т-хелперы/Т-супрессоры
- биохимическое исследование — повышение активности ангиотензинпревращающего фермента, протеолитических ферментов (в том числе эластазы) и снижение антипротеолитической активности.

Инструментальные исследования

1. Рентгенологическое, КТ исследование легких. Основными рентгенологическими проявлениями саркоидоза легких являются следующие:

а) увеличение внутригрудных лимфатических узлов (лимфаденопатия средостения) наблюдается у 80-95% больных и по существу является первым рентгенологическим симптомом саркоидоза (I стадия саркоидоза легких по Wurm). Увеличение внутригрудных (бронхопульмональных) лимфатических узлов обычно двустороннее (иногда одностороннее в начале заболевания).

б) рентгенологические изменения в легких зависят от длительности течения саркоидоза. На ранних стадиях заболевания отмечается обогащение легочного рисунка за счет

перибронхиальных и периваскулярных сетчатых и тяжистых теней (II стадия по Wurm). В дальнейшем появляются очаговые тени различной величины округлой формы, двусторонние, разбросанные по всем легочным полям (ПБ-ИБ-ИГ стадии по Wurm в зависимости от величины очагов). Очаги располагаются симметрично, преимущественно в нижних и средних отделах легких. Характерно более выраженное поражение прикорневых зон, чем периферических отделов.

При рассасывании очагов легочный рисунок постепенно нормализуется. Однако, при прогрессировании процесса наблюдается интенсивное разрастание соединительной ткани — диффузные пневмо-склеротические изменения («сотовое легкое») (III стадия по Wurm). У некоторых больных при этом могут наблюдаться крупные образования сливного типа. Возможны атипичные рентгенологические изменения в легких в виде инфильтративных изменений. Вероятно также поражение плевры с накоплением жидкости в плевральных полостях.

2. Радиоизотопное сканирование легких. В основе этого метода лежит способность гранулематозных очагов накапливать изотоп цитрата ^{67}Ga . Изотоп накапливается в лимфатических узлах (внутригрудных, шейных, подчелюстных, если они поражены), легочных очагах, печени, селезенке и других пораженных органах.

3. Бронхоскопия.

4. Исследование функции внешнего дыхания. У больных I стадией саркоидоза существенных нарушений функции внешнего дыхания нет. По мере процессирования патологического процесса развивается умеренно выраженный рестриктивный синдром, характеризующийся снижением ЖЕЛ, умеренным снижением диффузионной способности легких и снижением парциального напряжения кислорода в артериальной крови.

5. Гистологическое исследование биоптатов пораженных органов. Диагностическим критерием саркоидоза является обнаружение в биоптатах ткани эпителиоидно-клеточных гранул без некроза.

6. Торакоскопия — выполняется при наличии признаков вовлечения плевры в патологический процесс. На плевральной поверхности видны беловато-желтоватые саркоидные гранулемы, которые также подвергаются биопсии.

7. ЭКГ — изменения наблюдаются при вовлечении сердца в патологический процесс и характеризуются экстрасистолической аритмией, редко — мерцательной аритмией, нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, снижением амплитуды зубца Т, преимущественно в левых грудных отведениях.

8. Ультразвуковое исследование сердца — при вовлечении в патологический процесс миокарда выявляет дилатацию полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда.

9. Консультации узких специалистов при вовлечении других органов и систем (офтальмолог, дерматолог, невролог и др.)

Определение активности патологического процесса

Определение активности саркоидоза имеет большое клиническое значение, так как позволяет решить вопрос о необходимости назначения глюкокортикоидной терапии.

Наиболее информативными тестами, позволяющими определить активность патологического процесса при саркоидозе, являются:

- клиническое течение болезни (лихорадка, полиартралгия, полиартрит, кожные изменения, узловатая эритема, увеит, спленомегалия, усиление одышки и кашля);
- отрицательная динамика рентгенологической картины легких;
- ухудшение вентиляционной способности легких;
- повышение активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови;

- изменение соотношений клеточных популяций и соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры.

Лечение:

Всем пациентам с саркоидозом рекомендуются активный образ жизни (насколько позволяет заболевание), физическая активность, избегать гиперинсоляции (не загорать), физиопроцедур с электромагнитными полями, грязелечения, приема интерферонов, индукторов интерферогенеза и иных стимуляторов иммунитета (в том числе, биологически активных добавок). Ограничение молочных продуктов и другой пищи с высоким содержанием кальция рекомендуется больным с гиперкальциемией и/или гиперкальцийурией, с нарушениями обмена витамина D. Пищевые добавки и препараты витамина D назначают только по показаниям при наличии остеопороза под контролем уровня гидроксид-витамина-D3 и кальция в крови и моче.

Системные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелёгочных проявлениях, нарушающих функцию органа, или развитии *lupus pernio*.

Лечение преднизолоном (или эквивалентной дозой другого ГКС) назначают ежедневно утром *per os* в начальной дозе 25-30 мг в сутки на 4 недели, затем дозу снижают по 5 мг в месяц ступенчато до поддерживающей в 10 мг для контроля над симптомами и прогрессированием болезни и продолжают 12-24 месяца. Через 3 месяца от начала лечения необходимо оценить эффект ГКС. Если эффекта нет, переходят на альтернативную терапию.

Также применяют альфа-токоферол 200 мкг 2 раза в сутки и/или пентоксифиллин в суточной дозе 300-1200 мкг не менее 6 месяцев

Дифференциальный диагноз проводится с:

- Лимфогранулематозом (болезнь Ходжкина)
- Лимфосаркомой
- Болезнью Бриля- Симмерса
- Раком легкого с метастазами
- Острым лейкозом
- Туберкулезом
- Хроническим лимфолейкозом
- Лимфоцитомой
- Инфекционным лимфоцитозом и мононуклеозом.

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ.

Гранулематоз Вегенера

- гранулематозно-некротизирующий васкулит неизвестной этиологии, поражающий мелкие сосуды верхних дыхательных путей, легких и почек.

Этиология и патогенез:

Учитывая высокую частоту поражения верхних дыхательных путей, предполагают, что антиген (вирус) попадает в организм через дыхательные пути. Важную роль в развитии болезни играют иммунные нарушения, в частности, специфичным для этого заболевания считают обнаружение антител к внеядерным компонентам цитоплазмы нейтрофилов. Эти антитела отсутствуют у больных с другими васкулитами. Образование гранул свидетельствует об участии реакций клеточного иммунитета в патогенезе заболевания.

Морфологические изменения характеризуются сочетанием некротизирующего васкулита и гранулем, главным образом в верхних дыхательных путях и легких.

В состав гранулем входят лимфоциты, эпителиоидные клетки, нейтрофилы, эозинофилы и другие клетки. Нередко гранулемы подвергаются некрозу.

Клиника:

Заболевание обычно начинается с поражения верхних дыхательных путей, реже легких. Больные жалуются на насморк с гнойной-кровянистыми выделениями из носа, его заложенность, сухие корки, носовые кровотечения. Одновременно повышается температура тела до 37-38 °С, появляются боли в суставах. По мере прогрессирования заболевания развиваются язвенно-некротические изменения слизистых оболочек глотки, гортани, трахеи, возможно разрушение хряща и костной ткани носовой перегородки с седловидной деформацией носа. При вовлечении в процесс легких у больных появляются сухой надсадный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье, одышка, лихорадка достигает высоких цифр, нередко приобретая гектический характер.

При рентгенографии обнаруживают единичные или множественные округлые инфильтраты в средних и нижних полях легких. Инфильтраты быстро распадаются с образованием тонкостенных полостей. Инфильтративные изменения в легких могут сопровождаться стенозом трахеи, крупных бронхов с появлением стридорозного дыхания или нарушением проходимости более мелких бронхов с развитием обструктивной дыхательной недостаточности.

Симптомы поражения почек появляются через несколько месяцев от начала болезни - мочевого синдром (протеинурия, иногда выраженная, микрогематурия), прогрессирующая почечная недостаточность. Быстро прогрессирующий нефрит приводит к терминальной почечной недостаточности уже в течение нескольких месяцев. Нередко поражаются органы слуха (отит) и зрения (экзофтальм, склерит, ирит, конъюнктивит), кожа (геморрагические высыпания, папулы), желудочно-кишечный тракт (язвы в тонком кишечнике, желудочно-кишечные кровотечения), сердце, периферическая нервная система.

Диагноз и дифференциальный диагноз:

Диагноз может быть поставлен на основании характерных клинических данных (сочетание риносинусита с характерным поражением легких и почек) и подтвержден при гистологическом исследовании. Трудности диагностики возникают при легочном дебюте болезни. Наличие инфильтративных теней в легких с распадом и без него, лихорадки, кровохарканья у таких больных заставляет исключать туберкулез, рак легких, крупозную пневмонию и некоторые более редкие заболевания, в частности узелковый периартериит.

Синдром Гудпасчера

Синдром Гудпасчера - редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся поражением легких (легочные кровотечения) и почек (гломерулонефрит) и встречающееся чаще у молодых мужчин. У 90 % больных в крови циркулируют антитела к базальной мембране клубочков почечных телец и альвеол. Наиболее типичные морфологические изменения в легких - деструктивные капилляриты межалвеолярных перегородок с геморрагической пневмонией. При медленном прогрессировании заболевания преобладают очаговый или диффузный гемосидероз или фиброз легких.

Клиника:

Основными симптомами поражения легких являются кровохарканье и легочное кровотечение, которое может быть как легким, так и крайне тяжелым, угрожающим жизни больного. Болезнь начинается остро с повышения температуры тела, кровохарканья, умеренной одышки и кашля. Иногда после эпизода кровохарканья наблюдается относительная ремиссия легочного процесса, однако чаще геморрагическая пневмония рецидивирует, что постепенно приводит к развитию гемосидероза легких и диффузного интерстициального фиброза с прогрессирующей дыхательной недостаточностью рестриктивного типа. Вскоре присоединяются симптомы гломерулонефрита (протеинурия, гематурия), который быстро прогрессирует и приводит к почечной недостаточности с олигурией уже через несколько недель или месяцев. Обычно обнаруживают экстракапиллярный нефрит с полулуниями, а при иммунофлюоресцентном исследовании - линейные депозиты антител к базальной мембране в клубочках почечных телец в сочетании или без комплемента С3. Иногда заболевание развивается постепенно, больные жалуются на малопродуктивный кашель с выделением мокроты с прожилками крови, нарастающую одышку, субфебрилитет.

Рентгенологически в легких обнаруживают двусторонние очаговые тени ближе к корням, а во время легочного кровотечения - диффузное пылевидное затемнение, обусловленное скоплением крови в альвеолах. При хроническом течении легочного процесса нарастают интерстициальные изменения в ткани легких.

Постоянным лабораторным признаком является железодефицитная анемия, обусловленная кровопотерей. СОЭ редко увеличена. В мокроте выявляют макрофаги, содержащие гемосидерин (сидерофаги).

Диагноз и дифференциальный диагноз:

Если кровохарканье и изменения в моче появляются одновременно, то диагноз не представляет особых трудностей и может быть подтвержден при выявлении антител к базальной мембране клубочков почечных телец в крови или с помощью биопсии почки. В тех случаях, когда кровохарканье является единственным симптомом, приходится исключать другие его причины - опухоль легкого, туберкулез, гранулематоз Вегенера, геморрагический васкулит, гемосидероз легких.

Узелковый периартериит.

При узелковом периартериите в легких наблюдается генерализованный панваскулит с преимущественным поражением артериол и венул и гранулематозно-фибропластическими изменениями их стенок. С большим постоянством обнаруживают капиллярит межалвеолярных перегородок, который может сопровождаться утолщением базальных мембран. Сосудистые изменения сочетаются с инфильтрацией легких эозинофилами и нейтрофилами.

Клиника:

Поражение легких наиболее часто проявляется гиперэозинофильной бронхиальной астмой, развитие которой могут спровоцировать лекарственные средства. Астматический вариант узелкового периартериита рассматривают за рубежом отдельно в группе некротических васкулитов под названием аллергического гранулематозного ангиита (синдром Чарджа - Стросса).

Астматический вариант в 2 раза чаще встречается у женщин в возрасте 20-40 лет. У 2/3 больных появлению приступов удушья предшествуют различные аллергические реакции (крапивница, отек Квинке, поллиноз). Бронхиальная астма при узелковом периартериите отличается упорством и тяжестью течения, часто осложняется астматическим статусом. Особенностью ее является сочетание с высокой эозинофилией крови, хотя в начале болезни число эозинофилов в крови может не превышать 10-15 %. По мере генерализации заболевания в среднем через 2-3 года после появления первых приступов удушья число эозинофилов повышается до 50-80 %. Основными проявлениями узелкового периартериита при распространении процесса становятся лихорадка (90 % больных), периферические невриты (75 %), поражение почек с артериальной гипертензией (50 %), абдоминалгии (60 %), разнообразные кожные изменения, артралгии и миалгии, изменения со стороны сердца. Помимо бронхиальной астмы, у трети больных наблюдают эозинофильные инфильтраты в легких или пневмонии. При классическом узелковом периартериите поражение легких наблюдается в 15-20 % случаев. Основными вариантами его являются легочный васкулит (сосудистый пневмонит) и интерстициальный пневмонит. Сосудистый пневмонит может быть первым признаком узелкового периартериита или развивается в разгар болезни. Он характеризуется появлением лихорадки, малопродуктивного кашля, кровохарканья, одышки.

При рентгенографии обнаруживают резкое усиление легочного рисунка, а также участки инфильтрации легочной ткани, в основном в базальных отделах. При вовлечении в процесс сосудов плевры развивается плеврит (обычно геморрагический). Известны случаи инфаркта легких, осложняющегося распадом легочной ткани и перифокальной пневмонией, а также разрывом артериальной аневризмы с массивным легочным кровотечением у больных. Исключительно редко наблюдаются интерстициальные пневмониты с прогрессирующим диффузным фиброзом легких.

Геморрагический васкулит

Характеризуется поражением сосудов микроциркуляторного русла и типичными изменениями кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек. Поражение легких, обусловленное капилляритом междольвеоларных перегородок с депозитами иммуноглобулина А, наблюдается редко. Основными симптомами его являются малопродуктивный кашель, кровохарканье, одышка, возникающие в разгар болезни на фоне геморрагических высыпаний, артрита, гломерулонефрита. При осмотре больных выявляют влажные хрипы или крепитацию в легких, при рентгенографии - признаки сосудистого пневмонита или множественные инфильтраты.

Неспецифический аортоартериит

Сосуды легких при неспецифическом аортоартериите (болезни Такаясу) вовлекаются в патологический процесс в 10-30 % случаев. Известны случаи артериита легочной артерии с развитием тяжелой легочной гипертензии и легочного сердца. При поражении мелких ветвей сосудов легких может наблюдаться пневмонит. Такие больные жалуются на кашель, кровохарканье, умеренную одышку.

Терапия.

Глюкокортикостероид, цитостатики, симптоматическая терапия.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Аутоиммунное заболевание, характеризующееся системным поражением сосудов различного калибра. Для СКВ характерно наличие в сыворотке крови высоких титров антинуклеарных факторов (АНФ), антител к нативной ДНК и антигену Смитта (Sm-Ag), низкий уровень комплемента.

Этиология. Изучена недостаточно. Определенное значение имеет латентная вирусная инфекция на фоне генетически обусловленных или врожденных нарушений иммуногенеза. Болеют преимущественно девочки препубертатного и пубертатного возраста.

Патогенез. Аутосенсibilизация организма, сопровождающаяся продукцией антиядерных и противоцитоплазматических антител, не обладающих тканевой специфичностью, что и приводит к полисистемности заболевания. Под влиянием неспецифических факторов (массивная инсоляция, инфекция, иммунизация, прием медикаментов) нарушаются проницаемость лизосомальных мембран, что способствует развитию выраженных признаков системного процесса.

Клиника. В детском возрасте заболевание обычно имеет острое или подострое течение и характеризуется помимо кожно-суставного синдрома высокой частотой поражения сердечно-сосудистой системы, почек и других внутренних органов. Разнообразные изменения органов дыхательной системы обнаруживают почти у половины больных. Поражения плевры преобладают, чаще в виде сухого плеврита, реже серозного плеврита, сочетающегося с перикардитом или полисерозитом. Клинически такие формы характеризуются колющей болью в груди, кашлем, иногда одышкой, шумом трения плевры. Наличие упорной или рецидивирующей боли в обеих половинах грудной клетки, укорочение легочного звука при перкуссии, ослабленное дыхание, шум трения плевры при умеренной одышке, особенно у девочек-подростков — все эти признаки требуют дифференциации с системной красной волчанкой. При системной красной волчанке изолированное одностороннее поражение бывает редко, а при сухом плеврите другой этиологии наблюдается преимущественно одностороннее поражение. Кроме того, при системной красной волчанке поражение плевры часто сочетается с перикардитом, наличием плевро-плевральных и плевро-перикардальных спаек, обнаружением LE-клеток в плевральной жидкости. В связи с указанным, диагностика поражения плевры при системной красной волчанке не представляет особых трудностей. Дифференциально-диагностическим критерием является также поражение кожи, суставов, других внутренних органов.

Клиническая картина поражения лёгких наблюдается в 1-6% случаев заболевания СКВ, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) поражение лёгких отмечается уже в 30%, а на аутопсии — в 70% случаев СКВ сопровождается поражением лёгких, характеризуется интерстициальным фиброзом. Клинически интерстициальный фиброз проявляется одышкой, кашлем, иногда болью в груди при дыхании, укорочением перкуторного звука, ослабленным дыханием. На рентгенограмме выявляют двустороннее, симметричное усиление и деформацию легочного рисунка, на фоне которого иногда возникают тени, дисковидные ателектазы. Характерно высокое стояние диафрагмы. Гораздо чаще у больных системной красной волчанкой возникают вторичные формы пневмонии бактериального или вирусного происхождения. Они характеризуются ухудшением общего состояния, лихорадкой, кашлем, одышкой, наличием перкуторного укорочения легочного звука, ослабленного жесткого дыхания, появлением мелкопузырчатых влажных и сухих хрипов в зоне укорочения. Инифильтративные изменения могут охватывать несколько сегментов, долей лёгкого, поражения чаще односторонние, иногда сочетаются с вовлечением в процесс плевры. Обычная

антибактериальная терапия без включения комплекса лечения системной красной волчанки малоэффективна. У отдельных больных заболевание протекает с астматическим синдромом. Пестрота клинических проявлений, наличие склеротических изменений преимущественно в базальных отделах, поражение плевры с образованием плевро-перикардиальных спаек, отсутствие эффекта от проводимой терапии диктуют (необходимость разграничения с диффузным поражением соединительной ткани.

Дифференциальная диагностика. Распознавание поражения легких при системной красной волчанке основано на наличии специфических изменений кожи типа многоформной эритемы, а у 50 % больных — симптома «бабочки», признаков полиартрита, поражения сердца и сосудов, почек или других внутренних органов, наличия LE-клеток, антинуклеарных антител в крови, повышенного уровня гамма-глобулинов в сыворотке крови.

Лечение. Терапия легочных поражений при системной красной волчанке строится по плану коллагеновых болезней с учетом степени активности и генерализации процесса. Поражение органов дыхательной системы, как правило, свидетельствует о генерализации процесса, поэтому таким больным назначают терапию, показанную при II—III степени активности — ударное иммунодепрессивное лечение: кортикостероиды (преднизолон по 1,5—3 мг/кг в сутки) изолированно или в сочетании с цитостатиками (азатиоприн по 2—3 мг/кг в сутки). В период тяжелых аутоиммунных кризов показана максимальная подавляющая терапия (преднизолон по 4—6 мг/кг, то есть 100—200 мг в сутки, или его аналоги в адекватной дозировке). При этом желательно внутривенное введение кортикостероидных средств. Больным с минимальной степенью активности (кожно-суставный синдром и незначительные склеротические изменения в легких) назначают преднизолон в дозе 0,5—1,5 мг/кг в сутки. Массивная терапия исходными дозами проводится 3—4 нед до стабилизации процесса. Затем постепенно дозу кортикостероидов снижают, подключая препараты салициловой кислоты, хинолиновые и пиразолоновые производные (ацетилсалициловая кислота, анальгин, делагил, плаквенил, резохин, амидопирин и др.). Так проводится постепенный переход на поддерживающую терапию, которая длится многие месяцы и годы

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия (ССД) — диффузное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим фиброзом, распространенными вазоспастическими нарушениями и характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Среди висцеральных проявлений ССД поражение легких занимает важное место.

Этиология. Не ясна. Чаще болеют девочки, начало заболевания чаще приходится на осенне-зимний сезон.

Патогенез. Развитие ЛФ инициируется микрососудистыми изменениями, которые приводят к повреждению эндотелиальных клеток и поражению альвеолярного эпителия. Это приводит к активации каскада свертывания.

Экспрессия аутоантител является предиктором поражения внутренних органов, в частности ПЛ. Наличие антител к Scl-70 (антисклеродермальные антитела с молекулярной массой 70 кДа, антитела к топоизомеразе I) в значительной степени является фактором риска развития ИПЛ, в то время как антицентромерные антитела (АЦА) говорят о низкой вероятности развития рентгенологических признаков ЛФ.

У пациентов с ССД встречается легочная гипертензия (ЛГ). ЛГ может быть изолированной, возникшей вследствие поражения сосудов, или вторичной — при поражении паренхимы легких или левых отделов сердца. ЛГ развивается у 5—7% больных,

чаще на поздних стадиях лимитированной формы ССД. Предиктор ЛГ — изолированное уменьшение ДСЛ. Более редко встречаются аспирационная пневмония, причиной которой является дисфункция пищевода, а также спонтанный пневмоторакс, лекарственный пневмонит

Клиника. У большинства больных склеродермией, поражение легких протекает скрыто. Одышка возникает только во время нагрузки, затем присоединяется кашель. Перкуторно выявляют укорочение легочного звука в нижних отделах, уменьшение подвижности легочного края, аускультативно — жесткое дыхание, проходящие необильные сухие хрипы.

На рентгенограмме обнаруживают усиление легочного рисунка, признаки диффузного пневмосклероза преимущественно в нижних отделах. Бронхоэктазы, кистозные изменения в базальных отделах в детском возрасте развиваются редко. Экссудативный плеврит при системной склеродермии развивается не часто, но плевро-плевральные спайки могут образовываться у этих больных и вне связи с выпотом. Повышение давления в малом круге кровообращения, синдром легочного сердца в детском возрасте развивается при значительной давности процесса.

Диагностика. Устанавливают исходя из данных клинической картины: специфическое поражение кожи и подкожной основы, артралгии, артрит на фоне слабости, исхудание, дисфагия, подъемы температуры до субфебрильных цифр.

Лечение. При остром и подостром течении применяют кортикостероиды (преднизолон 1—1,5 мг/кг в сутки). Д-пеницилламид 400—600 мг в сутки, унитиол. В случаях хронического течения, распространенного склероза — инъекции лидазы, алоэ, при поражениях легких — введение этих препаратов путем фонофореза. Также широко используют массаж и вибромассаж, ванны, грязи, парафин, препараты, улучшающие трофику тканей (АТФ, кокарбоксилаза, витамины группы В; аскорбиновая кислота).

Тромбоэмболия легочной артерии, первичная легочная гипертензия.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Приобретение знаний и навыков по теме необходимо для решения профессиональных задач по диагностике, лечению и профилактике тромбоэмболий.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ

Уметь на основании жалоб, анамнеза, клинической картины диагностировать тромбоэмболию легочной артерии.

Использовать для подтверждения диагноза весь арсенал лабораторных и инструментальных исследований: общеклинический анализ крови и мочи, биохимические исследования, рентгенографию, спирометрию, ЭХО-КГ, сцинтиграфию легких и др. Проводить дифференциальную диагностику, лечение и профилактику тромбоэмболии легочной артерии.

Блок информации

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) — это закупорка (окклюзия) артериального русла лёгких (ствола, правой или левой лёгочной артерии и/или их ветвей) тромботическими массами различного калибра, сформировавшимися в венах большого круга кровообращения (тромбоз глубоких вен ног и илео-кавального сегмента, таза, т.е. в бассейне нижней полой вены, редко – в бассейне верхней полой вены), реже – в правом предсердии или в правом желудочке сердца.

Этиология и патогенез

Основой тромбообразования является триада Вирхова:

- стаз крови
- гиперкоагуляция
- повреждение эндотелия (эндокарда)

Наиболее часто причиной и источником эмболизации ветвей лёгочной артерии является тромб, возникший при флеботромбозе в бассейне нижней полой вены (90%) или в правых отделах сердца (при сердечной недостаточности с дилатацией правого желудочка, у больных мерцательной аритмией).

Попадание эмбола в лёгочную циркуляцию вызывает обструкцию сосуда, что приводит к гемодинамическим и респираторным нарушениям.

Патогенез ТЭЛА складывается из прямых последствий артериальной обструкции и комплекса запускаемых при этом клеточных, гуморальных и рефлекторных реакций.

Этиология (факторы риска)

Факторы риска венозного тромбоэмболизма, и ТЭЛА в частности, многообразны: пожилой возраст, длительная обездвиженность (вследствие пареза конечностей, после

травм, в послеоперационном периоде, при частых и продолжительных перелетах в самолетах или поездках в автомобилях и т.д.), онкологические заболевания, травмы (особенно переломы крупных костей), хирургические вмешательства и внутрисосудистые инвазивные манипуляции (подключичный катетер и др.), прием некоторых лекарственных препаратов (заместительная гормональная терапия, использование оральных контрацептивов, химиотерапия), хроническая сердечная или дыхательная недостаточность, беременность и послеродовой период, тромбофилия.

Имеются данные о том, что ТЭЛА ассоциируется также с такими проблемами, как ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия, курение, сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт). Разумеется, серьезным фактором риска является наличие заболеваний вен нижних конечностей в анамнезе, особенно тромбоз глубоких вен.

Острая тромбоэмболия проявляется заметной симптоматикой только в том случае, когда окклюзия охватывает более 30-50% легочного артериального русла. Клиника определяется гемодинамическими нарушениями; дыхательная недостаточность и гипоксия вторичны по отношению к изменениям сердечно-сосудистой системы. Крупные и/или множественные эмболы приводят к резкому возрастанию сосудистой резистентности легочного русла, в связи с чем значительно увеличивается преднагрузка на правые отделы сердца. Это может стать причиной внезапной смерти в результате остановки сердца. У других пациентов в такой ситуации могут развиваться системная гипотензия, шок и смерть от острой правожелудочковой недостаточности.

Источники эмболии

Тромбы, образующиеся в артериях и в венах, существенно различаются между собой. В то время как артериальные тромбы состоят в основном из тромбоцитов, венозные тромбы главным образом содержат фибрин и эритроциты.

Наиболее эмболоопасной локализацией является бассейн нижней полой вены, с которым связано около 90% всех ТЭЛА. Чаще всего первичный тромб находится в илиокаваальных сегментах или проксимальных отделах вен нижних конечностей (подколенно-бедренный сегмент). Подобная локализация венозного тромбоза осложняется ТЭЛА в 50% случаев. Венозный тромбоз с локализацией в дистальных отделах глубоких вен нижних конечностей (голень) осложняется ТЭЛА от 1 до 5%. Признаки тромбоза глубоких вен (ТГВ) обнаруживают в 70% ТЭЛА, в остальных случаях, когда тромб в венах не обнаруживается, надо думать, что он оторвался полностью и весь попал в лёгкие .

Редко источником эмболии служат подвздошные, почечные вены, вены верхних конечностей (в результате постановки венозных катетеров) и правые отделы сердца (мерцание предсердий, дилатация камер); в таких случаях при поиске источника следует ориентироваться на клинические проявления ТГВ.

Наиболее опасными для развития ТЭЛА являются «флотирующие тромбы», имеющие точку фиксации в дистальном отделе венозного русла, остальная его часть расположена свободно и на всем протяжении не связана со стенками вены, причем их протяженность может достигать 20 см. «Флотирующий тромб» обычно формируется в венах меньшего калибра, и процесс тромбообразования распространяется проксимально в более крупные: из глубоких вен голени – в подколенную вену, затем в глубокую и общую бедренную вены, из внутренней – в общую подвздошную, из общей подвздошной – в нижнюю полую вену .

Острая массивная ТЭЛА

При внезапной обструкции более 50% объёма лёгочной циркуляции (массивная эмболия) клинические проявления свидетельствуют о тяжёлом поражении сердца и лёгких. Обструкция лёгочной артерии в сочетании с медиатор-опосредованной вазоконстрикцией приводит к существенному повышению постнагрузки на правый желудочек. Если правый желудочек сохраняет сердечный выброс в условиях перегрузки, отмечается лёгочная гипертензия. В противном случае развивается острая правожелудочковая недостаточность. Тонкая стенка правого желудочка, в норме работающая в условиях относительно низкого давления в лёгочной артерии, не успевает приспособиться к быстрому его повышению.

В результате правый желудочек дилатируется, систолическое давление в правом желудочке и в лёгочной артерии повышается, однако в связи с тем, что гипертрофия правого желудочка не успевает развиваться, редко более 55 мм рт. ст. Конечно-диастолическое давление в правом желудочке и в правом предсердии повышается до 15-20 мм рт. ст.

Увеличение давления в правом желудочке обуславливает аномальную геометрию межжелудочковой перегородки – она смещается влево, уменьшая объём левого желудочка. Кроме того, вследствие растяжения правого желудочка (кардиомегалия) левый желудочек испытывает сдавление со стороны перикарда.

Повышение постнагрузки на правый желудочек приводит к развитию правожелудочковой недостаточности (острое лёгочное сердце) с падением преднагрузки на левый желудочек. Дилатация правого желудочка сопровождается трикуспидальной регургитацией, что может привести к дальнейшему снижению наполнения левого желудочка.

В результате описанных изменений левого желудочка (рестрикция и падение преднагрузки) падает сердечный выброс, возникает системная артериальная гипотензия вплоть до шока. Клиническим проявлением является синкопе в покое или при минимальной нагрузке. Падение давления в аорте и повышение давления в правом желудочке может вести к ишемии правого желудочка за счёт критического снижения кровотока по правой коронарной артерии; этим же объясняется нарушение кровоснабжения левого желудочка.

Относительная ишемия миокарда в условиях гиперфункции и выраженной гипоксемии снижает контрактильные способности правого желудочка.

При достаточной выраженности обструкции единственным проявлением может быть внезапная смерть. В конечном счёте, самой частой причиной остановки сердечной деятельности при ТЭЛА является электромеханическая диссоциация.

Подострая массивная ТЭЛА

Этот вариант развивается при рецидивирующей в течение нескольких недель эмболии мелких и средних ветвей лёгочной артерии. В связи с тем, что обструкция нарастает медленно, у правого желудочка есть время адаптироваться, гипертрофироваться. Следовательно, правый желудочек генерирует большее систолическое давление, чем при острой ТЭЛА. Конечно-диастолическое давление в правом желудочке и правом предсердии повышается до меньших цифр, чем при острой массивной ТЭЛА, правожелудочковая недостаточность выражена меньше, чем при равной по объёму острой эмболии. Артериальное давление и ЧСС часто нормальны в связи с тем, что поддерживается нормальный сердечный выброс. В тяжёлых случаях сердечный выброс падает, что сопровождается появлением явной правожелудочковой недостаточности.

Тогда очередной эпизод ТЭЛА может дать картину, аналогичную таковой при массивной острой эмболии.

Острая немассивная ТЭЛА.

При обструкции эмболом менее 50% лёгочного сосудистого ложа ТЭЛА часто протекает бессимптомно. При сцинтиграфии лёгких у больных ТГВ бессимптомная ТЭЛА выявляется в 40% случаев. Нередко отмечается лихорадка, что затрудняет дифференциальный диагноз с инфекционными плевритами. Лихорадка и боль приводят к появлению синусовой тахикардии. Среднее давление в лёгочной артерии редко превышает 25 мм рт. ст. Так как функция правого желудочка при немассивных ТЭЛА не страдает, сердечный выброс сохранён, системное АД не падает, венозное давление не отличаются от нормы.

Клиническая картина тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА)

Одышка носит главным образом инспираторный характер (больной, словно рыба, «ловит воздух» ртом). Для неё свойственны внезапное развитие, синхронное с попаданием эмбола в лёгочную артерию, а также вариабельность тяжести дыхательной недостаточности.

У больных ТЭЛА одышка тихая (без дистантных хрипов), не зависит от положения тела. Больные лежат – ортопноэ нехарактерно! (Положение ортопноэ принимают больные, у которых до ТЭЛА уже имелась, либо присоединилась левожелудочковая сердечная недостаточность).

Элемент бронхоспазма может дополнять клиническую картину у любого больного, а не только у страдающего хронической патологией респираторного тракта.

Если одышку невозможно связать с уже существующей патологией, либо она носит угрожающий своим нарастанием характер (в виде приступа удушья), то есть ничем определённым не может быть мотивирована, то подозрение на ТЭЛА вполне обоснованно.

Другим отправным симптомом является обнаруженная у пациента артериальная гипотония, тем более, если тенденция к её возникновению ранее не наблюдалась.

Как уже упоминалось, тахикардия – облигатный симптом ТЭЛА. Степень выраженности синусовой тахикардии зависит от тяжести поражения лёгочной артерии. Но стоит учесть, что постоянство этого неспецифического симптома становится ценным вкладом в диагностику только в сочетании с другими проявлениями.

Болевой синдром вносит маскирующий момент, что требует проведения дифференциальной диагностики, без которой он может дезориентировать врача и быть причиной потери времени и выбора неверной тактики.

Боль может носить коронароподобный характер, не отличаясь своим проявлением от болевого синдрома при стенокардии, и возникать в начале ТЭЛА, напоминая клинически инфаркт миокарда. Считается, что в генезе такого болевого синдрома играет роль резкое расширение устья лёгочной артерии при её массивной окклюзии тромботическими массами.

Название другого варианта болевого синдрома, лёгочно-плеврального, несёт в себе объяснение его генеза – поражение плевры в процессе развития инфаркта лёгкого или инфаркт-пневмонии. Больных беспокоит резкая боль, усиливающаяся при дыхании (особенно глубоком), кашле, перемене положения тела.

В случае вовлечения диафрагмальной плевры формируется абдоминальный вариант болевого синдрома. В его генезе может участвовать также острое набухание печени, отёк стенки и ложа желчного пузыря (за счёт развития правожелудочковой сердечной недостаточности).

У больных, страдающих ТЭЛА, обычно развивается общая слабость, которая является проявлением сердечно-сосудистой недостаточности. Она может также наблюдаться при развитии инфаркт-пневмонии и плеврита и являться следствием интоксикации. Кроме того, общая слабость может быть основным клиническим признаком при окклюзии мелких ветвей лёгочной артерии.

Кашель, кровохарканье, субфебрилитет, а также синдром лабораторных изменений не только не специфичны, но и не являются обязательными, их наличие и выраженность зависят во многом от тяжести поражения. Среди них, пожалуй, лишь кашель встречается довольно часто. Однако кашель и откашливание мокроты – поздние симптомы, появляются через несколько дней после возникновения ТЭЛА.

Кровохарканью обычно придаётся большое значение в диагностике ТЭЛА. Но этот признак не является ранним: она появляется на 2-3 сутки ТЭЛА и встречается лишь у 30% больных вследствие развития инфаркта лёгкого. Кровохарканье редко бывает массивным, часто наблюдается лишь примесь крови в виде прожилок или мелких сгустков.

Проявлением ишемии и гипоксии органов являются появление церебрального (чаще у пожилых; потеря сознания, судороги и парезы) и почечного синдромов (анурия, чаще после выведения больного ТЭЛА из шока).

Вариант ТЭЛА	Анамнез	Объём обструкции ЛА%	Клиническая манифестация	Типичное давление	
				РАР	РАР
Острая немассивная	Короткий, внезапное начало	< 50	Одышка, возможно в сочетании с плевральными болями и кровохарканьем	Нормальное	Нормальное
Острая Массивная	Короткий, внезапное начало	> 50	Правожелудочковая недостаточность, возможна нестабильность гемодинамики и потеря сознания	45/20	12
Подострая массивная	Несколько недель	> 50	Одышка и правожелудочковая недостаточность	70/35	8
РАР, давление в лёгочной артерии; РАР, среднее давление в правом предсердии.					

Диагностика и лечение с учетом рекомендаций европейского кардиологического общества.

К чувствительным и специфичным методам диагностики этой патологии относятся определение D-димера, ЭхоКГ, компьютерная томография (КТ), вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, ангиография, а также методы диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ультрасонография, КТ-венография).

Новое руководство ESC предлагает следующий алгоритм обследования пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска.

В общих чертах этот алгоритм разделяется на ступеньки, каждая из которых позволяет четко и быстро сортировать пациентов, избегать у большинства ненужных и дорогостоящих методов обследования, а для тех, кто нуждается в немедленной помощи, точно и достоверно устанавливать диагноз ТЭЛА.

КТ на сегодняшний день признана экспертами ESC наиболее приемлемым методом подтверждения наличия тромба в легочных сосудах, рекомендованным для рутинной клинической практики. У больных высокого риска достаточно обычной (однодетекторной) КТ, чтобы подтвердить или исключить ТЭЛА, однако у больных невысокого риска рекомендуется использовать мультidetекторную КТ – она позволяет более четко визуализировать сегментарные и субсегментарные ветви легочной артерии и достоверно подтвердить или исключить ТЭЛА. Если мультidetекторную КТ нет возможности использовать, у таких пациентов либо устанавливается диагноз ТЭЛА при положительных результатах однодетекторной КТ, либо требуется двойной контроль для исключения ТЭЛА – негативные результаты однодетекторной КТ сопоставляются с данными венозной компрессионной ультрасонографии, и если оба метода обследования не обнаружат тромбов, только тогда диагноз ТЭЛА можно снять..

Вероятность ТЭЛА предварительно можно оценить по шкале M.W. Roges и P.S. Wells (2001):

- клинические симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей – 3 балла;
- при проведении дифференциального диагноза ТЭЛА более вероятна, чем другие патологии, – 3 балла;
- тахикардия >100 уд/мин – 1,5 балла;
- иммобилизация или хирургическое вмешательство на протяжении последних 3 дней – 1,5 балла;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе – 1,5 балла;
- кровохарканье – 1 балл;
- онкологическая патология в настоящее время или давностью до 6 мес – 1 балл.

Если сумма не превышает 2 баллов, вероятность ТЭЛА низкая; при сумме баллов 2-6 – умеренная; более 6 баллов – высокая.

Кроме того, в последние годы в Европе нередко используется так называемая Женевская шкала (G. leGaletal., 2006):

- тахикардия ≥ 95 уд/мин – 5 баллов;
- тахикардия 75-94 уд/мин – 3 балла;
- клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей (боль при пальпации вены + отек одной конечности) – 4 балла;

- подозрение на тромбоз глубоких вен нижних конечностей (боль в одной конечности) – 3 балла;
- подтвержденные тромбоз глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе – 3 балла;
- хирургическое вмешательство или перелом на протяжении последнего месяца – 2 балла;
- кровохарканье – 2 балла;
- онкологическая патология – 2 балла;
- возраст >65 лет – 1 балл.

Если сумма не превышает 3 баллов, вероятность ТЭЛА низкая; при сумме баллов 4-10 – умеренная; ≥ 11 баллов – высокая.

У больных невысокого риска с низкой или средней вероятностью ТЭЛА показано определение в крови уровня D-димера. Этот метод обследования имеет высокую отрицательную диагностическую ценность, то есть позволяет достоверно исключить у пациента ТЭЛА при нормальном содержании D-димера (< 500 мкг/л). Однако повышенный уровень D-димера неспецифичен для ТЭЛА (может быть обусловлен и другими причинами – различными заболеваниями, беременностью и т.д.), поэтому положительная диагностическая ценность этого метода невысока, и в этом случае больному требуется дообследование для подтверждения наличия тромба в легочных сосудах. Несмотря на это, такой алгоритм позволяет на этом этапе исключить ТЭЛА без дальнейшего обследования у трети больных, поэтому определение D-димера имеет большое значение для сортировки пациентов с подозрением на тромбоэмболию.

Другие методы обследования имеют вспомогательное значение.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия – достаточно чувствительный метод диагностики, который используется преимущественно в тех случаях, когда противопоказана КТ.

Венозная компрессионная ультрасонография позволяет обнаружить тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тем самым подтвердить ТЭЛА в случае ложнонегативных результатов, которые могут быть получены при одноканальной КТ.

Ангиография легочных сосудов достаточно точно позволяет диагностировать ТЭЛА, однако это инвазивный метод обследования, который не имеет преимуществ перед КТ.

Лечение ТЭЛА

Основными направлениями лечения ТЭЛА являются гемодинамическая и респираторная поддержка, реперфузия (тромболизис или хирургическое удаление эмболов из легочных артерий), антикоагулянтная терапия. При этом стратегия лечения существенно зависит от степени риска.

Лечение ТЭЛА у пациентов высокого риска

Немедленно должна быть начата антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином.

Для профилактики дальнейшего прогрессирования правожелудочковой недостаточности необходимо устранить системную гипотензию. С этой целью рекомендуются вазопрессивные препараты. У пациентов с низким сердечным выбросом и нормальным АД могут быть использованы добутамин и допамин.

Не рекомендована агрессивная инфузионная терапия.

Пациентам с гипоксемией необходимо проведение оксигенотерапии.

У пациентов высокого риска с ТЭЛА, сопровождающейся кардиогенным шоком и/или артериальной гипотензией, показана тромболитическая терапия.

Если тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным, альтернативным методом реперфузии является хирургическая эмболектomia.

Если тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным, в качестве альтернативного метода реперфузии может рассматриваться также чрескожная катетерная эмболектomia или фрагментация тромба.

Лечение ТЭЛА у пациентов невысокого (умеренного или низкого) риска

Антикоагулянтная терапия должна быть начата немедленно у пациентов с высокой или средней вероятностью ТЭЛА еще в процессе диагностики, не дожидаясь окончательного подтверждения диагноза. Для большинства пациентов в качестве предпочтительного антикоагулянта рекомендуется препарат группы низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукс, однако у больных с высоким риском геморрагических осложнений, а также в случае наличия тяжелой почечной дисфункции для стартовой антикоагулянтной терапии показан нефракционированный гепарин с удержанием активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в пределах значений, в 1,5-2,5 раза превышающих нормальный показатель. Антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином, низкомолекулярным гепарином или фондапаринуксом должна продолжаться не менее 5 дней и может быть заменена на антагонист витамина К только после достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО) и удержания его на протяжении как минимум 2 дней.

Рутинное использование тромболитической терапии у больных невысокого риска не рекомендовано, но ее целесообразность может быть рассмотрена у некоторых пациентов с умеренным риском. Тромболитическая терапия не показана у пациентов с низким риском.

Для тромболитической терапии при ТЭЛА на сегодняшний день одобрено три режима:

Стрептокиназа:

обычная схема – нагрузочная доза 250 тыс. МЕ (на протяжении 30 мин), далее 100 тыс. МЕ в час на протяжении 12-24 ч;

ускоренная схема – 1,5 млн МЕ на протяжении 2 ч.

Урокиназа:

обычная схема – нагрузочная доза 4400 МЕ/кг массы тела (на протяжении 10 мин), далее 4400 МЕ/кг массы тела в час на протяжении 12-24 ч;

ускоренная схема – 3 млн МЕ на протяжении 2 ч;

rt-РА (альтеплаза):

100 мг на протяжении 2 ч;

ускоренная схема – 0,6 мг/кг массы тела на протяжении 15 мин (максимальная доза 50 мг).

Хирургическая эмболектomia в настоящее время может рассматриваться как альтернативный метод лечения ТЭЛА у больных высокого риска.

Антикоагуляция.

Наряду с реперфузией, центральную роль в лечении ТЭЛА играет антикоагулянтная терапия. Своевременная и активная антикоагуляция значительно уменьшает риск смерти и рецидивов тромбоэмболий и потому рекомендуется не только у лиц, для которых

диагноз тромбоэмболии подтвержден, но и при достаточно высокой вероятности ТЭЛА еще в процессе диагностики.

На сегодняшний день для стартовой антикоагуляции при ТЭЛА одобрено использование нефракционированного гепарина (внутривенно), низкомолекулярных гепаринов (подкожно) и фондапаринукса (подкожно).

Режим введения нефракционированного гепарина зависит от уровня АЧТВ – дозу препарата следует корректировать таким образом, чтобы АЧТВ превышало контрольные показатели в 1,5-2,5 раза.

Для лечения ТЭЛА рекомендованы такие низкомолекулярные гепарины, как эноксапарин (10 мг/кг массы тела каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки; последний режим одобрен в США и некоторых европейских странах, хотя и не во всех) и тинзапарин (175 ЕД/кг 1 раз в сутки). У больных с онкозаболеваниями в случае венозного тромбоэмболизма (тромбоза глубоких вен и/или ТЭЛА) может использоваться также дальтепарин (200 ЕД/кг 1 раз в сутки). Иногда используются и другие низкомолекулярные гепарины, хотя для них на сегодняшний день пока ограничена доказательная база по применению у больных с ТЭЛА.

Кроме того, для антикоагуляции при ТЭЛА рекомендуется назначение селективного ингибитора фактора Ха – фондапаринукса. Препарат назначается подкожно 1 раз в сутки в трех режимах дозирования в зависимости от массы тела пациента: 5 мг (<50 кг), 7,5 мг (50-100 кг) или 10 мг (>100 кг).

Как можно раньше также следует назначить перорально антагонист витамина К (варфарин) – желательно в тот же день, когда стартовало парентеральное введение антикоагулянтов прямого действия. После достижения МНО в пределах 2,0-3,0 и удержания его на таком уровне не менее чем 2 суток прямые антикоагулянты можно отменить (но не ранее, чем через 5 сут после начала их применения).

Вторичная профилактика

Пациентам, перенесшим ТЭЛА, рекомендуется лечение антагонистом витамина К на протяжении 3 мес, если тромбоэмболия была спровоцирована модифицируемым (преходящим) фактором, и не менее 3 мес, если тромбоэмболия была спонтанной. У пациентов с первым эпизодом тромбоэмболии, не спровоцированной какими-либо первичными факторами, и с низким риском кровотечений может быть рассмотрена целесообразность долгосрочного приема пероральных антикоагулянтов; в случае повторного эпизода неспровоцированной тромбоэмболии долгосрочная антикоагулянтная терапия является рекомендуемой. У пациентов, страдающих онкопатологией и перенесших ТЭЛА, следует рассмотреть целесообразность применения низкомолекулярных гепаринов на протяжении первых 3-6 мес; по истечении этого срока необходимо продолжить антикоагулянтную терапию антагонистом витамина К или низкомолекулярным гепарином вне зависимости от того, курабельно злокачественное заболевание или нет.

Вопрос относительно необходимости установки кава-фильтров для профилактики рецидивов тромбоэмболий на сегодняшний день не решен.

КАРДИОЛОГИЯ

Методы обследования больных с сердечно-сосудистой патологией.

Актуальность

Для диагностики ишемии миокарда могут быть использованы различные методики: регистрация ЭКГ в покое, холтеровское ЭКГ-мониторирование, различные нагрузочные тесты (тредмил-тест и велоэргометрия - ВЭМ), фармакологические пробы, стресс-ЭхоКГ, радиоизотопные методы.

Выбор методики выявления ишемии миокарда должен определяться прежде всего клинической картиной и конкретными задачами, стоящими перед врачом. Кроме того, необходимо учитывать особенности каждого конкретного метода: показания и противопоказания к его применению, преимущества и недостатки, ограничения в использовании, зависящие как от характеристик самого метода, так и от состояния больного, возможности метода в оценке характера и тяжести поражения коронарного русла и миокарда, его прогностические возможности.

ЭКГ в покое бывает нормальной примерно у половины больных со стабильной стенокардией. Неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца T), по данным Фремингемского исследования, довольно часто встречаются в общей популяции (у 8,5% мужчин и 7,7% женщин).

Причинами ложноположительных результатов могут быть гипертрофия и дилатация левого желудочка, электролитные нарушения, нарушения ритма сердца и проводимости, прием антиаритмических препаратов, гипервентиляция и др. Большее значение имеют преходящие ишемические изменения ST - T во время приступа стенокардии у больных с документированной ИБС. Однако чувствительность и специфичность этого метода в диагностике преходящей ишемии миокарда низки.

Блок информации

Нагрузочные пробы.

Холтеровское ЭКГ-мониторирование

Используется наряду с нагрузочными тестами для выявления транзиторной ишемии миокарда. Ценность этой методики заключается в возможности выявить преходящую ишемию миокарда в условиях повседневной жизни. Критерием ишемии миокарда при холтеровском ЭКГ-мониторировании является депрессия сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более при длительности депрессии сегмента ST не менее 1 мин и времени между отдельными эпизодами не менее 1 мин. Метод особенно полезен для выявления эпизодов вазоспастической или спонтанной ишемии, а также бессимптомной ишемии миокарда. Бессимптомная ишемия миокарда нередко является плохим прогностическим признаком. Учитывая, что холтеровское мониторирование ЭКГ часто дает ложноположительные результаты у больных без стенокардии, рекомендуется использовать этот метод в качестве скринингового у пациентов с большим количеством факторов риска ИБС или с семейной предрасположенностью к ИБС, а также для оценки индивидуального прогноза.

Велоэргометрическая проба

ВЭП является одним из вариантов пробы с физической нагрузкой для выявления ИБС. Диагностическая ценность ВЭП составляет 85 % при высокой специфичности. Помимо

ВЭП для выявления ИБС используется физическая нагрузка на тредмиле, проба Мастера, степ-тест, ненормированная физическая нагрузка в виде подъема по лестнице, приседаний, бега, ходьбы и др.

Диагностическая ценность нагрузки на тредмиле для выявления ИБС приближается к ВЭП, но лечебные учреждения не располагают тредмиллами. Проба Мастера и степ-тест мало пригодны для ранней диагностики ИБС в связи с малой мощностью физической нагрузки. Поэтому именно ВЭМ широко применяется в кардиологии.

Показания:

- 1) выявление ИБС (ранних и клинически выраженных форм);
- 2) определение толерантности к физической нагрузке больных ИБС и функционального класса стенокардии напряжения;
- 3) контроль за эффективностью лечения больных ИБС;
- 4) определение эффективности антиангинальных средств;
- 5) выявление преходящих аритмий. Помимо диагностики ИБС ВЭП широко используется для реабилитации больных сердечнососудистой патологией.

Наиболее часто ВЭМ применяется для диагностики ИБС.

Противопоказаниями к проведению велоэргометрии и тредмил-теста являются:

1. Острый ИМ (или подозрение на ИМ).
2. Нестабильная стенокардия (НС).
3. Сердечная недостаточность II–III стадии.
4. Дыхательная недостаточность II–III степени.
5. Острое нарушение мозгового кровообращения или хроническая дисциркуляторная недостаточность III степени.
6. Острые инфекционные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой.
7. Острый тромбоз вен.

Существуют также относительные противопоказания:

1. Выраженная АГ (АД выше 200/100 мм рт. ст.).
2. Тяжелые нарушения ритма и проводимости (АВ-блокада II–III степени, мерцательная аритмия, пароксизмальные тахикардии).
3. Тахикардия неясного генеза (ЧСС выше 100 уд. в мин).
4. Стеноз устья аорты (клапанный, подклапанный).
5. Аневризмы сердца и сосудов.
6. Частые синкопальные состояния в анамнезе.
7. Неврологические и психические заболевания.
8. Заболевания опорно-двигательного аппарата и др.

Интерпретация результатов ЭКГ-исследования

При проведении пробы с дозированной физической нагрузкой у больных ИБС врач преследует обычно две основные цели: 1) определить толерантность пациента к физической нагрузке; 2) выявить клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда, обусловленной коронарной недостаточностью, с целью диагностики ишемической болезни сердца.

Толерантность к нагрузке оценивают преимущественно по показателю максимальной (пороговой) мощности работы выполненной пациентом. Используют и другие показатели: общий объем выполненной работы, длительность нагрузки, время возникновения боли в области сердца и депрессии сегмента RS–T и другие.

Различают:

- высокую толерантность, когда максимальная мощность нагрузки в момент ее

прекращения равна 150 Вт (900 кГм/мин) и выше;

- среднюю толерантность, когда максимальная мощность нагрузки равна 100–125 Вт (600–750 кГм/мин);
- низкую толерантность, когда максимальная мощность нагрузки не превышает 25–75 Вт (150–450 кГм/мин).

Индивидуальная толерантность к физической нагрузке зависит от многих факторов, в том числе от величины коронарного резерва, т.е. индивидуальной способности к адекватному увеличению коронарного кровотока при физической нагрузке, от сократительной способности миокарда, физической тренированности обследуемого, от индивидуальной реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку в виде подъема или снижения артериального давления и т.д.

Критериями прекращения велоэргометрической пробы являются:

1. Достижение пациентом максимальной или субмаксимальной возрастной ЧСС (см. табл. 5.5 и 5.6).
2. Горизонтальное или косонисходящее снижение (депрессия) сегмента RS–T на 1,0 мм и более от исходного уровня при условии, если такое снижение сохраняется на протяжении не менее 80 мс от точки соединения (j).
3. Медленное косовосходящее снижение (депрессия) сегмента RS–T на 1,0 мм и более от исходного уровня при условии, если такое снижение сохраняется на протяжении не менее 80 мс от точки соединения (j).
4. Подъем сегмента RS–T на 1,0 мм и более от исходного уровня на протяжении 80 мс от точки соединения
5. Приступ стенокардии, типичный для данного больного.
6. Снижение САД на 20 мм рт. ст.
7. Подъем САД до 220 мм рт. ст. и/или ДАД до 110 мм рт. ст. и выше.
8. Возникновение приступа удушья или выраженной одышки.
9. Появление угрожающих нарушений ритма (частая ЖЭ, политопная ЖЭ, залповая ЖЭ, пароксизм суправентрикулярной или желудочковой тахикардии, пароксизм мерцательной аритмии).
10. Возникновение АВ-блокады или блокады ножек пучка Гиса.
11. Изменение комплекса QRS: углубление и увеличение продолжительности ранее существовавших зубцов Q, переход патологического зубца Q в комплекс QS.
12. Появление резкой общей слабости.
13. Возникновение выраженного головокружения, головной боли, тошноты, нарушений координации движений.
14. Отказ больного от дальнейшего исследования.

Следует подчеркнуть, что изменения зубца Т, нередко возникающие при выполнении физической нагрузки, не являются критериями прекращения нагрузочной пробы.

Максимальная частота сердечных сокращений в зависимости от пола и возраста

Пол	Возраст в годах				
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69
Мужчины	195	187	178	170	162
Женщины	198	189	179	171	163

Субмаксимальная частота сердечных сокращений (75% от максимальной) в

зависимости	от		пола	и	возраста
Пол	Возраст в годах				
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69
Мужчины	161	156	152	145	140
Женщины	167	160	154	145	142

У больных с установленным диагнозом ишемической болезни сердца часто ограничиваются достижением так называемой субмаксимальной частоты сердечных сокращений, составляющей 75% от максимальной, так как дальнейшее увеличение нагрузки опасно из-за возможности возникновения осложнений.

Диагностика преходящей ишемии миокарда, индуцированной нагрузочным тестом.

При проведении функциональных нагрузочных тестов с целью объективного подтверждения ишемии миокарда могут быть получены следующие результаты

1. Положительная проба.
2. Отрицательная проба.
3. Сомнительная проба.
4. Неинформативная (незавершенная) проба.

Положительная проба. Наиболее достоверными объективными диагностическими критериями ишемии миокарда являются следующие 3 электрокардиографических признака.

1. Горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента RS–T на 1,0 мм и более от исходного уровня при условии, если такое снижение сохраняется на протяжении не менее 80 мс от точки соединения j.
2. Медленная косовосходящая депрессия сегмента RS–T на 1,0 мм и более от исходного уровня при условии, если такое снижение сохраняется на протяжении не менее 80 мс от точки соединения (j)
3. Подъем сегмента RS–T на 1,0 мм и более от исходного уровня на протяжении 80 мс от точки соединения

Отрицательная проба диагностируется в тех случаях, когда пациент при проведении исследования достиг заданной возрастной ЧСС, однако перечисленные клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда отсутствуют.

Сомнительная проба диагностируется в следующих случаях:

1. Если в процессе исследования развился приступ стенокардии или атипичный болевой синдром в грудной клетке, не сопровождающийся объективными ишемическими признаками на ЭКГ.
2. Если наблюдается горизонтальное, косонисходящее или медленно восходящее смещение сегмента RS–T менее 1,0 мм от исходного уровня.
3. Если во время исследования обнаружены нарушения ритма и проводимости (частая или политопная экстрасистолия, преходящие нарушения атриовентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости, появление пароксизмов суправентрикулярной или желудочковой тахикардии).
4. Если на высоте нагрузки произошло падение АД на 20 мм рт. ст. и более от исходного уровня.

Неинформативной (незавершенной) называют такую пробу, которая не была доведена до заданной возрастной ЧСС и не сопровождалась появлением описанных выше

клинических или электрокардиографических признаков ишемии или дисфункции миокарда.

Следует подчеркнуть, что различные изменения морфологии зубца Т, в том числе отрицательные зубцы Т, нередко наблюдаются во время нагрузки у больных без поражения КА и даже у здоровых людей и не могут, таким образом, служить критерием ишемии.

Чувствительность проб с дозированной физической нагрузкой, проводимых с целью диагностики ишемической болезни сердца, колеблется от 62% до 80%, специфичность — от 83% до 96% (Б.А. Сидоренко с соавт., 1996). Ложноположительные результаты пробы с физической нагрузкой могут выявляться у 17% больных и здоровых лиц без поражения КА, причем у женщин частота ложноположительных результатов пробы значительно выше, чем у мужчин.

Наиболее частыми причинами ложноположительных результатов пробы являются:

1. Нейроциркуляторная дистония (преимущественно нарушения симпатической иннервации, влияющие на процесс реполяризации).
2. Заболевания, сопровождающиеся выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ.
3. Пролапс митрального клапана.
4. Заболевания и синдромы, сопровождающиеся значительными нарушениями электролитного баланса.
5. Синдромы CLC и WPW.
6. Блокады ножек пучка Гиса.
7. Анемии различного генеза (гипоксия миокарда).
8. Хронические заболевания легких, сопровождающиеся выраженной дыхательной недостаточностью (гипоксия миокарда).
9. Прием некоторых лекарственных препаратов (сердечные гликозиды, мочегонные, эстрогены и др.).

1.Коронарогенные заболевания сердца.

1.1. Атеросклероз

Актуальность проблемы: Распространенность атеросклероза коррелирует с распространенностью ИБС в популяции. В России смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет у мужчин 52%, у женщин 63% и с каждым годом увеличивается.

Атеросклероз – системное заболевание крупных и средних артерий мышечного типа с развитием изменений в интиме и меди.

Основные липиды, определяемые в крови:

- Холестерин входит в состав липопротеидной частицы. Холестерин – необходимое вещество для организма. Неэстерифицированный холестерин входит в состав мембран клеток вместе с фосфолипидами и белками, где он участвует в обеспечении избирательной проницаемости мембран. Эстерифицированный холестерин находится в клетках в виде запаса, освобождающегося при необходимости. Холестерин играет роль в синтезе гормонов: тестостерона, эстрадиола, прогестерона, кортизола, альдостерона. Продукт окисления холестерина в коже превращается в витамин ДЗ.
- Триглицериды- сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и трех высших жирных кислот. Триглицериды являются источником энергии и самыми калорийными веществами в организме.
- Жирные кислоты широко встречаются в организме человека, не растворимы в воде и водных средах. Жирные кислоты могут находиться в тканях свободно или чаще входить в состав триглицеридов, фосфолипидов, эстерифицированного холестерина.
- Фосфолипиды- сложные эфиры глицерина с жирной кислотой и фосфатидной кислотой. Фосфолипиды – основная часть клеточных мембран.

- Липопропротеиды: транспортная система липидов. Липопропротеиды отличаются по специфическим функциям, физико-химическим свойствам, относительному количеству липидов и апопротеинового составу: хиломикроны, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП.

В патогенезе атеросклероза важное значение имеют 3 механизма: гиперлипидемия, повреждение эндотелия, генетическая предрасположенность.

Важное значение в развитие атеросклеротического процесса играет нарушение функции сосудистого эндотелия. Дисфункция эндотелия характеризуется повышенной проницаемостью эндотелия для липопротеинов и их активным проникновением в интиму; дисбалансом продукции эндотелием вазоактивных веществ: оксида азота, простациклина, ангиотензина 2, тромбоцитарного и фибробластного факторов роста; повышенной экспрессией эндотелиальных молекул адгезии лейкоцитов; миграцией лейкоцитов и моноцитов в субэндотелиальное пространство. Все эти нарушения сопровождаются изменениями регуляции сосудистого тонуса и структуры сосудов, процессов воспаления, тромбообразования, фибринолиза, иммунологических реакций. В основе воспалительного процесса в эндотелии лежит взаимодействие между липопротеидами плазмы крови, воспалительными клетками, элементами сосудистой стенки и экстраклеточным матриксом. При этом ЛПНП являются провоспалительными агентами, то ЛПВП оказывают противовоспалительное действие. Вместе с липопротеидами, в составе которых холестерин попадает в атеросклеротическую бляшку, основными участниками ее формирования являются эндотелий и макрофаги. Макрофаги продуцируют ряд веществ: цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухоли- α , способствующие дальнейшему проникновению моноцитов в субэндотелиальное пространство, усилению воспаления сосудистой стенки и дестабилизации бляшки. Кроме этого, макрофаги продуцируют протеолитические ферменты, которые разрушают экстраклеточный матрикс, приводят к истончению фиброзной покрышки бляшки и превращению ее в нестабильную.

К дисфункции эндотелия приводит также инсулинорезистентность, особенно при абдоминальном ожирении. Клетки жировой ткани продуцируют неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) или избыток глюкозы при глюконеогенезе приводит к образованию и утилизации НЭЖК, которые обладают повышенной атерогенностью, активизируя окислительные процессы в эндотелии. Кроме этого адипоциты продуцируют гормоны и цитокины, которые также приводят к дисфункции эндотелия, усиливая атерогенез. В последние годы стала очевидной связь между системой липопротеидов и факторами свертывания крови: ЛПОНП, ЛПНП стимулируют спонтанную агрегацию тромбоцитов и снижают фибринолитическую активность плазмы крови.

Факторы риска ИБС

Разделяют корригируемые (то есть те, на которые можно повлиять) и некорригируемые факторы риска.

К корригируемым факторам риска ИБС относятся:

Дислипидемия - высокий уровень в крови «вредного» холестерина ЛПНП и низкий уровень «полезного» холестерина ЛПВП

- Артериальная гипертензия
- Курение
- Сахарный диабет
- Ожирение
- Недостаточная физическая активность (гиподинамия)
- Повышенный уровень мочевой кислоты
- Повышение СРБ

К некорректируемым факторам риска ИБС относятся:

- Наследственное предрасположение к сердечно-сосудистым заболеваниям
- Принадлежность к мужскому полу
- Возраст (мужчины старше 45 лет, женщины старше 55 лет)

У человека, имеющего хотя бы один (любой) фактор риска, вероятность инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, и смерти от них увеличивалась в 2-3 раза по сравнению с его ровесником, но без факторов риска. При сочетании двух, трех, четырех факторов риска прогноз прогрессивно ухудшался, вероятность всяческих несчастий от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивалась до 15 раз!

Дислипидемия - главная причина атеросклероза. Нормальной величиной ХС является уровень ниже 5 ммоль/л или ниже 160 мг/дл, ХС ЛПНП менее 2.0 ммоль/л. Все, что выше этих значений, является патологией и подлежит коррекции с помощью диеты и/или специальных лекарств. Чем выше уровень ХС ЛПНП тем интенсивнее должно быть его лечение.

У людей, уже болеющих ИБС (ишемической болезнью сердца), т.е. перенесших инфаркт миокарда, страдающих стенокардией, или перенесших инсульт уровень ХС ЛПНП должен быть ниже 1.8 ммоль/л (100 мг/дл), а общего ХС менее 4,5 ммоль/л.

Люди, еще не болеющие ИБС, но имеющие 2 или более фактора риска, должны стремиться иметь уровень ХС ЛПНП ниже 2.0 ммоль/л (130 мг/дл).

Условия для прекращения прогрессирования атеросклероза и предупреждения его тяжелых осложнений создаются только тогда, когда уровень ХС ЛПНП находится ниже указанных целевых значений.

У здоровых людей уровень ХС ЛПВП должен быть выше 1 ммоль/л

(39 мг/дл) . Больные ИБС, перенесшие инфаркт или инсульт, должны иметь уровень 1,5 ммоль/л (40-60 мг/дл).

Следующий ингредиент липидов (жиров) крови - это триглицериды. Даже при нормальных уровнях всех видов холестерина, но высоком уровне триглицеридов крови возможно развитие атеросклероза, инфаркта миокарда, инсульта и других - сердечно-сосудистых заболеваний. Содержание триглицеридов в крови увеличивается при злоупотреблении алкоголем, при сахарном диабете, ожирении, пристрастии к жирной пище. В некоторых случаях его избыточное поступление в кровь обусловлено генетическими аномалиями или менее опасной семейно-наследственной расположенностью к этому виду нарушения обмена жиров.

Антиатеросклеротическая диета

Необходимо:

- исключить или значительно сократить прием с пищей продуктов, содержащих холестерин или способствующих его избыточной продукции в организме.
- увеличить прием продуктов, снижающих продукцию в организме "плохого" холестерина и нормализующих уровни других жиров крови.

Медикаментозное лечение атеросклероза

Крупные успехи, достигнутые в лечении и профилактике атеросклероза в последние три десятилетия, в основном связаны с применением совершенно новых лекарственных препаратов, специально разработанных для этой цели. Всего же насчитывается 4 класса лекарств, снижающих атерогенные липиды и доказавших свое антиатеросклеротическое действие.

К ним относятся:

- Статины (аторвастатин, симвастатин)

- Фибраты.(трайкор)
- Препараты тормозящие всасывание холестерина в кишечнике (эзетрол)
- Препараты никотиновой кислоты медленного высвобождения.
- Секвестранты желчных кислот.
- Ингибиторы PCSK9

Среди этих классов самыми надежными, эффективными, безопасными, показанными для подавляющего числа больных атеросклеротическими заболеваниями, являются статины.

- Новая группа лекарственных средств, обладающих антигиперлипидемическими свойствами: Ингибиторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9), например, эволокумаб и алирокумаб, в основном применяется при семейной гиперлипидемии.

1.2 Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

– это патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие спазма и/или атеросклероза коронарных артерий (ВОЗ,1985).

Синонимом ИБС является коронарная болезнь сердца, который в последние годы вновь стал применяться в клинической практике

Классификация форм ИБС:

- Внезапная коронарная смерть
- Безболевого ишемия
- Стабильная стенокардия: I-IV ФК
- Нестабильная стенокардия
- Q-образующий инфаркт миокарда
- Не q-образующий инфаркт миокарда
- Постинфарктный кардиосклероз
- Нарушения ритма и проводимости
- Ишемическая кардиомиопатия

Распространенность ИБС:

ИБС относится к числу самых распространенных заболеваний и основной причиной смерти среди лиц старше 65 лет, как у мужчин, так и у женщин. Среди причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний 53% приходится на ИБС. В конце 50 годов смертность от коронарной болезни сердца была такой высокой, что в США стали говорить об эпидемии атеросклероза. В 1948 году было начато проспективное исследование в маленьком городе Фремингеме, благодаря которому были открыты свыше 30 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выявлена высокая распространенность ИБС и тенденция к ее росту.

Факторы риска ИБС

Разделяют корригируемые (то есть те, на которые можно повлиять) и некорригируемые факторы риска. К корригируемым факторам риска ИБС относятся:

- Курение
- Гипер- и дислипидемия: ОХ>5 ммоль/л, ЛПН>3 ммоль/л,
- ЛПВ < 1 ммоль/л
- Ожирение: ИМТ> 25, Объем талии> 102(м), 88(ж)
- Малоактивный образ жизни
- Артериальная гипертензия АД>140/90 мм рт ст
- Нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет.

- Гомоцистеинемия
- Нарушения образования эндотелина
- Нарушения синтеза оксида азота (NO)
- Психо-эмоциональное напряжение, стресс
- Дефицит эстрогенов
- Гиперпродукция факторов свертывания крови или дисбаланс в системе гемокоагуляции
- Инфекционные факторы: хламидиоз, микоплазмоз, вирусные инфекции
- Злоупотребление алкоголем

К некорректируемым факторам риска ИБС относятся:

- Наследственное предрасположение к сердечно-сосудистым заболеваниям
- Принадлежность к мужскому полу
- Возраст (мужчины старше 45 лет, женщины старше 55 лет)

У человека, имеющего хотя бы один (любой) фактор риска, вероятность инфаркта, стенокардии, инсульта, и смерти от них увеличивалась в 2-3 раза по сравнению с его ровесником, но без факторов риска. При сочетании двух, трех, четырех факторов риска прогноз прогрессивно ухудшался, вероятность сердечно-сосудистых катастроф увеличивалась до 15 раз!

Патогенез ИБС:

ИБС характеризуется нарушением снабжения мышцы сердца кислородом, вследствие несоответствия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы

Это несоответствие возникает вследствие следующих патогенетических механизмов:

- атеросклероза коронарных артерий, который наблюдается в 95-97% случаев,
- спазма неизмененных и измененных коронарных артерий под влиянием катехоламинов, простагландинов F, тромбоксана A, эндотелинов и других факторов,
- изменений эндотелия коронарных сосудов,
- нарушений микроциркуляции,
- повышения активности свертывающей системы крови

Стенокардия- клинический симптом, проявляющийся чувством дискомфорта или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще всего за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастрий. Стенокардия связана с увеличением потребности миокарда в кислороде, поэтому возникает при физическом или нервном напряжении, купируется в покое или после применения нитроглицерина. Стенокардия чаще всего длится от 5 до 20 минут. Стабильная стенокардия характеризуется возникновением примерно одинаковых по интенсивности, продолжительности, локализации, частоте и условиям возникновения приступов болей за грудиной и в области сердца, эффективностью купирующей и профилактизирующей терапии.

Классификация стенокардии напряжения (Канадское кардиологическое общество 1976 год):

I ФК Приступы стенокардии возникают только при нагрузках высокой интенсивности, силы и продолжительности Обычные (привычные) физические нагрузки, ходьбу, подъем по лестнице больной переносит хорошо.

II ФК Приступы возникают при ходьбе или быстром подъеме по лестнице, ходьбе в гору, по ровному месту на расстояние более 150-200 метров, при подъеме выше 1-го этажа нормальным шагом и в нормальных условиях. Вероятность приступов увеличивается при ходьбе в холодную погоду, против ветра, при эмоциональном возбуждении или в первые часы после пробуждения. Небольшие ограничения обычной физической активности.

III ФК Приступы возникают при ходьбе в нормальном темпе по ровному месту на расстояние менее 150-200 метров, при подъеме до 1-ого этажа, что сопровождается значительным ограничением физической нагрузки.

IV ФК Стенокардия возникает при небольших физических нагрузках, ходьбе по ровному месту на расстояние менее 100 метров.

Приступы стенокардии могут сопровождаться: резкой слабостью, потливостью, снижением работоспособности, повышением или падением АД, одышкой, синусовой бради- и тахикардией, аритмиями, редко слюнотечением, тошнотой.

Обследование больных с ИБС.

При осмотре больных ИБС на ранних стадиях ИБС не всегда удастся выявить патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, ведущее значение имеют лабораторные и инструментальные методы исследования. У больных, страдающих ИБС в течение нескольких лет при осмотре:

- желтоватая бледность кожных покровов,
- на коже верхних или нижних век, в уголках глаз имеются ксантомы, а на наружной поверхности локтевых, коленных суставов, пяточных сухожилий - ксантелазмы. Ксантомы и ксантелазмы - это желтые пятна, возвышающиеся над поверхностью кожи и представляющие собой скопление клеток, содержащих холестерин.
- “сенильная дуга” (arcus senilis) или полулуния отложения белесоватых глыбок по внутреннему контуру радужной оболочки, которая нередко сопутствует выраженному атеросклерозу,
- диагональная складка мочки уха (линия Хортона) на мочке уха у подавляющего большинства больных ИБС задолго до появления стенокардии сначала на левом ухе, а затем на обоих ушах.
- ожирение,
- атеросклероз аорты и периферических сосудов у некоторых больных предшествует развитию ИБС:
 - * атеросклероз сонных артерий с 25 лет,
 - * атеросклероз подвздошных, бедренных или периферических артерий с синдромом перемежающейся хромоты, может определяться не только сниженная или отсутствующая пульсация, но и сниженная температура кожи стопы или голени, соответственно бассейну нарушенного кровоснабжения,
 - * атеросклерозом брюшного отдела аорты, иногда удается не только пропальпировать плотную пульсирующую аорту, над которой может выслушиваться систолический шум, но у лиц пониженного питания увидеть пульсирующую аорту.

При дилатации левого желудочка возникают разлитой верхушечный толчок, смещенный влево от левой средне-ключичной линии в V, а при выраженной дилатации в

VI межреберье, появляется прекардиальная пульсация или сердечный толчок, который у больных, перенесших инфаркт миокарда может быть также одним из проявлений аневризмы сердца. Граница относительной тупости сердца расширяются влево и, как правило, совпадают с локализацией верхушечного толчка. При расширении левого предсердия верхняя граница относительной тупости сердца определяется по верхнему краю III ребра или во втором межреберье, может сглаживаться талия сердца вследствие расширения ушка левого предсердия и выбухания легочного конуса. Дилатация правого желудочка вызывает появление пульсации под мечевидным отростком в верхней части эпигастрия, смещение правой границы сердца вправо от правого края грудины. При наличии митральной недостаточности вследствие дисфункции папиллярных мышц или дилатации левого желудочка выслушивается систолический шум у верхушки и в IV-V межреберьях слева от грудины, который усиливается в положении больного на левом боку. При трикуспидальной регургитации нежный систолический шум выслушивается справа от грудины в IV межреберье или более отчетливо над эпигастральной пульсацией.

Три основных этапа в процессе постановки и подтверждения диагноза ИБС:

Шаг 1. Определение предтестовой вероятности стабильной ИБС (СИБС) у конкретного пациента

Шаг 2. Неинвазивное обследование для установления диагноза ИБС

Шаг 3. Лечение и проведение инвазивных методов обследования

Определение предтестовой вероятности ИБС

	Типичная стенокардия		Нетипичная стенокардия		Неангинальная боль	
возраст	м	ж	м	ж	м	ж
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

При ПТВ < 15% вести пациентов без дальнейшего обследования, подразумевая, что нет стенозирования коронарных артерий, но можно провести неинвазивные методики для убедительного исключения ИБС

При ПТВ 15-65% провести ВЭМ (тредмил-тест) в первую очередь

При ПТВ 66-85% проводить неинвазивные методики (перфузионную сцинтиграфию миокарда, стресс ЭХО, ВЭМ)

При ПТВ > 85% без обследования проводим стратификацию СС риска и при высоком и очень высоком риске направляем на КАГ

Основные методы дополнительного исследования:

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводится в покое, повторно во время и после приступа стенокардии. Важное диагностическое значение имеет суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Изменения ЭКГ, выявляемые при ИБС:

- ❖ горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST ,более чем на 1 мм от изолинии, т.е. по сравнению с интервалом PR этого же комплекса, продолжающуюся более 0,08с.,
- ❖ снижение амплитуды, появление двухфазной или отрицательной волны Т,
- ❖ различные транзиторные нарушения сердечного ритма.

Нормальная ЭКГ не исключает наличия ИБС, а у примерно 50% больных с типичной стенокардией в начальный период заболевания ЭКГ остается нормальной. Изменения на ЭКГ у таких больных могут быть обнаружены только при суточном мониторировании ЭКГ, нагрузочных пробах.

- ❖ Мониторирование ЭКГ по Холтеру проводится в течение 24, 48 часов и до 7 дней является одним из ведущих методов диагностики ИБС.

Метод имеет важное значение в диагностике стенокардии покоя, особенно ночной, спонтанной стенокардии, безболевой ишемии миокарда, транзиторных нарушений сердечного ритма и позволяет прогнозировать течение заболевания. Важное значение в диагностике ИБС могут иметь лекарственные пробы. Острая лекарственная проба проводится в стационаре и чаще в блоке интенсивной терапии, где имеются условия для мониторингового наблюдения ЭКГ и проведения реанимации: с изопреналином (изадрин), пропранолол (индерал, обзидан, анаприлин), дипиридамол, эргометрин (эргоновин). Острые лекарственные пробы с нитроглицерином проводят для выявления оглушенного и гибернирующего миокарда.

- ❖ Электрокардиографические пробы с дозированной физической нагрузкой остаются ведущими неинвазивными методами диагностики ИБС, оценки состояния коронарного кровотока и толерантности к физической нагрузке (ВЭМ, Тредмил-тест).

- ❖ Перфузионная сцинтиграфия миокарда радионуклидная процедура, позволяющая определить зоны сохранной и сниженной перфузии в миокарде, в том числе на фоне проводимой нагрузочной пробы.

- ❖ Стресс-ЭХО. В основе метода лежит визуальное выявление нарушений локальной сократимости миокарда, как эквивалента ишемии. Чувствительность метода 80-85%, специфичность при выявлении стенозов > 50% до 86 %. Доступность этого метода, низкая стоимость и неинвазивность процедуры является преимуществом метода перед другими.

- ❖ МСКТ сердца с определением кальциевого индекса

- ❖ “Золотым стандартом” диагностики ИБС является коронароангиография, позволяющая выявлять окклюзию коронарных артерий, частичное стенозирование их и решать вопрос о необходимости ангиопластики

Лечение стенокардии

начинается с модификации факторов риска: диета, дозированная физическая активность, борьба с ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом, отказ от вредных привычек, коррекция гипер- и дислипидемии.

Основные цели лечения ИБС:

- устранение симптомов заболевания
- профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Устранение симптомов заболевания:

- устранение приступа стенокардии - нитраты короткого действия (нитроглицерин в виде таблеток или спрея на слизистую полости рта, эффект через 1,5-3 мин, максимум через 5-7 минут, если эффект не наступает через 15-20 мин- возникает угроза инфаркта миокарда)
- При стенокардии ФК 2. рекомендовано назначение одного из антиангинальных средств: Б-блокатора или недигидропиридинового антагониста кальция (верапамил, дилтиазем) до достижения ЧСС 55-60 в мин

При стенокардии напряжения ФК 3-4 рекомендовано назначать комбинацию Б-блокатора и дигидропиридинового антагониста кальция

При недостаточно эффективной терапии первой линии к терапии добавить препараты второй линии: нитраты пролонгированного действия, ивабрадин, ранолазин, триметазидин, никорандил

Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) всем пациентам со стабильной ИБС рекомендован антиагрегант - ацетилсалициловая кислота 75-100 мг в сутки

При непереносимости аспирина - клопидогрел 75 мг в сутки

У пациентов с стабильной ИБС и высоким риском ССО, можно назначать двойную антиагрегантную терапию с учетом риска кровотечения. У этих же пациентов можно рассмотреть назначение сочетания антиагреганта (аспирина) с антикоагулянтом ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки

Пациентам после перенесенного стентирования коронарных артерий необходимо назначений 2-х антиагрегантов (аспирин+клопидогрел или аспирин+ тикагрелор) на период не менее 1 года при невысоком риске кровотечения. При высоком риске кровотечения время применения данной терапии может быть сокращена до 6-3-1 месяца.

У пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском ЖКК на фоне применения антиагрегантной терапии рекомендуется назначение блокатора протоновой помпы

Все пациенты с хронической ИБС относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска и должны принимать статины в максимально переносимой дозировке (целевой уровень ЛПНП <1,4 ммоль/л). При невозможности достижения данной цели-комбинировать статины и Эзетимиб, а при неэффективности этой комбинации решать вопрос о назначении ингибиторов PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб).

Для снижения риска ССО и улучшения прогноза пациентов с хронической ИБС рекомендуется назначение ИАПФ

Реваскуляризация миокарда. Хирургические и инвазивные методы являются надежными средствами лечения ИБС и проводятся:

- при поражении ствола ЛКА >50%
- проксимальном стенозе ПНА >50%

- двух и трехсосудистом поражении со стенозами > 50% и сниженной фракцией выброса ЛЖ(ФВ менее 35%)

- ✓ стентирование коронарных артерий,
- ✓ баллонирование коронарной артерии в месте расположения атеросклеротической бляшки с последующим стентированием,
- ✓ операции с использованием внутренней мамарной артерии, аорто-коронарное шунтирование.

Инвазивные и хирургические методы лечения позволяют быстро восстановить практически нормальное качество жизни, при этом высокая техника лечения обеспечивает минимальную летальность менее 1%.

Прогноз стабильной стенокардии определяется тяжестью поражения коронарных сосудов и степенью нарушения сократительной функции левого желудочка.

Пациенты с поражением одной коронарной артерии и сохраненной функцией левого желудочка в течение 5 лет имеют 90% выживаемость, но при выраженной дисфункции левого желудочка выживаемость менее 30% (без реваскуляризации).

Примерно 50% больных стабильной стенокардией могут пережить 5-летний срок и лишь 30% - десятилетний период с момента установления диагноза. Спонтанно симптомы редко могут уменьшиться вследствие раскрытия коллатерального кровообращения, поэтому больных стабильной стенокардией принято своевременно направлять для проведения реваскуляризации миокарда.

1.3. Нагрузочные пробы в кардиологии

Для диагностики ишемии миокарда могут быть использованы различные методики: регистрация ЭКГ в покое, холтеровское ЭКГ-мониторирование, различные нагрузочные тесты (тредмил-тест и велоэргометрия - ВЭМ), фармакологические пробы, стресс-ЭхоКГ, радиоизотопные методы.

Выбор методики выявления ишемии миокарда должен определяться прежде всего клинической картиной и конкретными задачами, стоящими перед врачом. Кроме того, необходимо учитывать особенности каждого конкретного метода: показания и противопоказания к его применению, преимущества и недостатки, ограничения в использовании, зависящие как от характеристик самого метода, так и от состояния больного, возможности метода в оценке характера и тяжести поражения коронарного русла и миокарда, его прогностические возможности.

ЭКГ в покое бывает нормальной примерно у половины больных со стабильной стенокардией. Неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца Т), по данным Фремингемского исследования, довольно часто встречаются в общей популяции (у 8,5% мужчин и 7,7% женщин).

Причинами ложноположительных результатов могут быть гипертрофия и дилатация левого желудочка, электролитные нарушения, нарушения ритма сердца и проводимости, прием антиаритмических препаратов, гипервентиляция и др. Большее значение имеют преходящие ишемические изменения ST - Т во время приступа стенокардии у больных с документированной ИБС. Однако чувствительность и специфичность этого метода в диагностике преходящей ишемии миокарда низки.

Холтеровское ЭКГ-мониторирование

Используется наряду с нагрузочными тестами для выявления транзиторной ишемии миокарда. Ценность этой методики заключается в возможности выявить преходящую ишемию миокарда в условиях повседневной жизни. Критерием ишемии миокарда при холтеровском ЭКГ-мониторировании является депрессия сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более при длительности депрессии сегмента ST не менее 1 мин и времени между отдельными эпизодами не менее 1 мин. Метод особенно полезен для выявления эпизодов вазоспастической или спонтанной ишемии, а также бессимптомной ишемии миокарда. Бессимптомная ишемия миокарда нередко является плохим прогностическим признаком. Учитывая, что холтеровское мониторирование ЭКГ часто дает ложноположительные результаты у больных без стенокардии, рекомендуется использовать этот метод в качестве скринингового у пациентов с большим количеством факторов риска ИБС или с семейной предрасположенностью к ИБС, а также для оценки индивидуального прогноза.

Велоэргометрическая проба

ВЭП является одним из вариантов пробы с физической нагрузкой для выявления ИБС. Диагностическая ценность ВЭП составляет 85 % при высокой специфичности. Помимо ВЭП для выявления ИБС используется физическая нагрузка на тредмиле, проба Мастера, степ-тест, ненормированная физическая нагрузка в виде подъема по лестнице, приседаний, бега, ходьбы и др.

Диагностическая ценность нагрузки на тредмиле для выявления ИБС приближается к ВЭП, но лечебные учреждения не располагают тредмиллами. Проба Мастера и степ-тест мало пригодны для ранней диагностики ИБС в связи с малой мощностью физической нагрузки. Поэтому именно ВЭМ широко применяется в кардиологии.

Показания:

- 1) выявление ИБС (ранних и клинически выраженных форм);
- 2) определение толерантности к физической нагрузке больных ИБС и функционального класса стенокардии напряжения;
- 3) контроль за эффективностью лечения больных ИБС;
- 4) определение эффективности антиангинальных средств;
- 5) выявление преходящих аритмий. Помимо диагностики ИБС ВЭП широко используется для реабилитации больных сердечнососудистой патологией.

Наиболее часто ВЭМ применяется для диагностики ИБС.

Противопоказаниями к проведению велоэргометрии и тредмил-теста являются:

1. Острый ИМ (или подозрение на ИМ).
2. Нестабильная стенокардия (НС).
3. Сердечная недостаточность II–III стадии.
4. Дыхательная недостаточность II–III степени.
5. Острое нарушение мозгового кровообращения или хроническая дисциркуляторная недостаточность III степени.
6. Острые инфекционные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой.
7. Острый тромбоз вен.

Существуют также относительные противопоказания:

1. Выраженная АГ (АД выше 200/100 мм рт. ст.).
2. Тяжелые нарушения ритма и проводимости (АВ-блокада II–III степени, мерцательная аритмия, пароксизмальные тахикардии).

3. Тахикардия неясного генеза (ЧСС выше 100 уд.в мин).
4. Стеноз устья аорты (клапанный, подклапанный).
5. Аневризмы сердца и сосудов.
6. Частые синкопальные состояния в анамнезе.
7. Неврологические и психические заболевания.
8. Заболевания опорно-двигательного аппарата и др.

Интерпретация результатов ЭКГ- исследования

При проведении пробы с дозированной физической нагрузкой у больных ИБС врач преследует обычно две основные цели: 1) определить толерантность пациента к физической нагрузке; 2) выявить клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда, обусловленной коронарной недостаточностью, с целью диагностики ишемической болезни сердца.

Толерантность к нагрузке оценивают преимущественно по показателю максимальной (пороговой) мощности работы выполненной пациентом. Используют и другие показатели: общий объем выполненной работы, длительность нагрузки, время возникновения боли в области сердца и депрессии сегмента RS–T и другие.

Различают:

- высокую толерантность, когда максимальная мощность нагрузки в момент ее прекращения равна 150 Вт (900 кГм/мин) и выше;
- среднюю толерантность, когда максимальная мощность нагрузки равна 100–125 Вт (600–750 кГм/мин);
- низкую толерантность, когда максимальная мощность нагрузки не превышает 25–75 Вт (150–450 кГм/мин).

Индивидуальная толерантность к физической нагрузке зависит от многих факторов, в том числе от величины коронарного резерва, т.е. индивидуальной способности к адекватному увеличению коронарного кровотока при физической нагрузке, от сократительной способности миокарда, физической тренированности обследуемого, от индивидуальной реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку в виде подъема или снижения артериального давления и т.д.

Критериями прекращения велоэргометрической пробы являются:

1. Достижение пациентом максимальной или субмаксимальной возрастной ЧСС (см. табл. 5.5 и 5.6).
2. Горизонтальное или косонисходящее снижение (депрессия) сегмента RS–T на 1,0 мм и более от исходного уровня при условии, если такое снижение сохраняется на протяжении не менее 80 мс от точки соединения (j).
3. Медленное косовосходящее снижение (депрессия) сегмента RS–T на 1,0 мм и более от исходного уровня при условии, если такое снижение сохраняется на протяжении не менее 80 мс от точки соединения (j).
4. Подъем сегмента RS–T на 1,0 мм и более от исходного уровня на протяжении 80 мс от точки соединения
5. Приступ стенокардии, типичный для данного больного.
6. Снижение САД на 20 мм рт. ст.
7. Подъем САД до 220 мм рт. ст. и/или ДАД до 110 мм рт. ст. и выше.
8. Возникновение приступа удушья или выраженной одышки.
9. Появление угрожающих нарушений ритма (частая ЖЭ, политопная ЖЭ, залповая ЖЭ, пароксизм суправентрикулярной или желудочковой тахикардии, пароксизм мерцательной аритмии).

10. Возникновение АВ-блокады или блокады ножек пучка Гиса.
11. Изменение комплекса QRS: углубление и увеличение продолжительности ранее существовавших зубцов Q, переход патологического зубца Q в комплекс QS.
12. Появление резкой общей слабости.
13. Возникновение выраженного головокружения, головной боли, тошноты, нарушений координации движений.
14. Отказ больного от дальнейшего исследования.

Следует подчеркнуть, что изменения зубца Т, нередко возникающие при выполнении физической нагрузки, не являются критериями прекращения нагрузочной пробы.

Максимальная частота сердечных сокращений в зависимости от пола и возраста

Пол	Возраст в годах				
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69
Мужчины	195	187	178	170	162
Женщины	198	189	179	171	163

Субмаксимальная частота сердечных сокращений (75% от максимальной) в зависимости от пола и возраста

Пол	Возраст в годах				
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69
Мужчины	161	156	152	145	140
Женщины	167	160	154	145	142

У больных с установленным диагнозом ишемической болезни сердца часто ограничиваются достижением так называемой субмаксимальной частоты сердечных сокращений, составляющей 75% от максимальной, так как дальнейшее увеличение нагрузки опасно из-за возможности возникновения осложнений.

Диагностика преходящей ишемии миокарда, индуцированной нагрузочным тестом.

При проведении функциональных нагрузочных тестов с целью объективного подтверждения ишемии миокарда могут быть получены следующие результаты (Д.М. Аронов с соавт., 2001):

1. Положительная проба.
2. Отрицательная проба.
3. Сомнительная проба.
4. Неинформативная (незавершенная) проба.

Положительная проба. Наиболее достоверными объективными диагностическими критериями ишемии миокарда являются следующие 3 электрокардиографических признака.

1. Горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента RS–Т на 1,0 мм и более от исходного уровня при условии, если такое снижение сохраняется на протяжении не менее 80 мс от точки соединения j.
2. Медленная косовосходящая депрессия сегмента RS–Т на 1,0 мм и более от исходного уровня при условии, если такое снижение сохраняется на протяжении не менее 80 мс от точки соединения (j)
3. Подъем сегмента RS–Т на 1,0 мм и более от исходного уровня на протяжении 80 мс от

точки

соединения

Отрицательная проба диагностируется в тех случаях, когда пациент при проведении исследования достиг заданной возрастной ЧСС, однако перечисленные клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда отсутствуют.

Сомнительная проба диагностируется в следующих случаях:

1. Если в процессе исследования развился приступ стенокардии или атипичный болевой синдром в грудной клетке, не сопровождающийся объективными ишемическими признаками на ЭКГ.

2. Если наблюдается горизонтальное, косонисходящее или медленно восходящее смещение сегмента RS–T менее 1,0 мм от исходного уровня.

3. Если во время исследования обнаружены нарушения ритма и проводимости (частая или политопная экстрасистолия, преходящие нарушения атриовентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости, появление пароксизмов суправентрикулярной или желудочковой тахикардии).

4. Если на высоте нагрузки произошло падение АД на 20 мм рт. ст. и более от исходного уровня.

Неинформативной (незавершенной) называют такую пробу, которая не была доведена до заданной возрастной ЧСС и не сопровождалась появлением описанных выше клинических или электрокардиографических признаков ишемии или дисфункции миокарда.

Следует подчеркнуть, что различные изменения морфологии зубца Т, в том числе отрицательные зубцы Т, нередко наблюдаются во время нагрузки у больных без поражения КА и даже у здоровых людей и не могут, таким образом, служить критерием ишемии.

Чувствительность проб с дозированной физической нагрузкой, проводимых с целью диагностики ишемической болезни сердца, колеблется от 62% до 80%, специфичность — от 83% до 96% (Б.А. Сидоренко с соавт., 1996). Ложноположительные результаты пробы с физической нагрузкой могут выявляться у 17% больных и здоровых лиц без поражения КА, причем у женщин частота ложноположительных результатов пробы значительно выше, чем у мужчин (Д.М. Аронов с соавт., 1995).

Наиболее частыми причинами ложноположительных результатов пробы являются:

1. Нейроциркуляторная дистония (преимущественно нарушения симпатической иннервации, влияющие на процесс реполяризации).
2. Заболевания, сопровождающиеся выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ.
3. Проплапс митрального клапана.
4. Заболевания и синдромы, сопровождающиеся значительными нарушениями электролитного баланса.
5. Синдромы CLC и WPW.
6. Блокады ножек пучка Гиса.
7. Анемии различного генеза (гипоксия миокарда).
8. Хронические заболевания легких, сопровождающиеся выраженной дыхательной недостаточностью (гипоксия миокарда).
9. Прием некоторых лекарственных препаратов (сердечные гликозиды, мочегонные, эстрогены и др.).

1.3 Острый коронарный синдром

Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) используют для обозначения обострений ишемической болезни сердца, связанных с острым нарушением коронарного кровотока. ОКС может развиваться на фоне длительно существующей ИБС или быть дебютом ИБС у разных пациентов. Термин ОКС используется при наличии специфической клинической картины – ангинозного статуса, когда данных, свидетельствующих об очаговом поражении (некрозе) миокарда еще недостаточно. Важно помнить, что ОКС – неотложное состояние, требующее немедленной госпитализации пациента, наблюдения, мониторингования ЭКГ, определения активности кардиомаркеров и проведения терапии, направленной на восстановление коронарного кровотока.

выделяют следующие формы ОКС:

- ОКС с подъемом ST
- ОКС без подъема ST.

Подъем сегмента ST или впервые возникшая блокада ЛНПГ – следствие трансмуральной ишемии миокарда и возникает при полной окклюзии одной из магистральных коронарных артерий. Другие изменения конечной части желудочкового комплекса (стойкая или преходящая депрессия ST, инверсии, сглаженность, псевдонормализация зубца Т или нормальная ЭКГ) являются признаком частичной окклюзии коронарной артерии и субэндокардиальной ишемии миокарда.

Основным клиническим проявлением ОКС является **ангинозный статус**. Классически ангинозный статус проявляется интенсивными давящими, раздирающими, сжимающими болями за грудиной с иррадиацией в левую руку, лопатку, левую половину челюсти, шеи, а иногда и правую сторону. Достоверной считается иррадиация боли в любую точку выше мечевидного отростка грудины и ниже угла верхней челюсти. При ОКС боль не купируется нитроглицерином, сопровождается чувством нехватки воздуха, страхом смерти, холодным потом, резкой слабостью.

У ряда больных ОКС протекает атипично, то есть ангинозный статус не выражен или заменяется другими симптомами.

- Астматический вариант. Основной жалобой пациентов является одышка, удушье, чувство нехватки воздуха. Болевой синдром не выражен или отсутствует совсем.
- Гастралгический вариант. Основной жалобой являются боли в эпигастрии, в верхних отделах живота, сопровождающиеся диспептическими симптомами: тошнотой, рвотой, вздутием живота, отрыжкой, икотой. Боли иррадиируют вверх по груди и в спину.
- Аритмический вариант. Основным проявлением ОКС в этом случае будет нарушение сердечного ритма или проводимости.
- Церебральный вариант. Основные жалобы пациентов связаны с нарушением кровоснабжения головного мозга: головокружение, потеря сознания, нарушения речи, парезы. Чаще выявляются у пожилых пациентов, страдающих атеросклерозом артерий головного мозга.
- Безболевая форма. Пациенты жалоб не предъявляют, или жалобы носят не специфический характер: слабость, потливость, небольшой дискомфорт в грудной клетке. Характерно для больных сахарным диабетом, алкоголизмом, с психическими расстройствами.

При физикальном обследовании пациента с ОКС можно выявить расширение границ сердца, приглушение сердечных тонов, трехчленный ритм галопа, нарушения сердечного ритма, снижение или повышение АД, признаки сердечной недостаточности: отеки, акроцианоз, увеличение печени, застойные явления в легких.

ОКС с подъемом сегмента ST.

Для постановки диагноза крупноочаговый инфаркт миокарда достаточно характерной клинической картины (ангинозный статус) и изменений на ЭКГ:

- в виде подъема сегмента ST в двух и более смежных отведениях более чем на 1 мм в стандартных отведениях и более чем на 2 мм в грудных отведениях. Смежные отведения характеризуют определенную область миокарда. Например, отведения II, III, aVF характеризуют нижнюю стенку левого желудочка.
- или выявление впервые возникшей блокады ЛНПГ

При атипично протекающем ОКС диагноз инфаркт миокарда устанавливается при выявлении подъема сегмента ST или впервые возникшей блокады ЛНПГ на ЭКГ и повышения активности биохимических маркеров повреждения миокарда (см. ниже).

ОКС без подъема сегмента ST

Для постановки диагноза субэндокардиальный инфаркт миокарда необходимо наличие клинической картины (ангинозный статус или эквиваленты), изменений на ЭКГ:

- депрессия ST в двух и более смежных отведениях
- инверсия, сглаженность, псевдонормализация зубца Т

и повышения активности биохимических маркеров некроза миокарда (см. ниже).

Нестабильная стенокардия – острый процесс ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза.

- На ЭКГ - изменения ишемического характера: инверсия зубца Т, сглаженность зубца Т, депрессия ST. Нет подъема сегмента ST. В некоторых случаях изменения на ЭКГ могут отсутствовать.
- Нет повышения маркеров некроза миокарда в периферической крови.

Классификация нестабильной стенокардии:

1. Прогрессирующая стенокардия – форма нестабильной стенокардии, при которой наблюдается нарастание тяжести ранее существовавшей стенокардии в течение предшествующих **4 недель**. Наблюдается изменение типичного для данного больного течения стенокардии: больной отмечает учащение приступов стенокардии, возникновение приступов при меньшей чем раньше физической нагрузке (увеличение функционального класса стенокардии), увеличение суточной потребности в нитратах. Впервые возникшая стенокардия – форма нестабильной стенокардии, при которой ангинозные боли возникли у данного больного не позднее, чем за 28 дней (4 недели) до обращения к врачу.
2. Впервые возникшая стенокардия в течение предшествующих **4 недель**.
3. Затянувшийся приступ стенокардии (более 20 минут), превосходящий по интенсивности обычные для больного приступы стенокардии и не купирующийся приемом нитратов.
4. Ранняя постинфарктная стенокардия – стенокардия развившаяся у пациентов в первые 14 дней, но не ранее 24 часов от возникновения инфаркта миокарда.

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ОКС

Целью дополнительного обследования при ОКС является подтверждение или опровержение диагноза инфаркта миокарда и выявление ранних и поздних осложнений.

1. Проводить мониторингирование ЭКГ, оценивать динамику ЭКГ
2. Исследовать активность биохимических маркеров повреждения миокарда:
 - Миоглобин определяется в крови через 1-3 часа, сохраняется в крови в течение 24 часов
 - Белок, связывающий жирные кислоты – через 1-3 часа, сохраняется до 2-3 суток
 - КФК-МВ определяется через 3-6 часов, сохраняется до 2-3 суток

- Тропониновый тест определяется через 6 часов, сохраняется до 7-14 суток
 - АСТ определяется через 12-24 часа, сохраняется 3-4 суток
 - ЛДГ определяется через 24-48 часов, сохраняется до 7 суток
3. Коронарография - для выявления окклюзии и определения степени окклюзии коронарной артерии. Коронарография может проводиться немедленно для решения вопроса о проведении хирургической реваскуляризации и отсрочено.
 4. Эхо-КГ для выявления зон гипокинеза или акинеза, оценки функциональной активности миокарда, выявления сердечной недостаточности, легочной гипертензии.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОКС

Купирование болевого синдрома

Обезболивание при ИМ рекомендуется выполнять с помощью наркотических анальгетиков, которые в дополнении к обезболивающему эффекту вызывают ослабление нейрогумаральной стимуляции и снижение постнагрузки за счет расширения периферических сосудов.

Для купирования болевого синдрома при ОКС рекомендуют

- морфин 2-4 мг каждые 5 минут до суммарной дозы 10-20 мг. Введение дробное для уменьшения риска побочных эффектов: брадикардии, артериальной гипотензии, угнетения дыхания, тошноты, рвоты, атонии ЖКТ и мочевого пузыря.
- Фентанил 0.05-0.1 мг (1-2 мл 0.005% раствора) можно в сочетании с нейролептиком дроперидолом 2.5-5 мг (1-2 мл 0.25% раствора)
- Наркоз с закистью азота

Торможение процесса тромбообразования в коронарной артерии

- *Антиагреганты.*

Ацетилсалициловая кислота (аспирин). Антиагрегационное действие аспирина обусловлено его ингибирующим воздействием на ЦОГ-1, в результате чего блокируется образование тромбоксана А₂. Антиагрегационный эффект возникает через 1 час приема аспирина внутрь и продолжается 9-11 суток. Разовая рекомендуемая доза аспирина 160-325 мг, разжевать для ускорения всасывания. Аспирин применяют в сочетании с одним из следующих антиагрегантов:

Клопидогрель (плавикс). Антиагрегационное действие обусловлено блокадой АТФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Нагрузочная доза плавикса 300 мг внутрь, в возрасте пациента старше 75 лет, нагрузочная доза - 75 мг, при направлении пациента на ЧКВ нагрузочная доза - 600 мг.

Тикагрелор. Наибольшее значение приобретает при проведении ЧКВ. Нагрузочная доза 180 мг, далее 90 мг 2 раза в сутки

Прасугрел. По данным ряда исследований лучше, чем клопидогрель при проведении ЧКВ. Нагрузочная доза 60 мг, далее 10 мг в сутки

- *Антикоагулянты.*

Гепарин. Как можно раньше 4000 ЕД струйно в вену. Далее 20-25 тыс ЕД в сутки через инфузомат (в\капельно) под контролем АЧТВ. В первые сутки АЧТВ исследуется через 3 часа, через 3 часа, через 6 часов, через 12 часов – ожидаемое повышение АЧТВ в 2 раза, далее АЧТВ контролируется 1 раз в сутки. Гепаринотерапия проводится 2-7 дней.

Можно использовать низкомолекулярные гепарины: эноксапарин и фондапаринукс. Смена антикоагулянта в процессе лечения не желательна.

Восстановление коронарного кровотока

- *Тромболизис*

Показания к проведению тромболитической терапии:

1. Наблюдаемый подъем сегмента ST в двух и более смежных отведениях более чем на 2 мм или впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса

2. Длительность ангинозного статуса до 12 часов

Противопоказания к проведению тромболитической терапии

Абсолютные противопоказания к ТЛТ

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или НМК неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3-х месяцев;
- опухоль мозга, первичная и метастатическая;
- подозрение на расслоение аорты;
- наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза (за исключением менструации);
- существенные закрытые травмы головы в последние 3 месяца;
- изменение структуры мозговых сосудов, например, артерио-венозная мальформация, артериальные аневризмы

Относительные противопоказания:

- устойчивая, высокая, плохо контролируемая АГ в анамнезе;
- АГ - в момент госпитализации – АД сис. >180 мм рт.ст., диаст. >110 мм рт.ст.);
- ишемический инсульт давностью более 3 месяцев;
- деменция или внутричерепная патология, не указанная в «абсолютных противопоказаниях»;
- травматичная или длительная (более 10 мин), сердечно-легочная реанимация или оперативное вмешательство, перенесенное в течение последних 3-х недель;
- недавнее (в течение предыдущих 2-4-х недель) внутреннее кровотечение;
- пункция сосуда, не поддающегося прижатию;
- для стрептокиназы – введение стрептокиназы более 5 суток назад или известная аллергия на нее;
- беременность;
- обострение язвенной болезни;
- прием антикоагулянтов непрямого действия (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения).

Препараты:

Стрептокиназа

Альтеплаза (актелизе)

- **Хирургическая реваскуляризация миокарда.** При наличии технических возможностей, всех пациентов с ОКС необходимо госпитализировать в центры ЧКВ для проведения КАГ и решения вопроса о последующей ангиопластике

При ОКС с подъемом ST рекомендовано провести реперфузию миокарда в течение 2 часов от первого контакта с врачом. При ОКС без подъема ST необходимо оценить риск летального исхода для пациента по шкале GRASE и решать вопрос о направлении на ЧКВ и сроках проведения этой процедуры.

Уменьшение потребности миокарда в кислороде.

- Нитраты
- β -адреноблокаторы

Препятствие процессу постинфарктного ремоделирования миокарда

Ингибиторы АПФ. Для улучшения прогноза и профилактики сердечной недостаточности всем больным, не имеющим противопоказаний, рекомендовано назначать ИАПФ

Стабилизация покрышки атеросклеротической бляшки

Всем больным для стабилизации покрышки бляшки и уменьшения риска рецидива сердечно-сосудистой катастрофы рекомендовано назначать статины в максимально переносимых дозах: аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40 мг в сутки

1.4. Неотложные мероприятия, связанные с инфарктом миокарда.

Причины острой левожелудочковой недостаточности

К числу основных причин относятся:

1. Инфаркт миокарда.
2. Артериальная гипертензия.
3. Хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация.
4. Клапанные пороки сердца.
5. Миокардиты.
6. Пароксизмальные нарушения ритма.

Сердечная астма – приступы одышки и удушья, возникающие из-за застоя крови в легочных венах при нарушении работы левых отделов сердца. Приступы сердечной астмы появляются после стрессов, физической нагрузки или в ночное время, когда усиливается приток крови к легким. Во время приступа возникает затруднение на вдохе, удушье, приступы сухого кашля, панический страх смерти. Приступы длятся от нескольких минут до нескольких часов. В сложных случаях развивается отек легких, который может привести к летальному исходу. Поэтому при появлении первых симптомов сердечной астмы необходимо вызвать бригаду скорой помощи.

При осмотре врач обнаруживает следующие признаки сердечной астмы:

Бледность кожи.

- Синеватый оттенок губ, носогубного треугольника, ногтевых фаланг пальцев.
- Во время вдоха работает дополнительная мускулатура. Напрягаются межреберные мышцы, сглаживаются надключичные ямки.
- Во время приступа артериальное давление повышено, что является результатом стресса. При продолжительном приступе давление может значительно снизиться в связи с недостаточным сокращением сердца.
- «Коробочный» оттенок при простукивании грудной клетки над легкими.
- Сухие хрипы и влажные мелкопузырчатые хрипы в нижней части легких, где больше застой крови. Если развился отек легких, то появляются хрипы по всей поверхности легких, которые слышны даже на расстоянии – клочущее дыхание.
- Сердечные тоны (звук работы клапанов сердца и аорты) прослушиваются глухо из-за обилия хрипов. Появляются дополнительные тоны, которые не прослушиваются у здорового человека. Это звуки вибрации стенок желудочков во время их наполнения.
- Учащенное сердцебиение – тахикардия 120-150 ударов в минуту.

Лечение сердечной астмы начинают при появлении первых симптомов приступа. Меры направлены на снятие нервного напряжения, облегчение работы сердца, устранение возбуждения дыхательного центра, предотвращение отека легких.

Лечение сердечной астмы медикаментами

Группа препаратов	Механизм лечебного действия	Представители	Способ применения
Нитраты и нитратоподобные средства	Снимают спазм коронарных сосудов. Улучшают питание сердца, повышают его сократительную функцию.	Нитроглицерин	2 таблетки под язык с повторами через 10 минут.
Антигипертензивные средства	Снижают артериальное давление. Улучшают снабжение сердца кислородом, облегчают его работу.	Коринфар	1 таблетка. Глотать, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.
Наркотические анальгетики	Устраняет сильные сердечные боли и одышку. Способствует расслаблению гладкой мускулатуры.	Омнопон (пантопон)	Назначают по 0,01 —0,02 г внутрь или под кожу.
		Раствора морфина гидрохлорида	Внутривенно 1 мл 1 % раствора.
Нейролептические средства	Оказывают сильное успокаивающее действие, устраняют приступ паники и тахикардию.	Дроперидол (показан при угнетении дыхания, бронхоспазме, отеке мозга)	Вводят 2,5-5 мг внутримышечно в сочетании с 0,05-0,1 мг Фентанила.
Антигистаминные препараты	Снижают проницаемость стенок сосудов, уменьшают отек и тахикардию.	Пипольфен Обладает успокаивающим и обезболивающим действием.	1-2 мл раствора внутримышечно.
Кислородные ингаляции с парами спирта	Для уменьшения отека легких и пеногашения. Насыщает кровь кислородом, устраняет симптомы	Кислород + пары 70% спирта	Ингаляцию выполняют с помощью специальной аппаратуры через носовые и ротовые

	удушья.		маски или катетеры. Сеанс длится 20-60 минут.
--	---------	--	--

Показания к госпитализации:

- первый приступ сердечной астмы
- подозрение на инфаркт миокарда и другие острые состояния
- значительные изменения на ЭКГ
- нарастание отека и одышки, несмотря на проводимые мероприятия

ОТЕК ЛЕГКИХ

Отёк лёгких – синдром, возникающий внезапно, характеризуется, накоплением жидкости в лёгких (в интерстиции, лёгочных альвеолах), с последующим нарушением газообмена в лёгких и развитие гипоксии (недостаток кислорода в крови), проявляющееся цианозом (синюшностью) кожи, тяжёлым удушьем (нехватка воздуха).

Виды отека легких

Критерии	Кардиогенный отек легких	Некардиогенный отек легких
Патологические состояния, которые могут привести к отеку легких	<ul style="list-style-type: none"> • инфаркт миокарда; • стеноз митрального клапана (сужение отверстия между левым предсердием и желудочком); • кардиогенный шок (выраженная недостаточность левого желудочка); • мерцательная аритмия (нескоординированное сокращение предсердий); • трепетание предсердий (учащенное сокращение предсердий с сохранением ритма); • гипертонический криз (значительное повышение артериального давления). 	<ul style="list-style-type: none"> • различные аллергические реакции (<i>отек Квинке, анафилактический шок</i>); • цирроз печени; • почечная недостаточность; • травма грудной клетки; • <u>рак легких</u>; • вдыхание токсинов и ядовитых газов; • попадание в легкие инородных тел; • бронхиальная астма; • попадание тромбов или эмболов (<i>инородный объект</i>) в сосуды легких; • нейрогенная вазоконстрикция легких (<i>выраженное сужение сосудов</i>); • хронические болезни легких (<i>эмфизема, бронхиальная астма</i>).

Механизмы развития отека легкого

Отёк лёгких развивается по 3 основным механизмам: **Повышенное гидростатическое давление (повышенный объём крови)**. В результате острого повышения давления в капиллярах, участвующих в формировании малого круга кровообращения, нарушается проницаемость стенки капилляра, с последующим выходом

жидкой части крови, в интерстициальную ткань лёгкого, с которой лимфатическая система не в состоянии справиться (дренировать), в результате чего пропитываются жидкостью альвеолы. Заполненные альвеолы водой, не способны участвовать в газообмене, это приводит острой нехватки кислорода в крови (гипоксии), с последующим посинением тканей (накопление углекислоты) и симптомами тяжелого удушья.

Сниженное онкотическое (низкий уровень белка) давление крови. Возникает разница между онкотическим давлением крови и онкотическим давлением межклеточной жидкости, и для того чтобы сравнить эту разницу, жидкость из сосуда выходит во внеклеточное пространство (интерстиций). Таким образом, развивается отёк лёгких с его клиническими проявлениями.

Прямое повреждение альвеолокапиллярной мембраны. В результате воздействия различных причин, повреждается белковая структура альвеолокапиллярной мембраны, выход жидкости в интерстициальное пространство с последующими вышеперечисленными последствиями.

Симптомы отека легкого Симптомы отёка лёгких, появляются внезапно, чаще всего

ночью (связанно с лежащим положением больного) и начинаются со следующих проявлений:

- Приступы тяжёлого, мучительного удушья (нехватка воздуха), усиливаются в положении лёжа, поэтому больной должен принимает вынужденное положение (сидя или лёжа), развиваются в результате нехватки кислорода;
- Выраженная одышка, развивается у пациента находящегося в покое (т.е. не связанна с физической нагрузкой);
- Давящая боль в грудной клетке, связанна с недостатком кислорода;
- Резкое учащение дыхания (поверхностное, клочущее, слышно на расстоянии), связанно со стимуляцией дыхательного центра не выделившимся углекислым газом;
- Учащенное сердцебиение, из-за нехватки кислорода;
- Сначала покашливание, а потом и кашель с выраженными хрипами и выделением пенистой мокроты, розового цвета;
- Кожа лица больного, серо – синюшного цвета, с последующим нарастанием на другие участки тела, связанно с накоплением и нарушением выделения из крови углекислого газа;
- Холодный липкий пот и бледность кожных покровов, развиваются в результате централизации крови (по периферии к центру);
- Набухают вены в области шеи, происходит в результате, застоя в малом круге кровообращения;
- Возможно развитие повышения артериального давления;
- Сознание больного спутанное, при не оказании во время медицинской помощи, вплоть до отсутствия сознания;
- Пульс слабый, нитевидный.
- Перкуссия грудной клетки: притупление грудной клетки над лёгкими. Этот метод является не специфическим, подтверждает, что в лёгких присутствует патологический процесс, способствующий уплотнению легочной ткани;
- Аускультация лёгких: выслушивается жёсткое дыхание, наличие влажных, крупнопузырчатых хрипов в базальных отделах лёгких;

- Измерение артериального давления: чаще всего давление повышается, выше 140 мм/рт.ст.;

Лабораторные методы диагностики

- определения концентрации газов в артериальной крови: парциальное давление углекислого газа 35мм/рт.ст.; и парциальное давление кислорода 60 мм/рт.ст.;
- Биохимический анализ крови: применяется для дифференциации причин вызвавших отёк лёгких (инфаркт миокарда или гипопроотеинемия). Если отёк лёгких, вызван инфарктом миокарда, то повышается в крови уровень тропонинов 1нг/мл и МВ фракции креатинфосфокиназы 10% от её общего количества.

В том случае, если причиной отёка лёгких стала гипопроотеинемия (низкий уровень белка в крови), в этом случае, снижается уровень общего белка < 60г/л, и альбуминов < 35г/л. При увеличении мочевины, выше 7,5 ммоль/л и креатинина выше 115 мкмоль/л, свидетельствует о почечной этиологии отёка лёгких;

- Коагулограмма (свёртывающая способность крови) изменяется при отёке лёгких, вызванного, тромбоэмболией легочной артерии. Увеличение фибриногена 4 г/л, увеличение протромбина 140%.

Инструментальные методы диагностики

- Пульсоксиметрия (определяет концентрацию связывания кислорода с гемоглобином), выявляет низкую концентрацию кислорода, ниже 90%;
- Измерение центрального венозного давления При отёке лёгких повышается центральное венозное давление 12мм/рт.ст.;
- Рентгенография грудной клетки определяет признаки, подтверждающие наличие жидкости в паренхиме лёгких. Выявляется гомогенное затемнение легочных полей в центральных их отделах, с двух сторон или с одной стороны, в зависимости от причины.
- Электрокардиография (ЭКГ) позволяет определить, изменения со стороны сердца, в случае если отёк лёгких, связан с сердечной патологией.
- Эхокардиография (Эхо КГ, УЗИ сердца) применяется, если при ЭКГ обнаружены вышеперечисленные изменения, для определения точной сердечной патологии, которая вызвала отёк лёгких. На Эхо КГ могут отмечаться следующие изменения: сниженная фракция выброса сердца, утолщение стенок камер сердца, наличие патологии клапанов и другие;

Неотложная помощь при отеке легких подразумевает выполнение следующих мероприятий:

- Положение ортопноэ
- Использование венозных жгутов.
- Открытый доступ к свежему воздуху.
- Использование нитроглицерина.
- Ингаляция паров спирта.
- Постоянный мониторинг пульса и дыхания.
- Лечение в отделении срочной терапии

Группы препаратов применяемые при отёке лёгких:

Ингаляция кислорода в сочетании с этиловым спиртом, применяется для гашения пены, образующаяся в лёгких;

- Внутривенное, капельное введение Нитроглицерина, 1 ампула в разведении с физиологическим раствором, количество капель в минуту в зависимости от уровня артериального давления. Применяется пациентам с отёком лёгких, сопровождаемый повышенным давлением;
- Наркотические анальгетики: Морфин - 10мг в/в, дробно;
- При отёке лёгких, сопровождаемый снижением артериального давления, вводится препараты Добутамина или Дофамина, с целью усиления силы сердечного сокращения;
- При отёке лёгкого, вызванный тромбоэмболией легочной артерии внутривенно вводится Гепарин 5000 Ед, затем по 2000-5000 Ед в 1 час, разведённый в 10 мл физиологического раствора, для антикоагулянтного действия;
- Мочегонные препараты: Фуросемид сначала 40 мг, при необходимости дозу повторяют, в зависимости от диуреза и артериального давления;
- В случае если отёк лёгких сопровождается низким сердечбиением, вводится внутривенно Атропин до 1 мг, Эуфиллин 2,4%- 10 мл;
- Глюкокортикоиды: Преднизолон 60-90 мг в/в струйно, при бронхоспазме;

- **Схема лечения отека легких в зависимости от причины и артериального давления**

Патологическое состояние	Схема лечения
Инфаркт миокарда	Для устранения болевого синдрома внутривенно дробно вводят 10 миллиграмм морфина. Для уменьшения риска образования тромбов дают разжевать 250 – 500 миллиграмм <u>аспирина</u> , а затем вводят внутривенно 5000 ЕД (<i>международные единицы</i>) гепарина. В дальнейшем алгоритм лечения зависит от показателей артериального давления.
Гипертонический криз (выраженное повышение артериального давления)	Под язык 1 или 2 таблетки нитроглицерина (<i>вторую таблетку с интервалом в 3 – 5 минут</i>). Нитроглицерин уменьшает артериальное давление, а также в некоторой степени уменьшает и недостаточность левого желудочка сердца. Также при гипертоническом кризе внутривенно вводят фуросемид (<i>мочегонный препарат</i>) по 40 – 80

	<p>миллиграмм (более эффективно повторное введение небольших доз).</p> <p>Помимо этого для снижения артериального давления назначают внутривенно эналаприлат (блокатор АПФ) по 1,25 – 5 миллиграмм.</p> <p>Для уменьшения болевых ощущений внутривенно дробно вводят 10 миллиграмм морфина.</p>
<p>Гипотония (понижение артериального давления ниже 90/60 мм рт. ст.)</p>	<p>Для усиления сердечной деятельности и увеличения артериального давления внутривенно вводят добутамин со скоростью от 2,5 до 10 мкг/кг в минуту. Постепенно дозу увеличивают вплоть до стабилизации систолического артериального давления (90 и более мм рт. ст.).</p> <p>В дальнейшем внутривенно вводят нитроглицерин и морфин.</p>
<p>Анафилактический шок (аллергическая реакция немедленного типа)</p>	<p>В первые минуты необходимо ввести 5 миллилитров 0,1% раствора адреналина внутримышечно (при отсутствии эффекта дозу можно повторно ввести через 5 – 10 минут). Адреналин в короткие сроки устраняет чрезмерное расширение вен. Также он способен расширять дыхательные пути и влиять на сердечную мышцу, увеличивая ее сократительную функцию.</p> <p>Обязательно вводят глюкокортикоиды, которые в значительной степени уменьшают концентрацию иммуноглобулинов (особые белки) и гистамина (биологически активное вещество), которые поддерживают аллергическую реакцию.</p> <p>Внутривенно назначается преднизолон в больших дозировках – не менее 150 мг (или дексаметазон по 20 мг), так как в меньших дозах медикамент</p>

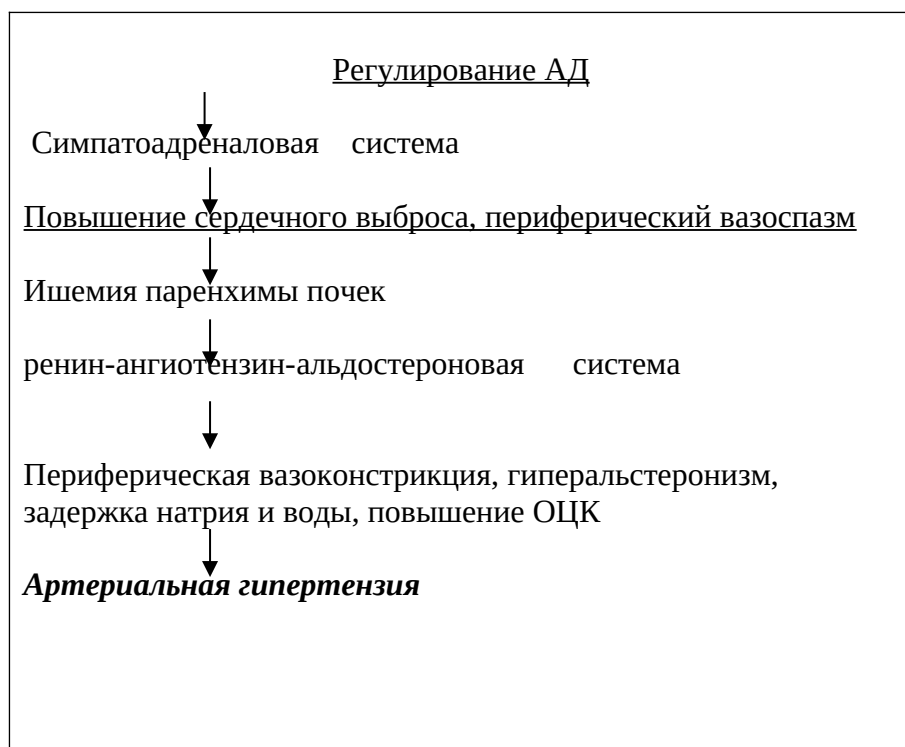
	<p>малоэффективен.</p> <p>Для снятия болевых ощущений внутривенно вводят морфин в количестве 10 миллиграмм дробно.</p> <p>Помимо данных медикаментов также назначают фуросемид (40 мг внутривенно) и эуфиллин, который расширяет бронхи, а также уменьшает отек легких (2,4% раствор по 10 – 20 миллилитров внутривенно).</p>
--	---

2.Артериальная гипертензия

Гипертоническая болезнь - заболевание, основным симптомом которого является артериальная гипертензия, несвязанная с другими причинами.

Термин гипертонической болезни был предложен Лангом Г.Ф. (1922г.), который в теории патогенеза (1948г.) связал развитие этого заболевания с социальными факторами, отметил ведущее значение состояния нервной системы (нейрогенная теория), правильно оценил многогранность патогенеза, в том числе значение эндокринного и почечного факторов. Большой вклад в изучение ГБ сделал Мясников А.Л., занимаясь исследованием связи ГБ с атеросклерозом, ее классификации, клинических аспектов, дифференциальной диагностики ГБ и симптоматических гипертензий.

Упрощенная схема регуляции артериального давления.



Клиническая картина гипертонической болезни.

Специфические симптомы ГБ определяются поражением органов- мишеней, ишемией и нарушением их функций.

1. Боли в области сердца различного генеза

- стенокардитические,

- кардиалгические, на фоне подъема АД ноющее чувство тяжести в прекардиальной области при отсутствии эффекта от приема нитроглицерина,

- постдиуретические, возникающие через 12-24 часа после обильного диуреза в результате приема диуретиков и сочетающиеся с мышечной слабостью вследствие гипокалиемии

2. Нарушения сердечного ритма - экстрасистолы и мерцательная аритмия.

3. Характерные особенности пульса – высокий, полный, напряженный.

4. Расширение границ сердца, усиление верхушечного толчка.

5. Аускультативные признаки - акцент 2 тона, ослабление 1 тона, систолический шум (относительный стеноз устья аорты, относительная недостаточность митрального клапана), редко - протодиастолический шум относительной недостаточности клапанов аорты за счет расширения ее устья.

6. Гипертонический криз – индивидуально высокий подъем АД с развитием субъективных и объективных симптомов кардиального, церебрального или вегетативного характера, угрожающий жизни больного или поражением органов-мишеней.

Классификация артериальной гипертензии

По степени.

	АД систолическое (ммрт.ст.)	Ад диастолическое (ммрт.ст.)
<u>Нормальное АД.</u>		
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высокое нормальное	130-139	85-89
<u>Артериальная гипертензия.</u>		
АГ 1 степени	140-159	90-99
АГ 2 степени	160-179	100-109
АГ 3 степени	>180	>110
Изолированная систолическая гипертензия	>140	<90

По стадиям

1 стадия - Отсутствуют признаки поражения органов-мишеней.

2 стадия - Присутствуют физикальные и лабораторно-инструментальные признаки поражения органов-мишеней:

- гипертрофия миокарда левого желудочка по клиническим, ЭКГ, ЭХО-КГ ,
- сужение артерий сетчатки глаз,
- микроальбуминурия (30-300 мг/сутки),
- протеинурия (>300 мг/сутки),
- повышение уровня креатинина (1,2-2,0 мг/дл),
- ультразвуковые или рентгенологические признаки поражения аорты и коро-нарных сосудов.

3 стадия – имеются осложнения, связанные с нарушением функции органов-мишеней, обусловленные АГ:

- инфаркт миокарда, стенокардия,
- хроническая сердечная недостаточность,
- инсульт, ТИА, дисциркуляторная энцефалопатия,
- кровоизлияние в сетчатку глаза, отслойка сетчатки
- вторично сморщенная почка, тяжелая ХПН (уровень креатинина в крови > 2 мг/дл),
- расслаивающая аневризма аорты.

Критерии стратификации риска.

Стратификация риска у больных АГ (РМОАГ/ВНОК 2010)			
ФР, ПОМ и СЗ	АД мм рт.ст.		
	АГ I степени 140-159/90-99	АГ II степени 160-179/100-109	АГ III степени ≥180/110
Нет ФР	Низкий дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Высокий дополнительный риск
1-2 ФР	Средний дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
≥3 ФР, ПОМ, МС или СД	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
АКС	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск

*Точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинико-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных УЗИ сердца и сосудов для диагностики ГЛЖ и утолщения стенки (или наличия бляшки) сонных артерий до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или среднего риска вместо высокого или очень высокого.

Наличие даже 1 ФР (АГ, гиперхолестеринемия или курение) увеличивает вероятность смертельного исхода в течение ближайших 10 лет у мужчин в возрасте от 50 до 59 лет на 51%

Сочетание АГ с курением или гиперхолестеринемией повышает риск развития ССО на 166%

Дифференциально-диагностические признаки ГБ и вторичных гипертензий.

Клинический признак.	ГБ	Вторичные гипертензии.
Дебют АГ	В 35-45 лет	В молодом юношеском, или пожилom возрасте
Внешние условия.	Стресс острый или хронический	Имеют меньшее значение.
Течение АГ	С обострениями и ремиссиями.	Неуклонное, нарастающее.
Жалобы.	Головные боли, головокружение, мушки перед глазами, боли в сердце.	Могут длительно отсутствовать. Есть жалобы основного заболевания
Местные сосудистые шумы.	Не характерны.	Шум в проекции почечных артерий при реноваскулярной гипертензии.
		Для некоторых форм:

Кризисы.	Характерны уже на ранних стадиях.	феохромоцитома, тиреотоксикоз.
Внекардиальные синдромы.	Ранний атеросклероз, ИБС.	Признаки эндокринного, почечного заболевания местного сосудистого дефекта.
Эффективность медикаментозной терапии.	Высокая, не только гипотензивными, но и седативными препаратами особенно на ранних стадиях.	Эффективна, если выяснена природа АГ

Симптоматические гипертензии - это такие формы постоянного или рецидивирующего повышения АД, в основе которых лежит патологический процесс измененного органа и нарушения различных механизмов регуляции гемодинамики, т.е., имеющие установленную причину.

Наиболее часто встречающимися в практике терапевта формами симптоматических гипертензий являются следующие:

КЛАССИФИКАЦИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ (ВТОРИЧНЫХ) ГИПЕРТЕНИЙ.

I. кардиоваскулярные или гемодинамические (коарктация аорты;

II. ренальные:

1. ренопаренхиматозные,
2. реноваскулярные,
3. при системных заболеваниях соединительной ткани,
4. при врожденных аномалиях почек,
5. при сахарном диабете;

III. эндокринные:

1. феохромоцитома и параганглиома,
2. первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна),
3. синдром Иценко-Кушинга,
4. при приеме пероральных противозачаточных средств.

IV. медикаментозные

1. прием НПВС
2. прием ГКС
3. прием цитостатиков
4. прием адреномиметиков

V. алкогольная

IV. беременность - гестоз

Диагностический алгоритм при артериальных гипертензиях необходим для исключения симптоматических АГ и выявления поражения органов мишеней.

1. Общий анализ крови, общий анализ мочи
2. Исследование креатинина, мочевины, мочевой кислоты в крови, скорость клубочковой фильтрации
3. Исследование липидов крови (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды)
4. УЗИ почек
5. Офтальмоскопия
6. ЭКГ 12 отведений
7. ЭХО-КГ
8. АД-метрия

Дополнительные методы исследования назначаются по показаниям:

1. Мочевые пробы: по Зимницкому, по Нечипоренко, посев мочи на стерильность и палочки Коха
2. УЗИ щитовидной железы и исследование гормонов щитовидной железы
3. РКТ надпочечников, исследование гормонов надпочечников
4. РКТ или МРТ головного мозга, исследование гормонов гипофиза
5. УЗДГ почечных артерий или брюшная аортография
6. УЗДГ сонных артерий
7. Аортография для выявления коарктации аорты и прочее

Артериальная гипертензия является важной социальной проблемой, увеличивающей риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них. Поэтому врач должен проводить разъяснительные беседы с пациентами о необходимости соблюдать немедикаментозные и медикаментозные рекомендации. При выявлении симптоматической артериальной гипертензии необходимо проводить лечение основного заболевания. При исключении симптоматического характера АГ необходимо пожизненное рациональное антигипертензивное лечение с использованием современных препаратов.

Лечение артериальной гипертензии.

Ведение больных с артериальной гипертензией предполагает использование немедикаментозных и медикаментозных методов.

Немедикаментозные способы коррекции АГ:

- Ограничение потребления поваренной соли менее 3 г в сутки
- Динамические физические нагрузки: ходьба, плавание, езда на лыжах, на велосипеде
- Снижение веса
- Отказ от вредных привычек

Использование немедикаментозных способов коррекции АГ показано больным с низким риском сердечно-сосудистых осложнений. Наблюдение за пациентами в этом случае проводится до 6 месяцев, если на фоне соблюдения рекомендаций АД сохраняется - необходимо назначать лекарственные препараты.

Лекарственные препараты:

По данным ВНОК (всероссийского научного общества кардиологов) 2009 г выделяют 5 основных групп антигипертензивных препаратов:

1. ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, периндоприл)

2. антагонисты рецепторов ангиотензина (лозартан, телмисартан)
3. мочегонные (гипотиазид, индапамид, диувер)
4. бета-адреноблокаторы (атенолол, метопролол, бисопролол)
5. антагонисты кальция (амлодипин, верапамил)

Кроме основных групп антигипертензивных средств выделяют дополнительные: альфа-адреноблокаторы (празозин), блокаторы имидазолиновых рецепторов (физиотенз) и др.

Начинать терапию АГ можно с препарата любой группы. Выбор препаратов осуществляется индивидуально с учетом степени АГ, наличия поражения органов мишеней, наличия сочетанной сердечно-сосудистой патологии (ИБС, аритмии, блокады), наличия сопутствующей патологии (бронхиальная астма, сахарный диабет и пр). Первое назначение антигипертензивного средства должно быть с минимальной дозы. При хорошей переносимости препарата доза его может быть постепенно увеличена до терапевтической. При неэффективности назначенного препарата можно использовать препарат другой группы или комбинировать несколько антигипертензивных средств.

Рациональные комбинации антигипертензивных средств:

- препарат любой группы с диуретиками
- дигидропиридиновые антагонисты кальция с бета-адреноблокаторами
- ингибиторы АПФ и антагонистами кальция

Терапия АГ должна осуществляться препаратами пролонгированного действия (12-24 часа), таким образом удастся поддерживать постоянное АД и избежать колебания его в течение суток. Поэтому препараты короткого действия назначают только для осуществления скорой помощи.

Гипертонический криз – внезапное повышение АД, сопровождающееся симптомами, которые связаны с поражением органов мишеней.

Выделяют неосложненные и осложненные гипертонические кризы в зависимости от степени тяжести поражения органов мишеней в момент криза. Если на фоне гипертонического криза развивается нарушение коронарного или мозгового кровообращения, острая сердечная недостаточность, отек или отслойка сетчатки, эклампсия беременных, такой криз называется осложненным. Лечение осложненных кризов осуществляется в стационаре, в палате интенсивной терапии с применением внутривенных форм лекарственных препаратов.

Снижение АД должно быть не более чем на 25% в течение 1-2 часов.

Исключение составляет расслоение аорты и отек легких при которых АД должно быть снижено до целевого уровня в течение 20 минут. Подбор препарата так же проводится индивидуально. Рекомендуют выделять 3 формы кризов:

- гиперкинетический, сопровождающийся тахикардией, ангинозными болями, нарушением сердечного ритма, преимущественным повышением систолического АД. При таких кризах целесообразно использовать препараты из групп: бета-адреноблокаторы (анаприлин), препараты центрального действия (клофелин), ингибиторы АПФ (эналаприлат).
- гипокинетический, сопровождающийся одышкой, слабостью, брадиаритмиями, повышением диастолического АД. При таких кризах целесообразно использовать ингибиторы АПФ (эналаприлат), дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин). Использование диуретиков должно быть ограничено, так как уменьшая ОЦК, препараты этой группы снижают ударный объем и перфузию органов (почек, головного мозга, миокарда).

- Судорожный, сопровождающийся симптомами нарушения мозгового кровообращения: рвотой, головными болями, судорогами, появление очаговой симптоматики. К этим же кризам относят развитие эклампсии у беременных. При таких кризах рекомендуют использовать ингибиторы АПФ (кроме беременных), сернокислую магнезию (MgSO₄ 25% раствор)

При выборе терапии важно учитывать те препараты, которые могут быть уже назначены пациенту для лечения осложнений криза. Например, на фоне гипертонического криза у пациента развился острый инфаркт миокарда. В качестве анальгезии врач использовал фентанил с дропериДОлом, побочный эффект дропериДОла – снижение АД. В качестве вазодилататора врач назначил нитроглицерин, побочный эффект нитроглицерина – снижение АД.

Лечение неосложненных кризов может осуществляться амбулаторно. В качестве гипотензивных можно использовать те же препараты (см выше), но пероральные или сублингвальные формы. АД должно быть снижено не более чем на 25% за 2 часа.

Постепенное снижение АД предупреждает гипоперфузию органов и тканей и развитие ишемии жизненно важных органов, прежде всего головного мозга.

ЭКГ - ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

Актуальность.

Нарушениями сердечного ритма, или аритмиями, называют:

- ЧСС > 100 или < 60 ударов в мин;
- неправильный ритм любого происхождения;
- любой **несинусовый ритм**;
- нарушение проводимости импульса по различным участкам проводящей системы сердца.

Таким образом, термин —нарушения сердечного ритма(—аритмии) объединяет различные по механизму,

клиническим проявлениям и прогностическому значению нарушения образования и проведения электрического импульса. Следует помнить, что аритмии не всегда сопровождаются нарушением регулярности ритма сердца; они могут протекать и с правильным (регулярным) ритмом, но при этом отражать изменение частоты образования импульса, локализации источника возбуждения или нарушение его проведения.

Наиболее частые причины нарушений сердечного ритма

ИБС (хронические формы)

Инфаркт миокарда

Нестабильная стенокардия

Токсические воздействия

Курение

Алкоголь

Тиреотоксикоз

Сердечная недостаточность

Кардиомиопатии (ГКМП, ДКМП, РКМП)

Приобретенные пороки сердца

Врожденные пороки сердца

Миокардиты

Пролапс митрального клапана и др.

Лекарственные воздействия

Сердечные гликозиды

Антиаритмические средства (проаритмическое действие)

Диуретики

Симпатомиметики и др.

Электролитные нарушения Идиопатические аритмии

Гипокалиемия

Гиперкалиемия

Гипомагниемия

Гиперкальциемия и др.

Блок информации

Электрофизиологические механизмы аритмий

Возникновение нарушений ритма сердца всегда обусловлено изменениями электрофизиологических свойств сердечной мышцы, в частности, нарушениями формирования или/и проведения **трансмембранного потенциала действия** (ТМПД) в специализированных и сократительных клетках. По современным представлениям основными электрофизиологическими механизмами возникновения аритмий являются (М.С.Кушаковский, 1992):

1. Нарушения образования импульса:

- Изменение нормального автоматизма **СА**-узла.
- Возникновение патологического автоматизма специализированных клеток проводящей системы и кардиомиоцитов (эктопическая активность).
- Триггерная (наведенная) активность специализированных и сократительных клеток (возникновение ранних и поздних деполяризаций).

2. Нарушения проведения импульса:

- Простая физиологическая рефрактерность или ее патологическое удлинение.
- Уменьшение максимального диастолического потенциала покоя (трансформация быстрого электрического ответа в медленный).
- Декрементное (затухающее) проведение импульса, в том числе неравномерное.
- Нарушение межклеточного электротонического взаимодействия.
- Повторный вход волны возбуждения (re-entry).
- Другие механизмы.

3. Комбинированные нарушения образования и проведения импульса:

- Парасистолическая активность.
- Гипополяризация мембраны + ускорение диастолической деполяризации.

- Гипополяризация мембраны + смещение порогового потенциала в сторону положительных значений.
- Другие механизмы.

Нарушения образования импульса

Изменения нормального автоматизма СА-узла

В специализированных и сократительных клетках сердца формируются, как известно, два основных типа **ПД**

(рис. 1). Миокард предсердий и желудочков, а также специализированные волокна системы Гиса–Пуркинье,

относятся к тканям с так называемым —быстрым ответом. Для них характерна очень высокая скорость начальной деполяризации (фазы 0 **ПД**), которая обусловлена резко увеличивающейся в это время проницаемостью мембраны для ионов Na^+ , которые по быстрым натриевым каналам устремляются внутрь клетки. При этом меняется заряд мембраны: внутренняя ее поверхность становится положительной, а наружная — отрицательной. Продолжительность процесса деполяризации клетки (фазы 0 **ПД**), обусловленной быстрым натриевым током, не превышает нескольких миллисекунд (рис. 1, а).

Во время последующей длительной реполяризации клеточной мембраны (фазы 1, 2, 3 **ПД**) существуют дваразонаправленных ионных тока: внутрь клетки через медленные кальциевые каналы поступают ионы Ca^{2+} , а из клетки по калиевым каналам выходят ионы K^+ .

В фазу 2 **ПД** интенсивность этих разноразнонаправленных токов почти одинакова и трансмембранный потенциал клетки изменяется мало (фаза —плато **ПД**). Во время фазы конечной быстрой реполяризации (фазы 3 **ПД**) интенсивность кальциевого тока значительно падает, а выходящий калиевый ток становится максимальным.

В результате потери клеткой ионов K^+ полностью восстанавливается исходная поляризация клеточной мембраны: ее наружная поверхность становится заряженной положительно, а внутренняя поверхность — отрицательно. Во время диастолической фазы 4 **ПД** такая поляризация клетки поддерживается действием K^+ - Na^+ -насоса.

В клетках СА-узла и АВ-соединения быстрые натриевые каналы отсутствуют. Поэтому деполяризация мембран этих клеток почти полностью определяется медленным входящим током Ca^{2+} . Поскольку интенсивность этого тока невелика, а его продолжительность достигает 5–10 мс, фаза 0 **ПД** узловых клеток имеет относительно

малую крутизну (клетки — медленного ответа) (рис. 1, б).

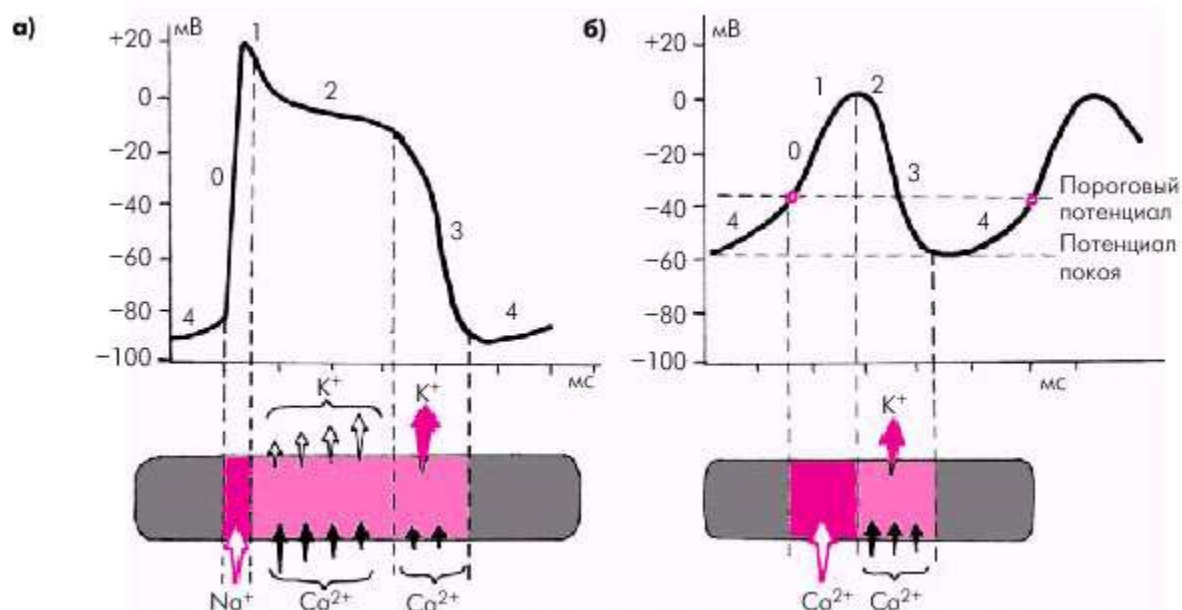


Рис. 1. Потенциал действия клеток с «быстрым» (а) и «медленным» (б) ответом. Объяснение в тексте

Другой особенностью клеток с медленным ответом является их способность к самопроизвольному

(спонтанному) медленному увеличению ПП во время фазы 4 ПД. Процесс спонтанной диастолической деполяризации продолжается вплоть до достижения уровня порогового потенциала, после чего инициируется фаза 0 ПД, т.е. завершается полная спонтанная деполяризация клетки. Это свойство клеток с медленным ответом лежит в основе функции автоматизма. Спонтанная диастолическая деполяризация обусловлена медленными ионными токами: выходящим калиевым и входящими натриевым и кальциевым токами (рис. 2). Свойством автоматизма обладают не только клетки СА-узла и АВ-соединения, но и специализированные волокна системы Гиса-Пуркинье и некоторые специализированные волокна предсердий. Однако в обычных условиях скорость спонтанной диастолической деполяризации СА-узла существенно выше, чем центров автоматизма II и III порядка. Поэтому в норме доминирующим является автоматизм СА-узла, который как бы подавляет автоматизм всех нижележащих центров.

1. Для клеток миокарда и проводящей системы сердца (кроме СА-узла и АВ-соединения) характерна высокая скорость деполяризации во время фазы 0 ПД (быстрый ответ), обусловленная быстрым натриевым током, входящим в клетку.

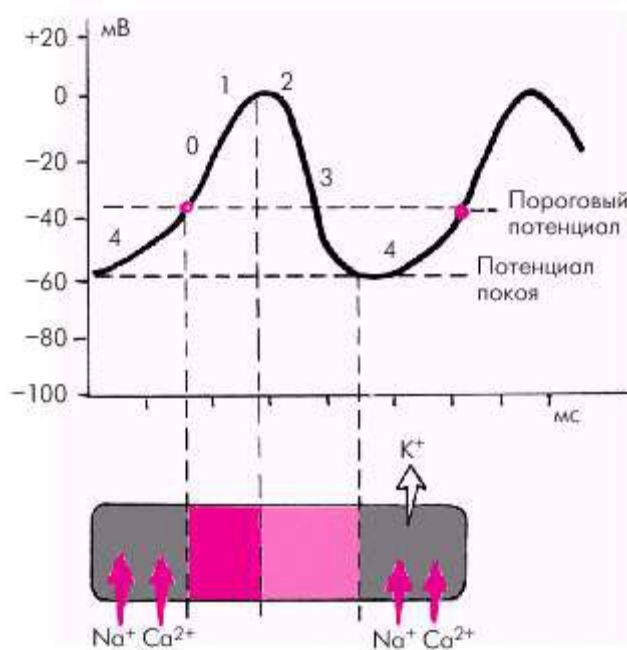
2. Клетки СА-узла и АВ-соединения отличаются низкой скоростью деполяризации во время фазы 0 ПД (медленный ответ), что связано с отсутствием в этих клетках быстрых натриевых каналов, функцию которых в данном случае выполняют медленные кальциевые каналы.

3. Свойство автоматизма — это способность к спонтанной диастолической деполяризации мембраны клетки во время фазы 4 ПД, обусловленная выходящим калиевым и входящими натриевым и кальциевым медленными токами, уменьшающими отрицательный трансмембранный потенциал клетки.

4. Свойством автоматизма обладают клетки СА-узла (доминирующий **водитель ритма**) и в меньшей степени — клетки АВ-соединения, а также специализированные волокна системы Гиса–Пуркинье и предсердий. Частота спонтанного возникновения ПД в клетках СА-узла, которая при сохранении **синусового ритма** определяет ЧСС, зависит от действия трех механизмов: скорости спонтанной диастолической деполяризации (крутизна подъема фазы 4 ПД); уровня мембранного ПП клеток СА-узла; величины порогового потенциала возбуждения.

На рис. 3. показано влияние этих трех факторов на время между двумя ПД клеток СА-узла, т.е. на частоту **синусового ритма**. Ясно, что чем выше скорость (крутизна) спонтанной диастолической деполяризации, тем быстрее мембранный ПП достигнет уровня порогового потенциала и инициирует очередной ПД, и тем выше будет частота **синусового ритма**. Наоборот, замедление спонтанной диастолической деполяризации (уменьшение крутизны подъема) ведет к урежению **синусового ритма** (рис. 3, а).

Рис. 2. Ионные токи кальция и натрия, обуславливающие спонтанную диастолическую деполяризацию клеток с «медленным» ответом



При увеличении максимальных отрицательных значений мембранного ПП (гиперполяризация мембраны),

происходящего, например, под действием медиатора парасимпатической нервной системы — ацетилхолина, для достижения порогового потенциала необходимо большее время, и ЧСС уменьшается (рис. 3, б). Наоборот, при меньших отрицательных значениях ПП (гипополяризация мембраны) частота **синусового ритма** увеличивается при той же скорости спонтанной диастолической деполяризации (действие катехоламинов).

Наконец, при менее отрицательных значениях порогового потенциала в клетках СА-узла ПД инициируется позже, и **синусовый ритм** замедляется. Более высокие отрицательные

значения порогового потенциала сопровождаются учащением сердечной деятельности (рис. 3, в)

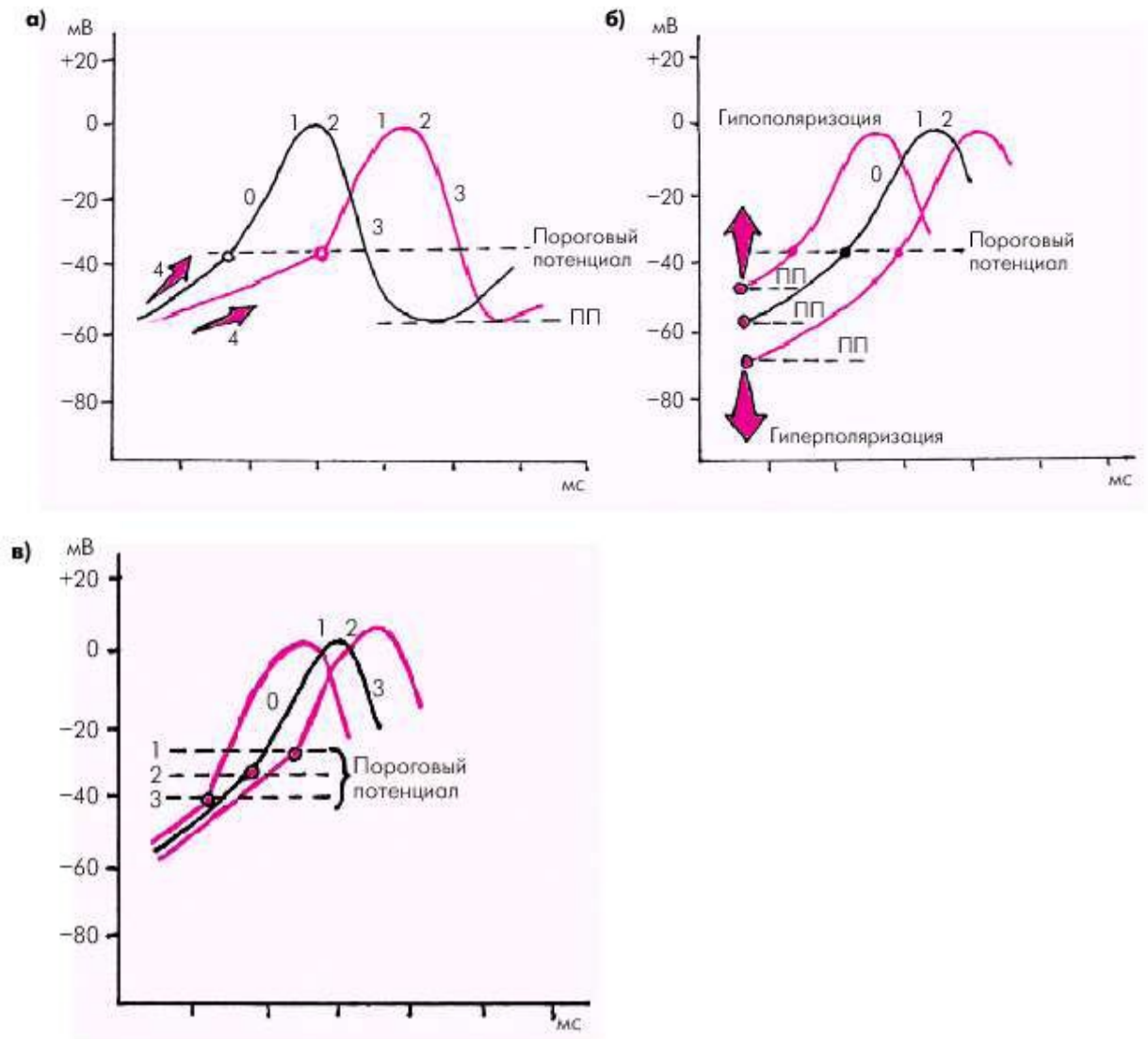


Рис. 3. Время достижения фазы 1 и 2 ПД клеток с «медленным» ответом в зависимости от скорости спонтанной диастолической деполяризации (а); величины потенциала покоя (б) и порогового потенциала (в). Черным цветом обозначены ПД с нормальными параметрами. ПП — потенциал покоя

Аномальный (патологический) автоматизм

Патологическое повышение автоматизма клеток АВ-соединения и волокон Пуркинье чаще всего выявляется при повреждении и ишемии миокарда, значительной активации САС, действии катехоламинов на сердце, а также при повышении концентрации ионов Ca^{2+} в среде. Повышение автоматизма центров II и III порядка, которые на время становятся **водителями ритма**, возможно при возрастании скорости спонтанной диастолической деполяризации (действие катехоламинов) и уменьшении отрицательных значений мембранного потенциала покоя (при гипополяризации клеток).

Например, если в норме отрицательный диастолический ПП клеток Пуркинье достигает — 80–90 мВ, то при их повреждении (длительная ишемия, инфаркт миокарда) ПП снижается до — 40–60 мВ (гипополяризация клеток).

Понятно, что даже при неизменной скорости спонтанной диастолической деполяризации клеток Пуркинье пороговый потенциал достигается значительно быстрее, чем в норме. Соответственно, число импульсов, вырабатываемых волокнами Пуркинье, может оказаться больше, чем в клетках СА-узла. В результате водителем ритма на время становятся волокна Пуркинье. Аномальный (патологический) автоматизм лежит в основе возникновения некоторых типов предсердной тахикардии, ускоренных ритмов желудочков и АВ-соединения, а также одного из вариантов желудочковой тахикардии.

Повышение автоматизма СА-узла или эктопических центров II и III порядка наиболее часто вызывается следующими причинами:

- высокой концентрацией катехоламинов (активацией САС);
- электролитными нарушениями (гипокалиемией, гиперкальциемией);
- гипоксией и ишемией миокарда;
- механическим растяжением волокон миокарда (например, при дилатации камер сердца);
- интоксикацией сердечными гликозидами.

Триггерная активность

Этот вид нарушения образования импульса связан с появлением дополнительных осцилляций мембранного потенциала, возникающих либо во время фазы реполяризации (фазы 2 и 3) основного ПД (ранние постдеполяризации), либо сразу после завершения ПД, т.е. в фазу 4 исходного ПД (поздние постдеполяризации). Если амплитуда таких постдеполяризаций достигает порога возбуждения, происходит образование нового преждевременного ПД, который в свою очередь может инициировать следующие преждевременные ПД и т.д. (рис. 4).

Такой механизм возникновения эктопического ритма получил название триггерного (наведенного), поскольку он вызывается осцилляциями мембранного потенциала, так или иначе связанными с основным исходным ПД, т.е. наведенными. К основным причинам появления добавочных осцилляций мембранного потенциала относятся все факторы, ведущие к накоплению в сердечной клетке ионов Ca^{2+} .

Ранние постдеполяризации возникают во время фазы 2 и 3 основного ПД, т.е. еще до завершения процесса реполяризации исходного ПД (рис. 4, а). Они образуются обычно при выполнении двух условий: о при значительном замедлении процесса реполяризации (на ЭКГ при этом фиксируется удлинённый интервал Q–T); о при урежении основного ритма. Токи ранней реполяризации чаще возникают при врожденном или приобретенном синдроме удлинённого интервала Q–T или при снижении внутриклеточной концентрации ионов K^+ . Механизм ранней триггерной активности может быть причиной некоторых вариантов желудочковой тахикардии типа — пирует (см. ниже).

Поздние (задержанные) постдеполяризации образуются после завершения реполяризации основного ПД, т.е. во время фазы 4 ПД (рис. 4, б). Они возникают, как правило, при избыточном влиянии на сердце катехоламинов, при ишемии миокарда и дигиталисной интоксикации. В отличие от ранних постдеполяризаций, возникающих, как правило, на фоне брадикардии, поздние деполяризации провоцируются учащением сердечных

сокращений, например, у больных **ИБС** на фоне физической нагрузки.

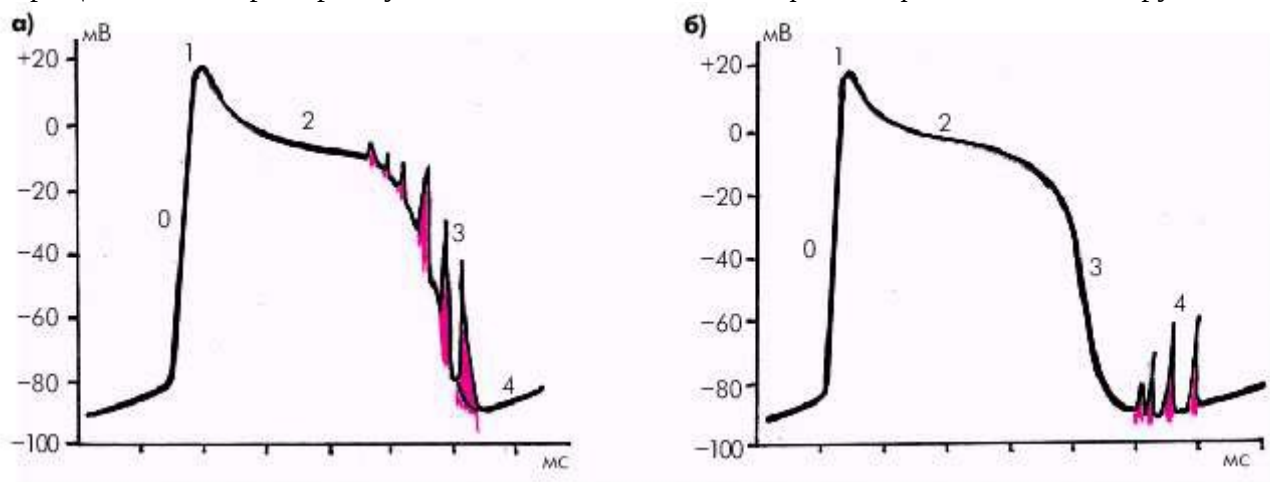


Рис. 4. Триггерная активность. Возникновение ранних (а) и поздних (б) постдеполяризаций

Нарушения проведения импульса

Различные механизмы нарушения распространения электрического импульса по проводящей системе сердца и сократительному миокарду лежат в основе не только многочисленных блокад проведения, но и многих эктопических аритмий (экстрасистолии, пароксизмальных тахикардий и др.). Рассмотрим некоторые факторы, влияющие на процесс распространения волны возбуждения по сердцу.

Изменение скорости деполяризации клеточной мембраны

После того как ТМПД достиг своего пикового значения, становится возможной передача возбуждения соседним клеткам. Поскольку большинство из них, за исключением АВ-соединения, относятся к клеткам с быстрым ответом, в норме волна возбуждения очень быстро распространяется по всем специализированным волокнам проводящей системы, а затем выходит на сократительный миокард. Скорость распространения возбуждения в системе Гиса–Пуркинье составляет от 1 до 3 м/с, а по мышечным волокнам — около 0,9–1,0 м/с.

В клетках АВ-соединения с медленным ответом по понятным причинам скорость проведения примерно в 20 раз ниже, чем в системе Гиса–Пуркинье (0,05 м/с), что определяет нормальную физиологическую задержку проведения импульса по АВ-соединению. Важно подчеркнуть, что в патологических условиях клетки быстрого ответа иногда могут трансформироваться в клетки медленного ответа, что приводит к замедлению проведения электрического импульса. Такая ситуация может возникать, например, при острой и хронической ишемии миокарда, остром **ИМ** и т.п.

Таким образом, первым фактором, определяющим распространение волны возбуждения по специализированным волокнам проводящей системы и сократительному миокарду, является скорость деполяризации клеточной мембраны (крутизна наклона фазы 0 ПД). Она зависит в первую очередь от количества открытых (функционирующих) быстрых натриевых каналов клеточной мембраны во время формирования фазы 0 ПД. Чем больше

быстрых натриевых каналов мембраны открыто в этот период, тем больше крутизна фазы 0 ПД и, соответственно, выше скорость проведения электрического импульса.

Важнейшим фактором, определяющим процент открытых (активированных) быстрых натриевых каналов, является максимальная отрицательная величина диастолического ПП. В норме в клетках быстрого ответа системы Гиса–Пуркинье и кардиомиоцитах потенциал покоя составляет от -80 мВ до -90 мВ (рис. 5). Если в патологических условиях (повышенная концентрация ионов K^+ вне клетки, инфаркт или ишемия миокарда и др.) ПП снижается (уменьшается его отрицательная величина), часть быстрых натриевых каналов инактивируется, и крутизна формирования фазы 0 ПД падает. Тогда клетка быстрого ответа трансформируется в клетку медленного ответа. Понятно, что проведение электрического импульса по участку сердечной мышцы с такими характеристиками ПД резко замедляется. При уменьшении ПП до -50 мВ инактивируется около 50% быстрых Na^+ -каналов, и распространение возбуждения прекращается.

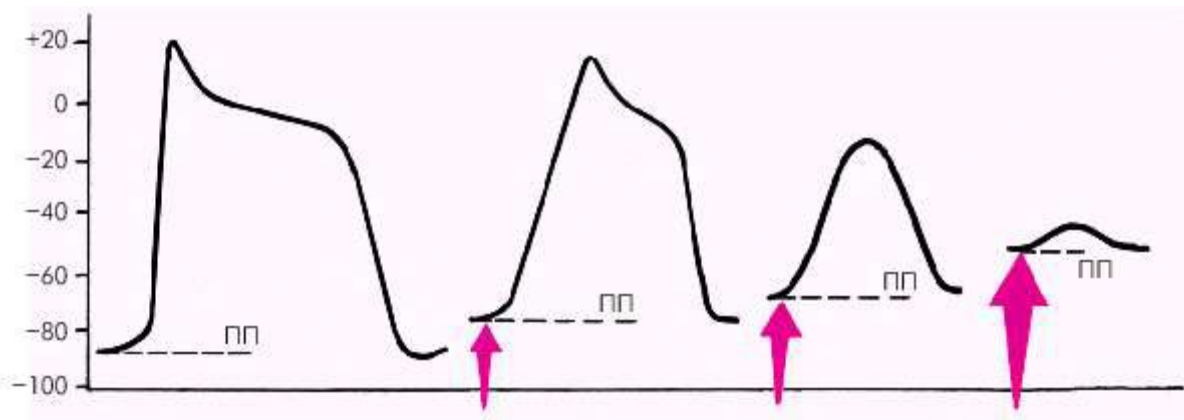


Рис. 5. Влияние величины потенциала покоя (ПП) на форму и амплитуду ПД.

При уменьшении абсолютной величины ПП, обозначенной красными стрелками, происходит трансформация клеток «быстрого» ответа в клетки «медленного» ответа и уменьшается скорость распространения возбуждения

Декрементное (затухающее) проведение

Декрементное (затухающее) проведение — это второй механизм замедления проведения возбуждения.

Декрементное проведение заключается в постепенном уменьшении амплитуды ПД по мере проведения возбуждения по поврежденному, но еще жизнеспособному, сердечному волокну (рис. 3.6). Декрементное проведение возникает, как правило, при значительном повреждении сердечной мышцы, например, при остром ИМ в области, непосредственно примыкающей к зоне некроза (в периинфарктной зоне). Если в участке повреждения находятся несколько параллельно расположенных сердечных волокон, то степень замедления декрементного проведения в каждом из них нередко оказывается неодинаковой. Деполяризация соседних волокон происходит не одновременно, что еще больше снижает эффективность электрического стимула и может также явиться причиной возникновения блокады проведения. Кроме того, при таком неравномерном декрементном проведении электрического импульса происходит расщепление единого фронта волны возбуждения на несколько более мелких волн, что создает картину электрически неомогенной среды и может способствовать возникновению разнообразных желудочковых и суправентрикулярных аритмий.

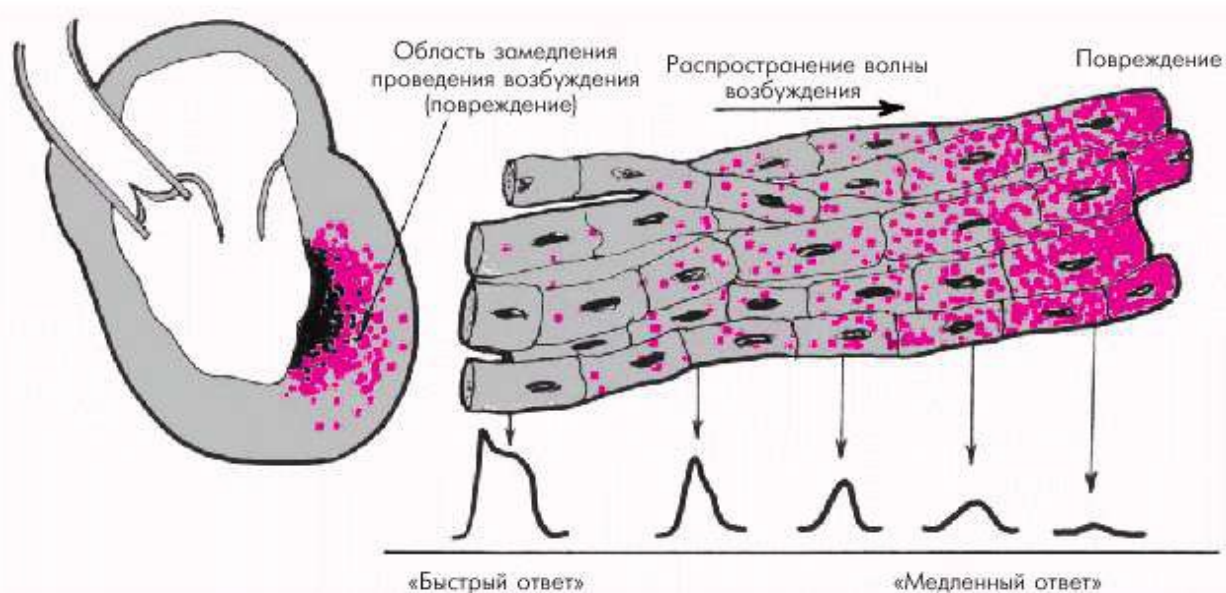


Рис. 6. Декрементное (затухающее) проведение волны возбуждения в области ишемического повреждения (красные точки)

Нарушение электротонического взаимодействия

Нарушение электротонического взаимодействия между двумя возбудимыми участками, разделенными небольшой зоной высокого сопротивления — третий важнейший механизм замедления проведения возбуждения. Такая ситуация может возникнуть при локальной ишемии миокарда, ограниченном очаговом повреждении или некрозе сердечной мышцы, которые сопровождаются местным повышением внеклеточной концентрации ионов K^+ , или при развитии очагового фиброза сердечной мышцы. Появление даже небольшого ограниченного невозбудимого участка сократительного или специализированного волокна может сопровождаться ступенеобразным резким замедлением проведения возбуждения в дистальном участке этого волокна (рис. 7).

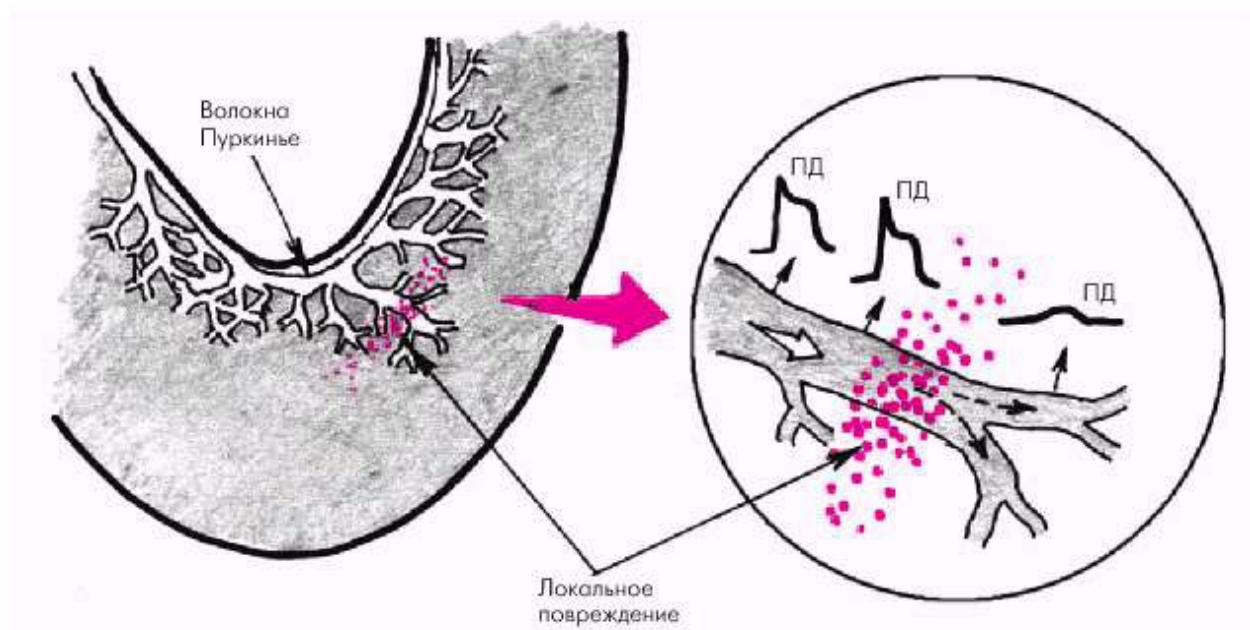


Рис. 7. Нарушение электротонического взаимодействия в области локального повреждения. ПД — потенциал действия

Такое же значение для замедления проведения может иметь значительное увеличение электрического сопротивления межклеточных вставочных дисков — нексусов, которые в нормальных условиях обладают очень низким электрическим сопротивлением, что облегчает протекание тока между клетками (см. главу 1). Известно, что ацидоз, гипоксия, ишемия и токсическое воздействие сердечных гликозидов существенно повышают сопротивление нексусов. Нарушение электротонического взаимодействия между возбудимыми участками и повышение электрического сопротивления вставочных дисков, по-видимому, является основным механизмом возникновения частичных или полных блокад ножек и ветвей пучка Гиса.

Рефрактерность

Следует упомянуть еще об одном механизме нарушения проведения ПД, который имеет значение, в частности, при формировании так называемого повторного входа волны возбуждения (re-entry) — одного из наиболее частых механизмов возникновения сердечных аритмий (см. ниже). Как известно, вслед за быстрой деполяризацией специализированного или сократительного волокна (фазой 0 ПД) следует длительный период невозбудимости волокна, в течение которого повторные надпороговые стимулы не сопровождаются возникновением нового ПД. Это абсолютный или эффективный **рефрактерный период (ЭРП)**, который обычно несколько превышает длительность фазы 2 ПД (фазы плато) (рис. 8). В течение всего ЭРП быстрые натриевые каналы остаются инактивированными. В фазу 3 ПД их инактивация постепенно устраняется, и доля натриевых каналов, способных активироваться вновь, постепенно возрастает. Если в этот период нанести очередной стимул, возникнет новый ПД, но его амплитуда и скорость деполяризации будут снижены. Это относительный **рефрактерный период (ОРП)**.

Низкая скорость деполяризации новых ПД, вызванных в течение ОРП, обуславливает медленное дальнейшее распространение волны возбуждения по волокну. Ясно, что, если очередной стимул совпадает с ЭРП, новый ПД не возникает и дальнейшее

распространение возбуждения блокируется полностью.

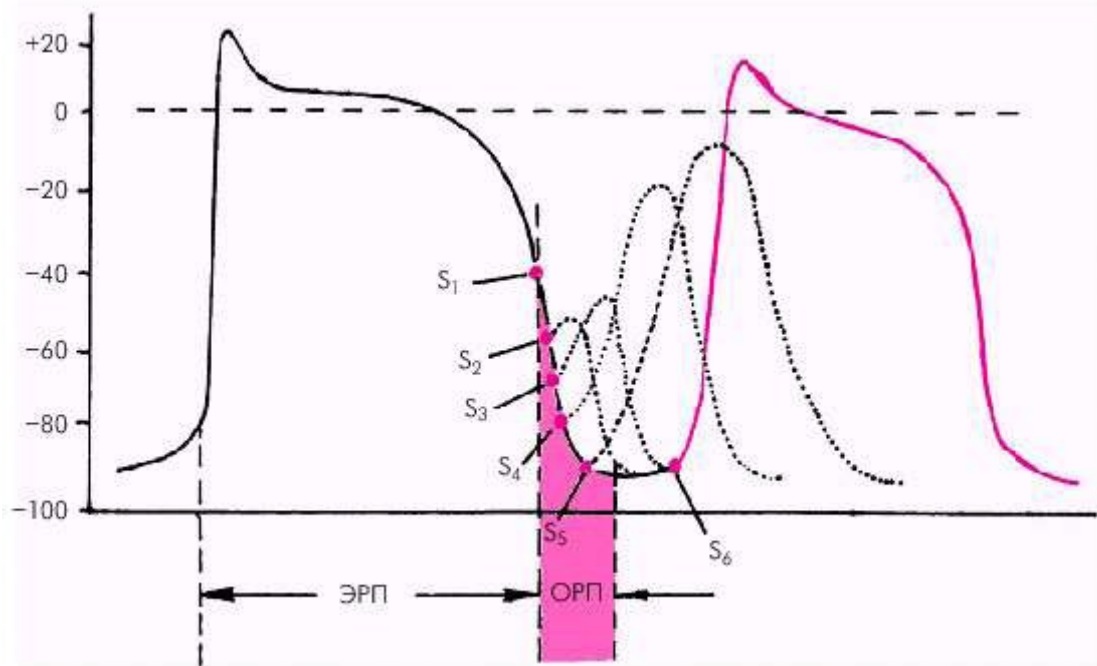


Рис. 8. Эффективный и относительный рефрактерный периоды (ЭРП и ОРП).

При нанесении экстрастимула во время ОРП новый ПД имеет малую амплитуду и низкую скорость деполяризации. «Полноценный» ответ возникает только при нанесении стимула после окончания ОРП. S 1–6 — экстрастимулы, наносимые в различные периоды ПД

Повторный вход волны возбуждения (re-entry)

Повторный вход волны возбуждения (re-entry) является одним из наиболее важных механизмов возникновения многих аритмий. Это особый вид нарушения распространения волны возбуждения, при котором электрический импульс, совершая движение по замкнутому пути (петле, кругу), вновь возвращается к месту своего возникновения и повторяет движение (М.С. Кушаковский).

Для возникновения механизма повторного входа (re-entry) необходимы три условия:

- анатомическое или функциональное расщепление пути проведения электрического импульса и наличие замкнутого контура (петли проведения);
- односторонняя блокада на одном из участков петли;
- замедленное распространение возбуждения на другом участке петли.

Рис. 9 иллюстрирует механизм, с помощью которого замедленное проведение и односторонний блок приводят к развитию повторного входа. Анатомическое строение специализированной проводящей системы миокардиальных волокон желудочков и предсердий таково, что оно и в норме содержит множество элементов, которые потенциально могут функционировать как петли замкнутого контура. Например, дистальные участки проводящей системы желудочков (волокна Пуркинье) образуют множество ответвлений, отделенных друг от друга и от миокарда желудочков соединительной тканью и в то же время тесно сообщающихся между собой. Однако в нормальных условиях быстро распространяющееся возбуждение почти одновременно

охватывает все волокна Пуркинье (рис. 9, а) и достигает миокарда желудочков, в связи с чем механизм re-entry не реализуется. В патологических условиях область поражения миокарда (например, зона ишемии) может охватывать описанные выше периферические участки проводящей системы, где располагаются замкнутые петли, образованные пучками волокон Пуркинье. Скорость проведения импульса в этих участках может быть значительно снижена, например, в результате уменьшения потенциала покоя и скорости деполяризации (см. выше).

В связи с тем, что в пораженной области сердца угнетение проводимости, как правило, бывает неравномерным, в одном из сегментов замкнутой петли снижение проводимости может оказаться настолько выраженным, что здесь возникает однопольный блок: импульс не проводится в антероградном направлении (на рисунке —сверху вниз), но проводится в ретроградном направлении (на рисунке снизу вверх). Таким образом формируются все три условия, необходимые для возникновения механизма re-entry.

В этих условиях, как показано на рис. 9, б, в дистальной замкнутой петле, образованной пучками волокон Пуркинье и миокардом, импульс не может пройти через участок однопольной блокады (ветвь В) и медленно проводится в антероградном направлении (сверху вниз) только по ветви А, по которой он достигает миокарда желудочков. Поскольку ветвь В первоначально не возбуждалась и не находится в рефрактерном состоянии, импульс проводится по ней в ретроградном направлении (снизу вверх) и вновь достигает основного пучка волокон Пуркинье (рис. 9 в). Если к этому времени основной пучок волокон Пуркинье и его неблокированная ветвь А вышли из состояния рефрактерности, возможно повторное возбуждение петли А и миокарда желудочков, в результате чего возникает преждевременное сокращение — экстрасистола

В патологических условиях область поражения миокарда (например, зона ишемии) может охватывать описанные выше периферические участки проводящей системы, где располагаются замкнутые петли, образованные пучками волокон Пуркинье. Скорость проведения импульса в этих участках может быть значительно снижена, например, в результате уменьшения потенциала покоя и скорости деполяризации (см. выше). В связи с тем, что в пораженной области сердца угнетение проводимости, как правило, бывает неравномерным, в одном из сегментов замкнутой петли снижение проводимости может оказаться настолько выраженным, что здесь возникает однопольный блок: импульс не проводится в антероградном направлении (на рисунке —сверху вниз), но проводится в ретроградном направлении (на рисунке снизу вверх). Таким образом формируются все три условия, необходимые для возникновения механизма re-entry.

В этих условиях, как показано на рис. 9, б, в дистальной замкнутой петле, образованной пучками волокон Пуркинье и миокардом, импульс не может пройти через участок однопольной блокады (ветвь В) и медленно проводится в антероградном направлении (сверху вниз) только по ветви А, по которой он достигает миокарда желудочков. Поскольку ветвь В первоначально не возбуждалась и не находится в рефрактерном состоянии, импульс проводится по ней в ретроградном направлении (снизу вверх) и вновь достигает основного пучка волокон Пуркинье (рис. 3.9, в). Если к этому времени основной пучок волокон Пуркинье и его неблокированная ветвь А вышли из состояния рефрактерности, возможно повторное возбуждение петли А и миокарда

желудочков, в результате чего возникает преждевременное сокращение — экстрасистола.

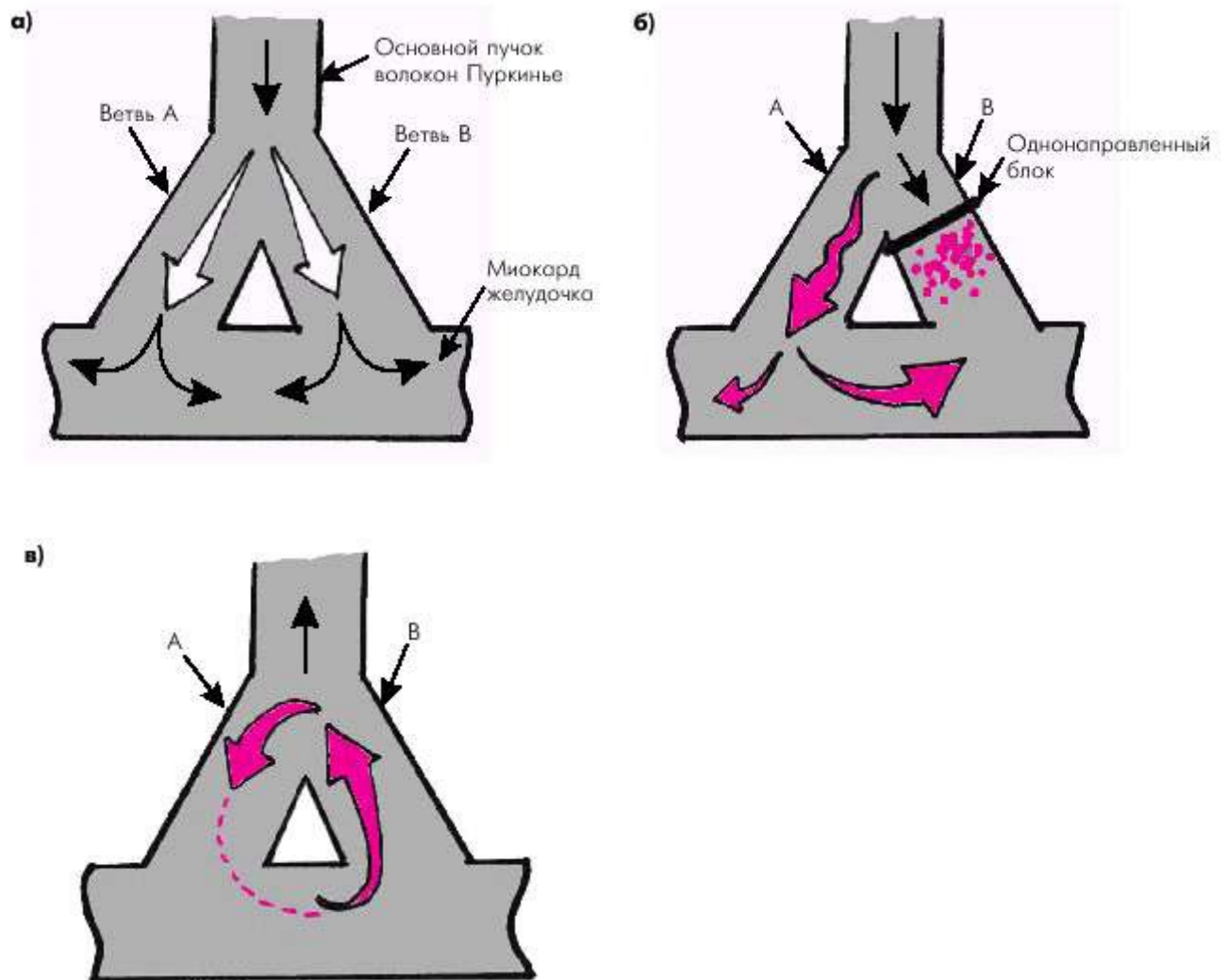


Рис. 3.9. Схема, иллюстрирующая механизм повторного входа волны возбуждения (а, б, в). Объяснение в тексте.

а — нормальное проведение;

б — односторонний блок и антероградное медленное проведение импульса по ветви А;

в — ретроградное проведение импульса по ветви В, которая сохранила свою возбудимость

При благоприятных условиях такая циркуляция волны возбуждения по замкнутой петле может продолжаться достаточно долго, обуславливая повторные частые сокращения сердца — пароксизм так называемой реципрокной тахикардии.

Устойчивая повторяемость феномена re-entry, сопровождающаяся длительной циркуляцией волны возбуждения по замкнутой петле, возможна только в том случае, если эффективный **рефрактерный период** любого участка этой петли будет меньше времени продвижения электрического импульса по этой петле (рис. 10, а). Тогда перед фронтом волны возбуждения (его — головой) постоянно будет оставаться участок возбудимой ткани, т.е. голова не догонит хвост, образованный шлейфом рефрактерности.

Иными словами, чем короче **рефрактерный период** (и меньше скорость распространения электрического импульса), тем больше возможность длительного существования циркуляции волны возбуждения по петле reentry.

Наоборот, прервать циркуляцию можно, значительно увеличив рефрактерность волокон, входящих в состав петли, или увеличив скорость распространения волны возбуждения по петле re-entry. Тогда циркулирующая волна наталкивается на участок, находящийся в состоянии рефрактерности, и прерывается (рис. 10, б).

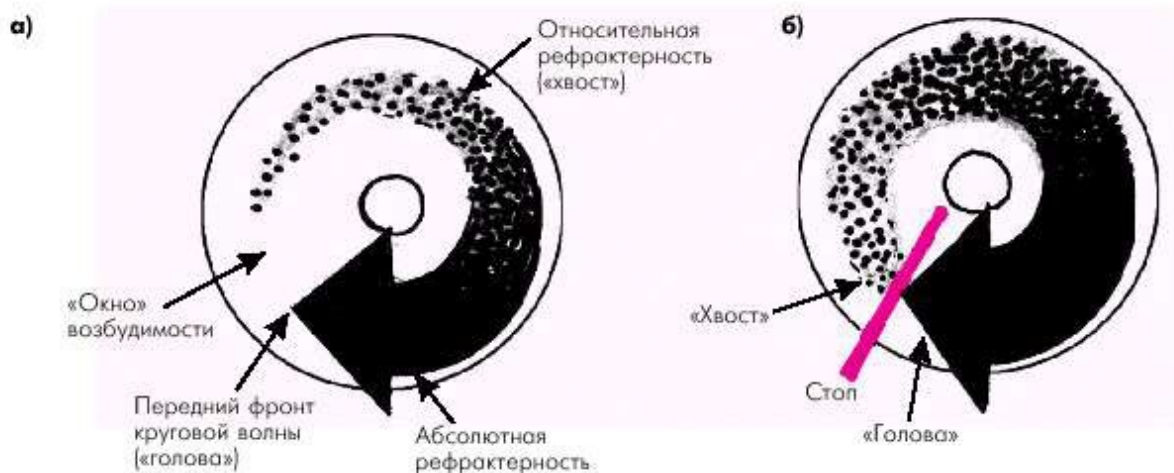


Рис. 3.10. Феномен кругового движения волны возбуждения (re-entry).

а — ЭРП меньше времени продвижения электрического импульса по петле re-entry; б — увеличение ЭРП любого участка петли re-entry прерывает круговое движение («голова» волны возбуждения наталкивается на «хвост» рефрактерности)

Следует также помнить, что спонтанное возникновение re-entry обычно инициируется экстрасистолами, естественно, при наличии описанных выше условий возникновения повторного входа. Прервать циркуляцию reentry можно также, нанося искусственные преждевременные импульсы и стараясь попасть в узкий зазор между передним фронтом волны возбуждения и хвостом рефрактерности. В зависимости от размеров петли повторного входа различают macro-re-entry и micro-re-entry. Формирование macro-re-entry лежит в основе возникновения трепетания предсердий и некоторых форм реципрокной тахикардии. Петля macro-re-entry возникает (рис. 11): о в функционирующих дополнительных проводящих путях при синдроме преждевременного возбуждения (синдроме WPW — см. ниже); о в АВ-соединении; о в миокарде, окружающем крупный участок невозбудимой ткани сердца (постинфарктный рубец, аневризма ЛЖ); о в миокарде предсердий. При формировании петли micro-re-entry движение импульса происходит по малому замкнутому кольцу, несвязанному с каким-либо анатомическим препятствием. Полагают, что формирование множества петель micro-reentry в предсердиях или желудочках ведет к возникновению фибрилляции предсердий или желудочков. В этих случаях передние фронты циркулирующих волн возбуждения постоянно наталкиваются на ограниченные участки невозбудимой ткани, находящейся в **рефрактерном периоде**. В связи с этим волны micro-re-entry постоянно меняют свое направление, возникают завихрения и хаотическое случайное возбуждение отдельных участков предсердий или желудочков.

Некоторые другие механизмы возникновения аритмий рассмотрены ниже при описании диагностики конкретных видов аритмий.

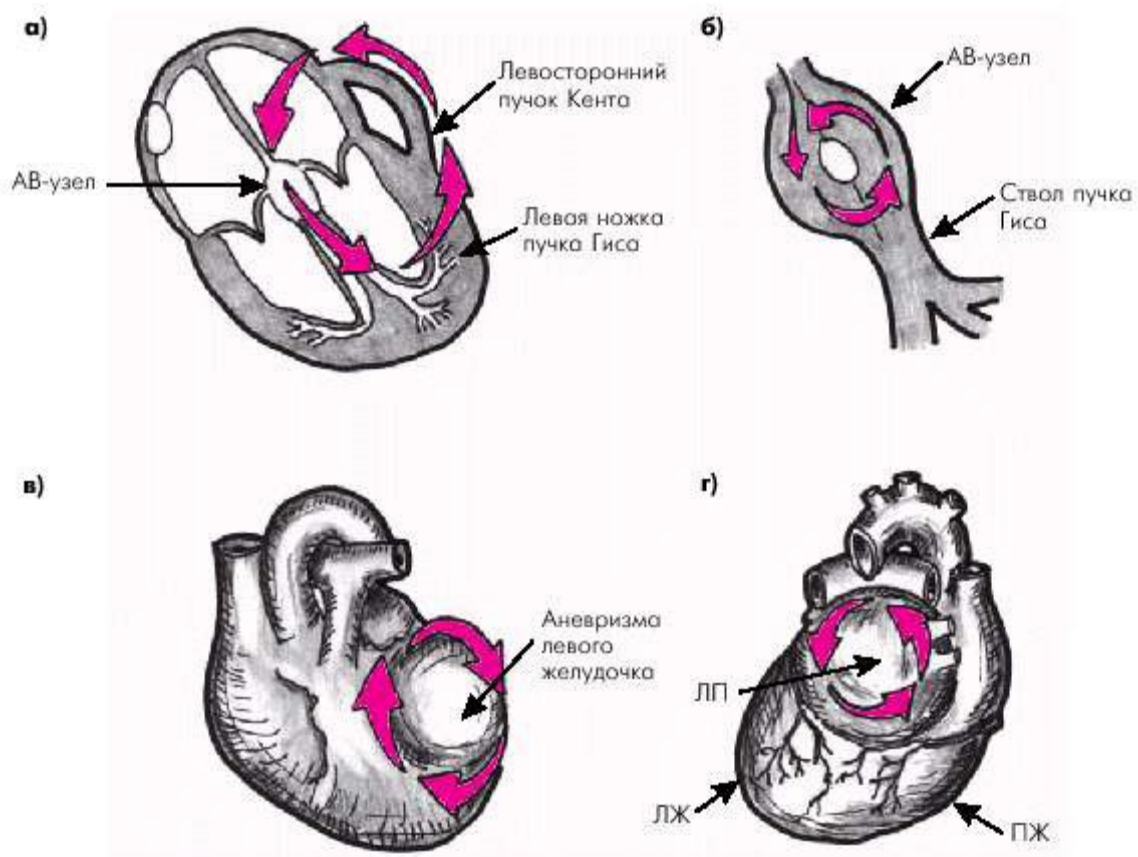


Рис. 11. Примеры возникновения круговой волны возбуждения.

а — при наличии дополнительного (аномального) пути проведения (пучка Кента); б — при функциональной диссоциации АВ-узла; в — при аневризме ЛЖ; г — при трепетании предсердий

Классификация аритмий.

Все аритмии делятся на три большие группы:

- аритмии, обусловленные нарушением образования электрического импульса;
- аритмии, связанные с нарушением проводимости;
- комбинированные аритмии, механизм которых состоит в нарушениях как проводимости, так и процесса образования электрического импульса.

Классификация аритмий сердца

[По М.С. Кушаковскому и Н.Б. Журавлевой в современной модификации]

I. Нарушение образования импульса.

А. Нарушения автоматизма СА-узла (номотопные аритмии):

1. Синусовая тахикардия.
2. Синусовая брадикардия.
3. Синусовая аритмия.
4. Синдром слабости синусового узла.

Б. Эктопические (гетеротопные) ритмы, обусловленные преобладанием автоматизма

эктопических центров:

1. Медленные (замещающие) выскальзывающие комплексы и ритмы:
 - а) предсердные;
 - б) из АВ-соединения;
 - в) желудочковые.
2. Ускоренные эктопические ритмы (непароксизмальные тахикардии):
 - а) предсердные;
 - б) из АВ-соединения;
 - в) желудочковые.
3. Миграция суправентрикулярного **водителя ритма**.

В. Эктопические (гетеротопные) ритмы, преимущественно обусловленные механизмом

повторного входа волны возбуждения:

1. Экстрасистолия:
 - а) предсердная;
 - б) из АВ-соединения;
 - в) желудочковая.
2. Пароксизмальная тахикардия:
 - а) предсердная;
 - б) из АВ-соединения;
 - в) желудочковая.
3. Трепетание предсердий.
4. Мерцание (фибрилляция) предсердий.
5. Трепетание и мерцание (фибрилляция) желудочков.

II. Нарушения проводимости.

1. Синоатриальная блокада.
2. Внутрисердечная (межпредсердная) блокада.
3. Атриовентрикулярная блокада:
 - а) I степени;
 - б) II степени;
 - в) III степени (полная).
4. Внутривентрикулярные блокады (блокады ветвей пучка Гиса):
 - а) одной ветви (однопучковые, или монофасцикулярные);
 - б) двух ветвей (двухпучковые, или бифасцикулярные);
 - в) трех ветвей (трехпучковые, или трифасцикулярные).
5. Асистолия желудочков.
6. Синдром преждевременного возбуждения желудочков:
 - а) синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (**WPW**);
 - б) синдром укороченного интервала P–Q(R) (**CLC**).

III. Комбинированные нарушения ритма.

1. Парасистолия.
2. Эктопические ритмы с блокадой выхода.
3. Атриовентрикулярные диссоциации.

В практической работе удобно также использовать деление всех аритмий на суправентрикулярные (наджелудочковые) и желудочковые аритмии, а также нарушения проводимости.

Наджелудочковые нарушения ритма

Синусовая тахикардия

Синусовая тахикардия (СТ) — это увеличение ЧСС до 100 уд. в мин и более при сохранении правильного синусового ритма. СТ обусловлена повышением автоматизма СА-узла. Диагностическое и прогностическое значение синусовой тахикардии определяется конкретной клинической ситуацией, при которой она возникает. Так, синусовая тахикардия является нормальным ответом сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, психоэмоциональный стресс, употребление крепкого кофе и т.п. В этих случаях синусовая тахикардия носит временный характер и, как правило, не сопровождается неприятными ощущениями. Восстановление нормальной ЧСС происходит вскоре после прекращения действия факторов, вызывающих тахикардию. Клиническое значение имеет синусовая тахикардия, сохраняющаяся в покое. Нередко она сопровождается неприятными ощущениями сердцебиений, чувством нехватки воздуха, хотя некоторые больные могут не замечать увеличения ЧСС. Причинами такой тахикардии могут быть как экстракардиальные факторы, так и собственно заболевания сердца. К числу экстракардиальных факторов, вызывающих синусовую тахикардию, относятся:

- гипертиреоз;
- лихорадка;
- острая сосудистая недостаточность;
- дыхательная недостаточность;
- анемии;
- некоторые варианты нейроциркуляторной дистонии, сопровождающиеся активацией САС;
- применение некоторых лекарственных препаратов (симпатомиметиков, эуфиллина, кофеина, глюкокортикоидов, периферических вазодилататоров, блокаторов медленных кальциевых каналов, α-адреноблокаторов, диуретиков, курантила и т.д.).

Характерно, что некоторые из перечисленных ЛС (например, антагонисты кальция дигидропиридиновой группы) не оказывают прямого влияния на функцию СА-узла, вызывая так называемую рефлекторную тахикардию.

Интракардиальные факторы. Возникновение синусовой тахикардии у больных с заболеваниями сердца в большинстве случаев (хотя и не всегда) свидетельствует о наличии сердечной недостаточности или дисфункции ЛЖ. В этих случаях прогностическое значение синусовой тахикардии может быть достаточно серьезным, поскольку она отражает реакцию сердечно-сосудистой системы на снижение ФВ или

клинически значимые нарушения внутрисердечной гемодинамики. Наиболее частыми причинами интракардиальной формы синусовой тахикардии являются:

- хроническая СН;
- инфаркт миокарда;
- тяжелый приступ стенокардии у больных ИБС;
- острый миокардит;
- кардиомиопатии и др.

ЭКГ-признаки СТ (рис. 13, б):

1. ЧСС больше 90 в мин.
2. Сохранение правильного синусового ритма.
3. Положительный зубец РI, II, aVF, V4—.
4. При выраженной СТ наблюдаются:
 - о укорочение интервала Р–Q(R) (но не меньше 0,12 с) и продолжительности интервала Q–T;
 - о увеличение амплитуды РI, II, aVF;
 - о увеличение или снижение амплитуды зубца Т;
 - о косовосходящая депрессия сегмента RS–T (но не более 1,0 мм ниже изолинии).

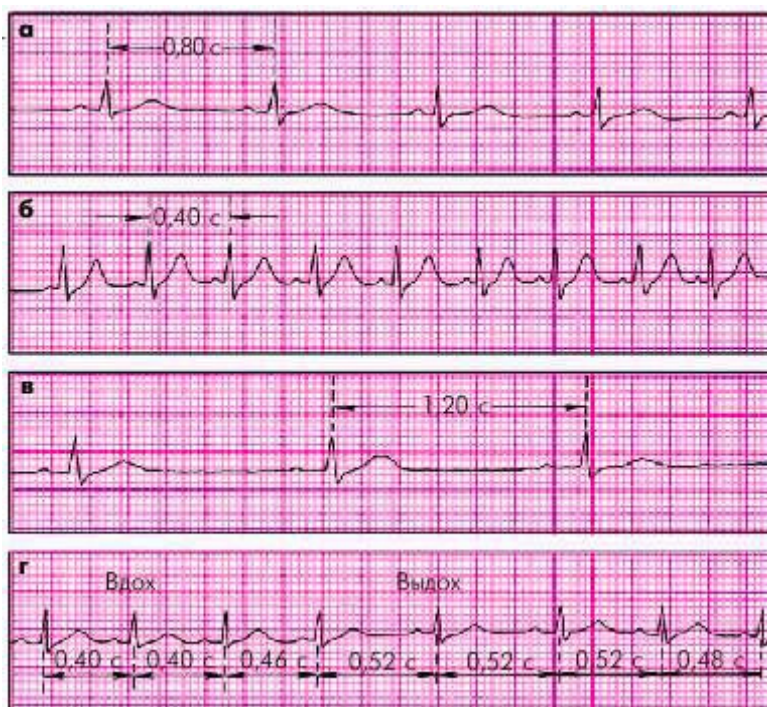


Рис. 13. Номотопные нарушения ритма. а — ЧСС — 75 в мин; б — синусовая тахикардия (ЧСС — 150 в мин); в — синусовая брадикардия (ЧСС — 50 в мин); г — синусовая (дыхательная) аритмия

Следует помнить, что диагноз синусовой тахикардии может быть установлен только по данным ЭКГ, поскольку увеличение в покое ЧСС от 100 до 120–140 в мин с сохранением правильного ритма может встречаться при некоторых эктопических аритмиях:

- ускоренных ритмах (непароксизмальной тахикардии) из предсердий, АВ-соединения и желудочков (см. ниже);
- правильной форме трепетания предсердий (2 : 1; 3 : 1 и т.д.).

Синусовая брадикардия

Синусовая брадикардия (СБ) — это урежение ЧСС меньше 60 уд. в мин при сохранении правильного синусового ритма. Синусовая брадикардия обусловлена понижением автоматизма СА-узла. У здоровых людей синусовая брадикардия обычно свидетельствует о хорошей тренированности сердечно-сосудистой системы и часто встречается у спортсменов.

Причинами экстракардиальной формы синусовой брадикардии, обусловленной токсическими воздействиями на СА-узел или преобладанием активности парасимпатической нервной системы (вагусные воздействия), являются:

- о гипотиреоз;
- о повышение внутричерепного давления;
- о передозировка ЛС (β-адреноблокаторов, сердечных гликозидов, веропамила и др.);
- о некоторые инфекции (вирусный гепатит, грипп, брюшной тиф, сепсис);
- о гиперкальциемия или выраженная гиперкалиемия;
- о метаболический алкалоз;
- о обтурационная желтуха;
- о гипотермия и др.

Интракардиальная форма синусовой брадикардии возникает при органическом или функциональном повреждении СА-узла и встречается при ИМ, атеросклеротическом и постинфарктном кардиосклерозе и других заболеваниях сердца. Интракардиальная форма синусовой брадикардии нередко сопровождается другими признаками синдрома слабости синусового узла (СССУ — см. ниже).

ЭКГ-признаки (рис. 13, в):

1. Уменьшение ЧСС до 59 и ниже в мин.
2. Сохранение правильного синусового ритма.
3. Положительный зубец РI, II, aVF, V4—.

Для синусовой брадикардии экстракардиального происхождения, развившейся вследствие ваготонии, характерно увеличение ЧСС при физической нагрузке и введении атропина и частое сочетание с синусовой дыхательной аритмией. При органической синусовой брадикардии (интракардиальная форма) дыхательная аритмия отсутствует, после введения атропина ритм не учащается, а при физической нагрузке ЧСС увеличивается незначительно.

Синусовую брадикардию следует дифференцировать с другими нарушениями ритма, для которых также

характерно уменьшение ЧСС и сохранение регулярных сердечных сокращений:

- медленный (замещающий) ритм из АВ-соединения;
- медленный (замещающий) идиовентрикулярный ритм;
- синоатриальная блокада II степени 2 : 1;
- АВ-блокада III степени.

Распознавание этих видов аритмий возможно только с помощью ЭКГ-исследования.

Синусовая аритмия

Синусовой аритмией (СА) называют неправильный **синусовый ритм**, характеризующийся периодами учащения и урежения ритма. **Синусовая аритмия** вызывается нерегулярным образованием импульсов в СА-узле в результате: 1) рефлекторного изменения тонуса блуждающего нерва в связи с фазами дыхания; 2) самопроизвольного изменения тонуса *p.vagi* вне связи с дыханием; 3) органического повреждения СА-узла.

Различают дыхательную и недыхательную формы **синусовой аритмии**.

Дыхательная СА часто встречается у молодых здоровых людей, детей, больных НЦД и реконвалесцентов. Она характеризуется учащением сердцбиений на вдохе и замедлением на выдохе, причем колебания интервалов R–R на **ЭКГ** превышают 0,15 с и ритм сердца становится неправильным (рис. 13, г).

Напомним, что у здорового взрослого человека также постоянно наблюдаются небольшие колебания ритмасердца, связанные с дыхательными движениями (рефлекс Бейера–Геринга) и обусловленные физиологическим изменением тонуса вегетативной нервной системы. Появление синусовой дыхательной аритмии (т.е. более выраженных дыхательных колебаний **ЧСС**) отражает некоторый дисбаланс вегетативной нервной системы с явным преобладанием активности парасимпатической нервной системы. Поэтому синусовая дыхательная аритмия нередко сочетается с синусовой брадикардией, также обусловленной преобладанием вагусных воздействий.

Наличие дыхательной формы **СА** у больных с органическими заболеваниями сердца в целом является неплохим признаком. Прогноз становится более тяжелым, если у больного с органическим поражением сердца исчезает дыхательная вариация вагусных влияний и начинает превалировать **САС**, гиперактивация которой, наряду со снижением **ФВ ЛЖ**, ассоциируется с более высоким риском **ИМ** и внезапной сердечной смерти.

ЭКГ-признаки дыхательной формы **СА** (рис. 13, г):

1. Дыхательные колебания длительности интервалов R–R, превышающие 0,15 с.
2. Сохранение **синусового ритма**.
3. Исчезновение аритмии при задержке дыхания.

Недыхательная форма СА обусловлена органическим повреждением СА-узла или прилегающего миокарда, что приводит к аperiodичности образования импульсов, не зависящей от дыхательных движений.

ЭКГ-признаки недыхательной формы **СА**:

1. Постепенное (периодическая форма) или скачкообразное (аperiodическая форма) изменение продолжительности R–R (больше 0,15 с).
2. Сохранение **синусового ритма**.
3. Сохранение аритмии при задержке дыхания.

Синдром слабости синоатриального узла

В основе синдрома слабости синусового узла (СССУ) лежит снижение функции автоматизма СА-узла и/или замедление проведения импульса от клеток СА-узла к ткани предсердий. Различают первичный и вторичный СССУ. Первичный (истинный) СССУ развивается в результате органического повреждения СА-узла у больных ИБС, ИМ, миокардитом, кардиомиопатией и др., а также при выраженной интоксикации сердечными гликозидами, β-адреноблокаторами, хинидином. СССУ может возникнуть в результате гормонально-обменных нарушений, а также после купирования приступа пароксизмальной тахикардии или мерцательной аритмии.

Вторичный СССУ характеризуется снижением функции СА-узла, обусловленным, главным образом, выраженным нарушением вегетативной регуляции с преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы (вагусный СССУ).

У больных СССУ, как правило, наблюдается стойкая синусовая брадикардия. Характерно, что при пробес дозированной физической нагрузкой или после введения атропина у них отсутствует адекватное учащение сердечных сокращений. В результате значительного снижения функции автоматизма основного водителя ритма — СА-узла — создаются условия для периодической замены синусового ритма на ритмы из центров автоматизма II и III порядка. При этом возникают несинусовые эктопические ритмы (чаще предсердные, из АВ-соединения, фибрилляция и трепетание предсердий). Нередко при СССУ возникает также нарушение проведения электрического импульса из СА-узла к предсердиям — синоатриальная блокада. Наконец, весьма характерно для больных с СССУ чередование периодов выраженной брадикардии и тахикардии (синдром тахикардии–брадикардии) в виде периодического появления на фоне редкого синусового ритма приступов эктопической тахикардии, мерцания и трепетания предсердий.

Жалобы больных чаще связаны с недостаточностью мозгового кровообращения: периодически возникающее головокружение, кратковременная потеря сознания (синкопе), особенно при быстрой перемене положения тела. В тяжелых случаях могут возникнуть приступы Морганьи–Адамса–Стокса (см. ниже) с внезапной потерей сознания и эпилептиформными судорогами. Возникновение пароксизмов наджелудочковой тахикардии или фибрилляции предсердий сопровождается ощущением сердцебиений. Снижение систолической функции ЛЖ проявляется субъективными и объективными симптомами СН.

ЭКГ-признаки:

1. Стойкая синусовая брадикардия.
2. Пароксизмы эктопических ритмов (чаще в виде суправентрикулярной тахикардии, мерцания и трепетания предсердий).
3. Наличие СА-блокады.
4. Синдром тахикардии–брадикардии (возникновение на фоне синусовой брадикардии приступов суправентрикулярных тахикардий).

Наиболее полная диагностическая информация о нарушениях функции СА-узла у больных СССУ может быть получена только при применении дополнительных методов исследования:

- длительного мониторирования ЭКГ по Холтеру;
- пробы с дозированной физической нагрузкой;

- фармакологических проб;
- внутрисердечного ЭФИ;
- чреспищеводной электрической стимуляции предсердий (ЧПЭС).

Холтеровское мониторирование ЭКГ дает возможность выявить практически все возможные нарушения ритма и проводимости, характерные для СССУ (синусовую брадикардию, преходящие СА-блокады, короткие эпизоды наджелудочковой тахикардии, медленные замещающие ритмы и комплексы, миграцию

суправентрикулярного водителя ритма и др.). Результаты мониторирования ЭКГ помогают, таким образом, получить объективное подтверждение диагноза СССУ.

Пробы с дозированной физической нагрузкой (трекмил-тест или велоэргометрия) и фармакологические пробы позволяют уточнить, связана ли синусовая брадикардия и другие проявления дисфункции СА-узла с повышением тонуса блуждающего нерва (вторичный СССУ) или имеются органические изменения СА-узла (первичный СССУ). В отличие от пациентов с нормальной функцией СА-узла, у больных с первичным СССУ ЧСС на фоне физической нагрузки, сопровождающейся, как известно, значительной активацией СА-узла, возрастает менее чем на 15–20% по сравнению с исходной величиной. У пациентов с вторичным СССУ физическая нагрузка приводит к значительному увеличению ЧСС. Такой же результат может быть получен при внутривенном введении 1 мл 0,1% раствора атропина. При первичном СССУ после введения атропина ЧСС возрастает не более чем на 8–10 уд. в мин, тогда как у пациентов с вторичным (вагусным) СССУ, так же как и у здоровых лиц, ЧСС возрастает не менее чем на 25–30% по сравнению с исходным уровнем.

Внутрисердечное (эндокардиальное) ЭФИ или ЧПЭС дает более точное количественное представление о функциональном состоянии СА-узла. В клинике чаще используют метод ЧПЭС. При помощи электрода, установленного в пищеводе на уровне ЛП, проводят электрическую стимуляцию сердца. Вначале искусственный ритм, навязанный сердцу электрокардиостимулятором (ЭКС), на 5–10 уд. в мин превышает исходный собственный синусовый ритм. Стимуляцию проводят в течение 1–2 мин. Затем постепенно ступенеобразно каждые 3–5 мин повышают частоту искусственных стимулов, доводя ЧСС до 150–170 в мин. После этого отключают ЭКС и измеряют время, в течение которого происходит восстановление функции СА-узла (СА-узла ">ВВФСУ), которое соответствует первому самостоятельному возбуждению предсердий — первому зубцу Р (рис. 14).

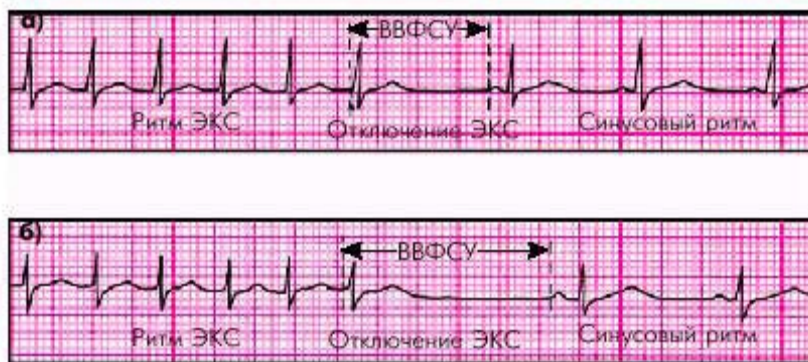


Рис. 14. Измерение длительности ВВФСУ при нормальной функции СА-узла (а) и при синдроме слабости СА-узла (б). Объяснение в тексте

Обычно при увеличении СА-узла ">ВВФСУ исследование повторяют через 5 мин после внутривенного введения 1,0 мл 0,1% раствора атропина. При вторичном СССУ (вагусном) введение атропина приводит к нормализации СА-узла ">ВВФСУ и увеличению ЧСС, что доказывает экстракардиальную причину дисфункции СА-узла. При наличии органических изменений СА-узла СА-узла ">ВВФСУ после введения атропина практически не изменяется (первичный СССУ).

Следует заметить, что чувствительность описанного критерия диагностики СССУ (СА-узла ">ВВФСУ)

колеблется в пределах 50–60%, хотя специфичность достигает 95%. В связи с этим для оценки степени угнетения автоматизма СА-узла используют и другие количественные показатели, получаемые при проведении ЧПЭС или внутрисердечного ЭФИ.

Медленные (замещающие) выскальзывающие ритмы и комплексы

Медленные (замещающие) выскальзывающие ритмы и комплексы — это несинусовые эктопические ритмы или отдельные сокращения, источником которых являются предсердия, АВ-соединение или желудочки. Медленные (замещающие) выскальзывающие ритмы и комплексы относятся к пассивным эктопическим нарушениям ритма. Они возникают на фоне временного снижения функции СА-узла, синусовой и других форм брадикардии (СА- и АВ-блокады II и III степени и т.п.). В этих случаях синусовые импульсы или не доходят до центров автоматизма II и III порядка, или приходят к ним с большим опозданием, в связи с чем эти центры начинают функционировать самостоятельно, выходя (выскальзывая) из-под контроля СА-узла. Таким образом, медленные (замещающие) выскальзывающие ритмы и комплексы как бы защищают сердце от длительных периодов асистолии, вызванных угнетением синусовых функций. Описанные нарушения ритма встречаются при самой различной функциональной или органической патологии сердца: выраженной ваготонии, НЦД, при органических поражениях СА-узла (кардиосклероз, острый ИМ и др.) и любых других причинах, ведущих к возникновению брадикардии, СА- и АВ-блокад и т.п.

ЭКГ-признаки: Медленные выскальзывающие комплексы (рис. 15):

1. Наличие на ЭКГ отдельных несинусовых комплексов, источником которых являются импульсы, исходящие из предсердий, АВ-соединения или желудочков.
2. Интервал R–R, предшествующий выскальзывающему эктопическому комплексу, удлинен, а следующий за ним R–R нормальный или укорочен.



Рис. 3.25. ЭКГ больных с медленными(замещающими) выскальзывающими эктопическими комплексами.

а, б — выскальзывающие комплексы из АВ-соединения; в — выскальзывающий комплекс из желудочка

Медленные выскальзывающие ритмы (рис. 16):

1. Правильный ритм с ЧСС 60 ударов в мин и меньше.
2. Наличие в каждом комплексе P-QRS признаков несинусового (предсердного, из АВ-соединения или желудочкового) водителя ритма.

Чаще встречаются выскальзывающие ритмы и комплексы из АВ-соединения, обладающего более высокимаутоматизмом, чем специализированные волокна системы Гиса– Пуркинье. Появление на ЭКГ желудочковых(замещающих) выскальзывающих комплексов и ритмов свидетельствует об угнетении аутоматизма не только СА-узла, но и АВ-соединения.

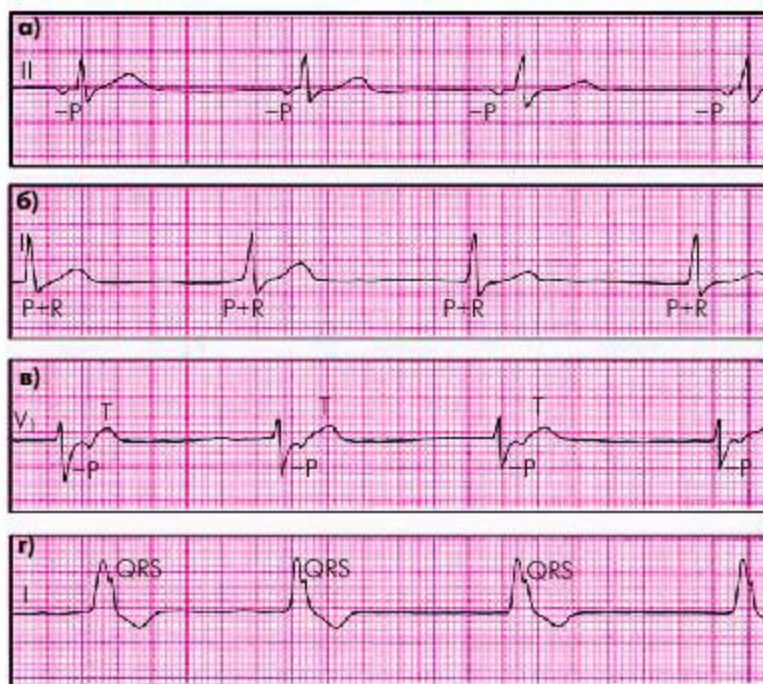


Рис. 16. ЭКГ больных с медленными (замещающими) выскальзывающими ритмами.

а — предсердный ритм; б — ритм из АВ-соединения с одновременным возбуждением желудочков и предсердий; в — ритм из АВ-соединения с возбуждением желудочков, предшествующим возбуждению предсердий; г — желудочковый (идиовентрикулярный) ритм.

Ускоренные эктопические ритмы (непароксизмальная тахикардия)

Ускоренные эктопические ритмы, или непароксизмальная тахикардия — это приступообразное учащение сердечного ритма до 100–130 в минуту, вызванное относительно частыми эктопическими импульсами, исходящими из предсердий, АВ-соединения или желудочков. Таким образом, ЧСС при ускоренных эктопических ритмах выше, чем при медленных замещающих ритмах, и ниже, чем при пароксизмальной тахикардии (см. ниже). Возникновение ускоренных эктопических ритмов связано с усилением автоматизма центров II и III порядков (ускорение спонтанной диастолической деполяризации пейсмекеров) или с триггерной активностью АВ-соединения (появление поздних задержанных постдеполяризаций).

Основными причинами ускоренных эктопических ритмов являются:

- о дигиталисная интоксикация (наиболее частая причина);
- о острый ИМ (преимущественно первые 1–2 суток);
- о хронические формы ИБС;
- о легочное сердце;
- о операции на сердце (в том числе протезирование клапанов) и др.

ЭКГ-признаки (рис. 17):

1. Приступообразное постепенное учащение сердечного ритма до 100–130 в мин.
2. Правильный желудочковый ритм.
3. Наличие в каждом зарегистрированном комплексе P–QRS–T признаков несинусового (предсердного, из АВ-соединения или желудочкового) водителя ритма.

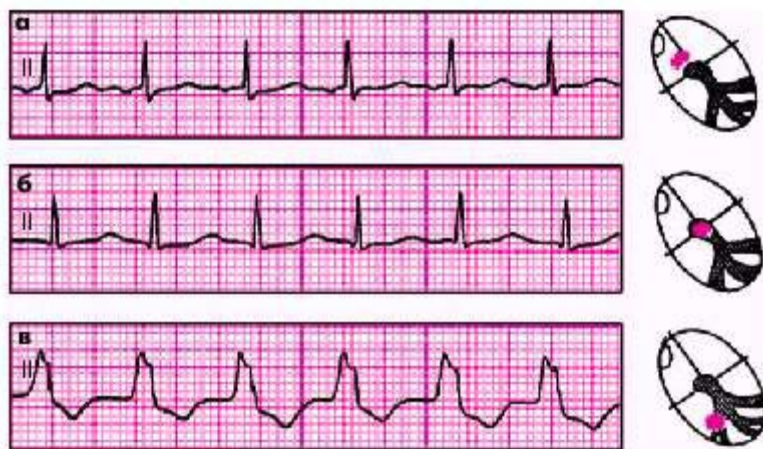


Рис. 3.27. Ускоренные эктопические ритмы, или непароксизмальные тахикардии.

а — ускоренный предсердный ритм; б — ускоренный ритм из АВ-соединения с одновременным возбуждением желудочков и предсердий; в — желудочковый (идиовентрикулярный) ускоренный ритм

Миграция суправентрикулярного водителя ритма

Миграция суправентрикулярного **водителя ритма** характеризуется постепенным, от цикла к циклу, перемещением источника ритма от СА-узла к АВ-соединению и обратно. Последовательные сокращения сердца каждый раз обусловлены импульсами, исходящими из разных участков проводящей системы сердца: из СА-узла, из верхних или нижних отделов предсердий, из АВ-соединения. Такая миграция **водителя ритма** может встречаться у здоровых людей при повышении тонуса блуждающего нерва, а также у больных **ИБС**, ревматическими пороками сердца, миокардитами, различными инфекционными заболеваниями. Нередко миграция **водителя ритма** встречается при синдроме слабости синусового узла (**СССУ**).

ЭКГ-признаки (рис. 18):

1. Постепенное, от цикла к циклу, изменение формы и полярности зубца Р.
2. Изменение продолжительности интервала Р–Q(R) в зависимости от локализации **водителя ритма**.
3. Нерезко выраженные колебания продолжительности интервалов R–R (P–P).



Рис.18. ЭКГ больного с миграцией суправентрикулярного водителя ритма

Наджелудочковая (суправентрикулярная) экстрасистолия.

Экстрасистолия (**ЭС**) — это преждевременное возбуждение всего сердца или какого-либо его отдела, вызванное внеочередным импульсом, исходящим из предсердий, АВ-соединения или желудочков. Причины экстрасистолии разнообразны. Различают **ЭС** функционального, органического и токсического характера. **ЭС** функционального (дисрегуляторного) характера возникают в результате вегетативной реакции

на эмоциональное напряжение, курение, злоупотребление кофе, алкоголем, у больных ИЦД или даже у здоровых лиц. ЭС органического происхождения — это, как правило, результат глубоких морфологических изменений в сердечной мышце в виде очагов некроза, дистрофии, кардиосклероза или метаболических нарушений (ИБС, острый ИМ, — гипертоническое сердце, миокардит, кардиомиопатии, застойная недостаточность кровообращения и др.). ЭС токсического происхождения возникают при лихорадочных состояниях, дигиталисной интоксикации, при воздействии антиаритмических препаратов (проаритмический побочный эффект) и т.д. Основными механизмами экстрасистолии являются: 1) повторный вход волны возбуждения (re-entry) в участках миокарда или проводящей системы сердца, отличающихся неодинаковой скоростью проведения импульса и развитием однонаправленной блокады проведения и 2) повышенная осцилляторная (триггерная) активность клеточных мембран отдельных участков предсердий, АВ-соединения или желудочков. Морфологическим субстратом ЭС (и некоторых других нарушений ритма) является электрическая неоднородность сердечной мышцы различного генеза.

Клиническая картина. Экстрасистолия далеко не всегда ощущается больными. В других случаях в момент возникновения ЭС появляется ощущение перебоев в работе сердца, «кувыкания», «переворачивания» сердца. В некоторых случаях экстрасистолия воспринимается больными как «остановка» или «замирание» сердца, что соответствует длинной компенсаторной паузе, следующей за ЭС. Нередко после такого короткого периода «остановки» сердца больные ощущают сильный толчок в грудь, обусловленный первым после ЭС усиленным сокращением желудочков синусового происхождения. Увеличение ударного выброса (УО) в первом постэкстрасистолическом комплексе связано, в основном, с увеличением диастолического наполнения желудочков во время длинной компенсаторной паузы (увеличение преднагрузки). При физикальном обследовании обычно легко улавливают факт преждевременного сокращения сердца. При исследовании артериального пульса экстрасистолы соответствуют преждевременно возникающие пульсовые волны небольшой амплитуды, что указывает на недостаточное диастолическое наполнение желудочков во время короткого предэкстрасистолического периода. Пульсовые волны, соответствующие первому постэкстрасистолическому желудочковому комплексу, возникающему после продолжительной компенсаторной паузы, обычно имеют большую амплитуду (рис. 19).

Сходные данные получают при аускультации сердца. Во время экстрасистолического сокращения выслушиваются несколько ослабленные преждевременные I и II (или только один) экстрасистолические тоны, а после них — громкие I и II тоны сердца, соответствующие первому постэкстрасистолическому желудочковому комплексу (рис. 19).

При клиническом обследовании важно составить хотя бы ориентировочное представление об этиологии экстрасистолии (функциональные, органические или токсические ЭС).

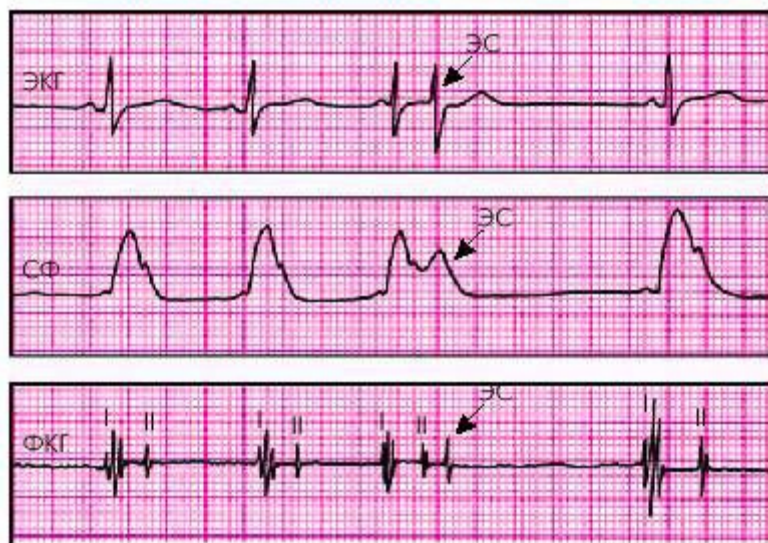


Рис. 19. Изменение артериального пульса и тонов сердца при экстрасистолии. СФ — сфигмограмма сонной артерии.

Стрелками показан экстрасистолический комплекс (ЭС)

Для пациентов с функциональной, в частности нейрогенной, природой ЭС характерны следующие признаки (А.П.Мешков):

- отсутствие явной органической патологии сердца;
- наличие невротической симптоматики (психоэмоциональная лабильность, повышенная раздражительность и т.п.);
- связь ЭС с нервным напряжением;
- клинические признаки дисфункции вегетативной нервной системы;
- функциональные ЭС нередко исчезают во время физической нагрузки.

Более серьезное прогностическое значение имеет органическая экстрасистолия, развивающаяся у больных острым ИМ, миокардитом, кардиомиопатией, хронической СН, АГ и др. По сути прогноз экстрасистолии в большей степени зависит от наличия или отсутствия органического заболевания сердца и его тяжести, чем от характеристик самих ЭС.

Общие ЭКГ-признаки ЭС: Основным электрокардиографическим признаком ЭС является преждевременность возникновения желудочкового комплекса QRST и/или зубца Р (рис. 20).

Интервал сцепления — это расстояние от предшествующего ЭС очередного цикла Р–QRST основного ритма до ЭС.

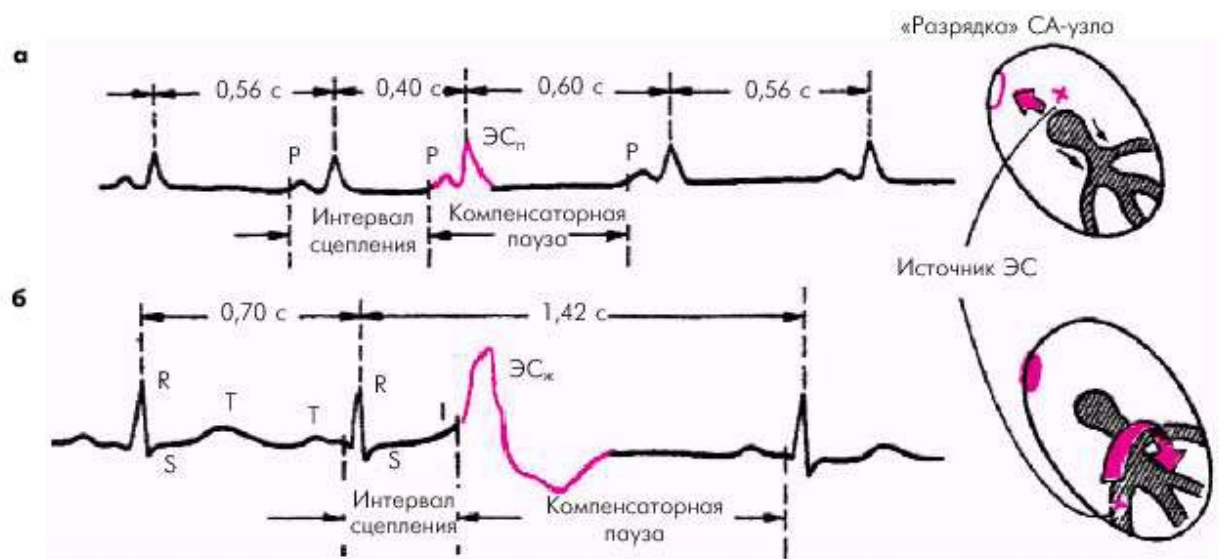


Рис. 20. Измерение интервала сцепления и длительности компенсаторной паузы при а — предсердной и б — желудочковой

экстрасистолии

Компенсаторная пауза — расстояние от ЭС до следующего за ней цикла P–QRST основного ритма. Неполная компенсаторная пауза — пауза, возникающая после предсердной ЭС или ЭС из АВ-соединения, длительность которой чуть больше обычного интервала P–P (R–R) основного ритма. Неполная компенсаторная пауза включает время, необходимое для того, чтобы эктопический импульс достиг СА-узла и разрядил его, а также время, которое требуется для подготовки в нем очередного синусового импульса. Полная компенсаторная пауза — пауза, возникающая после желудочковой ЭС, причем расстояние между двумя синусовыми комплексами P–QRST (предэкстрасистолическим и постэкстрасистолическим) равно удвоенному интервалу R–R основного ритма.

Алгоритмия — это правильное чередование экстрасистол и нормальных сокращений: 1) бигеминия (после каждого нормального сокращения следует ЭС); 2) тригеминия (ЭС следует после каждых двух нормальных сокращений); 3) квадригеминия и др.

Монотопные ЭС — экстрасистолы, исходящие из одного эктопического источника.

Политопные ЭС — экстрасистолы, исходящие из разных эктопических очагов.

Групповая (залповая) экстрасистолия — наличие на ЭКГ трех и более экстрасистол подряд.

Предсердная экстрасистолия

Предсердная экстрасистолия — это преждевременное возбуждение сердца под действием внеочередного импульса из предсердий.

ЭКГ-признаки (рис. 21):

1. Преждевременное внеочередное появление зубца P' и следующего за ним комплекса QRST'.
2. Деформация или изменение полярности зубца P' экстрасистолы.
3. Наличие неизмененного экстрасистолического желудочкового комплекса QRST', похожего по форме на

обычные нормальные комплексы QRST синусового происхождения (за исключением случаев аберрации комплекса QRS — см. ниже).

4. Наличие неполной компенсаторной паузы.

При ЭС из верхних отделов предсердий зубец P' мало отличается от нормы. При ЭС из средних отделов — зубец P' деформирован, а при ЭС из нижних отделов — отрицательный.

Блокированные предсердные экстрасистолы — это ЭС, исходящие из предсердий, которые представлены на ЭКГ только зубцом P', после которого отсутствует экстрасистолический желудочковый комплекс QRST' (рис. 22). Предсердные ЭС нередко встречаются у здоровых людей и сами по себе еще не свидетельствуют о наличии болезни сердца. В то же время органические предсердные ЭС, возникающие у больных ИБС, острым ИМ, АГ на фоне выраженных морфологических изменений в предсердиях могут явиться предвестниками пароксизма фибрилляции предсердий или суправентрикулярной тахикардии.

Экстрасистолы из АВ-соединения

Эктопический импульс, возникающий в АВ-соединении, распространяется в двух направлениях: сверху вниз по проводящей системе желудочков и снизу вверх (ретроградно) по предсердиям (рис. 23).

ЭКГ-признаки:

1. Преждевременное внеочередное появление на ЭКГ неизмененного желудочкового комплекса QRS', похожего по форме на остальные комплексы QRS синусового происхождения (кроме случаев аберрации комплекса).
2. Отрицательный зубец P' в отведениях II, III и aVF после экстрасистолического комплекса QRS' или отсутствие зубца P' (за счет слияния P' и QRS').
3. Наличие неполной компенсаторной паузы.

Если эктопический импульс быстрее достигает желудочков, чем предсердий, отрицательный зубец P' располагается после экстрасистолического комплекса P-QRST. Если предсердия и желудочки возбуждаются одновременно, зубец P' сливается с комплексом QRS' и не выявляется на ЭКГ.



Рис. 21. Предсердная экстрасистола (ЭС)

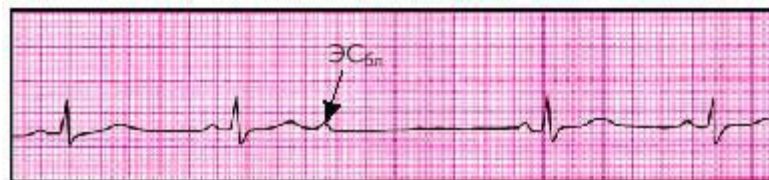


Рис. 22. Блокированная предсердная экстрасистола (ЭС бл)

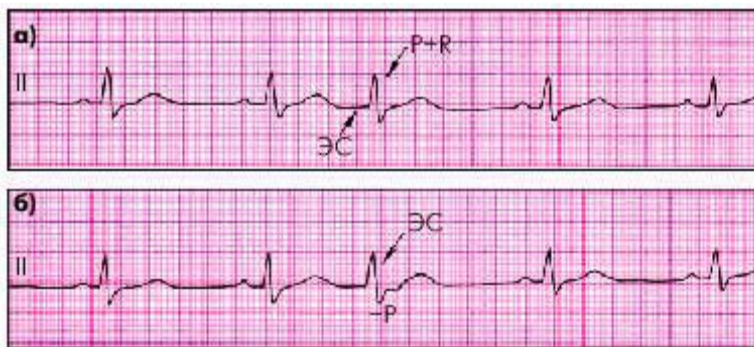


Рис. 23. Экстрасистолы из АВ-соединения с одновременным возбуждением предсердий и желудочков (а) и более ранним возбуждением желудочков (б)

Своеобразной разновидностью ЭС из АВ-соединения с предшествующим возбуждением желудочков являются стволые ЭС. Они отличаются возникновением полной блокады ретроградного ВА-проведения экстрасистолического импульса к предсердиям. Поэтому на ЭКГ регистрируется узкий экстрасистолический комплекс QRS, после которого отсутствует отрицательный зубец Р. Вместо него фиксируется положительный зубец Р. Это очередной предсердный зубец Р синусового происхождения, который приходится обычно на сегмент RS–Т или зубец Т экстрасистолического комплекса (рис. 24). Следует помнить, что иногда при предсердных и атриовентрикулярных ЭС желудочковый комплекс QRS может приобретать так называемую aberrantную форму за счет возникновения функциональной блокады правой ножки пучка Гиса или других его ветвей (рис. 25). При этом экстрасистолический комплекс QRS становится широким, расщепленным и деформированным, напоминающим комплекс QRS при блокадах ножек пучка Гиса или желудочковой ЭС.



Рис.24. Стволовая экстрасистола (ЭС). После экстрасистолического комплекса QRS заметен положительный зубец Р, наслаивающийся на зубец Т; имеется полная компенсаторная пауза

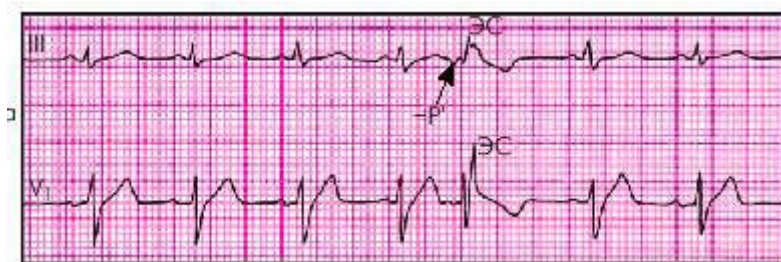


Рис. 25. Нижнепредсердная экстрасистола (ЭС) с aberrантной формой комплекса QRS, обусловленной преходящей блокадой правой ножки пучка Гиса.

Экстрасистолический комплекс QRS расширен, перед ним в отведении III определяется отрицательный зубец Р. Компенсаторная пауза неполная.

Синдромы преждевременного возбуждения желудочков

Термином синдром (феномен) преждевременного возбуждения желудочков обозначают аномальноераспространение возбуждения от предсердий к желудочкам по так называемым дополнительным путям проведения, которые в большинстве случаев частично или полностью шунтируют АВ-узел. В результате часть миокарда желудочков или весь миокард начинают возбуждаться раньше, чем это наблюдается при обычном распространении возбуждения по АВ-узлу, пучку Гиса и его ветвям.

В настоящее время известны несколько дополнительных (аномальных) путей АВ-проведения (рис. 26).

1. Пучки Кента, связывающие предсердия и миокард желудочков (рис. 26, а).
2. Пучки Махейма, соединяющие АВ-узел с правой стороной МЖП или разветвлениями правой ножки пучка Гиса (рис. 26, б).
3. Пучки Джеймса, соединяющие СА-узел с нижней частью АВ-узла (рис. 26, в).
4. Пучок Брешенмаше, связывающий ПП с общим стволом пучка Гиса (рис. 26, г).

В настоящее время известны и другие аномальные пути проведения, в том числе так называемые скрытые пучки Кента, способные проводить электрический импульс ретроградно от желудочков к предсердиям. Наличие дополнительных (аномальных) путей приводит к нарушению последовательности деполяризации желудочков. Однако основное клиническое значение дополнительных путей проведения состоит в том, что они нередко включаются в петлю кругового движения волны возбуждения (re-entry) и способствуют, таким образом, возникновению наджелудочковых пароксизмальных тахикардий (см. ниже).

По рекомендации группы экспертов ВОЗ (1980) преждевременное возбуждение желудочков, несопровождающееся возникновением пароксизмальной тахикардии, называют — феноменом предвозбуждения, а случаи, когда имеются не только ЭКГ-признаки предвозбуждения, но и развиваются пароксизмы наджелудочковой тахикардии — синдромом предвозбуждения. В клинической практике наиболее часто встречаются 2 синдрома (феномена) предвозбуждения: синдром (феномен) WPW, названный так по имени исследователей, описавших клинико-электрокардиографическую картину предсердно-желудочковых дополнительных путей (L. Wolff, J. Parkinson, P. White, 1930); синдром (феномен) укороченного интервала P–Q(R) или синдром CLC.

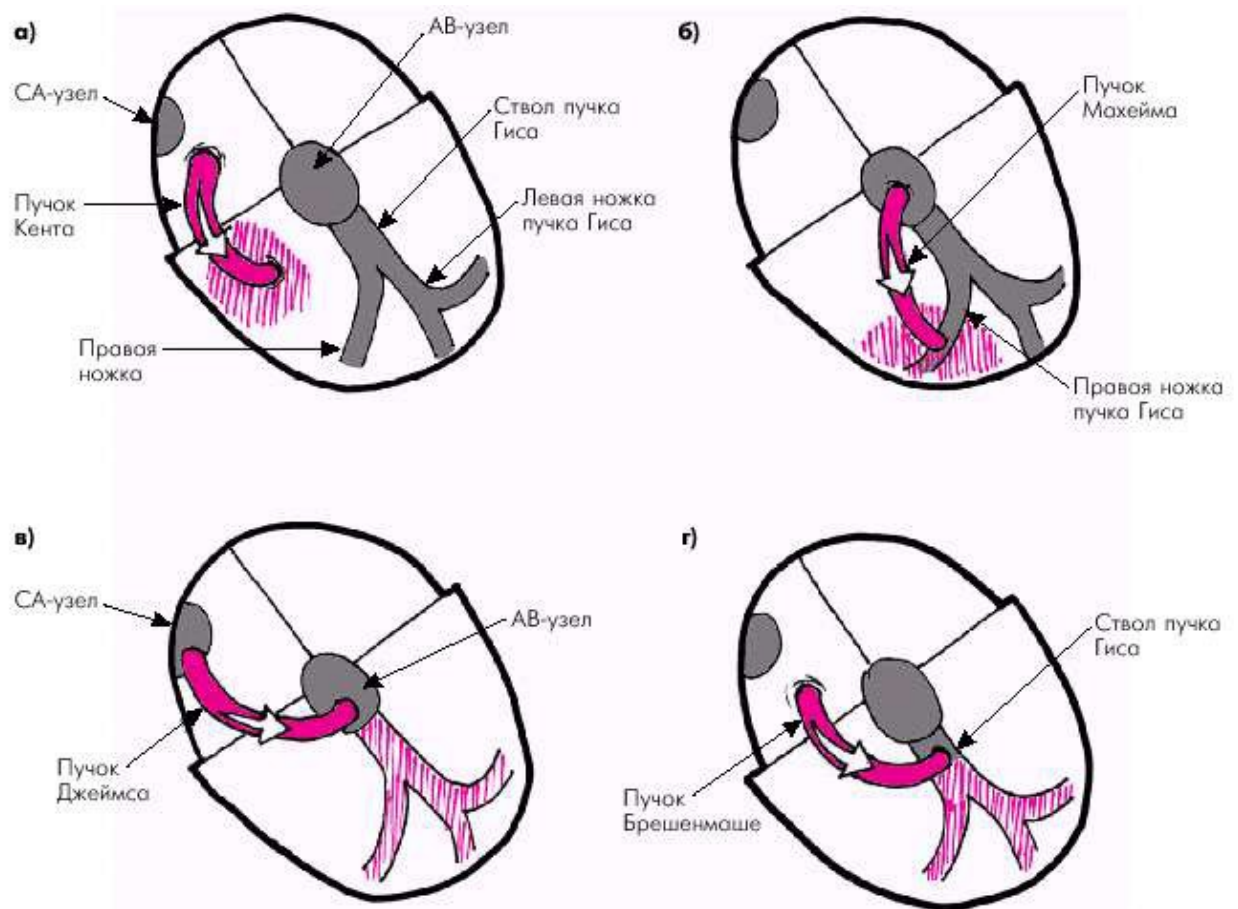


Рис. 26. Дополнительные (аномальные) пути АВ-проводения: а — пучок Кента; б — пучок Махейма; в — пучок Джеймса; г — пучок

Брешенмаше. Объяснение в тексте

Синдром (феномен) **WPW**

Синдром **WPW** — это комплекс ЭКГ-изменений, обусловленных наличием дополнительных аномальных путей проведения электрического импульса от предсердий к желудочкам (пучков Кента). Синдром **WPW** является врожденной аномалией, но клинически может проявиться в любом возрасте, спонтанно или после какого-либо заболевания.

Синдром **WPW** характеризуется наличием в сердце двух (или больше) независимых путей предсердно-желудочкового проведения, причем по дополнительному пути электрический импульс распространяется быстрее, чем по АВ-узлу и системе Гиса–Пуркинье. Поэтому почти сразу после деполяризации предсердий электрический импульс проводится по аномальному пучку Кента и вызывает активацию части миокарда одного из желудочков (рис. 27). Остальные участки желудочков возбуждаются за счет импульса, распространяющегося по обычному пути (по АВ-узлу, пучку Гиса и его ветвям). Комплекс QRS при этом приобретает характер сливного комплекса: начальная D-волна отражает возбуждение миокарда, обусловленное импульсом, пришедшим по дополнительному (аномальному) пучку, а основная часть QRS — по обычному пути. Описанная последовательность возбуждения желудочков определяет три главных электрокардиографических признака синдрома **WPW**.

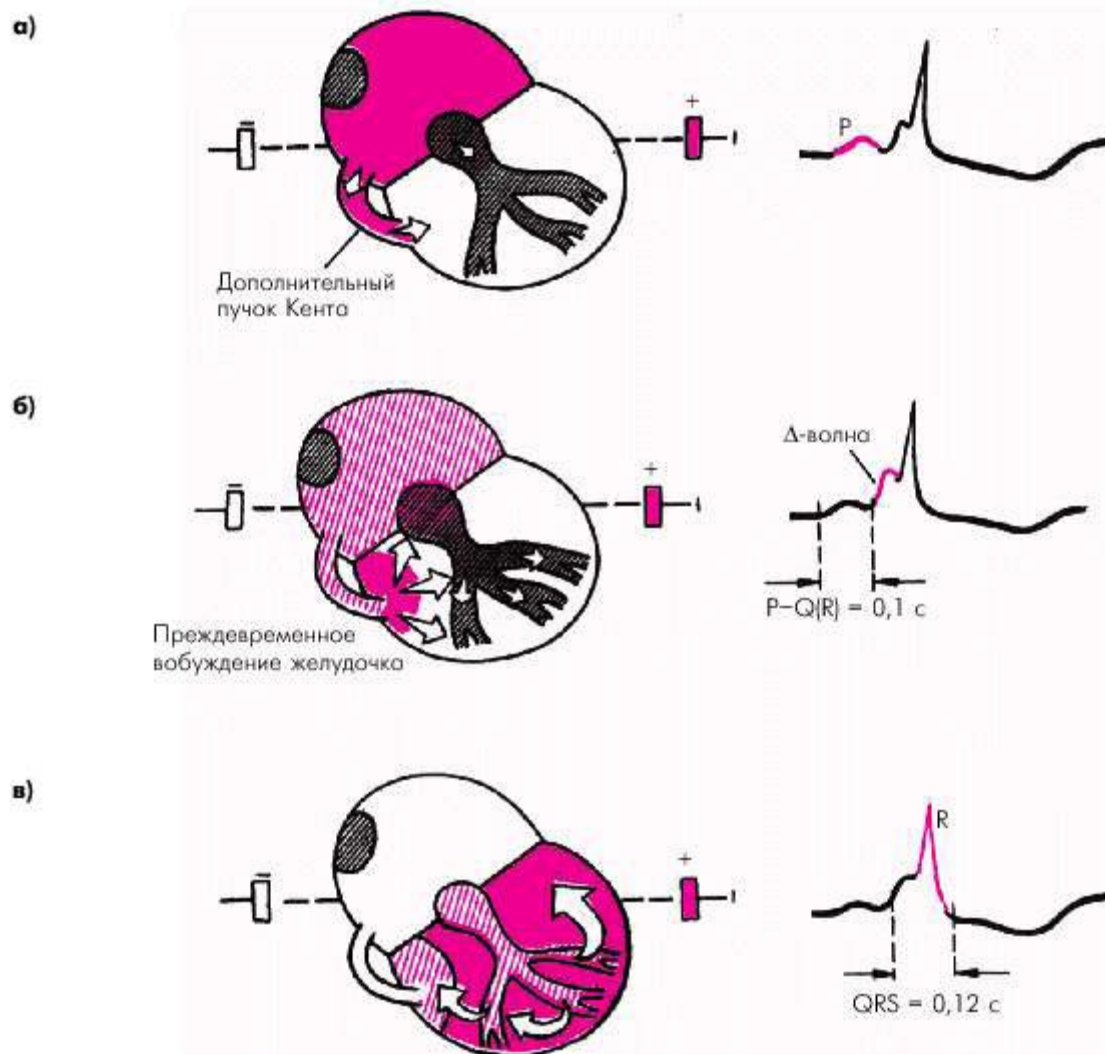


Рис. 3.37. Формирование ЭКГ при синдроме WPW. Возбуждение по дополнительному пучку Кента проводится к желудочкам быстрее, чем по АВ-узлу, образуя дополнительную волну деполяризации базальных отделов желудочков — Δ -волну. Интервал P–Q(R) укорочен, а длительность QRS увеличена. В данном примере P–Q(R) составляет 0,1 с; QRS (вместе с Δ -волной) 0,15 с.

а, б, в — последовательные этапы распространения волны возбуждения по дополнительному пучку Кента и желудочкам. Объяснение в тексте

ЭКГ-признаки синдрома WPW:

1. Интервал P–Q(R) меньше 0,12 с.
2. Комплекс QRS сливной, в его составе имеется дополнительная волна возбуждения — Δ -волна.
3. Имеется увеличение продолжительности и деформация комплекса QRST.

Определение локализации дополнительного пути при синдроме WPW. В связи с распространением в последние годы хирургических методов лечения больных с синдромом WPW (деструкция аномального пучка) постоянно совершенствуются способы точного определения его локализации. Наиболее эффективными являются методы внутрисердечного ЭФИ, в частности эндокардиальное (предопреационное) и

эпикардальное (интраоперационное) картирование. При этом с помощью сложной методики определяют область наиболее ранней активации (предвозбуждения) миокарда желудочков, которая соответствует локализации дополнительного (аномального) пучка.

В последние годы с этой целью применяют методику поверхностного многополюсного ЭКГ-картирования сердца, которая в 70–80% случаев также позволяет ориентировочно определить местоположение пучков Кента (И.И.Полякова, Е.З. Голухова, А.В. Струтынский). Это существенно сокращает время интраоперационного выявления дополнительных (аномальных) пучков.

На ЭКГ12 местоположение пучка Кента обычно определяют по направлению начального моментного вектора деполяризации желудочков (0,02–0,04 с), который соответствует времени формирования аномальной D-волны. В тех отведениях, активные электроды которых располагаются непосредственно над участком миокарда, возбуждающимся аномально, за счет пучка Кента, регистрируется отрицательная D-волна. Это указывает на распространение раннего аномального возбуждения в сторону от активного электрода данного отведения. Например, если пучок Кента локализуется в заднебазальных отделах ЛЖ, вектор преждевременного возбуждения этого участка миокарда направлен вперед, вниз и несколько вправо, т.е. в сторону от отведения I, в котором формируется отрицательная D-волна, иногда имитирующая увеличенный зубец Q (рис. 28).

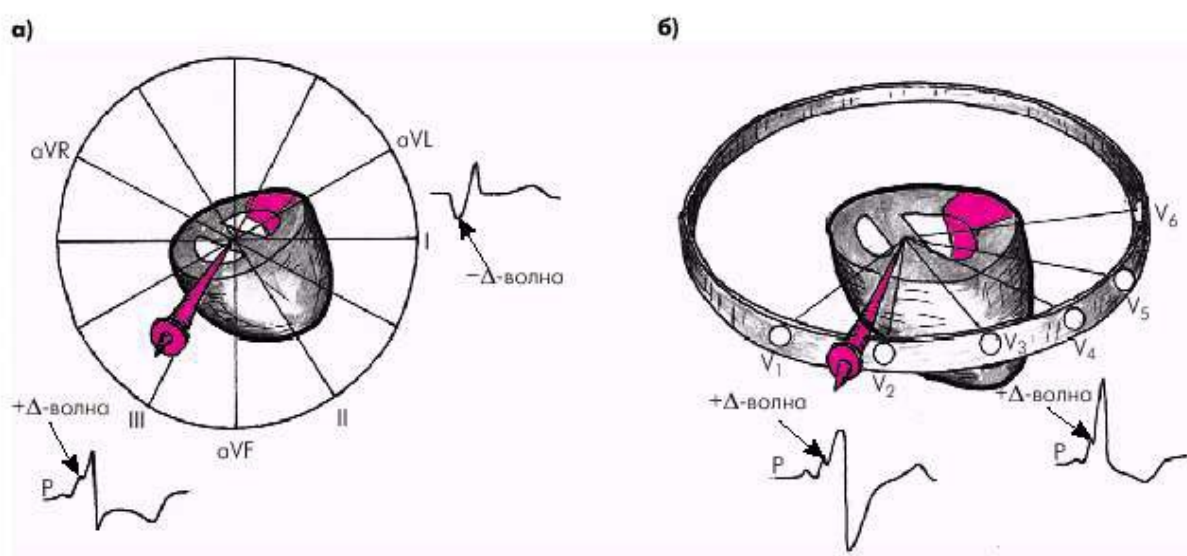


Рис. 28. Схема, поясняющая образование отрицательной и положительной D-волн при синдроме WPW (тип A): а — фронтальная плоскость; б — горизонтальная плоскость. Заднебазальная область ЛЖ, возбуждающаяся первой, обозначена красным цветом. Стрелки соответствуют направлению начального моментного вектора деполяризации желудочков (0,04 с)

В отведениях III, aVF, V1–6 регистрируется положительная D-волна, поскольку ее вектор направлен в сторону активных электродов этих отведений. Это так называемый тип A синдрома WPW (рис.29)



Рис. 29. Электрокардиограмма при синдроме WPW (тип А). Стрелками показаны отрицательные и положительные дельта –волны

При локализации пучка Кента в боковой стенке ПЖ вектор Δ -волны направлен влево, вниз и несколько кзади, в сторону от активных электродов отведений III, aVF и правых грудных отведений, где регистрируется

отрицательная Δ -волна. Наоборот, в отведениях I, aVL, V4–6, в сторону активных электродов которых направлен вектор аномальной деполяризации (предвозбуждения) желудочков, фиксируется положительная Δ -волна (рис. 30). Это так называемый тип В синдрома WPW (рис. 31).

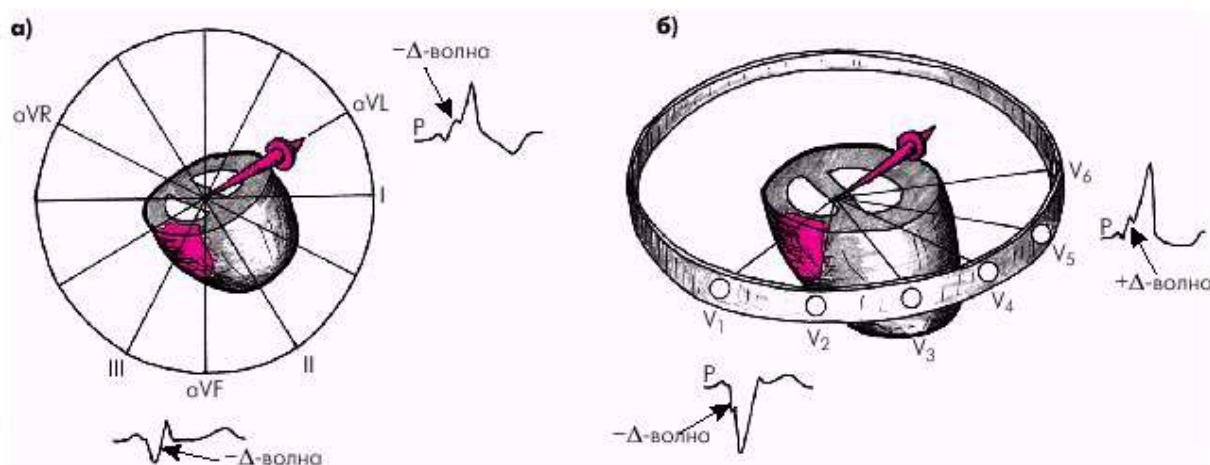


Рис. 30. Схема, поясняющая образование отрицательной и положительной дельта -волн при синдроме WPW (тип В). Обозначения те же, что и на рис.28



Рис. 31. ЭКГ при синдроме WPW

Синдром укороченного интервала P–Q(R) [синдром CLC]

Синдром CLC (Клерка–Леви–Кристеско) обусловлен наличием дополнительного пути проведения электрического импульса (пучка Джеймса) между предсердиями и пучком Гиса. Иногда этот синдром называют синдромом LGL (Лауна–Ганонга–Левине). Дополнительный пучок Джеймса как бы шунтирует АВ-узел, поэтому волна возбуждения, минуя последний, быстро, без нормальной физиологической задержки, распространяется по желудочкам и вызывает их ускоренную активацию (рис. 33). Синдром CLC также является врожденной аномалией. У больных с этим синдромом имеется повышенная склонность к возникновению пароксизмальных тахикардий.

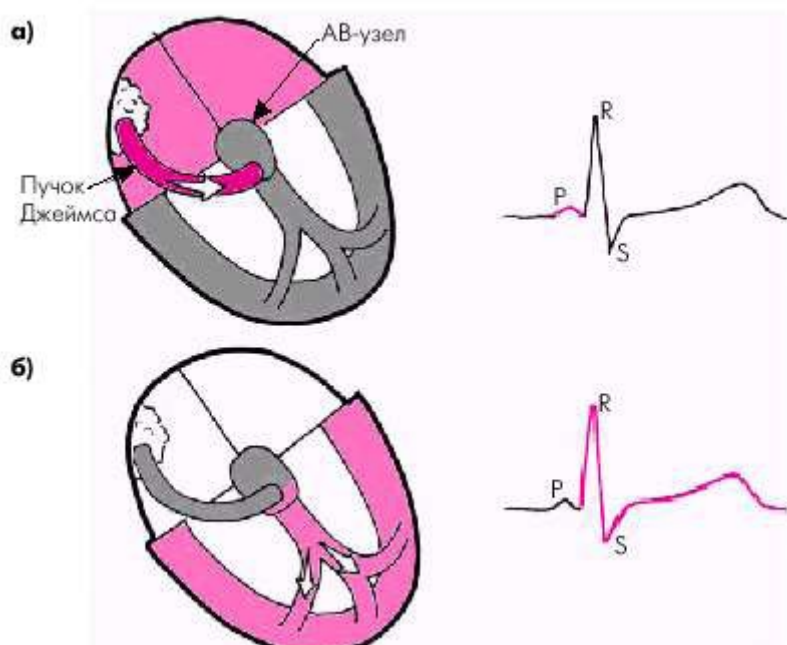


Рис. 33. Формирование ЭКГ при синдроме укороченного интервала P–Q(R): а — возбуждение предсердий (зубец Р) и пучка Джеймса; б — возбуждение системы Гиса–Пуркинью и миокарда желудочков (без нормальной АВ-задержки)

ЭКГ-признаки (рис. 34):

1. Укорочение интервала P–Q(R), продолжительность которого не превышает 0,11 с.
2. Отсутствие в составе комплекса QRS дополнительной волны возбуждения — D-волны.
3. Наличие неизмененных (узких) и недеформированных комплексов QRS (за исключением случаев сопутствующей блокады ножек и ветвей пучка Гиса).



Рис. 34. ЭКГ при синдроме укороченного интервала P–Q(R) (синдроме CLC)

Пароксизмальные наджелудочковые (суправентрикулярные) тахикардии

Пароксизмальная тахикардия (ПТ) — это внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений до 140–250 в минуту при сохранении в большинстве случаев правильного регулярного ритма.

Основными механизмами ПТ являются: 1) повторный вход и круговое движение волны возбуждения (re-entry) и 2) повышение автоматизма клеток проводящей системы сердца — эктопических центров II и III порядка. Оба механизма реализуются в условиях существования выраженной электрической негетогенности различных участков сердца и его проводящей системы. Причинами последней являются: органические локальные повреждения сердечной мышцы и проводящей системы сердца при остром ИМ, хронической ИБС, миокардитах, кардиопатиях, пороках сердца и других заболеваниях; дополнительные аномальные пути проведения (синдром WPW); выраженные вегетативно-гуморальные расстройства, например у больных НЦД; наличие висцерокардиальных рефлексов и механических воздействий (дополнительные хорды, пролапс митрального клапана, спайки и т.п.). В зависимости от локализации эктопического центра повышенного автоматизма или постоянно циркулирующей волны возбуждения (re-entry) различают предсердную, атриовентрикулярную и желудочковую формы ПТ. Предсердные и атриовентрикулярные формы ПТ объединяются термином наджелудочковая (суправентрикулярная) пароксизмальная тахикардия.

Предсердная пароксизмальная тахикардия

Предсердная ПТ — относительно редкая форма ПТ; ее частота не превышает 10–15% от общего числа наджелудочковых ПТ. В зависимости от того, какова локализация аритмогенного очага и какой из

перечисленных механизмов лежит в основе предсердной ПТ, различают:

- синоатриальную реципрокную ПТ, обусловленную механизмом re-entry в синоатриальной зоне, где ткань СА-узла переходит в миокард предсердий;
- реципрокную предсердную ПТ, также обусловленную механизмом re-entry, локализованном в миокарде предсердий;
- очаговые (фокусные) или эктопические предсердные ПТ, в основе которых лежит аномальный автоматизм предсердных волокон.

Причинами предсердных ПТ являются:

1. Органические заболевания сердца (ИБС, ИМ, легочное сердце, АГ, ревматические пороки сердца, пролапс митрального клапана, дефект межпредсердной перегородки и др.).
2. Дигиталисная интоксикация, гипокалиемия, сдвиги КЩС.
3. Рефлекторное раздражение при патологических изменениях в других внутренних органах (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь и др.), а также злоупотребление алкоголем, никотином и другие интоксикации. Предсердные ПТ, развивающиеся вследствие этих причин, часто называют идиопатической формой наджелудочковой ПТ, так как при этом в сердце обычно не обнаруживают органической патологии.

Клинические проявления зависят от частоты сердечных сокращений во время приступа, а также от характера и тяжести заболевания сердца. При синоатриальной форме предсердной ПТ, при которой ЧСС обычно не превышает 120–130 в мин (редко более 160 в мин), больные сравнительно легко переносят приступ тахикардии. В более тяжелых случаях, например при предсердной реципрокной или очаговой (фокусной) ПТ с ЧСС до 170–180 в мин во время приступа появляется одышка, боль в области сердца и ощущение сердцебиений.

ЭКГ-признаки предсердных ПТ (рис. 35):

1. Внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений до 140–250 ударов в минуту при сохранении правильного ритма.
2. Наличие перед каждым желудочковым комплексом QRS' сниженного, деформированного, двухфазного или отрицательного зубца P'.
3. Нормальные неизмененные желудочковые комплексы QRS', похожие на QRS, регистрировавшиеся до возникновения приступа ПТ.
4. В некоторых случаях (рис. 36) наблюдается ухудшение АВ-проводимости с развитием АВ-блокады I степени (удлинение интервала P–Q(R) более 0,02 с) или II степени с периодическими выпадениями отдельных комплексов QRS' (непостоянные признаки).



Рис. 35. Предсердная пароксизмальная тахикардия. Зубцы P наслаиваются на зубцы T



Рис. 36. Предсердная пароксизмальная тахикардия с преходящей АВ-блокадой II степени и выпадением отдельных комплексов QRS

Следует добавить, что каждая из перечисленных форм предсердной ПТ имеет некоторые особенности. Так, при синоатриальной форме предсердной тахикардии ЧСС обычно не превышает 120–130 в мин, а зубцы Р практически не изменены (положительные Р в отведениях II, III и aVF). Для реципрокной тахикардии характерно острое внезапное начало и такое же внезапное прекращение пароксизма, а также некоторое удлинение интервала P–Q(R), в связи с чем зубец Р часто накладывается на зубец Т предшествующего комплекса.

Для очаговой (фокусной) предсердной ПТ, обусловленной повышением автоматизма или триггерной активностью предсердий, характерно постепенное нарастание ЧСС (феномен —разогревал) в начале приступа и постепенное уменьшение ЧСС — в конце. Для этой формы ПТ характерна также функциональная неустойчивость эктопического центра, что отражается на регулярности QRS и длительности интервала P–P.

Иногда в клинической практике встречается еще одна форма предсердной тахикардии — многофокусная (хаотическая) предсердная ПТ. Она характеризуется наличием нескольких очагов эктопической активности в предсердиях, что определяет некоторые особенности этой формы ПТ. При увеличении ЧСС до 100–250 в мин на ЭКГ выявляется неправильный ритм с разными интервалами P–P. Морфология зубцов Р и продолжительность интервала P–Q(R) непрерывно изменяются (рис. 37). Наиболее частой причиной многофокусной предсердной ПТ является легочное сердце.

Следует отметить, что в ряде случаев при любой форме предсердной ПТ желудочковый ритм становится нерегулярным за счет функциональной блокады АВ-соединения II степени, что ведет к периодическим выпадениям желудочкового комплекса QRS.



Рис. 37. Многофокусная («хаотическая») предсердная пароксизмальная тахикардия.

Имеются колебания продолжительности интервалов P–P, R–R (неправильный ритм), интервалов P–Q(R) и изменение морфологии зубцов Р

АВ-реципрокные (re-entry) пароксизмальные тахикардии

АВ-реципрокные ПТ обусловлены повторным входом волны возбуждения, возникающим в результате:

продольной диссоциации АВ-узла (АВ-узловая реципрокная ПТ) или наличия внеузлового добавочного пути (пучков Кента, Джеймса или скрытых аномальных путей проведения).

АВ-реципрокные ПТ составляют около 85–90% всех наджелудочковых ПТ. Причинами этих форм ПТ являются ИБС, пролапс митрального клапана, синдром WPW, скрытые дополнительные (аномальные) пути АВ-проведения. Во всех случаях сохраняются три важнейших условия возникновения повторного входа волны возбуждения (см. выше):

- наличие двух путей проведения, отличающихся скоростью проведения электрического импульса и длительностью **рефрактерных периодов**;
- наличие однопутной антероградной блокады проведения по так называемому быстрому каналу; возможность ретроградного проведения импульса по быстрому каналу.

С практической точки зрения важно различать два варианта АВ-реципрокной ПТ:

1. ПТ с узкими комплексами QRS, к которой относятся:

- АВ-узловая реципрокная ПТ;
- ортодромная АВ-реципрокная (круговая) ПТ при синдроме WPW.

2. ПТ с широкими комплексами QRS, например антидромная АВ-реципрокная (круговая) ПТ при синдроме WPW.

Следует заметить, что существуют и другие, более редкие варианты АВ-реципрокной ПТ, которые подробно описываются в специальных руководствах по аритмологии.

АВ-узловая реципрокная ПТ относится к числу ПТ с узкими комплексами QRS. Она возникает при наличии анатомического или функционального расщепления АВ-узла, в котором существует 2 пути (канала) проведения: медленный а-канал и быстрый (b-канал). Последний отличается более продолжительным **рефрактерным периодом** и возможностью ретроградного проведения импульса. Во время нормального **синусового ритма** электрические импульсы проводятся от предсердий к пучку Гиса по быстрому b-каналу. При возникновении суправентрикулярной ЭС или при искусственной преждевременной стимуляции предсердий (чреспищеводная или **эндокардиальная** стимуляция) в тот момент, когда b-каналец находится в рефрактерном состоянии, электрический импульс распространяется антероградно по медленному а-каналу, который уже восстановил свою возбудимость. Медленное проведение по а-каналу завершается после того, как быстрый b-канал вышел из состояния рефрактерности. Поэтому электрический импульс проводится по быстрому b-каналу в ретроградном направлении и замыкает, таким образом, круг re-entry. В дальнейшем возможно повторение этого процесса и возникновение пароксизма АВ-узловой тахикардии.

ЭКГ-признаки АВ-узловой реципрокной ПТ (рис. 39):

1. Внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений до 140–250 ударов в минуту при сохранении правильного ритма.
2. Отсутствие в отведениях II, III и aVF зубцов P', которые сливаются с желудочковым комплексом QRS.
3. Нормальные неизмененные (неуширенные и недеформированные) желудочковые комплексы QRS', похожие на QRS, регистрировавшиеся до возникновения приступа ПТ

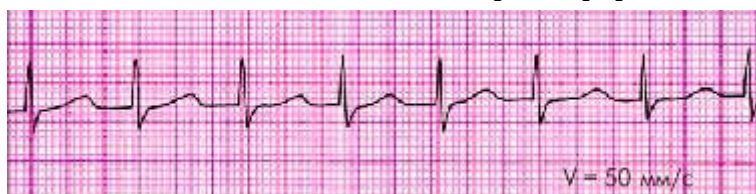


Рис. 39. Пароксизмальная тахикардия из АВ-соединения с одновременным возбуждением предсердий и желудочков

Исключение составляют случаи aberrантного проведения импульса по системе Гиса–Пуркинье), которые возникают примерно у 8–10% больных во время приступа ПТ за счет функциональной блокады правой ножки пучка Гиса. В этих случаях aberrантные желудочковые комплексы QRS становятся похожими на таковые при желудочковой ПТ или блокаде ножки пучка Гиса.

При осмотре больных с АВ-узловой реципрокной ПТ в большинстве случаев в момент возникновения пароксизма можно заметить усиленную пульсацию шейных вен, причем с той же частотой, что и сокращения желудочков (совпадение частоты венозного и артериального пульса).

Ортодромная АВ-реципрокная (круговая) ПТ при синдроме WPW возникает при наличии дополнительных (аномальных) путей АВ-проведения. В этих случаях круг masco-re-entry, являющийся морфологическим субстратом ПТ, охватывает не только АВ-узел, но и пучок Гиса, одну из ножек пучка Гиса, волокна Пуркинье, миокард желудочков (антероградное проведение внеочередного импульса), а также дополнительный пучок Кента, по которому возбуждение ретроградно распространяется к предсердиям (рис. 40).

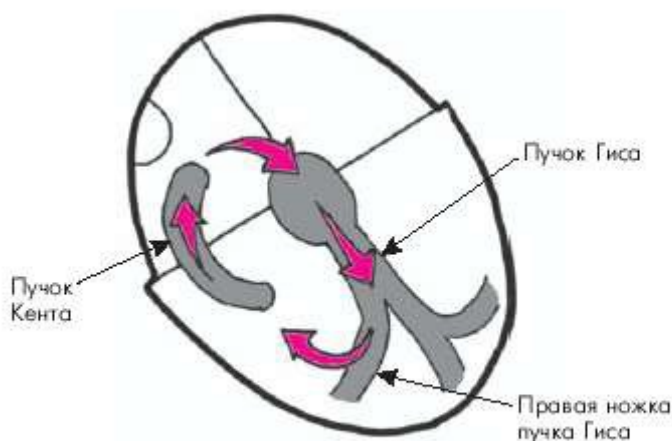


Рис. 40. Механизм ортодромной АВ-реципрокной (круговой) пароксизмальной тахикардии при синдроме WPW. Объяснение в тексте.

ЭКГ-признаки ортодромной АВ-реципрокной ПТ напоминают таковые, описанные ранее для АВ-узловой ПТ

(рис. 41):

1. Внезапное начало пароксизма с быстрым установлением максимальной частоты сердечного ритма.
2. Сохранение на протяжении всего пароксизма устойчивого регулярного ритма с ЧСС в пределах 120–240 в мин.
3. Наличие в отведениях II, III и aVF отрицательных зубцов Р, располагающихся позади комплекса QRS, поскольку возбуждение, распространяющееся по большой петле re-entry, гораздо позже достигает предсердий, чем желудочков.

4. Наличие узких комплексов QRS, за исключением случаев, когда на фоне тахикардии возникает функциональная блокада одной из ножек пучка Гиса, и комплексы QRS становятся аберрантными.

5. Внезапное окончание пароксизма.



Рис. 41. Электрокардиограмма при ортодромной АВ-реципрокной (круговой) пароксизмальной тахикардии при синдроме WPW. Отрицательные зубцы Р следуют за узкими комплексами QRS. Диагностика этого вида ПТ значительно облегчается, если у больного ранее (хотя бы раз в жизни) регистрировался синдром WPW (анамнестические данные).

Антидромная АВ-реципрокная (круговая) ПТ при синдроме WPW относится к числу ПТ с широкими комплексами QRS. У больных с синдромом предвозбуждения желудочков она встречается гораздо реже, чем ортодромная АВ-узловая ПТ. Этот вариант ПТ обычно провоцируется предсердной ЭС, которая блокируется в АВ-узле и распространяется к желудочкам через дополнительный (аномальный) путь проведения, имеющий более короткий **рефрактерный период** (рис. 42). При этом на ЭКГ регистрируются широкие сливные комплексы QRS с наличием типичной для синдрома WPW D-волны (рис. 43). Позади комплекса QRS можно заметить (не всегда) отрицательные зубцы Р, отражающие ретроградное возбуждение предсердий. ЧСС во время пароксизма обычно достигает 170–250 в мин.

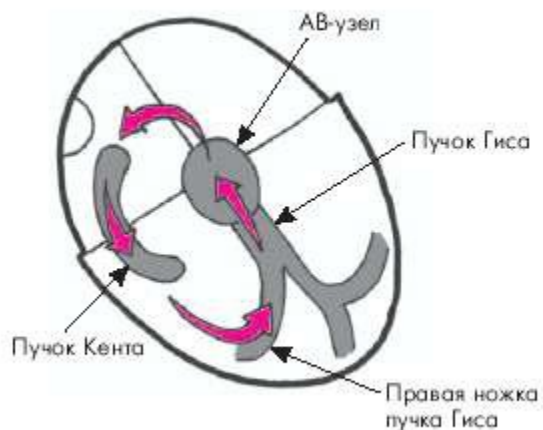


Рис. 42. Механизм антидромной АВ-реципрокной (круговой) пароксизмальной тахикардии при синдроме WPW. Объяснение в тексте

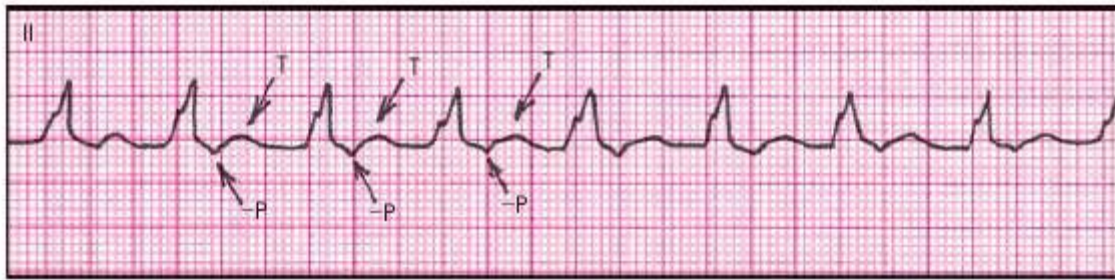


Рис. 43. Электрокардиограмма при антидромной АВ-реципрокной (круговой) пароксизмальной тахикардии при синдроме WPW. Отрицательные зубцы Р расположены позади широких (сливных) комплексов QRS

Очаговые (фокусные) ПТ из АВ-соединения

Очаговые (фокусные) ПТ, обусловленные усилением автоматизма эктопического очага, расположенного в АВ-соединении или в стволе пучка Гиса, в клинической практике встречаются гораздо реже, чем АВ-реципрокные (re-entry) ПТ. Их чаще выявляют у новорожденных и детей первых 2–3 лет жизни. На ЭКГ при этом определяют узкие комплексы QRS, позади которых регистрируют отрицательные зубцы Р. ЧСС обычно достигает 120–160 в мин, а у новорожденных — 220–300 в мин. В отличие от АВ-реципрокной (re-entry) ПТ приступы очаговых (фокусных) тахикардий, обусловленных повышенным автоматизмом эктопического очага, устойчивы к сверхчастой и программированной электрической стимуляции. При инвазивном ЭФИ у этих больных обнаруживают источник эктопической активности в стволе пучка Гиса или в месте соединения ствола с АВ-узлом.

Фибрилляция (мерцание) и трепетание предсердий

Фибрилляция (мерцание) и трепетание предсердий — два близких по механизму своего возникновения нарушения ритма сердца, которые нередко трансформируются друг в друга у одного и того же больного. Чаще встречается фибрилляция предсердий (**ФП**) или мерцательная аритмия, которая может быть пароксизмальной или хронической. По распространенности и частоте возникновения **ФП** уступает только экстрасистолии, занимая первое место среди аритмий, требующих госпитализации и лечения в условиях стационара. Фибрилляция предсердий представляет собой состояние, при котором наблюдается частое (до 400–700 в мин), беспорядочное, хаотичное возбуждение и сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий. При трепетании предсердий (**ТП**) последние возбуждаются и сокращаются также с большой частотой (около 300 в мин), но при этом обычно сохраняется правильный предсердный ритм. В обоих случаях **АВ-узел** не может пропустить к желудочкам столь большое количество предсердных импульсов, так как часть их достигает АВ-узла, когда тот находится в состоянии рефрактерности. Поэтому при **ФП** наблюдается неправильный хаотичный желудочковый ритм (абсолютная аритмия желудочков), причем число сокращений желудочков зависит от продолжительности эффективного **рефрактерного периода** АВ-соединения. При брадисистолической форме **ФП** число желудочковых сокращений меньше 60 в мин; при нормосистолической — от 60 до 100 в мин; при тахисистолической форме — от 100 до 200 в мин. При **ТП** к желудочкам проводится обычно каждый второй (2 : 1) или каждый третий (3 : 1) предсердный импульс. Такая функциональная АВ-блокада, развивающаяся при **ТП**, предотвращает слишком частую

и неэффективную работу желудочков. Например, если частота регулярных возбуждений предсердий составляет 300 в мин, то при соотношении 2 : 1 ритм желудочков — только 150 в мин. Если степень замедления АВ-проводимости остается постоянной, на ЭКГ регистрируется правильный желудочковый ритм, характеризующийся одинаковыми интервалами R–R (правильная форма ТП). Если у одного и того же больного наблюдается скачкообразное изменение степени АВ-блокады и к желудочкам проводится то каждый второй, то лишь третий или четвертый предсердный импульс, на ЭКГ регистрируется неправильный желудочковый ритм (неправильная форма ТП). В основе обеих аритмий лежит электрическая негомогенность миокарда предсердий, отдельные ограниченные участки которого отличаются разными электрофизиологическими свойствами, в частности различной продолжительностью эффективных **рефрактерных периодов**. В этих условиях распространяющаяся по предсердиям волна возбуждения наталкивается на участки невозбудимой ткани, меняя свое направление. При определенных благоприятных условиях в предсердии может возникнуть круговое движение волны возбуждения (re-entry), что и является непосредственным механизмом возникновения этих видов аритмий (рис. 45).

Считают, что в основе ТП лежит ритмичная циркуляция круговой волны возбуждения (macro-re-entry) в предсердиях, например вокруг кольца трехстворчатого клапана или у основания ПП, между трикуспидальным клапаном и устьем полых вен (F. Cosio, G. Taylor). В основе формирования ФП лежит образование множества петель micro-re-entry в предсердиях, причем основное их количество образуется в ЛП (А.Ф. Самойлов, Л.В. Розенштраух, М.С. Кушаковский, М. Allesie с соавт. и др.).

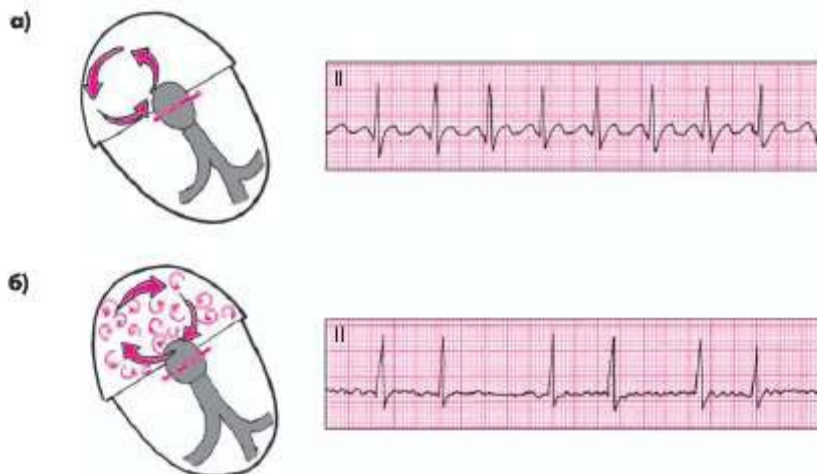


Рис.45. Схема возникновения круговой волны возбуждения (reentry) при трепетании (а) и фибрилляции (б) предсердий.

Справа — ЭКГ, типичные для этих нарушений ритма

Мерцательная аритмия возникает преимущественно у больных с органическими изменениями миокарда предсердий, в первую очередь, левого предсердия (острый ИМ, постинфарктный кардиосклероз, хронические формы ИБС, митральный стеноз, тиреотоксикоз, АГ, интоксикация сердечными гликозидами и др.). В прошлом наиболее частыми причинами ФП считали три заболевания (три — ...оза!), для которых характерно поражение ЛП в виде его дилатации, гипертрофии и/или очагового фиброза:

- о кардиосклероз (атеросклеротический и постинфарктный);
- о митральный стеноз;

о тиреотоксикоз.

Однако круг заболеваний и патологических синдромов, при которых возникает **ФП**, особенно еепароксизмальная форма, оказался гораздо более широким. Помимо перечисленных выше кардиосклероза,

митрального стеноза и тиреотоксикоза, к ним относятся:

о ожирение;

о сахарный диабет;

о артериальные гипертензии;

о алкогольная интоксикация;

о пролапс митрального клапана;

о электролитные нарушения (например, гипокалиемия);

о застойная сердечная недостаточность;

о **ГКМП**;

о **ДКМП**;

о дисгормональные вторичные заболевания сердца;

о так называемые вагусные варианты пароксизмальной **ФП** (М.С. Кушаковский, Р.Сомел), возникающие ночью, в покое в результате рефлекторного воздействия на сердце блуждающего нерва, что укорачивает эффективный **рефрактерный период** предсердий и замедляет в них проводимость (в том числе у лиц с патологией желудочно-кишечного тракта, грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, язвенной болезнью желудка, хроническими запорами и т.д.);

о гиперadreнергические варианты **ФП**, возникающие днем, при физическом и психоэмоциональном напряжении у лиц с повышенной активностью **САС**.

Наличие у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией синдрома **WPW** или **СССУ** значительно усложняет течение и прогноз этого нарушения ритма и оказывает решающее влияние на выбор метода лечения фибрилляции.

Трепетание предсердий возникает при тех же патологических состояниях, что и **ФП**. Однако причиной этого нарушения ритма сердца несколько чаще бывают заболевания, характеризующиеся перегрузкой **ПП** (дилатация, гипертрофия, дистрофические изменения), в том числе тромбоэмболии легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких и др.

.Следует помнить о нескольких важных факторах, повышающих риск возникновения пароксизмов фибрилляции или трепетания предсердий. К ним относятся:

о расширение предсердий (важнейший, но все же не обязательный признак);

о наличие межпредсердных и внутрисердечных блокад (см. ниже);

о частая стимуляция предсердий;

о ишемия и дистрофия миокарда предсердий;

о повышение тонуса блуждающего нерва;

о повышение тонуса **САС** и др.

Поскольку при **ФП** и **ТП** не происходит одномоментного сокращения предсердий, на 15–25% снижается эффективность диастолического наполнения желудочков, что так или иначе ведет к уменьшению сердечного выброса, возрастанию **КДД** в желудочках и

повышению риска застойных явлений в малом и большом кругах кровообращения. Иными словами, длительно существующая мерцательная аритмия или **ТП** неизбежно ведут к развитию сердечной недостаточности.

ЭКГ-признаками **ТП** являются (рис. 46):

1. Наличие на **ЭКГ** частых (до 200–400 в мин), регулярных, похожих друг на друга предсердных волн F, имеющих характерную пилообразную форму (отведения II, III, aVF, V1, V2).
2. В большинстве случаев сохраняется правильный, регулярный желудочковый ритм с одинаковыми интервалами F—F (за исключением случаев изменения степени атриовентрикулярной блокады в момент регистрации ЭКГ).
3. Наличие нормальных, неизмененных (узких) желудочковых комплексов, каждому из которых предшествует определенное (чаще постоянное) количество предсердных волн F (2 : 1; 3 : 1; 4 : 1 и т.д.).

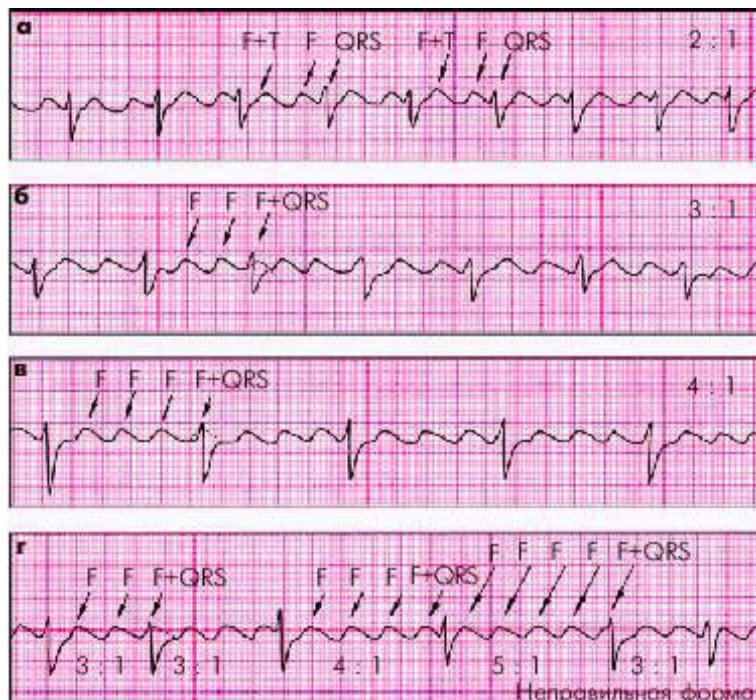


Рис.46. ЭКГ при трепетании предсердий. а — правильная форма с функциональной АВ-блокадой (2 : 1), б — правильная форма (3 : 1), в — правильная форма (4 : 1), г — неправильная форма с изменением степени АВ-блокады (3:1,4:1,5:1)

ЭКГ-признаки **ФП** (рис. 47):

1. Отсутствие во всех ЭКГ-отведениях зубца Р.
2. Наличие на протяжении всего сердечного цикла беспорядочных мелких волн f, имеющих различную форму и амплитуду. Волны f лучше регистрируются в отведениях V1, V2, II, III и aVF.
3. Нерегулярность желудочковых комплексов QRS — неправильный желудочковый ритм (различные по продолжительности интервалы R—R).
4. Наличие комплексов QRS, имеющих в большинстве случаев нормальный неизмененный вид без деформации и уширения.



Рис. 47. ЭКГ при тахисистолической (а) и брадисистолической (б) формах мерцания (фибрилляции) предсердий

В зависимости от величины волны f различают крупно- и мелковолнистую формы ФП (рис. 48). При крупноволнистой форме амплитуда волн f превышает 0,5 мм, а их частота обычно не превышает 350–400 в мин. Такие волны обычно хорошо распознаются на ЭКГ. Крупноволнистая форма ФП часто встречается у больных тиреотоксикозом, митральным стенозом и при некоторых других патологических состояниях. При мелковолнистой форме ФП частота волн f достигает 600–700 в мин, а их амплитуда меньше 0,5 мм. Иногда волны f вообще не видны на ЭКГ ни в одном из электрокардиографических отведений. Такая форма мерцательной аритмии нередко наблюдается у пожилых людей, страдающих ИБС, острым ИМ, атеросклеротическим кардиосклерозом.

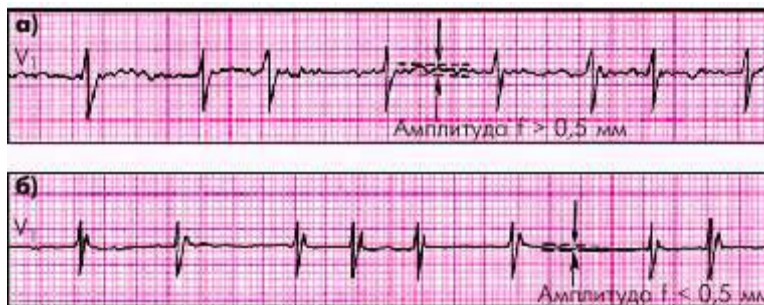


Рис. 48. ЭКГ при фибрилляции предсердий. а — крупноволнистая форма; б — мелковолнистая форма

Фибрилляция предсердий.

Фибрилляция предсердий (ФП) – аритмия, характеризующаяся некоординированной электрической активностью предсердий с последующим ухудшением их сократительной функции. На ЭКГ во время ФП выявляются волны фибрилляции (вместо зубцов Р) в сочетании с неритмичными сокращениями желудочков.

Классификация ФП:

1. Пароксизмальная форма ФП – аритмия возникает и купируется самостоятельно, часто выявляется при холтеровском мониторингировании ЭКГ.
2. Персистирующая форма ФП – аритмия возникает и купируется благодаря медикаментозной или электрической кардиоверсии.
3. Постоянная форма ФП – аритмия существует постоянно, синусовый ритм не восстанавливается

Доказаны два электрофизиологических механизма формирования ФП:

- Повторный вход волны возбуждения по анатомически определенному пути

- (микроориентери)
- Фокусная импульсация в области устьев легочных вен

Выделяют 2 клинических варианта ФП: вагозависимый и симпатикозависимый. Вагозависимая форма ФП чаще возникает у мужчин молодого возраста без структурных изменений сердца в покое в вечернее или ночное время, на фоне синусовой брадикардии, провоцируется приемом алкоголя и перееданием, плохо поддается лечению антиаритмиками. Симпатикозависимая ФП чаще возникает у больных со структурными изменениями сердца, любого пола и возраста, провоцируется физическими и нервными нагрузками, антиаритмическая терапия более эффективна.

Важно помнить, что нарушения внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ФП (отсутствие систолы предсердий, центробежный ток крови в диастолу, пристеночный стаз крови в предсердиях и ушках) способствует **образованию тромбов в предсердиях и тромбоэмболическим осложнениям**.

Наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, пожилого возраста, пороков сердца, расширения полостей сердца увеличивают риск тромбоэмболических осложнений.

Существует шкала оценки риска возникновения инсульта у пациентов с мерцательной аритмией CHA2DS2VASc (табл.1)

Таблица 1. Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у больных в ФП без поражения клапанов сердца по шкале CHA2DS2VASc

«Большие» факторы риска		«Клинически значимые не большие» факторы риска	
1. Инсульт, ТИА или тромбоэмболия в анамнезе 2. Возраст >75 лет		1. сердечная недостаточность или систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ <40%) 2. артериальная гипертония 3. сахарный диабет 4. женский пол 5. возраст 65-74 года 6. органическое поражение сердца и сосудов	
Расчет индекса в баллах			
Фактор риска		баллы	
Сердечная недостаточность /систолическая дисфункция		1	
Артериальная гипертония		1	
Возраст старше 75 лет		2	
Сахарный диабет		1	
Инсульт /ТИА/тромбоэмболия в анамнезе		2	
Заболевания сосудов		1	
Возраст 65-74 года		1	
Женский пол		1	
Максимальное значение		9	
Категория риска	Сумма баллов	Антитромботическая терапия	
Один «большой» фактор риска или > 2 «не больших»	> или = 2	Пероральные антикоагулянты	

Один «не большой» фактор риска	1	Пероральные антикоагулянты или ацетилсалициловая кислота 75-325 мг/сут
Нет факторов риска	0	Ацетилсалициловая кислота 75-325 мг/сут или ничего

При наличии показаний для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам рекомендовано постоянно принимать непрямой антикоагулянт **варфарин** или другие разрешенные для профилактики кардиоэмболических осложнений препараты, например, **дабигатранаэтексилат (прадакса)** или **ривароксабан (ксарелто)**. Доза варфарина подбирается индивидуально под контролем МНО (увеличение на фоне терапии в 2.5 раза). При назначении других антикоагулянтов (прадакса, ксарелто) контроль МНО проводить не нужно.

Отсутствие факторов риска у пациентов с ФП является показанием к назначению аспирина.

Однако у ряда пациентов риск кровотечения при назначении антикоагулянтов может превышать риск развития тромбоемболий, таким пациентам антикоагулянтную терапию проводить нельзя (табл 2.).

Таблица 2. Риск кровотечений при назначении антикоагулянтов.

Клинические признаки	баллы
Артериальная гипертензия	1
Нарушения функции печени или почек	1 или 2
Инсульт	1
кровотечение	1
Лабильное МНО	1
Возраст >65 лет	1
Прием лекарственных средств (НПВС.КС) или алкоголя	1 или 2
Сумма баллов более 2 повышает риск кровотечений и требует осторожности при назначении антикоагулянтов	

Тактика ведения пациента с ФП.

Пароксизмальная форма

Редкие пароксизмы, субъективно хорошо переносятся пациентом	Частые пароксизмы, сопровождающиеся нарушениями гемодинамики и состояния больного
Рассчитать риск тромбоэмболических осложнений, при необходимости назначить антикоагулянт	Рассчитать риск тромбоэмболических осложнений, при необходимости назначить антикоагулянт. Назначить антиаритмический препарат поддерживающий синусовый ритм: амиодарон, соталол, пропафенон и др. (по показаниям)

Персистирующая форма ФП

Обращение до 48 часов возникновения аритмии	Обращение после 48 часов возникновения аритмии
Антикоагулянтная терапия - гепарин	1. Антикоагулянтная терапия – варфарин,

Медикаментозная или электрическая кардиоверсия сразу при поступлении. В качестве медикаментозной можно использовать амиодарон 450-600 мг в/в или новокаиномид 750-1000 мг в/в, пропафенон	подбор дозы (МНО 2,5), терапия 14 дней. 2.Медикаментозная или электрическая кардиоверсия через 14 дней антикоагулянтной терапии
---	--

При восстановлении синусового ритма возникает необходимость решать вопрос о назначении профилактической антиаритмической терапии. В этом случае важно помнить о проаритмогенном эффекте антиаритмических средств и побочных эффектах последних. У больных с ХСН можно применять кордарон, при ИБС без ХСН можно использовать соталол, при отсутствии выраженных изменений сердца можно назначить пропафенон, аллпинин, этаизин.

Иногда положительный эффект наблюдается при применении Б-адреноблокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция, которые обладают отрицательным батмотропным и отрицательным дромотропным эффектом, на чем и основано их антиаритмическое действие.

Постоянная форма ФП

Рассчитать риск тромбоэмболических осложнений, при необходимости назначить антикоагулянт. При сохранении ФП необходимо контролировать ЧСС. Многие исследования показали, что восстановление ритма не имеет существенных преимуществ перед контролем ЧСС. Препаратами выбора в данном случае будут

Б-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил) и сердечные гликозиды.

Желудочковые аритмии

Желудочковые нарушения ритма довольно часто встречаются в клинической практике и в большинстве случаев требуют тщательного обследования пациентов не только для уточнения характера и источника аритмии, но и с целью определения индивидуального прогноза этих аритмий и возможного риска развития фибрилляции желудочков (ФЖ) и внезапной сердечной смерти. К наиболее частым желудочковым аритмиям относятся:

- желудочковая экстрасистолия (ЖЭ);
- желудочковая тахикардия (ЖТ), в том числе ЖТ типа —пируэт!;
- фибрилляция желудочков (ФЖ);
- ускоренный идиовентрикулярный ритм.

Желудочковая экстрасистолия

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) — это преждевременное возбуждение сердца, возникающее под влиянием импульсов, исходящих из различных участков проводящей системы желудочков.

Одиночные мономорфные ЖЭ могут возникать в результате как формирования повторного входа волны возбуждения (re-entry), так и функционирования механизма постдеполяризации. Повторяющаяся эктопическая активность в виде нескольких следующих друг за другом ЖЭ обычно обусловлена механизмом re-entry. Источником ЖЭ в большинстве случаев являются разветвления пучка Гиса и волокна Пуркинье. Это ведет

к значительному нарушению процесса распространения волны возбуждения по ПЖ и ЛЖ: вначале возбуждается тот желудочек, в котором возник экстрасистолический импульс, и только после этого с большим опозданием происходит деполяризация другого желудочка. Это приводит к значительному увеличению общей продолжительности экстрасистолического желудочкового комплекса QRS. Экстрасистолические комплексы при этом очень напоминают по форме комплексы QRS при блокадах ножек пучка Гиса.

При ЖЭ изменяется также последовательность реполяризации, в связи с чем наблюдается смещение сегмента RS–T выше или ниже изолинии, а также формирование асимметричного отрицательного или положительного зубца Т. При этом смещение сегмента RS–T и полярность зубца Т дискордантны основному зубцу желудочкового комплекса, т.е. направлены в сторону, противоположную этому зубцу (рис. 49).

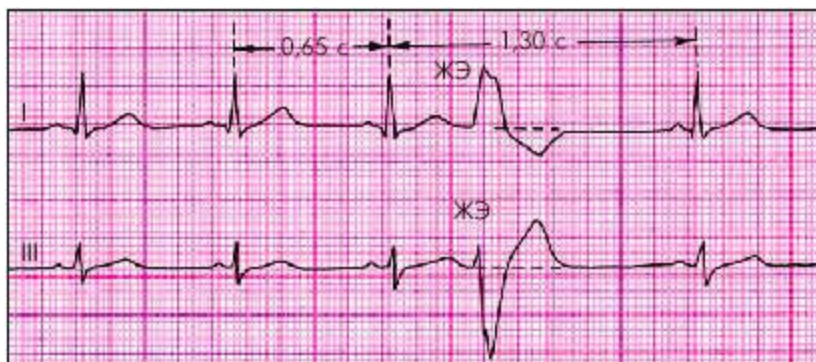


Рис. 3.59. ЭКГ при желудочковой экстрасистоле

Важным признаком ЖЭ является отсутствие перед экстрасистолическим комплексом QRS зубца Р, а также наличие полной компенсаторной паузы. При ЖЭ обычно не происходит разрядки СА-узла, поскольку эктопический импульс, возникающий в желудочках, как правило, не может ретроградно пройти через АВ-узел и достичь предсердий и СА-узла. В этом случае очередной синусовый импульс беспрепятственно возбуждает предсердия, проходит по АВ-узлу, но в большинстве случаев не может вызвать очередной деполяризации желудочков, так как после ЖЭ они находятся еще в состоянии рефрактерности. Обычное нормальное возбуждение желудочков произойдет только после следующего (второго после ЖЭ) синусового импульса.

Поэтому продолжительность компенсаторной паузы при ЖЭ заметно больше продолжительности неполной компенсаторной паузы. Расстояние между нормальным (синусового происхождения) желудочковым комплексом QRS, предшествующим ЖЭ, и первым нормальным синусовым комплексом QRS, регистрирующимся после экстрасистолы, равно удвоенному интервалу R–R и свидетельствует о полной компенсаторной паузе.

Лишь иногда, обычно на фоне относительно редкого основного синусового ритма, компенсаторная пауза после ЖЭ может отсутствовать. Это объясняется тем, что очередной (первый после экстрасистолы) синусовый импульс достигает желудочков в тот момент, когда они уже вышли из состояния рефрактерности. Как видно на рис. 50, в этих случаях ЖЭ как бы вставлена между двумя синусовыми желудочковыми комплексами без какой бы то ни было компенсаторной паузы. Это так называемые вставочные или интерполированные ЖЭ.

Компенсаторная пауза может отсутствовать и при ЖЭ на фоне мерцательной аритмии.

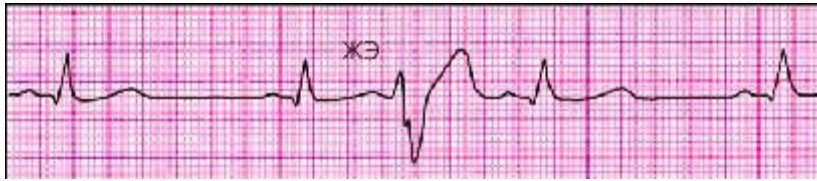


Рис. 3.60. Интерполированная экстрасистола

ЭКГ-признаками желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) являются:

1. Преждевременное появление на ЭКГ измененного желудочкового комплекса QRS.
2. Значительное расширение (до 0,12 с и больше) и деформация экстрасистолического комплекса QRS'.
3. Расположение сегмента RS–T' и зубца Т экстрасистолы дискордантно направлению основного зубца комплекса QRS'.
4. Отсутствие перед ЖЭ зубца Р.
5. Наличие после ЖЭ полной компенсаторной паузы (не всегда).

При левожелудочковой ЭС (рис. 51) происходит увеличение интервала внутреннего отклонения в правых грудных отведениях V1 и V2 (больше 0,03 с), а при правожелудочковых ЭС (рис. 52) — в левых грудных отведениях V5 и V6 (больше 0,05 с).

Для оценки прогностической значимости ЖЭ В. Lown и М. Wolf (1971) была предложена система градаций, в дальнейшем модифицированная М. Ryan с соавт. По результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру различают 6 классов ЖЭ:

- 0 класс — отсутствие ЖЭ за 24 ч мониторного наблюдения;
- 1 класс — регистрируется менее 30 ЖЭ за любой час мониторирования;
- 2 класс — регистрируется более 30 ЖЭ за любой час мониторирования;
- 3 класс — регистрируются полиморфные ЖЭ;
- 4а класс — мономорфные парные ЖЭ;
- 4б класс — полиморфные парные ЖЭ;
- 5 класс — регистрируются 3 и более подряд ЖЭ в пределах не более 30 с (расценивается как

—неустойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия).

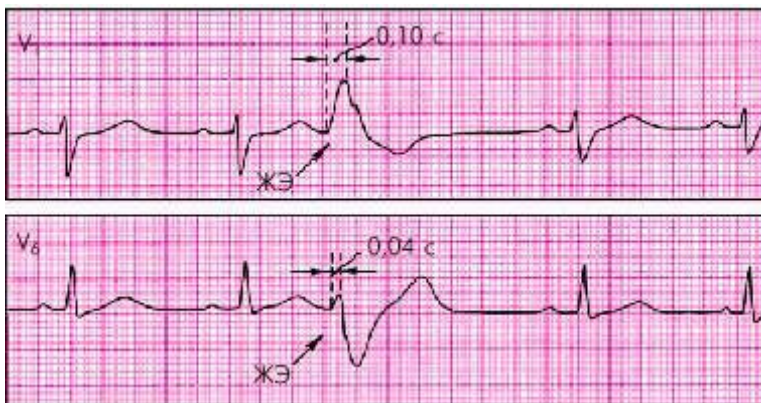


Рис. 51. Левожелудочковая экстрасистола. Интервал внутреннего отклонения увеличен в отведении V 1 до 0,10 с

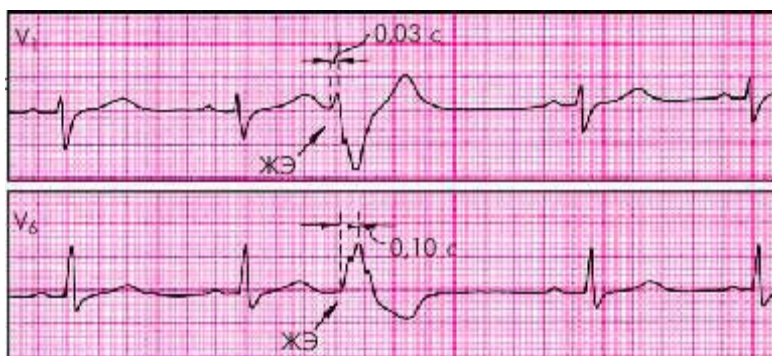


Рис. 52. Правожелудочковая экстрасистола. Интервал внутреннего отклонения увеличен в отведении V 6 до 0,1

В целом **ЖЭ** более высоких градаций (2–5 класса) ассоциируются с большим риском возникновения фибрилляции желудочков (**ФЖ**) и внезапной сердечной смерти, хотя из этого основного правила имеются исключения. Прогностическое значение. Оценивая прогностическое значение **ЖЭ**, следует подчеркнуть, что примерно у 65–70% людей со здоровым сердцем при холтеровском мониторировании регистрируются отдельные **ЖЭ**, источник которых в большинстве случаев локализуется в **ПЖ**. Такие мономорфные изолированные **ЖЭ**, как правило, относящиеся к 1-му классу по классификации В. Low и М. Wolf, не сопровождаются клиническими и **эхокардиографическими** признаками органической патологии сердца и изменениями гемодинамики. Поэтому они получили название —функциональные **ЖЭ**. Следует, правда, заметить, что нередко сами пациенты именно такие —безобидные! экстрасистолы расценивают как признаки тяжелого заболевания сердца, очень красочно описывая свои ощущения при возникновении аритмии. Функциональные **ЖЭ** регистрируются у больных с нарушениями гормонального профиля, шейным остеохондрозом, НЦД, а также при употреблении некоторых **ЛС** (эуфиллин, глюкокортикоиды, антидепрессанты, диуретики и т.д.), у ваготоников. У лиц с повышенной активностью парасимпатической нервной системы **ЖЭ** обычно исчезают на фоне физической нагрузки, вновь появляясь в покое.

—Органические **ЖЭ**, отличающиеся более серьезным прогнозом, возникают, как правило, у пациентов

с органическими заболеваниями сердца (хроническая **ИБС**, острый **ИМ**, постинфарктный кардиосклероз, **АГ**, пороки сердца, ПМК, миокардиты, перикардиты, **ДКМП**, **ГКМП**, **ХСН** и др.). В этих случаях чаще регистрируют политопные, полиморфные, парные **ЖЭ** и даже короткие эпизоды (пробежки) неустойчивой **ЖТ**. Следует помнить, что даже наличие —органической экстрасистолии, в основе которой лежит неомогенность электрофизиологических свойств сердечной мышцы, не исключает определенную роль нейрогормональных нарушений в возникновении аритмии. Еще большее значение у больных с кардиальной патологией имеют нарушения электролитного обмена, в первую очередь, гипокалиемия и гипомagneмия, нередко возникающие при длительном бессистемном употреблении диуретиков.

Желудочковая тахикардия

Желудочковая тахикардия (**ЖТ**) — в большинстве случаев это внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения желудочковых сокращений до 150–180 уд. в мин (реже — более 200 уд. в мин или в пределах 100–120 уд. в мин), обычно при сохранении правильного регулярного сердечного ритма

(рис. 53).



Рис.53. Пароксизмальная желудочковая тахикардия

В возникновении пароксизмов **ЖТ** могут принимать участие следующие механизмы возникновения аритмий:

- повторный вход волны возбуждения (re-entry), локализующийся в проводящей системе или рабочем миокарде желудочков;
- эктопический очаг повышенного автоматизма;
- эктопический очаг триггерной активности.

В большинстве случаев у взрослых **ЖТ** развиваются по механизму re-entry, т.е. являются реципрокными. Для реципрокных **ЖТ** характерно внезапное острое начало сразу после **ЖЭ** (реже после предсердной **ЭС**), индуцирующей начало приступа. Обрывается пароксизм реципрокной тахикардии так же внезапно, как и начался. Очаговые автоматические **ЖТ** не индуцируются экстрасистолами и нередко развиваются на фоне учащения сердечных сокращений, вызванного физической нагрузкой и увеличением содержания катехоламинов.

Наконец, триггерные **ЖТ** также возникают после **ЖЭ** или учащения сердечного ритма. Для автоматической и триггерной **ЖТ** характерен так называемый период разогрева тахикардии с постепенным достижением частоты ритма, при котором сохраняется устойчивая **ЖТ**. Практически во всех случаях **ЖТ** возникает у лиц с кардиальной патологией (острый **ИМ**, постинфарктная аневризма, **ДКМП**, **ГКМП**, аритмогенная дисплазия **ПЖ**, пороки сердца, ПМК, дигиталисная интоксикация). Чаще всего (около 85%) **ЖТ** развивается у больных **ИБС**, причем у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин.

Только в 2% случаев **ЖТ** регистрируется у пациентов, не имеющих достоверных клинических и инструментальных признаков органического поражения сердца (идиопатическая форма **ЖТ**).

ЭКГ-признаками **ЖТ** являются (рис. 54):

1. Внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений до 140–150 уд. в мин (реже — более 200 или в пределах 100–120 уд. в мин) при сохранении в большинстве случаев правильного ритма.
2. Деформация и расширение комплекса QRS' более 0,12 с с дискордантным расположением сегмента RS–T и зубца T.
3. Наличие АВ-диссоциации — полного разобщения частого ритма желудочков (комплексов QRS') и нормального **синусового ритма** предсердий (зубцов P') с изредка регистрируемыми одиночными неизменными комплексами QRST синусового происхождения (захваченные сокращения желудочков).



Рис. 54. Устойчивая желудочковая тахикардия (частота 120 в мин) с захватом желудочков. 5-й комплекс QRS (показан стрелкой) — синусового происхождения (захват желудочков). Неотчетливо видны зубцы Р синусового происхождения (частота 80 в мин), что подтверждает наличие АВ-диссоциации. 2-й и последний тахикардические комплексы QRS — сливные (частичный захват желудочков)

Дифференциальная диагностика ЖТ и суправентрикулярной ПТ с широкими комплексами QRS (аберрантное проведение) имеет первостепенное значение, поскольку лечение этих двух нарушений ритма основано на разных принципах, и прогноз ЖТ гораздо более серьезен, чем наджелудочковой ПТ.

Разграничение ЖТ и наджелудочковой ПТ с аберрантными комплексами QRS основано на следующих признаках.

1. При ЖТ в грудных отведениях, в том числе в отведении V1: комплексы QRS имеют монофазный (типа R или S) или двухфазный (типа qR, QR или rS) вид; трехфазные комплексы типа RSr не характерны для ЖТ; продолжительность комплексов QRS превышает 0,12 с; при регистрации чреспищеводной ЭКГ или при внутрисердечном ЭФИ удается выявить АВ-диссоциацию, что доказывает наличие ЖТ.
2. Для наджелудочковой ПТ с аберрантными комплексами QRS характерно: в отведении V1 желудочковый комплекс имеет вид rSR (трехфазный); зубец Т может не быть дискордантным основному зубцу комплекса QRS; продолжительность комплекса QRS не превышает 0,11–0,12 с; при регистрации чреспищеводной ЭКГ или при внутрисердечном ЭФИ регистрируются зубцы Р, соответствующие каждому комплексу QRS (отсутствие АВ-диссоциации), что доказывает наличие наджелудочковой ПТ.

Различают три клинических варианта ЖТ.

1. Пароксизмальные неустойчивые ЖТ характеризуются появлением трех и более подряд эктопических комплексов QRS, регистрирующихся при мониторинговой записи ЭКГ в пределах не более 30 с (рис. 58). Такие пароксизмы не оказывают влияния на гемодинамику, но повышают риск ФЖ и внезапной сердечной смерти.
2. Пароксизмальные устойчивые ЖТ, продолжающиеся более 30 с (см. рис. 54). Эта разновидность ЖТ отличается высоким риском внезапной сердечной смерти и сопровождается значительными изменениями гемодинамики (аритмогенный шок, острая левожелудочковая недостаточность).
3. Хроническая или постоянно-возвратная (непрерывно рецидивирующая) ЖТ — длительно (недели и месяцы) повторяющиеся относительно короткие тахикардические — пробежки, которые отделяются друг от друга одним или несколькими синусовыми комплексами (рис. 59). Этот вариант ЖТ также увеличивает риск внезапной сердечной смерти и приводит к постепенному, сравнительно медленному нарастанию гемодинамических нарушений.

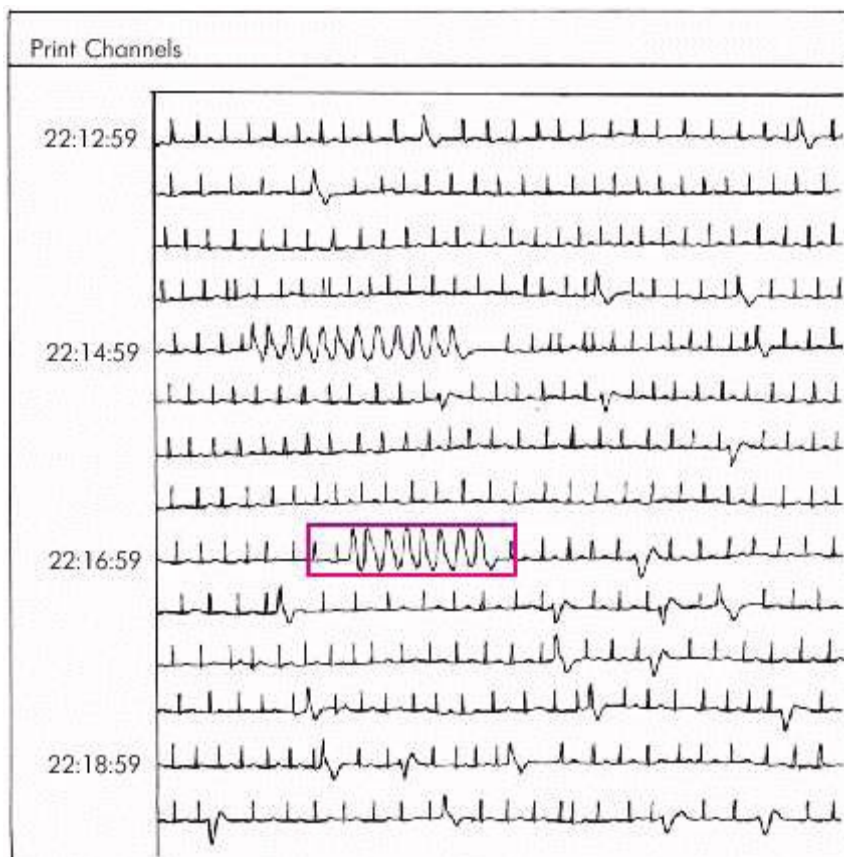


Рис.58. Два коротких пароксизма желудочковой тахикардии, зарегистрированные при холтеровском мониторинге ЭКГ



Рис. 59. Хроническая желудочковая тахикардия

Для уточнения **конкретных механизмов ЖТ**, от знания которых зависит тактика дальнейшего ведения больных, обычно используют внутрисердечное **ЭФИ**.

1. Для реципрокных **ЖТ**, обусловленных механизмом re-entry, характерно:

- возможность воспроизведения типичного для данного больного приступа тахикардии во время программированной электрической стимуляции желудочка одиночными или парными экстрасимулами с меняющейся длиной интервала сцепления;
- возможность устранения **ЖТ** электрической кардиоверсией, а также преждевременными экстрасимулами;

- внутривенное введение верапамила или пропранолола не купирует уже развившуюся реципрокную **ЖТ** и не препятствует ее воспроизведению, тогда как введение новокаинамида сопровождается положительным эффектом (М.С. Кушаковский).

2. **ЖТ**, вызванная аномальным автоматизмом эктопического очага, отличается следующими признаками:

- о **ЖТ** не вызывается программированной электрической стимуляцией;
- о **ЖТ** можно индуцировать внутривенным введением катехоламинов или физической нагрузкой;
- о **ЖТ** не устраняется электрической кардиоверсией, программируемой или частой стимуляцией;
- о **ЖТ** устраняется внутривенным введением пропранолола или новокаинамида;
- о **ЖТ** обычно устраняется верапамилем.

3. **ЖТ**, обусловленная триггерной активностью:

- о возникает на фоне учащения **синусового ритма** или под действием навязанной частой электрической стимуляции предсердий или желудочков, а также под влиянием одиночных или парных экстрасимулов;
- о **ЖТ** провоцируется введением катехоламинов;
- о верапамил препятствует индукции триггерной **ЖТ**;
- о пропранолол замедляет ритм триггерной **ЖТ**.

Полиморфная желудочковая тахикардия типа —пируэт|| (torsade de pointes)

Особой формой пароксизмальной **ЖТ** является полиморфная (двунаправленная) веретенообразная **ЖТ** (пируэт, torsade de pointes), которая характеризуется нестабильной, постоянно меняющейся формой комплекса QRS и развивается на фоне удлинённого интервала Q–T. Полагают, что в основе двунаправленной

веретенообразной **ЖТ** лежит значительное удлинение интервала Q–T, которое сопровождается замедлением и асинхронизмом процесса реполяризации в миокарде желудочков, что и создает условия для возникновения повторного входа волны возбуждения (re-entry) или появления очагов триггерной активности. Правда, следует иметь в виду, что в ряде случаев двунаправленная **ЖТ** может развиваться на фоне нормальной продолжительности интервала Q–T.

Наиболее характерным для **ЖТ** типа —пируэт|| является постоянное изменение амплитуды и полярности желудочковых тахикардических комплексов: положительные комплексы QRS могут быстро трансформироваться в отрицательные и наоборот (рис. 60). Это послужило основанием для предположения, что данный тип **ЖТ** вызывается существованием как минимум двух независимых, но взаимодействующих друг с другом кругов reentry или нескольких очагов триггерной активности. Существуют врожденные (наследственные) и приобретенные формы **ЖТ** типа —пируэт||. Предполагают, что по наследству передается морфологический субстрат данной **ЖТ** — синдром удлинённого интервала Q–T, который в части случаев (при аутосомно-рецессивном типе наследования) сочетается с врожденной глухотой. Приобретенная форма **ЖТ** типа —пируэт||, которая встречается значительно чаще, чем наследственная, также в большинстве случаев развивается на фоне удлинённого интервала Q–T и выраженного асинхронизма реполяризации желудочков.

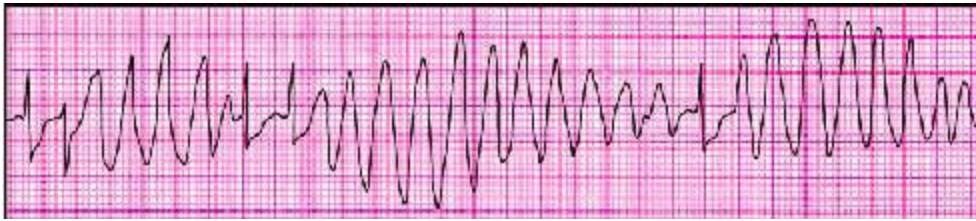


Рис. 60. Полиморфная двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия типа «пируэт». Видны захваты желудочков. Объяснение в тексте

К числу причин, вызывающих удлинение интервала Q–T, относятся:

- электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия);
- выраженная брадикардия любого генеза;
- ишемия миокарда (больные ИБС, острым ИМ, нестабильной стенокардией и т.д.);
- интоксикация сердечными гликозидами;
- применение противоаритмических ЛС I и III классов (хинидина, новокаинамида, дизопирамида, амиодарона, соталола и др.);
- пролапс митрального клапана и т.д.

ЭКГ-признаками ЖТ типа —пируэт являются:

1. Частота желудочкового ритма составляет 150–250 в мин, ритм неправильный с колебаниями интервалов R–R в пределах 0,2–0,3 с.
2. Комплексы QRS большой амплитуды, их продолжительность превышает 0,12 с.
3. Амплитуда и полярность желудочковых комплексов меняется в течение короткого времени.
4. В случаях, когда на ЭКГ регистрируются зубцы Р, можно наблюдать разобщение предсердного и желудочкового ритма (АВ–диссоциация).
5. Пароксизм ЖТ обычно длится несколько секунд, прекращаясь самопроизвольно (неустойчивая ЖТ), но имеется выраженная склонность к многократному рецидивированию приступов.
6. Приступы ЖТ провоцируются ЖЭ.
7. Вне приступа ЖТ на ЭКГ регистрируется значительное удлинение интервала Q–T.

Трепетание и фибрилляция желудочков

Трепетание желудочков (ТЖ)— это частое (до 200–300 в мин) и ритмичное их возбуждение и сокращение.

Фибрилляция (мерцание) желудочков (ФЖ) — столь же частое (до 200–500 в мин), но беспорядочное, нерегулярное возбуждение и сокращение отдельных мышечных волокон, ведущее к прекращению систолы желудочков (асистолии желудочков).

Основными ЭКГ-признаками этих тяжелых нарушений сердечного ритма являются (рис. 61):

1. При трепетании желудочков — частые (до 200–300 в мин) регулярные и одинаковые по форме и амплитуде волны трепетания, напоминающие синусоидальную кривую.

2. При фибрилляции (мерцании) желудочков — частые (до 200–500 в мин), но нерегулярные беспорядочные волны, отличающиеся друг от друга различной формой и амплитудой.

Основным механизмом **ТЖ** является быстрое и ритмичное круговое движение волны возбуждения по миокарду желудочков (re-entry), например, по периметру инфарктированной зоны или участка аневризмы **ЛЖ**. В основе **ФЖ** лежит возникновение множественных беспорядочных волн micro-re-entry, образующихся в результате выраженной электрической неомогенности миокарда желудочков (см. выше).



Рис. 61. ЭКГ при трепетании (а) и фибрилляции (б) желудочков

Причинами **ТЖ** и **ФЖ** являются тяжелые органические поражения миокарда желудочков (острый **ИМ**, хроническая **ИБС**, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническое сердце, миокардиты, кардиомиопатии,

аортальные пороки сердца и др.). Различают первичную и вторичную **ФЖ**. Первичная фибрилляция связана с остро развивающейся электрической нестабильностью миокарда у больных, не имеющих фатальных нарушений кровообращения, т.е. выраженной сердечной недостаточности, кардиогенного шока и др. Причинами первичной **ФЖ** могут быть острая коронарная недостаточность (**ИМ**, нестабильная стенокардия), реперфузия миокарда после эффективной реваскуляризации сердечной мышцы, хирургические манипуляции на сердце (например, **КАГ**) и др. Первичная **ФЖ** в большинстве случаев успешно устраняется с помощью электрической кардиоверсии (см. ниже), хотя в последующем у больных сохраняется высокий риск рецидивов **ФЖ**. Вторичная **ФЖ** по сути является механизмом смерти больных с тяжелой органической патологией: кардиогенным шоком, **ХСН**, постинфарктным кардиосклерозом, **ДКМП**, пороками сердца и т.д. Вторичная **ФЖ** обычно очень плохо поддается лечению и в большинстве случаев заканчивается смертью больного.

Следует помнить о некоторых факторах, способных вызвать или усугубить электрическую неомогенность и нестабильность сердечной мышцы, которая всегда лежит в основе возникновения **ФЖ**. К числу таких факторов (или **маркеров высокого риска ФЖ**), прежде всего, относятся некоторые нарушения ритма и проводимости, которые часто предшествуют развитию фибрилляции (М.С.Кушаковский):

о **ЖЭ** высоких градаций (частые, парные, групповые);

о рецидивирующие приступы **ЖТ** (как устойчивой, так и неустойчивой);

- о двунаправленная веретенообразная **ЖТ** типа —пируэт у больных с синдромом удлинённого интервала Q–T и/или дигиталисной интоксикацией;
 - о пароксизмы фибрилляции или трепетания предсердий у больных с синдромом **WPW**;
 - о полная АВ-блокада, особенно дистального типа
 - о внутрисердечные блокады со значительным расширением комплексов QRS.
- Среди клинических ситуаций, способных спровоцировать возникновение **ФЖ** даже без предшествующих нарушений ритма и проводимости, можно выделить следующие:
- о выраженная ишемия миокарда (**ИМ**, нестабильная стенокардия, реперфузия миокарда после успешной реваскуляризации, вазоспастическая стенокардия Принцметала и др.);
 - о аневризма **ЛЖ**;
 - о кардиомегалия любого генеза;
 - о **ХСН** и острая сердечная недостаточность, в том числе кардиогенный шок;
 - о выраженная гипокалиемия, в том числе развившаяся в результате интоксикации сердечными гликозидами;

Синоатриальные блокады.

Когда синусовый узел оказывается неспособным возбуждать предсердия, говорят о синоатриальной (СА) блокаде, которая может быть обусловлена следующими причинами:

- блокада проведения импульса от синусового узла к предсердиям;
- отсутствие образования импульса в синусовом узле;
- недостаточная сила импульса;
- недостаточная восприимчивость предсердий.

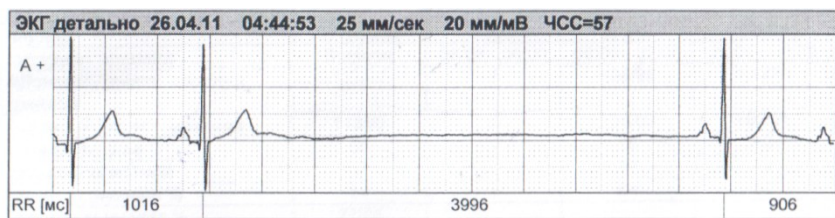
Анатомической основой СА блокады являются воспалительные или дегенеративные процессы в синусовом узле и окружающей его ткани.

При синоатриальной блокаде I степени отмечается увеличение времени синоатриального проведения, однако каждый возникающий в синусовом узле импульс достигает предсердий с определённой задержкой. СА блокаду I степени нельзя выявить при регистрации поверхностной ЭКГ, её наличие устанавливают с помощью внутрисердечного ЭФИ.

Синоатриальная блокада II степени характеризуется периодической неспособностью синусового узла к проведению импульса в предсердия, что проявляется периодическим выпадением комплекса PQRS на поверхностной ЭКГ и ЧПЭГ. СА блокада II степени может развиваться по двум типам.

При синоатриальной блокаде II степени I типа нарушения синоатриальной проводимости нарастают постепенно с периодическим внезапным полным исчезновением комплексов PQRS (периоды Самойлова-Венкебаха). Синоатриальная периодика Самойлова-Венкебаха является следствием прогрессирующего возрастания задержки синоатриального проведения на фоне регулярной активности синусового узла. Электрокардиографически это проявляется постепенным укорочением интервалов P-P перед паузой, так как прирост степени СА блокады в каждом последующем комплексе постепенно уменьшается до тех пор, пока не произойдет выпадение сокращения предсердий и желудочков (зубца P и комплекса QRS). Пауза при этом (интервал P-P) по продолжительности меньше двух нормальных интервалов P-P, а первый после паузы интервал P-P более продолжителен, чем последний перед паузой.

Рисунок 1. СА-блокада 2 ст. 1 типа

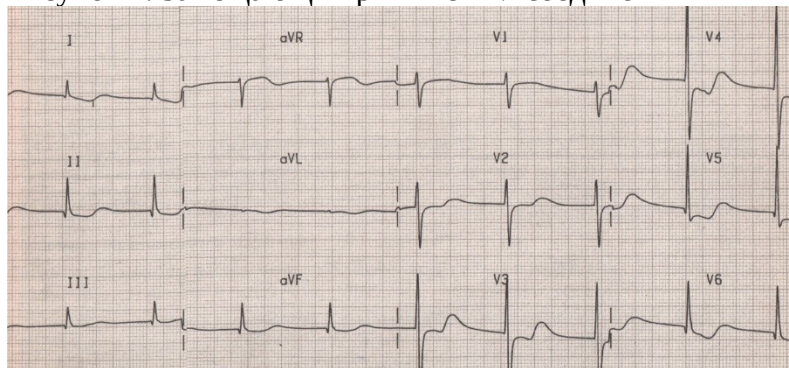


Синоатриальная блокада II степени II типа характеризуется периодическим отсутствием возбуждения миокарда импульсами из СА узла без предшествующего увеличения времени синоатриального проведения, что проявляется выпадением зубца Р и комплекса QRS на поверхностной ЭКГ. Продолжительность возникающей при этом паузы равна двум нормальным интервалам Р-Р (рис. 32). В случае выпадения не одного, а двух, трёх и более сокращений сердца подряд длительность асистолии будет кратна нормальному интервалу Р-Р (2Р-Р, 3Р-Р и т.д.).

Следующее за паузой сокращение не обязательно должно быть синусового происхождения, оно может представлять собой выскальзывающее сокращение из атриовентрикулярного соединения или из желудочков, возможно возникновение эктопического ритма.

СА блокада III степени иначе называется полной синоатриальной блокадой. При этой блокаде отсутствует возбуждение сердца из синусового узла, что проявляется отсутствием на ЭКГ комплексов PQRST (асистолией) и регистрацией изолинии. Асистолия продолжается до тех пор, пока не начнёт действовать водитель ритма II или III порядка (из предсердий, атриовентрикулярного соединения или из желудочков), что приводит к возникновению эктопического замещающего (ускользающего, выскальзывающего) ритма с отсутствием нормальной Р-волны.

Рисунок 2. Замещающий ритм из АВ-соединения



Клинические проявления СА блокады зависят от частоты ритма сердца и степени адаптации организма к брадикардии. Если при СА блокаде I степени клинические проявления отсутствуют, то при СА блокаде II-III степени развивающаяся брадикардия приводит к нарушению мозгового кровотока: синкопальным состояниям, мгновенным "провалам" памяти и эпизодам интенсивного головокружения. Кроме того, часто имеют место проявления сердечной недостаточности в виде одышки, приступов сердечной астмы, отёков, увеличения размеров печени. Развитие выраженной брадикардии (ЧСС менее 40 в 1 минуту) нередко приводит к возникновению приступов Морганьи-Эдамса-Стокса (МЭС) в виде эпизодов потери сознания, которые могут сопровождаться мышечными судорогами, остановкой дыхания, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией.

Атриовентрикулярные блокады.

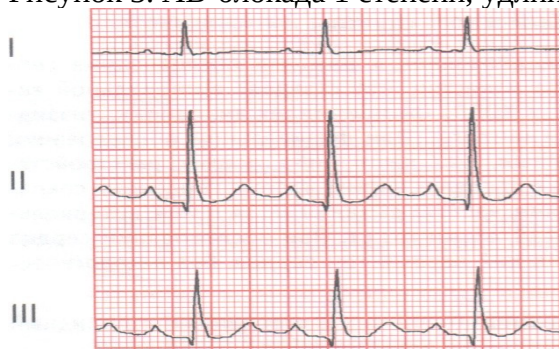
При атриовентрикулярной блокаде нарушается передача импульса с миокарда предсердий

на миокард желудочков.

В зависимости от степени задержки проведения импульса атриовентрикулярные блокады подразделяют на неполные (I и II степени) и полную (III степени). Диагностика степени блокирования осуществляется по данным ЭКГ.

Атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени диагностируется на основании постоянного удлинения интервала PQ стандартной ЭКГ более 0,2 с (200 мс). При этом каждый импульс проводится от предсердий к желудочкам, т.е. за каждым зубцом Р следует связанный с ним комплекс QRS (рис.).

Рисунок 3. АВ-блокада I степени, удлинение PQ до 0.28 сек (скорость 25 мм/сек)



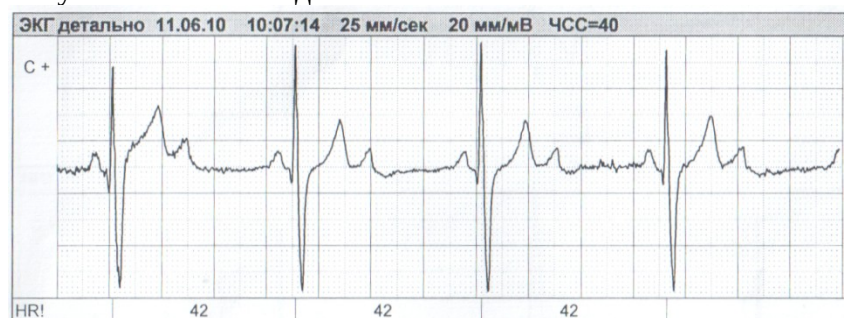
Атриовентрикулярная блокада II степени характеризуется периодически возникающим прекращением проведения электрических импульсов через АВ соединение. На ЭКГ в этот момент регистрируется только зубец Р, следующий за ним комплекс QRS отсутствует. АВ блокада II степени подразделяется на 2 типа.

Тип Мобитц I (I тип, блокада Венкебаха, периодика Самойлова-Венкебаха) характеризуется прогрессирующим удлинением интервала PQ в последовательных комплексах PQRS, заканчивающимся выпадением желудочкового комплекса. Такие циклы повторяются и носят название периодики Самойлова-Венкебаха.

Тип Мобитц II (II тип) характеризуется периодическим выпадением комплекса QRS без предшествующего удлинению интервала PQ.

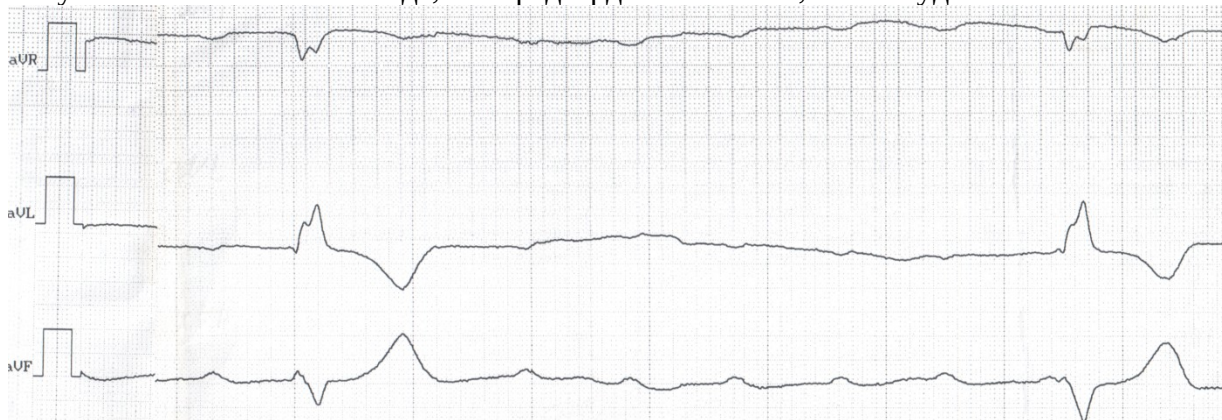
Среди АВ блокад II степени выделяют блокады 2:1, когда каждый второй предсердный импульс не проводится к желудочкам, что не позволяет оценить изменения продолжительности интервала PQ от комплекса к комплексу.

Рисунок 4. АВ-блокада 2 степени 2:1.



Атриовентрикулярная блокада III степени характеризуется полным прекращением проведения импульса через АВ соединение, в результате чего предсердия и желудочки возбуждаются и сокращаются независимо друг от друга. На ЭКГ фиксируется регулярное появление зубцов Р. С меньшей частотой, но так же регулярно регистрируются комплексы QRS. Полностью отсутствует взаимосвязь между зубцами Р и комплексами QRS, т.е. зубец Р может оказаться на различном расстоянии впереди или позади комплекса QRS или совпадать с ним.

Рисунок 5. Полная АВ блокада, ЧС предсердий 140 в мин, ЧС желудочков 25 в мин



В плане прогноза и тактики ведения больных важное значение имеет разделение АВ блокад на проксимальные (выше ствола пучка Гиса) и дистальные, локализующиеся ниже АВ узла в системе Гиса-Пуркинье. Более неблагоприятное, прогрессирующее течение имеют дистальные блокады, которые возникают на уровне ствола или (и) ножек пучка Гиса. При блокадах ножек на ЭКГ, наряду с признаками нарушенного проведения импульса от предсердий к желудочкам, наблюдается расширение и деформация комплекса QRS, характерная для блокады двух или трех ветвей пучка Гиса.

Лечение СА и АВ - блокад

В случае острых блокад необходимо этиологическое или патогенетическое лечение заболевания сердца, на фоне которого возникло нарушение проводимости, может привести к их исчезновению. Такая динамика, в частности, характерна для блокад, осложнивших течение миокардита или острого инфаркта миокарда.

Кратковременный эффект при остро возникшем нарушении проведения импульса (особенно в области АВ узла, имеющего богатую вегетативную иннервацию) может дать назначение адреномиметиков или холиноблокаторов. Атропина сульфат (холиноблокатор) вводится внутривенно в дозе 1-2 мл 0,1% раствора. Изадрин (неселективный β -адреномиметик) назначается в дозе 5 мг (1 табл.) под язык с повторным приемом через 2-4 часа. Алупент (неселективный β -адреномиметик) вводят медленно внутривенно в дозе 0,5-1,0 мл 0,05% раствора на 10 мл физ.раствора. Некоторого увеличения ЧСЖ можно достичь рефлекторным путем в ответ на расширение периферических сосудов. Таков механизм действия антагониста кальция нифедипина, который назначают по 10 мг 3-4 раза в день и нитратов продленного действия, представителем которых является нитросорбид, назначаемый по 10 мг 3-4 раза в день.

Однако ни один из известных медицинских препаратов не является средством эффективного лечения блокад, особенно II-III степени.

Наличие симптомов недостаточности церебрального кровотока (синкопальные состояния, синдром Морганьи-Адамса-Стокса), нарастание признаков сердечной недостаточности (одышки, отеков, размеров печени, появление приступов сердечной астмы), частота сердечных сокращений менее 40 в 1 минуту являются показаниями к оперативному лечению - имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). Последняя должна проводиться только после оценки состояния атриовентрикулярной проводимости для решения вопроса о режиме стимуляции (предсердная или желудочковая).

Внутрижелудочковые блокады

В ходе популяционных исследований было установлено, что блокады ножек пучка Гиса и

их разветвлений встречаются у 1-2% взрослых людей. Около 80% больных с внутрижелудочковыми блокадами (ВЖБ), страдают органическими заболеваниями сердца. У 50% из них имеется ИБС.

Поражение системы Гиса-Пуркинье у больных ИБС развивается как остро, так и постепенно.

Острое возникновение внутрижелудочковой блокады связано с инфарктом миокарда, при котором полная блокада ножек, двухпучковые блокады и альтернирующие пучковые блокады регистрируются в 8-13% случаев. ВЖБ блокады значительно чаще наблюдаются при переднем ИМ за счет вовлечения в патологический процесс межжелудочковой перегородки. При хронических формах ИБС внутрижелудочковые блокады формируются постепенно. Время появления ВЖБ в таких случаях, как правило, точно установить не удается.

Острое возникновение блокады правой ножки пучка Гиса может быть связано с возникновением острого легочного сердца, например, при ТЭЛА, астматическом статусе.

Классификация блокад ножек пучка Гиса и их разветвлений

ОДНОПУЧКОВЫЕ БЛОКАДЫ

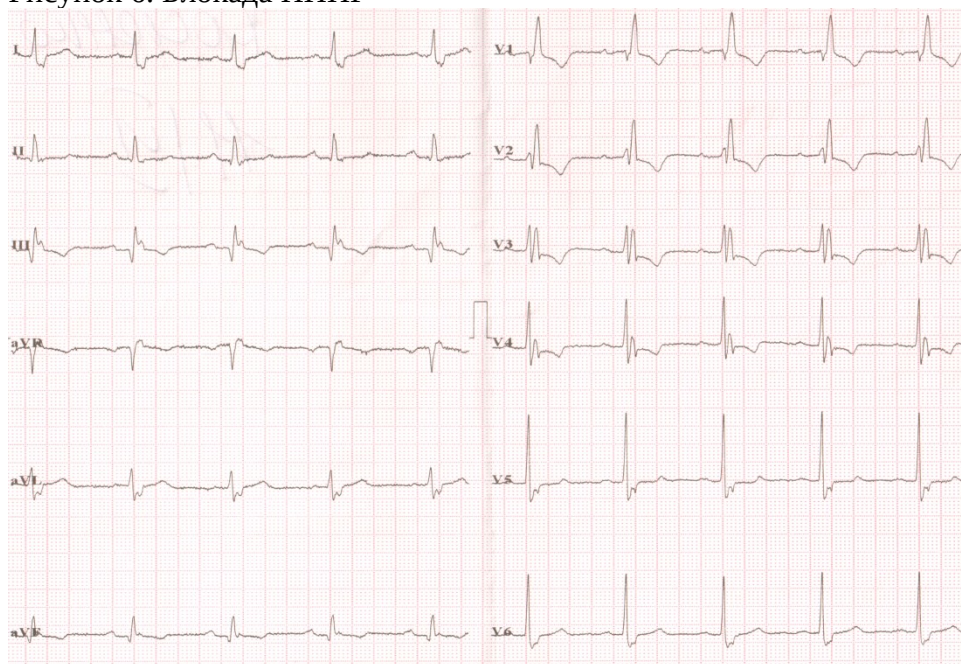
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса

1. Продолжительность комплекса QRS 0,09-0,11 с.
2. В отведениях I, aVL, V5, V6 имеется терминальный зубец S.
3. В отведениях V1, V2 комплекс QRS типа rSr' или rSR'.

Полная блокада правой ножки пучка Гиса.

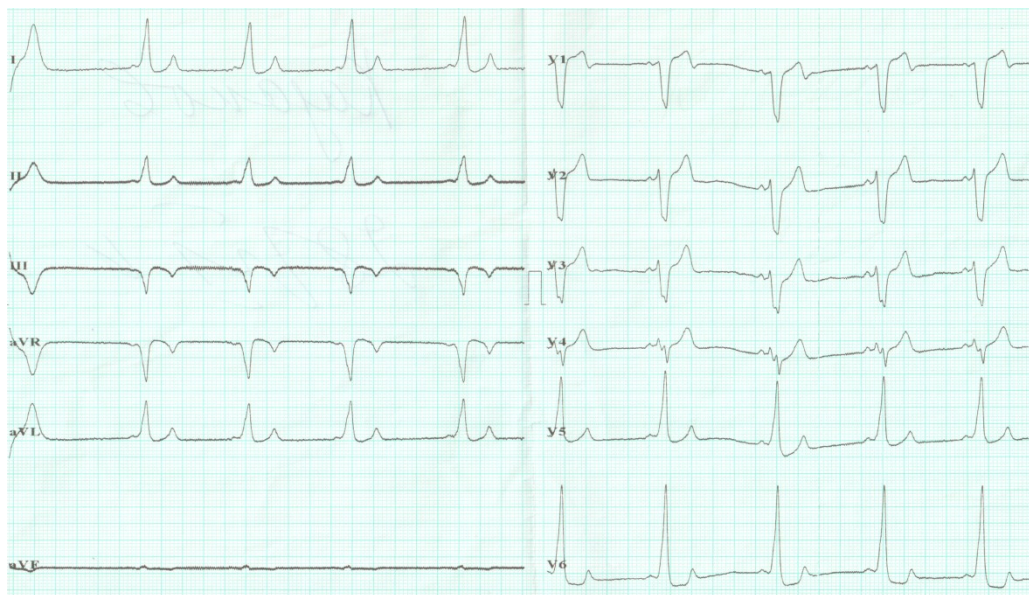
1. Продолжительность комплекса QRS не менее 0,12 с.
2. В отведениях V1, V2 желудочковые комплексы типа rSR или rsR имеют М-образный вид.
3. В отведениях V5, V6, I, aVL регистрируется уширенный, нередко зазубренный зубец S.
4. В отведении V1 (реже в III) наличие депрессии сегмента ST и отрицательного или двухфазного зубца Т.
5. Время внутреннего отклонения в V1 не менее 0,06 с.

Рисунок 6. Блокада ПНПГ



Блокада передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса

1. Продолжительность комплекса QRS 0,08-0,11 с.
 2. Резкое отклонение электрической оси сердца влево – угол $\alpha \leq -300$.
 3. Комплекс QRS в отведениях I, aVR типа qR; в отведениях III, aVF типа rS.
Блокада задненижнего разветвления левой ножки пучка Гиса
 1. Продолжительность комплекса QRS 0,08-0,11 с.
 2. Резкое отклонение электрической оси сердца вправо – угол $\alpha \geq +1200$.
 3. Комплекс QRS в отведениях I, aVL типа rS; в отведениях III, aVF типа qR.
- ДВУХПУЧКОВЫЕ БЛОКАДЫ**
- Неполная блокада левой ножки пучка Гиса
1. Продолжительность комплекса QRS 0,10-0,11 с.
 2. В отведениях I, aVL, V5, V6 высокие, уширенные, иногда расщепленные зубцы R (зубец q в V6 отсутствует). Сегмент ST в этих отведениях на изолинии или ниже ее, зубец T сглажен или инвертирован.
 3. В отведениях III, aVF, V1, V2 уширены и углублены комплексы типа QS или rS. Сегмент ST на изолинии или над ней, зубец T обычно положительный.
- Полная блокада левой ножки пучка Гиса
1. Продолжительность комплекса QRS не менее 0,12 с.
 2. Монофазные положительные зубцы R с расщепленной или платообразной вершиной в отведениях V5, V6, I и aVL.
 3. В отведениях V1, V2, III и aVF комплексы типа rS, QS.
 4. Смещение сегмента ST и зубца T дискордантно по отношению к основному зубцу комплекса QRS.
 5. Время внутреннего отклонения в отведениях V5, V6 больше 0,06 с.
 6. Переходная зона смещена к левым грудным отведениям.
- Сочетание полной блокады правой ножки и блокады передневерхнего разветвления левой ножки
1. Признаки блокады правой ножки в грудных отведениях.
 2. Резкое отклонение электрической оси сердца влево.
- Сочетание полной блокады правой ножки и блокады задненижнего разветвления левой ножки
1. Признаки блокады правой ножки преимущественно в правых грудных отведениях.
 2. Отклонение электрической оси сердца вправо (угол $\alpha \geq 1200$).
- Рисунок 7. Блокада ЛНПГ



ТРЕХПУЧКОВЫЕ БЛОКАДЫ

Блокада правой ножки в сочетании с блокадой передневерхнего и задненижнего разветвления левой ножки

1. Наличие на ЭКГ признаков атриовентрикулярной блокады I, II или III степени.
2. Электрокардиографические признаки блокады двух ветвей пучка Гиса.

Лечение внутрижелудочковых блокад

У большинства больных с блокадами ножек есть скрытое повреждение сердца, поэтому в основу их лечения должно быть положено воздействие на патологический процесс (ИБС, миокардиты, миокардиопатии и др.). Больные с бессимптомными блокадами находятся под диспансерным наблюдением.

Важный момент – лечение сердечной недостаточности, что само по себе может улучшить внутрижелудочковую проводимость. Сердечные гликозиды не противопоказаны больным с внутрижелудочковыми блокадами, но при их назначении требуется осторожность. То же относится к β -адреноблокаторам и верапамилу, которые не оказывают значительного тормозящего воздействия в системе Гиса-Пуркинье, но ухудшают проведение в АВ узле. Противоаритмические средства I класса могут угнетать внутрижелудочковую проводимость и способствовать переходу блокады ножек в дистальную АВ блокаду. В частности, препараты IC класса иногда не только усиливают нарушения внутрижелудочковой и АВ проводимости, но и провоцируют злокачественные желудочковые тахикардии, тем самым значительно увеличивая частоту смертельных исходов. Их применение допустимо при проведении мониторингового контроля ЭКГ.

5. Воспалительные заболевания сердца и их последствия

5.1. Миокардит – воспаление мышечной оболочки сердца (миокарда), чаще ревматического, инфекционного или инфекционно-аллергического характера. Течение миокардита может быть острым или хроническим. Острый миокардит проявляется одышкой, цианозом, отеками на ногах, набуханием вен на шее, болями в сердце, сердцебиением, аритмиями. Часто развитию миокардита предшествует перенесенная инфекция (дифтерия, ангина, скарлатина, грипп и др.). В дальнейшем возможны рецидивы

заболевания (при ревматическом миокардите), развитие сердечной недостаточности и тромбоэмболий сосудов различных органов.

Частота заболеваемости миокардитом намного выше статистической из-за поздней диагностики и латентных форм, когда заболевание протекает стерто или в легкой форме. Признаки воспалительного процесса в миокарде в 4–9% случаев обнаруживаются только на аутопсии (по результатам патологоанатомических исследований). От острого миокардита умирает от 1 до 7% больных, у людей молодого возраста в 17–21% случаев он становится причиной внезапной смерти.

Миокардит приводит к развитию [сердечной недостаточности](#) и нарушению ритма сердца, что является ведущими причинами летального исхода. Миокардиты встречаются чаще у молодых людей (средний возраст пациентов 30 – 40 лет), хотя заболевание может возникнуть в любом возрасте. Мужчины заболевают миокардитом несколько реже женщин, но у них чаще развиваются тяжелые формы заболевания.

Причины миокардита

Миокардиты включают большую группу заболеваний сердечной мышцы воспалительного генеза, проявляющихся поражением и нарушением функции миокарда. Частой причиной миокардита являются различные инфекционные заболевания:

- вирусные ([вирусы Коксаки](#), [гриппа](#), аденовирусы, [герпеса](#), [гепатита В](#) и [С](#));
- бактериальные (коринеобактерии [дифтерии](#), стафилококки, [стрептококки](#), [сальмонеллы](#), [хламидии](#), [риккетсии](#));
- грибковые (аспергиллы, [кандиды](#));
- паразитарные (трихинеллы, эхинококки) и др.

Тяжелая форма миокардита может возникать при дифтерии, [скарлатине](#), [сепсисе](#). Высокой кардиотропностью обладают вирусы, вызывающие миокардит в 50% случаев. Иногда миокардит развивается при [системных заболеваниях](#) соединительной ткани: [системной красной волчанке](#), [ревматизме](#), [васкулитах](#), [ревматоидном артрите](#), при аллергических заболеваниях. Также причиной миокардита может служить токсическое воздействие некоторых лекарственных препаратов, алкоголя, ионизирующее излучение. Тяжелое прогрессирующее течение отличает [идиопатический миокардит](#) невыясненной этиологии. Провоцирующими моментами возникновения миокардита являются острые инфекции (чаще вирусные), очаги хронической инфекции; аллергозы, нарушенные иммунологические реакции; токсическое воздействие на организм (лекарств, алкоголя, наркотиков, ионизирующего излучения, при [тиреотоксикозе](#), уремии и др.).

Патогенез

Миокардит в большинстве случаев сопровождается [эндокардитом](#) и перикардитом, реже воспалительный процесс затрагивает только миокард. Повреждение миокарда может возникать при прямом миокардиоцитолитическом действии инфекционного агента; под влиянием токсинов, циркулирующих в крови (в случае системной инфекции); и как результат аллергической или аутоиммунной реакции. Нередко встречаются инфекционно-аллергические миокардиты.

Иммунные нарушения, наблюдаемые при миокардите, проявляются расстройством всех звеньев иммунитета (клеточного, гуморального, фагоцитоза). Инфекционный антиген запускает механизм аутоиммунного повреждения кардиомиоцитов, приводящий к значительным изменениям миокарда: дистрофическим изменениям мышечных волокон, развитию экссудативных или пролиферативных реакций в интерстициальной ткани. Следствием воспалительных процессов при миокардите является разрастание соединительной ткани и развитие кардиосклероза. При миокардите заметно снижается насосная функция сердечной мышцы, что часто носит необратимый характер и приводит к

тяжелому состоянию недостаточности кровообращения, нарушениям сердечного ритма и проводимости, служит причиной инвалидности и летального исхода в молодом возрасте.

Классификация

В зависимости от механизма возникновения и развития миокардита выделяют следующие формы:

инфекционные и инфекционно-токсические (при гриппе, вирусах группы Коксаки, дифтерии, скарлатине и др.);

аллергические (иммунные) (сывороточный, [инфекционно-аллергический](#), трансплантационный, лекарственный, миокардиты при системных заболеваниях);

токсико-аллергические (при тиреотоксикозе, уремии и алкогольном поражении сердца);

идиопатические (невьясненной природы).

По распространенности воспалительного поражения миокардиты делятся на диффузные и очаговые. По течению различают острые, подострые, хронические (прогрессирующие, рецидивирующие) миокардиты. По степени тяжести - легкий, миокардит средней тяжести, тяжелый.

По характеру воспаления выделяют экссудативно-пролиферативный (воспалительно-инfiltrативный, васкулярный, дистрофический, смешанный) и альтернативный (дистрофически-некробиотический) миокардиты. В развитии инфекционного миокардита (как наиболее часто встречающегося) выделяют 4 патогенетические стадии:

- Инфекционно-токсическая
- Иммунологическая
- Дистрофическая
- Миокардиосклеротическая

По клиническим вариантам (по преобладающим клиническим симптомам) различают миокардиты:

- малосимптомный
- болевой или псевдокоронарный
- декомпенсационный (с нарушением кровообращения)
- аритмический
- тромбоэмболический
- псевдоклапанный
- смешанный

Симптомы миокардита

Клиническая симптоматика миокардита зависит от степени поражения миокарда, локализации, остроты и прогрессирования воспалительного процесса в сердечной мышце. Она включает проявления недостаточности сократительной функции миокарда и нарушения ритма сердца. Инфекционно-аллергический миокардит в отличие от ревматического начинается обычно на фоне инфекции или сразу после нее. Начало заболевания может протекать малосимптомно или латентно.

Основные жалобы пациентов - на сильную слабость и утомляемость, одышку при физической нагрузке, боли в области сердца (ноющие или приступообразные), нарушения ритма ([сердцебиение](#), [перебои](#)), повышенную потливость, иногда [боль в суставах](#). Температура тела обычно субфебрильная или нормальная. Характерными проявлениями миокардита являются увеличение размеров сердца, [понижение артериального давления](#), недостаточность кровообращения.

Кожные покровы у больных миокардитом бледные, иногда с синюшным оттенком. Пульс учащенный (иногда уреженный), может быть аритмичным. При выраженной сердечной недостаточности наблюдается набухание шейных вен. Возникает нарушение внутрисердечной проводимости, которое даже при небольших очагах поражения может стать причиной [аритмии](#) и привести к летальному исходу. Нарушение сердечного ритма проявляется суправентрикулярной (наджелудочковой) [экстрасистолией](#), реже приступами [мерцательной аритмии](#), что заметно ухудшает гемодинамику, усиливает симптомы сердечной недостаточности.

В большинстве случаев в клинической картине миокардита преобладают лишь отдельные из перечисленных выше симптомов. Примерно у трети пациентов миокардит может протекать малосимптомно. При миокардитах, возникающих на фоне коллагеновых заболеваний, а также вирусной инфекции часто возникает сопутствующий [перикардит](#). Идиопатический миокардит имеет тяжелое, иногда злокачественное течение, приводящее к кардиомегалии, тяжелым нарушениям ритма и проводимости сердца и сердечной недостаточности.

Осложнения

При длительно текущем миокардите развиваются склеротические поражения сердечной мышцы, возникает миокардитический [кардиосклероз](#). В случае острого миокардита при тяжелых нарушениях работы сердца быстро прогрессирует сердечная недостаточность, аритмия, становящиеся причиной внезапной смерти.

Диагностика

Существенные трудности в диагностике миокардитов вызывает отсутствие специфических диагностических критериев. Мероприятия по выявлению воспалительного процесса в миокарде включают:

Сбор анамнеза

Физикальное обследование пациента - симптомы варьируют от умеренной тахикардии до декомпенсированной желудочковой недостаточности: отеки, набухание шейных вен, нарушение ритма сердца, застойный процесс в легких.

[ЭКГ](#) - нарушение сердечного ритма, возбудимости и проводимости. ЭКГ-изменения при миокардите не являются специфичными, так как сходны с изменениями при различных заболеваниях сердца.

[ЭхоКГ](#) - выявляется патология миокарда (расширение полостей сердца, снижение сократительной способности, нарушение диастолической функции) в разной степени в зависимости от тяжести заболевания.

Общий, биохимический, иммунологический анализы крови не являются столь специфичными при миокардите и показывают увеличение содержания α_2 и γ - глобулинов, повышение титра антител к сердечной мышце, положительную РТМЛ (реакцию торможения миграции лимфоцитов), положительную пробу на [С-реактивный белок](#), повышение сиаловых кислот, активности кардиоспецифичных ферментов. Исследование иммунологических показателей должно проводиться в динамике.

[Рентгенография легких](#) помогает обнаружить увеличение размеров сердца (кардиомегалию) и застойные процессы в легких.

Бакпосев крови для выявления возбудителя, или ПЦР диагностика.

[Эндомиокардиальная биопсия](#) при помощи зондирования полостей сердца, включающая гистологическое исследование биоптатов миокарда, подтверждает диагноз миокардита не более чем в 37% случаев в связи с тем, что может иметь место очаговое поражение миокарда. Результаты повторной биопсии миокарда дают возможность оценить динамику и исход воспалительного процесса.

[Сцинтиграфия](#) (радиоизотопное исследование) миокарда является физиологичным исследованием (прослеживается естественная миграция лейкоцитов в очаг воспаления и нагноения).

Магнитно-резонансная томография ([МРТ сердца](#)) с контрастированием дает визуализацию воспалительного процесса, отека в миокарде. Чувствительность данного метода составляет 70-75%.

Лечение миокардита

Острая стадия миокардита требует госпитализации в отделение [кардиологии](#), ограничения физической активности, строгого постельного режима на 4 - 8 недель до достижения компенсации кровообращения и восстановления нормальных размеров сердца. Диета при миокардите предполагает ограниченное употребление поваренной соли и жидкости, обогащенное белковое и витаминизированное питание для нормализации метаболических процессов в миокарде.

Терапию миокардита проводят одновременно по четырем направлениям, осуществляя этиологическое, патогенетическое, метаболическое симптоматическое лечение. Этиологическое лечение направлено на подавление инфекционного процесса в организме. Терапию бактериальных инфекций проводят антибиотиками после выделения и определения чувствительности патогенного микроорганизма. При миокардитах вирусного генеза показано назначение противовирусных препаратов.

Необходимым условием успешного лечения миокардитов служит выявление и санация инфекционных очагов, поддерживающих патологический процесс: [тонзиллита](#), [отита](#), [гайморита](#), периодонтита, [аднексита](#), [простатита](#) и др. После осуществления санации очагов (хирургической или терапевтической), курса противовирусной или антибактериальной терапии необходимо проведение микробиологического контроля излеченности.

В патогенетическую терапию миокардитов включают противовоспалительные, антигистаминные и иммуносупрессивные препараты. Назначение нестероидных противовоспалительных средств осуществляется индивидуально, с подбором дозировок и длительности курса лечения; критерием отмены служит исчезновение лабораторных и клинических признаков воспаления в миокарде. При тяжелом, прогрессирующем течении миокардита назначаются глюкокортикоидные гормоны. Антигистаминные средства способствуют блокированию медиаторов воспаления.

Для улучшения метаболизма сердечной мышцы при миокардитах применяют препараты калия, инозин, витамины, АТФ, кокарбоксилазу. Симптоматическое лечение миокардитов направлено на устранение аритмий, [артериальной гипертензии](#), симптомов сердечной недостаточности, профилактику [тромбоэмболий](#). Длительность лечения миокардита определяется тяжестью заболевания и эффективностью комплексной терапии и составляет в среднем около полугода, а иногда и дольше.

Прогноз

При латентном малосимптомном течение миокардита возможно самопроизвольное клиническое излечение без отдаленных последствий. В более тяжелых случаях прогноз миокардитов определяется распространенностью поражения миокарда, особенностями воспалительного процесса и тяжестью фонового заболевания.

При развитии сердечной недостаточности у 50% пациентов отмечается улучшение по результатам лечения, у четверти наблюдается стабилизация сердечной деятельности, у оставшихся 25% состояние прогрессирующе ухудшается. Прогноз при миокардитах, осложненных сердечной недостаточностью, зависит от выраженности дисфункции левого желудочка.

Неудовлетворительный прогноз отмечается при некоторых формах миокардитов: гигантоклеточном (100%-ая смертность при консервативной терапии), дифтерийном (смертность составляет до 50–60%), миокардите, вызванном [болезнью Шагаса](#) (американским трипаносомозом) и др. У этих пациентов решается вопрос о трансплантации сердца, хотя и не исключается риск развития повторного миокардита и [отторжения трансплантата](#).

5.2. Перикардит – это острое или хроническое воспаление околосердечной сумки.

Классификация перикардитов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Классификация перикардитов (С.Р. Гиляревский, 2004)

Этиологический фактор	Частота возникновения	Комментарии
Инфекционный перикардит: Вирусный (вирусы Коксаки, Эпштейна-Барр, эпидемического паротита, ветряной оспы, иммунодефицита человека, цитомегаловирус, паравирус В19 и др.), бактериальный (Str. Pneumoniae, Neis. Meningitides, Neis. Gonorrhoeae, Haemophilus, Chlamidia и др.), грибковый, паразитарный (эхинококк, тахоплазма)	30-50% 5-10% Низкая Низкая	Размножение и распространение вирусов, бактерий, грибов или паразитов с последующим высвобождением токсинов в ткани перикарда приводит к развитию серозного, серозно-фибринозного, геморрагического и гнойного воспаления.

<p>Перикардит на фоне аутоиммунных заболеваний:</p> <p>Системная красная волчанка</p> <p>Ревматоидный артрит</p> <p>Анкилозирующий спондилоартрит</p> <p>Склеродермия</p> <p>Дерматомиозит</p> <p>Узелковый периартрит</p> <p>Синдром Рейтера</p> <p>Ревматизм</p> <p>Посткардиотомный синдром</p> <p>Постинфарктный синдром Дресслера</p> <p>Аутореактивный (хронический) перикардит</p>	<p>30%</p> <p>30%</p> <p>1%</p> <p>50% и более</p> <p>Низкая</p> <p>Низкая</p> <p>2%</p> <p>20-50%</p> <p>20%</p> <p>1-5%</p> <p>23%</p>	<p>Клинические признаки связаны с основным заболеванием, зачастую слабо выражены или отсутствуют</p> <p>Чаше возникает в острую фазу</p> <p>Через 10-14 суток после операции</p> <p>Необходимо проводить дифференциальную диагностику с эпистенокардитическим перикардитом</p> <p>Распространенная форма перикардита</p>
<p>Перикардиты при заболеваниях сердца и смежных органов:</p> <p>Эпистенокардитический перикардит</p> <p>Миокардит</p> <p>Аневризма аорты</p> <p>Инфаркт легкого</p> <p>Пневмония</p> <p>Заболевания пищевода</p> <p>Паранеопластический перикардит</p>	<p>5-20%</p> <p>30%</p> <p>Низкая</p> <p>Низкая</p> <p>Низкая</p> <p>Низкая</p> <p>Высокая</p>	<p>Возникает через 1-5 суток после инфаркта миокарда</p> <p>Обусловлен развитием сопутствующего эпимиокардита</p> <p>При расслоении аневризмы аорты в полости перикарда определяется геморрагический выпот</p> <p>Возникает при отсутствии непосредственной опухолевой</p>

		инфильтрации
Перикардит, возникающий при метаболических нарушениях: Почечная недостаточность Микседема Болезнь Аддисона Диабетический кетоацидоз Холестериновый перикардит	Высокая 30% Низкая Низкая Очень низкая	Перикардит имеет токсическую, аутоиммунную природу В полости перикарда появляется серозный выпот с высоким содержанием холестерина Появление выпота обусловлено повышением проницаемости мембран Появление серозно-фибринозного выпота обусловлено транссудацией холестерина
Травматический перикардит	Низкая	
Опухоли перикарда Первичные опухоли Метастатический перикардит При раке легкого При раке молочной железы При раке желудка При лейкемии и лимфоме При меланоме При саркоме	Низкая Высокая 40% 22% 3% 15% 3% 4%	В полости перикарда появляется серозный, фибринозный, часто геморрагический выпот Без инфильтрации злокачественными клетками

Идиопатический перикардит	3,5-50%	В полости перикарда появляется серозный, фибринозный, геморрагический выпот, возможна вирусная или аутоиммунная причина перикардита.
---------------------------	---------	--

Клинико-морфологическая **классификация** перикардита включает в себя острые и хронические формы, каждая из которых может протекать по варианту экссудативного (выпотного) и фибринозного (сухого) перикардита. Оба варианта в исходе могут привести к адгезии листков перикарда (спаечный, слипчивый перикардит), однако такой исход свойственен прежде всего хроническому фибринозному перикардиту, при котором выраженные продуктивные процессы ведут к констрикции (констриктивный, сдавливающий перикардит) а при обызвествлении - к панцирному перикардиту. Драма экссудативного перикардита чаще обусловлена тампонадой сердца, острой или хронической в зависимости от темпа накопления выпота.

Основными **клиническими проявлениями** перикардита являются боль в грудной клетке и одышка.

Постоянная или длительная боль, локализуемая в перикардиальной области, реже - за грудиной, варьирует по характеру и интенсивности, что в известной степени предопределяется обширностью воспаления и количеством фибринозных наложений. Порой боль может быть настолько интенсивной, что напоминает таковую в ситуациях "острого живота", расслоения аорты или инфаркта миокарда. Широкое распространение боли в эпигастрий, в правую половину грудной клетки и в спину усиливает перечисленные иллюзии. Именно поэтому более существенны такие дифференциально-диагностические особенности перикардиальной боли, как неприступообразность, зависимость от дыхания, кашля, чихания, глотания и определенного положения тела. Боль усиливается в положении на спине, на левом боку, ослабевает в положении сидя с наклоном вперед. Иногда определяется болезненность при надавливании на левое грудинно-ключичное сочленение, что свидетельствует о раздражении диафрагмального нерва. В этом случае может наблюдаться икота и даже рвота. Выраженная перикардиальная боль сопровождается рядом рефлекторных реакций - снижением АД, тахикардией, тахипноэ. Однако фибринозные перикардиты могут быть безболевыми, как это бывает, например, при эпистенокардитическом перикардите первых суток инфаркта миокарда. Одышка, сухой кашель и общее недомогание сближают клинику фибринозного перикардита с сухим плевритом, к тому же возможны и сочетания (плевроперикардит).

В этот период основным **объективным клиническим признаком** выступает шум трения перикарда. Шум трения перикарда столь же вариабелен, как и боль: от нежного, напоминающего систолический функциональный шум, на высоте боли и до грубого, со "скребущим" оттенком, при увеличении фибринозных наложений. В последнем случае шум обнаруживает трехфазность соответственно систоле предсердий, систоле желудочков и ранней диастолы желудочков ("шум паровоза"), при этом все компоненты шума одинаковы по характеру и интенсивности (признак Траубе). Это, а также

непроведение шума ("умирает там, где родился") позволяет дифференцировать шум трения перикарда от клапанного порока. Улучшить выслушивание шума трения перикарда помогают определенные положения пациента и приемы врача. Перикардальный шум, в отличие от плевроперикардального, лучше выслушивается во время выдоха при наклоне вперед или на левом боку в зоне абсолютной тупости. При достаточной эластичности грудной клетки шум можно усилить надавливанием стетофонендоскопа. Для улучшения выслушивания шума можно попросить пациента запрокинуть голову назад.

Накопление экссудата сопровождается исчезновением перикардиальных болей и шума трения перикарда, появлением одышки, цианоза, набуханием шейных вен, ослаблением сердечного толчка, расширением сердечной тупости, однако при умеренном количестве выпота сердечная недостаточность обычно выражена умеренно. Вследствие снижения диастолического наполнения уменьшается ударный объем сердца, тоны сердца становятся глухими, пульс малым и частым, нередко парадоксальным (падение наполнения и напряжения пульса во время вдоха). При констриктивном перикардите в результате деформирующих сращений в области предсердий нередко возникает мерцательная аритмия или трепетание предсердий; в начале диастолы выслушивается громкий перикардтон. При быстром накоплении экссудата может развиваться тампонада сердца с цианозом, тахикардией, ослаблением пульса, мучительными приступами одышки, иногда с потерей сознания, быстро нарастающим венозным застоем. При констриктивном перикардите с прогрессирующим сдавлением сердца нарастает нарушение кровообращения в печени и в системе воротной вены. Обнаруживаются высокое центральное венозное давление, портальная гипертензия, асцит (псевдоцирроз Пика), появляются периферические отеки, ортопноэ, как правило, отсутствует.

В качестве **дополнительных методов исследования** используют данные ЭКГ, ЭХО-КГ, РКТ органов грудной клетки, косвенные данные можно получить при расшифровке рентгенограммы органов грудной клетки.

В изменениях ЭКГ, которые более отчетливы при достаточно обширном поражении и демонстрируют картину субэпикардального повреждения, прослеживается определенная стадийность, 1-я стадия характеризуется подъемом вогнутого (только перикардит) или выпуклого (перимиеокардит) сегмента ST в комплексах с доминирующим зубцом R, снижением сегмента ST там, где преобладает зубец S, и конкордантным увеличением амплитуды зубца T. Во 2-ой стадии наблюдается возвращение сегмента ST к изолинии и снижение амплитуды зубца T. 3-я стадия включает в себе достаточно длительную инверсию зубца T, отображающую нарушения реполяризации. Наконец, в 4-ой стадии регистрируется реверсия зубца T. Наиболее типичные острофазовые изменения ЭКГ при остром фибринозном перикардите приходится дифференцировать не только с острым инфарктом миокарда, обращая внимание на отсутствие патологического зубца Q, на диффузность и конкордантность во всех отведениях нарушений реполяризации и на инверсию зубца T только после возвращения сегмента ST к изолинии. Иногда в диагностические заблуждения вводит ЭКГ-синдром ранней реполяризации желудочков, где также наблюдается подъем вогнутого сегмента ST. Но при синдроме ранней реполяризации желудочков нет характерной динамики, подъем ST регистрируется в ограниченном числе отведений (или в грудных, или в стандартных), и, если неубедителен "псевдо-г" в комплексе с наиболее выраженным подъемом сегмента ST, то следует сопоставить отношение смещения сегмента ST в точке соединения (junction) с

комплексом QRS к амплитуде зубца T(ST/T). При синдроме ранней реполяризации желудочков оно обычно меньше 0,25: при остром перикардите - больше 0,25.

Кроме характерной ЭКГ-динамики, могут регистрироваться различные нарушения ритма: экстрасистолия, мерцание предсердий, другие аритмии.

При эхокардиографическом исследовании диагноз острого сухого перикардита подкрепляется констатацией утолщения перикарда и наличия ограниченного выпота. Эхокардиография позволяет устанавливать инициальные формы перикардита, прежде недоступные для диагностики. Эти небольшие, обычно спонтанно проходящие выпоты никоим образом не следует идентифицировать с экссудативным перикардитом (как иногда описывают в ЭХО-КГ заключении): часто это невоспалительный выпот (гидроперикард) или инициальная форма катарального процесса. Стало очевидным, что сухой перикардит не является начальной формой перикардита. Его развитие свидетельствует о переходе воспалительного процесса из катарального в "крупозный" с поступлением в экссудат фибриногена и выпадением фибрина при сохраняющемся эффективном отсасывании жидких фракций через лимфатические сосуды. Эхокардиографически выявляют увеличение количества внутриперикардальной жидкости до 100 и даже 500 мл. При целенаправленном обследовании больных с острым инфарктом миокарда выпот удается обнаружить в 1/3 случаев в течение первой недели заболевания - значительно чаще, чем возникают признаки сухого эпистенокардического перикардита.

Завершающим диагностическим и высокоэффективным лечебным мероприятием в клинике выпотных перикардитов остается пункция. Она позволяет провести цитологическое исследование, поставить бактериологические, иммунологические и биохимические пробы. По характеру полученного содержимого устанавливают гидроперикард, холестериновый перикардит, хилоперикард, выявляют начало гнойного воспаления.

Лейкоцитоз, увеличенная СОЭ обнаруживаются в периферической крови как неспецифические маркеры воспаления.

Лечение. При инфекционных и пиогенных перикардитах (стафилококковых, пневмококковых и др.) применяют антибиотики в соответствии с установленным или предполагаемым возбудителем (пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины и др.). При паразитарных перикардитах назначают противопаразитарные средства. При аллергической или инфекционноаллергической природе перикардита применяют нестероидные противовоспалительные средства в следующих дозах: ацетилсалициловая кислота по 1 г 3-4 раза в сутки, диклофенак (вольтарен, ортофен) по 0,025 г 3-4 раза в сутки, ибупрофен по 0,4 г 3 раза в сутки, индометацин по 0,025 г 3 раза в сутки. Глюкокортикоиды (преднизолон по 20-60 мг/сут) применяют в случае развития перикардита на фоне системного заболевания соединительной ткани, активного ревматизма, при инфаркте миокарда, при стойком туберкулезном экссудативном перикардите, а также при тяжело протекающем идиопатическом перикардите. При гнойных перикардитах, злокачественных опухолях глюкокортикоиды не показаны. При застойных явлениях применяют мочегонные средства — фуросемид (лазикс) внутрь или в/м 40 мг и более, гипотиазид по 50-100 мг внутрь и др. В случае угрозы тампонады сердца производят лечебную пункцию перикарда. Пункция перикарда может осложниться повреждением миокарда или коронарных артерий с развитием гемоперикарда и фатальными нарушениями ритма, поэтому при наличии абсолютных показаний эту процедуру может выполнять только квалифицированный специалист в условиях

стационара. Хирургическое лечение (перикардэктомия) применяется при констриктивном перикардите в случае значительного нарушения кровообращения и при гнойном перикардите.

5.3 Инфекционный эндокардит ИЭ в 1/3 случаев бывает первичным (развивается на фоне интактных клапанов), а в 2/3 случаев – вторичным, возникающим на фоне уже имеющегося заболевания сердца – ревматических пороков сердца, атеросклеротического поражения сердца, инфаркта миокарда, гипертрофической кардиомиопатии с субаортальным стенозом, пролабирования митрального клапана, протезированных сердечных клапанов и др.

Патогенез ИЭ:

Для возникновения ИЭ необходимы три основных фактора: повреждение эндокарда или эндотелия крупного сосуда; бактериемия; снижение общей реактивности организма.

Возбудители заболевания: зеленающий стрептококк, стафилококк, энтерококк, синегнойная палочка, клебсиелла, кишечная палочка, протей, пневмококк, риккетсин, вирусы. Имеют значение достаточно продолжительные периоды бактериемии, как следствие очаговой инфекции, стоматологических манипуляций, гинекологических и урологических вмешательств, нестерильных внутривенных вливаний (при нозокомиальных эндокардитах и ИЭ наркоманов).

Важным фактором, способствующим развитию инфекционного эндокардита, является нарушение целостности эндотелия клапанов, других участков эндокарда или эндотелия крупных сосудов. Большое значение имеет гидравлический удар для бактериальной инвазии: чаще микроорганизмы фиксируются на поверхности аортального клапана или предсердной поверхности митрального и трикуспидального клапанов. Значительно реже фиксация инфекции может происходить при прохождении через суженное отверстие, например, при митральном стенозе.

В месте повреждения эндотелиального слоя происходит осаждение фибрина и адгезия тромбоцитов, к которым затем прикрепляются и размножаются микроорганизмы, образуются вегетации. Эти вегетации вначале тонкие, нежные, постепенно увеличиваются по мере разрастания в них колоний возбудителя и дальнейшего осаждения фибрина. Впоследствии происходит диссеминация микроорганизмов в органах и тканях и реинфицирование вегетаций.

Одним из наиболее сложных компонентов в патогенезе ИЭ является нарушение в системе гемостаза и, в частности, развитие ДВС-синдрома. У большинства больных наблюдается увеличение фактора Виллебранда в плазме крови, что свидетельствует о закономерном повреждении эндотелия сосудов под воздействием инфекционных агентов и их токсинов. Основной формой патологии гемостаза при ИЭ является хронический ДВС-синдром, характеризующийся чередованием геморрагических и тромботических осложнений, возникновением тромбоцитопении, внутрисосудистой активацией кровяных пластинок, продуктов деградации фибриногена (фибрина), потреблением антитромбина III. Достаточно часто отмечается развитие гиперкоагуляционного статуса без клинически значимых геморрагий и тромбозов. Следует отметить, что тромбообразование на клапанах с последующими эмболиями является и проявлением естественного течения ИЭ,

поэтому, по нашему мнению, тромбоэмболический синдром или геморрагический васкулит могут развиваться без тесной связи с первичными нарушениями гемостаза.

Слабость иммунной защиты является не только патогенетическим фактором, но и предопределяет развитие эндокардита. Наиболее характерными изменениями в иммунологическом статусе больных ИЭ подострого течения является снижение показателей клеточного иммунитета, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), повышение уровня иммуноглобулинов М и G. Причем наиболее высокие уровни ЦИК наблюдаются у больных с позитивной гемокультурой и клиническими проявлениями иммунопатологии, т.н. иммунологические феномены нефрит, васкулит, миокардит, серозит.

По мере накопления представлений об антифосфолипидном синдроме было показано, что составляющим его компонентом является тромбоэндокардит с небактериальными вегетациями, т.е. та самая тромбофибриновая матрица, которая необходима для инвазии инфекционного агента и инициации ИЭ.

Симптомы ИЭ

Пораженный орган	Симптом	Механизм возникновения симптома
1. Лихорадка, ознобы, повышенная потливость		(бактериемия, микро- и макроабсцедирование, некроз внутренних органов)
2.Сердце	Шумы над областью сердца, симптомы порока	Разрушение клапанов сердца, абсцессы клапанных колец, обструкция отверстий клапанов вегетациями, дилатация сердца
	Боли в области сердца, шум трения перикарда	Перикардит
	Кардиомегалия	Клапанная недостаточность, миокардит
	Инфаркт миокарда	Закупорка эмболом коронарной артерии
	Симптомы сердечной недостаточности	Миокардит, формирование порока сердца
3.Сосуды	Симптомы нарушения кровообращения органов, кровотечения	Эмболии тромбами и вегетациями, васкулиты, образование аневризм, их разрывы
4.Кожа и слизистые	Бледно-серый или желтушно-землистый цвет, желтуха	Анемия, повышенный гемолиз, проявления гепатита
	Одутловатость, отеки	Проявление дистрофии, нефрита, сердечной недостаточности
	Геморрагическая сыпь	Васкулит, нарушение

		гемостаза
	Пятна Джейнуэя (эритематозные пятна или кровоподтеки 1-5 мм на ладонях и подошвах)	Некротизирующий капиллярит и артериолит, геморрагии в подкожной клетчатке
	Узелки Ослера (красноватые, болезненные узелки на ладонях, пальцах)	Пролиферация эндотелия артериол, периваскулярная клеточная инфильтрация.
5.Глаза	Симптом Лукина-Либмана (петехии на конъюктиве нижнего века)	Васкулит, нарушение гемостаза
	Пятна Рота (белые пятна на глазном дне)	Изменения сетчатки: скопление клеток вследствие некроза сетчатки
	Слепота	Окклюзия артерий сетчатки
6.Опорно-двигательный аппарат	Артралгии, артриты	Иммунные нарушения
	Боли в костях, мышцах, в спине	Периоститы, кровоизлияния в надкостницу, метастатический бактериальный позвонковый остеомиелит
	Утолщение ногтевых фаланг пальцев рук	Периостит
7.Легкие	Пневмония	Гематогенное метастазирование, гипостатическая при сердечной недостаточности, инфаркт-пневмония при эмболии
	ТЭЛА, инфаркт легкого	Эмболия
	Отек легких	Левожелудочковая сердечная недостаточность
8.Печень	Желтуха, гепатомегалия	Гепатит, правожелудочковая сердечная недостаточность
9.Селезенка	Спленомегалия, боли в левом подреберье, шум трения брюшины	Гиперспленизм, инфаркты селезенки, абсцессы селезенки
10.Почки	Боли в области почек, отеки, мочевого синдром	Гломерулонефрит, инфаркт почки
11 ЦНС	Энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения	Интоксикация, эмболии, васкулит

Особенности современного течения ИЭ:

1. Дебют в виде лихорадки неясного генеза
2. Увеличилось количество больных с субфебрилитетом без озноба и пота

3. В 20 раз чаще ИЭ начинается с кардиалгии, в 4 раза чаще с тахикардии и одышки
4. Увеличилось число дебютов с почечного синдрома
5. Появились новые симптомы дебюта ИЭ: кашель, кровохарканье, аритмии, ОНМК, потеря сознания, рвота, оссалгия, головная боль, подкожные кровоизлияния, похудание, интенсивная боль в спине
6. Редко встречаются ознобы. Поты, Спленомегалия, узелки Ослера, пятна Рота, Джейнуэя, Лукина

Критерии диагностики ИЭ университета Duke

Большие критерии:

1. Неоднократный положительный посев крови

- Типичные возбудители: Str viridans, HASEK –группа, St aureus, Enterococcus
- Персистирующая бактериемия:
 - >2 положительных посевов крови с интервалом > 12 часов
 - >3 положительных посева крови, с интервалом > 1 часа
 - 70% положительных посевов из 4 отдельно взятых в течение часа

2. Доказанное поражение эндокарда

- Эхокардиографические признаки (вегетации на клапанах, абсцессы, перфорация клапана, дисфункция протеза)
- Впервые возникшая клапанная регургитация

Малые критерии:

1. Предрасполагающая к ИЭ патология клапанов
2. Лихорадка
3. Сосудистые симптомы (артериальная эмболия, аневризмы сосудов, пятна Дженуэя)
4. Иммунологические симптомы (гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, артрит, положительный РФ)
5. Положительная гемокультура, несоответствующая большим критериям
6. Эхо-КГ картина, несоответствующая большим критериям

Диагноз ИЭ доказан, если имеются 2 больших критерия или 1 большой и 3 малых, или 5 малых критериев. Диагноз считается вероятным при наличии 1 большого и 1 малого критерия или 3 малых критериев

Общие принципы лечения инфекционного эндокардита

Лечение ИЭ следует начинать сразу же после трехкратного взятия образцов крови на посев для определения чувствительности возбудителя к антибиотикам. Однако при тяжелом течении заболевания не рекомендуется откладывать введение антибиотиков.

Антибактериальную терапию в таких случаях следует назначать непосредственно после постановки диагноза. Основной принцип лечения — поддержание высоких концентраций эффективного препарата в крови на протяжении длительного времени. Предпочтение отдают антибиотикам бактерицидного действия. С целью создания высоких предсказуемых концентраций антибактериальные препараты вводят внутривенно. Средняя продолжительность антибиотикотерапии 4—6 нед.

Эмпирически назначенное лечение инфекционного эндокардита

антибиотик	Доза и путь введения	Длительность терапии
Ампициллин/сульбактам	12 г/сут, в/в, в 4 приема	4-6 недель
или	12 г/сут, в/в, в 4 приема	
Амоксициллин/клавуланат в сочетании с гентамицином	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 2-3 приема	
Ванкомицин +	30 мг/кг/сут в/в в 2 приема	4-6 недель
Гентамицин +	3 мг/кг/сутки в/в или в/м в 2-3 приема	
Ципрофлоксацин	100 мг/сут перорально в 2 приема или 800 мг/сут в/в в 2 приема	

При грибковых инфекциях показано внутривенное капельное введение амфотерицина В в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в сутки или через день либо комбинации амфотерицина В в той же дозе с 5-фторцитозином (по 50—150 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). Если возбудителем является чувствительный к флуконазолу *Candida albicans*, то вместо амфотерицина В можно использовать флуконазол (по 3—6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). При грибковых инфекциях часто показано хирургическое вмешательство.

Показания к хирургическому вмешательству

- Острое разрушение клапанов сердца
- Артериальные тромбоэмболии
- Признаки формирования абсцесса сердца
- Грибковый эндокардит
- Протезный эндокардит
- Внутрисердечные очаги инфекции вследствие ранений сердца

- Неэффективность этиотропной терапии в течение трех недель

Профилактика ИЭ при различных медицинских манипуляциях

Стоматологические процедуры	Антибиотикопрофилактика должна проводиться лишь при выполнении стоматологических процедур с высоким риском (манипуляции на деснах, щеечной части зуба, слизистой рта) Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при проведении манипуляций низкого риска ИЭ (инъекционная анестезия на неинфицированных слизистых, удаление зубного камня, рентгенография, установка и удаление пластин)
Вмешательства на дыхательных путях	Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при проведении бронхоскопии, ларингоскопии без биопсии, назальной или эндотрахеальной интубации
Вмешательства на органах ЖКТ, урогенитальной зоны	Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при проведении ЭГДС, колоноскопии, цистоскопии или чрезпищеводной ЭХО-КГ
Кожа и мягкие ткани	Антибиотикопрофилактика не рекомендуется ни при одной из процедур

5.4. Острая ревматическая лихорадка

Ревматизм – токсико-иммунологическое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе, развивающееся у предрасположенных к нему лиц вследствие инфицирования β-гемолитическим стрептококком группы А.

За последние 30 лет заболеваемость острым ревматизмом прогрессивно снижалась. В то же время он остается основной причиной смерти и инвалидизации детей и подростков, проживающих в социально-экономически неразвитых регионах мира. Однако и в современных условиях при общей низкой заболеваемости населения, отмечают своеобразные вспышки болезни среди определенных контингентов вследствие распространения стрептококковой инфекции (военнослужащие, учащиеся интернатов). Изменилось течение болезни: практически не наблюдаются острые формы с полисистемным поражением; преобладают клинически стертые формы, приобретающие нередко затяжное, вялое течение, что создает большие трудности для диагностики. Актуальным остается вопрос диагностики и лечения рецидивов болезни на фоне уже сформированного порока сердца. В настоящее время убедительно доказано, что возникновение ревматизма и его рецидивы связаны с β-гемолитическим стрептококком группы А (тонзиллит, фарингит, стрептококковый шейный лимфаденит).

Предрасполагающие факторы: переохлаждение, молодой возраст, наследственность. Установлен полигенный тип наследования. Современной теорией патогенеза ревматизма

является токсико-иммунологическая. Стрептококк вырабатывает вещества, обладающие выраженным кардиотоксическим действием и способные подавлять фагоцитоз, повреждать лизосомальные мембраны, основное вещество соединительной ткани (М-протеин, пептидогликан, стрептолизин – О и S, гиалуронидаза, стрептокиназа, дезоксирибонуклеаза и др.) Существует определенная иммунологическая взаимосвязь между антигенами стрептококка и тканями миокарда. Токсины стрептококка вызывают развитие воспаления в соединительной ткани, сердечно-сосудистой системе; наличие антигенной общности между стрептококком и сердцем приводит к включению аутоиммунного механизма – появлению аутоантител к миокарду, антигенным компонентам соединительной ткани – структурным гликопротеидам, протеогликанам, формированию иммунных комплексов и, таким образом, углублению воспаления. Гуморальные и клеточные иммунологические сдвиги при ревматизме выражаются в повышении титров антистрептолизина – О (АСЛ-О), анти-стрептогиалуронидазы (АСТ), антистрептокиназы (АСК), дисиммуноглобулинемии, возрастании процентного и абсолютного количества В-лимфоцитов при снижении процентного и абсолютного количества Т-лимфоцитов.

Значительно нарушается функция тканевых базофилов, усиливается их дегрануляция, в ткань и кровеносное русло выходят биологически активные вещества – медиаторы воспаления: гистамин, серотонин, брадикинин и др., что способствует развитию воспаления.

Выделяют две формы клинического течения ревматизма:

1. Острая ревматическая лихорадка
2. Хроническая ревматическая болезнь сердца

5. Диагностические критерии острой ревматической лихорадки Киселя-Джонса-Нестерова

I. Основные критерии («большие»)

1. кардит (ревмокардит);
2. полиартрит (артралгия);
3. хорея;
4. подкожные узелки;
5. кольцевидная эритема;
6. ревматический анамнез;

II. «Малые» критерии:

1. клинические: повышение температуры тела, адинамия, быстрая утомляемость, слабость, бледность кожных покровов, вазомоторная лабильность, потливость, носовое кровотечение, абдоминальный синдром;
2. специальные критерии: нейтрофильный лейкоцитоз, диспротеинемия, повышение СОЭ, гиперфибриногенемия, появление С-реактивного белка, повышение уровня альфа 2 и гаммаглобулинов), антистрептококковый антиген в крови, повышение титров АСЛ-О, АСК, АСТ: повышение проницаемости капилляров.

Для постановки диагноза ревматизма необходимо наличие двух больших или одного большого и двух малых критериев и доказательства предшествующей стрептококковой инфекции (АСЛ-О, АСК, АСТ).

6. Варианты течения

1. Острое течение – наблюдается у детей и лиц молодого возраста. Характерна лихорадка до 39-40 град., мигрирующий полиартрит крупных суставов и

- острейшая артралгия, серозит разной локализации, высокий уровень лабораторных показателей, умеренный кардит, быстрое обратное развитие в течение 2-3 месяцев.
2. Подострое течение – волнообразная лихорадка, тяжелый кардит, склонный к обострениям, умеренный полиартрит или артралгии, меньшая тенденция к полисиндромности, длительность 3-6 месяцев.
 3. Затяжное течение – чаще бывает у лиц с возвратным ревмокардитом. Кардит торпидный, длится свыше 6 месяцев, без выраженных обострений, но и без полных ремиссий.
 4. Непрерывно-рецидивирующее течение – характерны волнообразность с повторными обострениями, лихорадка, высокая активность лабораторных показателей, тенденция к полисиндромности (панкардит, диффузный миокардит, полисерозит, полиартрит, васкулит, гломерулонефрит).
 5. Латентное течение – обнаруживается морфологически, при операции на сердце, при диспансерном обследовании лиц с угрозой ревматизма и с клапанным пороком сердца.

7.Алгоритм диагностики ОРЛ

- Общий анализ крови, мочи
- Креатинин, мочевины крови, КФК-МВ, АСТ, АЛТ, ЛДГ
- ЭКГ
- Эхо-КГ
- АСЛ-О, АСГ, АСК (серологические пробы выявления стрептококковой инфекции)
- Мазок с задней стенки глотки, посев
- Рг-графия пораженных суставов

8. Лечение ОРЛ

Лечение ревматизма

В Российской Федерации принята 3-х этапная система лечения ревматических болезней:

- стационарный этап,
- местный или специализированный климатобальнеологический санаторий (через 6 мес от начала заболевания),
- поликлиника (наблюдение ревматолога).

Принципы лечения:

- 1) раннее начало;
- 2) этапность и последовательность лечебно-профилактических вмешательств;
- 3) дифференцированный подход.

Режим. Стационарному лечению подлежат, как правило, все больные с активной фазой ревматизма. Исключение составляют лишь те больные, которым состояние позволяет осуществить необходимую терапию в поликлинических условиях, под систематическим наблюдением кардиоревматолога.

Рекомендуется помещать больных в маломестные палаты, палаты необходимо регулярно проветривать и производить их ультрафиолетовое облучение. Каждый больной ревматизмом в остром периоде болезни в связи с выраженной потливостью нуждается в соблюдении устойчивого температурного комфорта, частой смене белья, а при остром полиартрите – в создании удобного физиологического положения для пораженных конечностей (подкладывание ватно-марлевых валиков, замена тяжелых одеял более легкими и гигиеническими).

Всем больным с острым ревматизмом, особенно с выраженным кардитом, показан постельный режим в течение 2-3 недель с последующим рациональным включением

индивидуализированных комплексов лечебной гимнастики. Установлена целесообразность относительно раннего расширения постельного режима с использованием дыхательной гимнастики, пассивных, а затем активных движений непосредственно после исчезновения острых проявлений ревматической атаки.

Диета. Больные с активной фазой ревматизма не нуждаются в строгой специальной диете. Необходимо, однако, принять во внимание, что в лихорадочном периоде пища должна быть богата витаминами, легкоусвояемая, достаточно питательна, но невысокой калорийности. Рацион должен включать определенные количества полноценных белков (не менее 1 г на 1 кг массы тела), что обосновывается данными о более благоприятном течении ревматизма при полноценном и достаточном белковом питании, а также данными о свойственном активному ревматизму нарушении белкового обмена. Наряду с этим имеются указания и на защитное в отношении стрептококковой инфекции действие липидов, в частности лецитина яичного желтка, при ревматизме. Свежие овощи, фрукты следует считать важной составной частью пищевого рациона.

Медикаментозное лечение.

Главная цель комплексной терапии - предупреждение формирования порока сердца у больных с первичным ревмокардитом. Успех лечения зависит от того, насколько индивидуально разработана его программа.

Основные задачи можно сформулировать следующим образом:

- борьба со стрептококковой инфекцией,
- подавление активности ревматического процесса,
- коррекция иммунологических нарушений.

Борьба со стрептококковой инфекцией. Учитывая β -стрептококковую этиологию ревматизма и важность обострения очагов хронической инфекции, одновременно с противовоспалительной терапией назначают β -лактамы антибиотики – амоксициллин, амоксициллин с клавулановой кислотой, макролиды (спиромицин, азитромицин, кларитромицин, джозамицин), цефалоспорины 1-го поколения. Необходимо помнить, что антибиотики не оказывают лечебного действия на собственно ревматический процесс, поэтому длительное и не строго обоснованное применение их при ревматизме не рационально. Длительность лечения 10-14 дней. Контроль титра антистрептококковых антител.

Подавление активности ревматического процесса (противовоспалительная терапия). Противовоспалительная терапия включает применение нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов (ГКС). Выбор препарата и дозы зависят от выраженности ревматического процесса. При максимальной остроте ОРЛ взрослым назначается 20-30 мг преднизолона в сутки, не менее 2-х недель с последующим уменьшением суточной дозы каждые 5 дней на 2,5 мг и полной отменой через 1,5 месяца. После этого в течение 1 месяца больные должны получать нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак натрия, ортофен, вольтарен) в среднесуточных дозах. Наряду с ГКС при лечении ОРЛ с умеренной активностью возможно изолированное применение различных нестероидных препаратов в дозе 100-150 мг в течение 1,5 месяца. При минимальной активности ревматического процесса, вялом и латентном течении заболевания обычно ограничиваются назначением нестероидных противовоспалительных медикаментов (без использования гормональных средств).

Коррекция иммунологических нарушений. У больных с затяжным и непрерывно рецидивирующим течением острой ревматической лихорадки рассмотренные методы лечения обычно менее эффективны. Методом терапии в таких случаях является

длительный (до 1 года и более) прием хинолиновых препаратов (хлорохин, делагил по 0,25 г/сут, плаквенил по 0,2 г/сут). Эффект от подобной терапии проявляется через 3-6 недель и достигает максимума через 6 месяцев непрерывного приема. Такой терапией удается подавить активность ревматического процесса у 70-75% больных с резистентными формами заболевания. Делагил и плаквенил можно и следует применять в комбинации с любыми противоревматическими препаратами.

Санаторно-курортное лечение. Второй этап системы этапного лечения предусматривает пребывание больного в местном кардиологическом или ревматологическом санатории. Основная цель второго этапа лечения – адаптация сердечно-сосудистой системы и других систем организма к обычным условиям жизнедеятельности. При этом продолжается противоревматическая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, систематическим введением дюррантных форм пенициллина (экстенциллилин, ретарпен). Большое значение придается средствам и методам функциональной терапии, позволяющим полностью ликвидировать последствия ОРЛ. К ним относят общий лечебно-оздоровительный режим, климатотерапию, затем режим с дифференцированной нагрузкой, состоящей из водных закаливающих процедур, комплексов лечебной гимнастики, дозированной ходьбы. Дополнительно используются средства фитотерапии (сборы трав, чаи, пищевые добавки).

Поликлиническое лечение. Третий этап комплексной терапии [ревматизма](#) предусматривает профилактику рецидивов и прогрессирования. С этой целью используют препараты пенициллина пролонгированного действия, преимущественно бензатина бензилпенициллин (экстенциллилин, ретарпен), первое введение которого осуществляют еще в период стационарного лечения, а в последующем – 1 раз в 2-4 нед круглогодично. Регулярно, 2 раза в год, проводят амбулаторное обследование, включающее лабораторные и инструментальные методы; назначают необходимые оздоровительные мероприятия, лечебную физкультуру. Детям, перенесшим ревмокардит, при наличии клапанного порока сердца профилактику проводят до достижения возраста 21 год и более. При ревматизме без вовлечения сердца профилактику проводят в течение 5 лет после последней атаки. В весенне-осенний период наряду с введением препаратов пенициллина пролонгированного действия показан месячный курс нестероидных противовоспалительных средств. Если в течение 5 лет у больного нет обострений ревматизма, то пенициллинопрофилактика может быть прекращена. Независимо от того, когда началась пенициллинопрофилактика, лицам старше 25 лет ее проводить не надо.

Большой проблемой является отсутствие отечественных препаратов для профилактики ревматизма. Бициллин-5 совсем неэффективен. Это проблема не только нашей страны. Поэтому Институт Ревматологии рекомендует такие препараты, как бензатина бензилпенициллин, экстенциллин (2,4 млн. ЕД 1 раз в 3 недели) и ретарпен.

9.Профилактика ревматизма

Основные цели **первичной профилактики** заключаются в следующем.

1. Мероприятия, направленные на повышение уровня естественного иммунитета и адаптационных возможностей организма по отношению к неблагоприятным условиям внешней среды. К ним относятся:

раннее закаливание;

полноценное витаминизированное питание;

максимальное пребывание на свежем воздухе;

рациональная физкультура и спорт;

борьба со скученностью в жилищах, детских дошкольных учреждениях, школах, училищах, вузах, общественных учреждениях;

проведение комплекса санитарно-гигиенических мер, снижающих возможность стрептококкового инфицирования коллективов, особенно детских.

2. Своевременное и эффективное лечение острой и хронической рецидивирующей БГСА-инфекции глотки: тонзиллита (ангины) и фарингита. Точный диагноз и обязательная рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита/фарингита по-прежнему играют важнейшую роль как в контроле за распространением данной инфекции, так и в профилактике ОРЛ. Несмотря на то, что БГСА по-прежнему сохраняет практически полную чувствительность к β -лактамам, в последние годы отмечаются определенные проблемы в терапии тонзиллитов, вызванных этим микроорганизмом. По данным разных авторов, частота неудач пенициллинотерапии БГСА-тонзиллитов составляет 24–30% и даже достигает 38%. Одной из возможных причин этого явления может быть низкая комплаентность (исполнительность) больных. Известно, что более чем у половины пациентов на 4-й день болезни исчезает лихорадка и боль в горле, а к концу 6-х суток клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита купируется практически полностью. В связи с этим многие больные самостоятельно прекращают прием антибиотика. По имеющимся данным, при назначении стандартной 10-дневной схемы пенициллинотерапии на 9-е сутки продолжали прием препарата всего лишь 8% больных. В качестве другой не менее важной причины может выступать гидролиз пенициллина специфическими ферментами- β -лактамазами, которые продуцируются микроорганизмами — ко-патогенами (*S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин при хроническом тонзиллите. Известно, что у здоровых лиц миндалины в норме колонизированы ротоглоточной микрофлорой, представляющей около 100 различных видов микробов-комменсалов. При наличии хронического воспалительного процесса в миндалинах и под влиянием антибиотиков (особенно — пенициллина) состав оральной флоры претерпевает изменения, выражающиеся в нарастании числа штаммов бактерий, способных продуцировать бета-лактамазы (феномен селективного прессинга). Показано, что к концу XX в. частота выявляемости ко-патогенов, продуцирующих β -лактамазы, у детей с хроническим рецидивирующим тонзиллитом повысилась до 94%.

Препараты пенициллинового ряда остаются средствами выбора при лечении острых форм БГСА-тонзиллита. Оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95, 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17, 22 и 60%, соответственно).

К несомненным достоинствам следует отнести наличие амоксициллина в диспергируемой лекарственной форме — Солютаб (Флемоксин Солютаб), обладающей благоприятными фармакокинетическими свойствами (высокая биодоступность, равномерное нарастание концентраций, действующего вещества в крови), минимальным воздействием на микрофлору кишечника и, следовательно, более редкими диспептическими расстройствами. Не менее важным представляется удобство в применении данной лекарственной формы (проглатывание целиком, разжевывание или предварительное растворение в воде), что повышает исполнительность пациентов в соблюдении схемы лечения.

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА — тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным по причине неудовлетворительных

фармакокинетических характеристик препарата (в первую очередь низкой биодоступности).

Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у младшего контингента больных с учетом наличия лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большей комплаентности, контролируемой со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках.

Назначение однократной инъекции бензатин-пенициллина целесообразно при наличии следующих факторов:

- низкая комплаентность больных;
- ОРЛ и/или ХРБС в анамнезе у ближайших родственников;
- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах;
- невозможность перорального приема.

Наряду с пенициллинами заслуживает несомненного внимания представитель оральных цефалоспоринов первого поколения цефадроксил, высокая эффективность которого в терапии А-стрептококковых тонзиллитов, а также хорошая переносимость подтверждены в многочисленных клинических исследованиях.

При непереносимости β -лактамов антибиотиков целесообразно назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, джозамицин, мидекамицин), противострептококковая активность которых сопоставима с таковой для пенициллина. Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Заслуживает внимания препарат из группы 16-членных макролидов джозамицин (Вильпрафен, Вильпрафен Солютаб), который активен в отношении некоторых эритромицин-резистентных штаммов стрептококков и стафилококков и обладает вышеуказанными преимуществами диспергируемой лекарственной формы. Применение эритромицина — первого представителя антибиотиков данного класса — в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто, по сравнению с другими макролидами, вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

Как уже указывалось, при наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими β -лактамазы, достаточно высока. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксциллин/клавуланат) или оральными цефалоспоридами II поколения (цефуроксим аксетил), а при непереносимости β -лактамов антибиотиков — линкозамидами. Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда для случаев безуспешной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). Следует заметить, что в ходе сравнительного фармакокинетического исследования выявлено важное преимущество диспергируемой лекарственной формы амоксициллин/клавуланата (Флемоклав Солютаб) над стандартным таблетированным препаратом, заключающееся в значительном снижении (почти в 2 раза) вариабельности концентраций клавулановой кислоты в сыворотке крови, что должно способствовать улучшению переносимости лечения. Показано, что при назначении Флемоклава Солютаб существенно снижается частота диареи, которая при применении обычных форм амоксициллина/клавуланата достигает 24%.

Необходимо подчеркнуть, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов, котримоксазола (Бисептола) и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателях эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также не является обоснованным по причине низкой природной противострептококковой активности этих препаратов.

Вторичная профилактика направлена на предупреждение повторных атак и прогрессирования заболевания у лиц, перенесших ОРЛ, и предусматривает регулярное круглогодичное введение пенициллина пролонгированного действия (бензатина бензилпенициллин). Препарат вводят глубоко внутримышечно детям с массой тела до 27 кг в дозе 600 000 ЕД 1 раз в 3 нед, детям с массой тела > 27 кг — 1200 000 ЕД 1 раз в 3 нед, подросткам и взрослым — 2 400 000 ЕД 1 раз в 3 нед.

Длительность вторичной профилактики (которую следует начинать еще в стационаре) для каждого пациента устанавливается индивидуально и, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, определяется наличием факторов риска повторных атак ОРЛ. К этим факторам относятся:

- возраст больного;
- наличие ХРБС;
- время от момента первой атаки ОРЛ;
- число предыдущих атак;
- фактор скученности в семье;
- семейный анамнез, отягощенный по ОРЛ/ХРБС;
- социально-экономический и образовательный статус больного;
- риск стрептококковой инфекции в регионе;
- профессия и место работы больного (школьные учителя, врачи, лица, работающие в условиях скученности).

Как правило, длительность вторичной профилактики должна составлять:

- а) для лиц, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорей) — не менее 5 лет после последней атаки или до 18-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- б) в случаях излеченного кардита без формирования порока сердца — не менее 10 лет после последней атаки или до 25-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- в) для больных с пороком сердца (в том числе после оперативного лечения) — пожизненно.

Наиболее эффективной лекарственной формой бензатина бензилпенициллина является экстенциллин. Исследования, проведенные в Институте ревматологии РАМН и Государственном научном центре по антибиотикам, показали, что экстенциллин обладает явными фармакокинетическими преимуществами в сравнении с Бициллином-5 по основному параметру — длительности поддержания адекватной противострептококковой концентрации бензилпенициллина в сыворотке крови пациентов. Из отечественных препаратов рекомендуется Бициллин-1, который назначается в вышеуказанных дозах 1 раз в 7 дней.

В настоящее время препарат Бициллин-5 (смесь 1,2 млн ЕД бензатина бензилпенициллина и 300 тыс. ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина) рассматривается как не соответствующий фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам, и не является приемлемым для проведения полноценной вторичной профилактики ОРЛ.

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе и непереносимостью β -лактамов на сегодняшний день нуждается в пересмотре из-за повсеместного нарастания резистентности БГСА к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая БГСА-тонзиллита/фарингита.

5.5 Кардиомиопатии (КМП)— заболевания, при которых поражение миокарда является первичным процессом, а не следствием гипертонии, врожденных заболеваний, поражения клапанов, венечных артерий, перикарда.

Причины КМП:

I. С первичным вовлечением миокарда

1. Идиопатические
2. Семейные
3. Неизвестной этиологии

II. С вторичным вовлечением миокарда:

1. Инфекционные
2. Метаболические
3. Наследственные
4. Дефицитные
5. Болезни соединительной ткани
6. Инфильтраты и гранулемы: а) амилоидоз; б) саркоидоз; в) злокачественные новообразования; г) гемохроматоз.
7. Нейромышечные заболевания
8. Интоксикации : а) алкоголь; б) радиация; в) лекарственные препараты
9. Заболевания сердца, связанные с беременностью.

Предпочтительной считается классификация кардиомиопатий на основании различий в их патофизиологии и клинических проявлениях:

1. Дилатационная (застойная): увеличение левого и/ или правого желудочков, нарушение систолической функции, застойная сердечная недостаточность, аритмии, эмболии.
2. Рестриктивная: эндомиокардиальное рубцевание или инфильтрация миокарда, приводящие к возникновению препятствия наполнения левого и/ или правого желудочков.
3. Гипертрофическая : асимметрическая гипертрофия левого желудочка, в типичных случаях в большей степени вовлекается перегородка, чем свободная стенка, с обструкцией путей оттока из желудочка или без нее; обычно при не расширенной полости левого желудочка.

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

К увеличению размеров сердца и появлению симптомов застойной сердечной недостаточности ведет нарушение систолической функции сердца. Часто наблюдаются пристеночные тромбы, особенно в области верхушки левого желудочка. Гистологические исследования выявили интенсивные поля интерстициального и периваскулярного фиброзов. Дилатационная кардиомиопатия является конечным результатом повреждения миокарда различными токсическими, метаболическими или инфекционными агентами.

Клиника. Постепенно развивается лево- и правожелудочковая застойная сердечная недостаточность, проявляющаяся одышкой при физической нагрузке, усталостью, ортопноэ, пароксизмальной ночной одышкой, периферическими отеками и сердцебиениями. У некоторых больных дилатация левого желудочка существует в течение месяцев или лет прежде, чем проявляет себя клинически.

Физикальное обследование. Выявляют различную степень увеличения сердца и застойной сердечной недостаточности. У больных с тяжелыми формами заболевания выявляют небольшое пульсовое давление и увеличенное давление в яремных венах. Часто встречаются III и IV сердечные тоны. Могут развиваться митральная и трикуспидальная регургитация.

Диагностика.

1. Rg-графия грудной клетки — увеличение левого желудочка, иногда — генерализованная кардиомегалия вследствие наличия сопутствующего выпота в перикарде. Признаки венозной гипертензии в легких и интерстициальный альвеолярный отек.
2. ЭКГ — синусовая тахикардия или мерцание предсердий, желудочковые аритмии, признаки увеличения левого предсердия, диффузные неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, иногда нарушение внутрижелудочковой проводимости.
3. Эхокардиография — увеличение левого желудочка при нормальной или незначительно утолщенной стенке, систолическая дисфункция (сниженная фракция выброса).
4. Изучение гемодинамики — сердечный выброс в покое умеренно или значительно снижен и не увеличивается при физической нагрузке. Конечнo-диастолическое давление в левом желудочке, давление в левом предсердии, давление заклинивания в легочных капиллярах повышены.

Лечение. В основном — лечение сердечной недостаточности; антиаритмическая терапия (осторожно, т. к. лечение бессимптомных желуд. аритмий может привести к угнетению сократительной функции желудочков и оказать аитмогенное действие). Постоянный прием антикоагулянтов, т. к. часто образуются пристеночные тромбы в полостях сердца. Иммуносупрессивная терапия преднизолом, азатиоприном, если имеется активный миокардит. Хирургическое лечение (по показаниям).

РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ Отличительная черта — это нарушение диастолической функции. Стенки желудочка приобретают значительную ригидность и препятствуют заполнению полости желудочка. Причиной являются миокардиальный фиброз, гипертрофия или инфильтрация различной воспалительной этиологии (амилоидоз, саркоидоз). Рестрикция наблюдается также при гемохроматозе, отложениях гликогена, эндомиокардиальном фиброзе, фиброэластозе, эозинофилиях, неопластической инфильтрации.

Клиника. В результате постоянно увеличенного венозного давления у таких больных обычно появляются отеки, асцит, увеличивается напряжение печени. Венозное давление в яремных венах повышено, оно не опускается до нормальных значений или может увеличиваться при вдохе (признак Куссмауля). Сердечные тоны могут быть приглушены, часто выслушиваются III и IV тоны. Верхушечный толчок хорошо пальпируется.

Диагностика.

1. ЭКГ — низкий вольтаж, неспецифические изменения ST — T и различные аритмии.

2. Рг-графия грудной клетки — признаки застоя крови в легких могут сочетаться с нормальными размерами сердца. Даже в поздних стадиях болезни, когда значительно нарушается сократительная способность, затрудненное наполнение м/к препятствует кардиодилатации.

3. Эхокардиография — утолщение стенок левого и правого желудочков. Сочетание утолщения стенки левого желудочка и снижение вольтажа желудочкового комплекса на ЭКГ характерно для рестриктивной кардиомиопатии. Размеры полостей левого и правого желудочков не изменены, левое и правое предсердия увеличены.

4. Катетеризация сердца — повышение давления наполнения правого и левого желудочков и классическая кривая давления типа “диастолическое западение и плато”.

5. Эндомиокардиальная биопсия.

Лечение.

1. Общие мероприятия включают осторожное применение диуретиков при застое в малом и большом круге кровообращения и дигоксина при снижении сократимости ЛЖ. При амилоидозе дигоксин противопоказан в связи с большой опасностью гликозидной интоксикации. В некоторых случаях показаны вазодилататоры, но применять их надо с осторожностью из-за опасности чрезмерного снижения преднагрузки, так как при РК для поддержания адекватного СВ необходимо высокое давление наполнения желудочков.

2. Специфическая терапия направлена на устранение причины РК.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Это заболевание характеризуется гипертрофией ЛЖ, в типичных случаях без дилатации, при этом отсутствует явная причина болезни.

Два характерных признака заболевания, но не являющиеся обязательными :

1) асимметрическая гипертрофия перегородки (АГП), при которой преимущественно гипертрофирована верхняя часть МЖП по сравнению с толщиной заднебазальной свободной стенки ЛЖ;

2) затрудненный отток крови из ЛЖ (динамическая обструкция) вследствие сужения субаортальной области.

У 50 % больных с ГК болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности. Обструкция при ГК (если она имеется) носит динамический характер, степень ее выраженности изменяется при многократных обследованиях больного, изменяется от одного сокращения к другому. Обструкция является результатом дальнейшего сужения исходно уменьшенного размера выносящего тракта за счет движения вперед митрального клапана против гипертрофированной перегородки в систолу (систолическое движение клапана вперед — СДВ). Динамическая обструкция может быть результатом 3 основных механизмов:

1) увеличенной сократимости ЛЖ, что приводит к уменьшению его сист. объема и увеличению скорости изгнания крови через выносящий тракт, в результате чего наблюдается движение передней створки митрального клапана в сторону, противоположную перегородке, как следствие сниженного давления растяжения;

2) сниженного объема желудочка (преднагрузка), что приводит к дальнейшему уменьшению размеров выносящего тракта;

3) сниженного сопротивления кровотока в аорте (постнагрузка), что увеличивает скорость кровотока через субаортальную область и также уменьшает систолический объем желудочка.

Все вмешательства, увеличивающие сократимость миокарда, так же как и уменьшающие объем желудочка (проба Вальсальвы), могут увеличить обструкцию. Напротив, повышение АД, увеличение венозного возврата, ОЦК способствуют увеличению объема желудочка и уменьшают обструкцию.

Клиника. Первым клиническим проявлением заболевания может быть внезапная смерть, которой часто подвержены больные дети и подростки, нередко во время или после физической нагрузки. Клинические проявления СН: одышка, возникающая в основном вследствие уменьшения эластичности стенок ЛЖ, что приводит к нарушению наполнения ЛЖ и увеличению диастолического давления в нем, а также к увеличению давления в левом предсердии.

Стенокардия — в большинстве случаев боль атипична, может появиться в покое и не всегда связана с физической нагрузкой, причина — снижение коронарного кровотока, что позволяет предполагать ишемию, усталость, синкопе (жалоба на появление серой пелены перед глазами).

У большинства больных с обструкцией — двойной или тройной верхушечный толчок, быстро возрастающий пульс на сонных артериях (пика и купола) и добавочный IV сердечный тон.

Отличительная особенность — наличие систолического шума ромбовидной формы, характер которого в типичных случаях грубый; он чаще всего

выслушивается через значительный промежуток после I сердечного тона в нижней части грудины, слева от нее, а также в области верхушки. В области верхушки шум в большей степени голосистолический, и дующий, отражающий митральную регургитацию.

Обмороки — после физической нагрузки как результат уменьшения размеров левого желудочка и усиления обструкции.

Диагностика.

1. ЭКГ — гипертрофия левого желудочка, неспецифические изменения ST и T, а также увеличение левого предсердия.

2. Эхокардиография — при асимметричной гипертрофии перегородки без обструкции соотношение толщины перегородки к толщине стенки желудочка 1,3 и более. При обструктивной форме заболевания определяют систолическое смещение передней створки Мит.К, систолическое дрожание створок аортального клапана и его раннее закрытие, соотносящееся с пиками и куполами на записи каротидного пульса.

3. Катетеризация сердца.

Лечение. Терапия направлена на снижение выраженности клинических симптомов.

Медикаментозная терапия.

1) В-блокаторы (пропранолол) эффективно снижают выраженность симптомов.

а) блокада β -рецепторов замедляет ритм СС, что увеличивает наполнение левого желудочка и его размеры, уменьшая обструкцию.

б) в-блокаторы, снижая энергию СС, уменьшают скорость кровотока, что также способствует уменьшению обструкции.

2) Блокаторы Са-каналов

а) улучшают работоспособность левого желудочка и уменьшают внутрижелудочковый градиент давления

б) широко применяют верапамил.

3) Сердечные гликозиды противопоказаны, если выражена обструкция и мала полость ЛЖ, так как СГ увеличивают силу СС, что усиливает обструкцию.

6. Общая кардиология

6.1. Врожденные пороки сердца

В нашей стране ежегодно рождается около 40-45 тыс. детей с аномалиями развития сердечно-сосудистой системы. Клиника и естественное течение пороков очень разнообразны и зависят от характера и тяжести анатомических нарушений, осложнений и сопутствующих заболеваний. На первом году жизни умирает около 70% больных ВПС. Между тем, своевременная хирургическая помощь в настоящее время может спасти большинство больных пороками сердца.

Среди причин врожденных пороков сердца можно выделить следующие:

- 1) хромосомные нарушения - 5%;
- 2) мутация одного гена 2-3%;
- 3) факторы среды (алкоголизм родителей, краснуха, лекарственные препараты и др.) - 1-2%;
- 4) полигенно-мультифакториальное наследование - 90%.

При различных хромосомных абберациях возникают количественные и структурные мутации хромосом. Абберации крупных и средних хромосом в большинстве своем не совместимы с жизнью. Абберации, совместимые с жизнью, проявляются различными клиническими синдромами множественных аномалий хромосом, которые включают в себя и ВПС. Пороки сердца, ассоциирующиеся с хромосомными аномалиями, всегда являются частью синдрома полисистемных пороков развития, а не изолированными дефектами. При трисомии аутосомные дефекты перегородок (дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, их сочетание) оказываются самыми частыми. Так же как в случаях аномалий хромосом, большинство ВПС, связанных с мутациями единичных генов, сочетается с аномалиями развития других органов.

К повреждающим факторам внешней среды, способствующим формированию ВПС, относятся воздействие рентгеновского излучения на организм женщины в первом триместре беременности, ионизирующей радиации, некоторых лекарственных препаратов, инфекционных и вирусных агентов и др. Тератогенным действием на сердечно-сосудистую систему обладают: алкоголь (чаще формируются открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок), противосудорожные препараты (стеноз легочной артерии и аорты, коарктации аорты, открытый артериальный проток и др.). Одним из факторов среды, приводящим к рождению ребенка с ВПС, является перенесенная во время беременности краснуха. Частота врожденной краснухи, как причины ВПС, составляет до 3%.

Помимо этиологических факторов, следует выделить факторы риска рождения ребенка с ВПС, которыми являются возраст матери, эндокринные нарушения у супругов, токсикозы и угрозы прерывания беременности, мертворождения в анамнезе, наличие других детей с

врожденными пороками развития, прием женщиной эндокринных препаратов для сохранения беременности.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В практической деятельности врачам удобно пользоваться простым делением ВПС на 3 группы:

- 1) ВПС бледного типа с артерио-венозным шунтом (дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый артериальный проток (ОАП)
- 2) ВПС синего типа с веноартериальным сбросом (тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов (ТМС), атрезия трехстворчатого клапана
- 3) ВПС без сброса, но с препятствием выбросу крови из желудочков (стенозы легочной артерии и аорты и т.д.).

Первичные нарушения гемодинамики при врожденных пороках сердца разнообразны и обусловлены наличием патологических сообщений между камерами сердца, препятствиями кровотоку, недоразвитием или перемещением полостей сердца и сосудов и различными комбинациями этих аномалий.

При дефектах перегородок сердца кровь из левых отделов сбрасывается в правые (артерио-венозный шунт), что ведет к гиперволемии малого круга кровообращения и диастолической перегрузке одного или обоих желудочков. Компенсаторная гиперфункция сердца осуществляется при этом, как и при клапанной недостаточности, в первую очередь за счет тоногенной дилатации желудочка. Компенсация кровообращения может поддерживаться долгое время, но постоянная перегрузка сердца неминуемо ведет к развитию гипертрофии миокарда, нарушению его питания, кардиосклерозу и сердечной недостаточности. Большие изменения претерпевает и сосудистое русло легких - от рефлекторного спазма легочных артериол до обструктивной легочной гипертензии.

Различные формы сужения выводного отдела желудочков или магистральных сосудов вызывают систолическую перегрузку соответствующего желудочка. Перегрузка его повышением давления становится причиной выраженной гипертрофии миокарда, особенно его субэндокардиальных слоев. Преобладание систолической перегрузки сердца быстро приводит к выраженным гистохимическим и морфологическим изменениям в мышце с развитием сердечной недостаточности.

Пороки группы Фалло, некоторые формы транспозиции магистральных сосудов и общего артериального ствола сопровождаются массивным сбросом венозной крови в большой круг кровообращения с обеднением малого круга. В ответ на гипоксемию у больных развиваются полнокровие головного мозга, значительное коллатеральное кровообращение в легких, происходит новообразование сосудов в миокарде, увеличивается содержание гемоглобина и эритроцитов, повышается свертываемость крови, возникает метаболический ацидоз. Напряженное состояние механизмов компенсации

у больных пороками сердца постепенно переходит в глубокие патологические сдвиги и рано или поздно приводит к состоянию декомпенсации.

Легочная гипертензия

Не случайно большинство предложенных классификаций ВПС содержит оценку состояния легочного кровотока, так как проблема легочной гипертензии в учении о ВПС имеет огромное самостоятельное значение. В клинике легочная гипертензия определяется выраженностью таких симптомов, как одышка, недостаточность кровообращения, гипотрофия, склонность к рецидивирующим пневмониям. Неумение врача увидеть, правильно своевременно оценить выраженность легочной гипертензии нередко стоит жизни больному.

Началом развития легочной гипертензии является повышенный сброс крови из левых отделов сердца в правые через ДМЖП, ДМПП, ОАП и т.д., таким образом, артериальная кровь добавляется к венозной. Количество сбрасываемой крови зависит от диаметра дефекта, в результате легочный кровоток становится гораздо большим, чем кровообращение в большом круге. Например, минутный объем большого круга кровообращения может составлять 1-1,5 л, а малого - 5-6 л. В связи с этим организм ребенка испытывает недостаток крови, находится в состоянии хронического кислородного голодания. Это часто сопровождается отставанием в физическом развитии. Повышенный кровоток в малом круге приводит к спазму легочных артериол. В результате сопротивления в малом круге кровообращения постепенно повышается и увеличивается давление в легочной артерии. Значительное повышение давления в легочной артерии обусловлено не только спазмом артериол, но и вторичными изменениями в их стенках. В результате длительного спазма развиваются склеротические процессы в средней оболочке легочных артериол. Прогрессирование этих изменений приводит к уменьшению просвета сосуда, гораздо большему, чем необходимо для компенсации расстройств гемодинамики. В некоторых случаях гипертрофические и склеротические процессы в легочных сосудах могут достигнуть такой степени, что давление в легочной артерии станет выше, чем в аорте. При этом сброс изменит направление и будет происходить справа налево, т.е. венозная кровь начнет поступать в артериальное русло, появится цианоз, и порок превратится в "синий".

Больные с обратным сбросом составляют самую тяжелую группу, обозначаемую как "синдром Эйзенменгера". Обратный сброс крови является противопоказанием к оперативному лечению, поскольку в этих условиях через дефекты происходит разгрузка малого круга кровообращения, закрытие их ведет за собой остановку сердца. Отсюда ясно, насколько высока ответственность врача в отношении своевременности определения показаний к хирургическому лечению больных врожденными пороками сердца.

Существует много классификаций легочной гипертензии. На практике оказалась наиболее удачной классификация, разработанная в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, которая основана на величине давления в легочной артерии, сброса крови и общелегочного сопротивления в соотношении с показателями большого круга кровообращения (см. табл.№1)

Классификация легочной гипертензии Таблица №1

Группа гипертензии	Отношен. систол. давления в ЛА к системн. артер. давлению, %.	Сброс крови по отношению к минутному объему МКК, %	Отношение общелегочного сосудистого сопротивления к системному, %
1a	До 30	Менее 30	До 30
1б	До 30	Более 30	До 30
2	До 70	В среднем 50-60	Более 30
3a	Более 70	Более 40	Менее 60
3б	Менее 100	Менее 40	Более 60
4	100	Справа налево	Более 60

Нарушение сердечной деятельности

При резком аортальном стенозе, коарктации аорты, большом ДМЖП, ОАП, общем атриовентрикулярном канале, тотальном аномальном дренаже легочных вен или комбинированных пороках у многих больных с первых дней жизни может появиться тяжелая прогрессирующая сердечная недостаточность.

Проявления сердечной недостаточности (тахикардия, одышка при нагрузке, увеличение печени, отеки нижних конечностей) у большинства больных усиливаются с возрастом и приводят к неоперабельному состоянию.

Для оценки степени тяжести недостаточности кровообращения у больных с врожденными пороками сердца можно пользоваться классификацией, разработанной в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. АЛ.Бакулева РАМН

Таблица №2 Классификация недостаточности кровообращения у детей с ВПС

Степень недостаточности кровообращения	Симптомы
I	Признаки недостаточности кровообращения в покое отсутствуют. Лишь после физического напряжения у ребенка появляется одышка,

	бледность, слабость.
IIa	Признаки недостаточности кровообращения в состоянии покоя. Небольшая одышка. Число дыханий превышает нормальные показатели не более, чем на 50% Умеренная тахикардия: частота пульса на Ю-15/о превышает норму. Печень может быть не увеличена или увеличена немного (выступает не более 3 см из-под реберной дуги по средне-ключичной линии). Рентгенологически - умеренное расширение тени сердца.
IIб	Значительная одышка, (частота дыхания на 50-70% больше нормы), тахикардия (частота пульса на 15-25% больше нормы) и гепатомегалия (печень выступает из под реберной дуги более, чем на 3-4 см). Может быть асцит. Значительное увеличение размеров сердца.
III	Резкая одышка (частота дыхания на 70-100% больше нормы), тахикардия (частота пульса на 30-40% больше нормы), большая плотная печень. Границы сердца резко расширены. Застойные влажные хрипы в легких. Асцит. Отеки.

Гипоксемия и гипоксия

Пороки с массивным венозно-артериальным сбросом часто сопровождаются тяжелой артериальной гипоксемией и гипоксией организма, которые проявляются резким цианозом, отставанием в физическом развитии, одышкой в покое, полицитемией, увеличением объема циркулирующей крови, метаболическим ацидозом. При малейшей нагрузке у больных возникают одышечно-цианотические приступы, часто с потерей сознания. Нарушение микроциркуляции и ликвородинамики способствует развитию отека

мозга и возникновению кровоизлияний, которые могут закончиться летальным исходом. Больным, находящимся в критическом состоянии, показано хирургическое вмешательство по жизненным показаниям. Тем из них, у кого легочный кровоток обеднен, показано наложение межартериальных анастомозов: подключично-легочного по Блелоку-Тауссиг или же аорто-легочного анастомоза по Ватерстоуну-Кули.

Инфекционный эндокардит

Инфекционный эндокардит осложняет течение ВПС в любом возрасте с частотой от 1 до 50%. Предрасполагающими факторами заболевания являются повреждение клапанов с изменением реактивности эндокарда, а также снижение защитных реакций организма в результате итеркуррентных заболеваний, операций, аборт, переохлаждений и т.д. Большое значение придается сенсibilизации организма из очагов хронической инфекции, аллергическим реакциям и появлению аутоиммунных антител. Чаще всего поражаются участки эндокарда правого желудочка, атриовентрикулярные и аортальные клапаны.

В 90% случаев эндокардит вызывается стафилококком, грамотрицательными бактериями и патогенными грибами.

Клиника инфекционного эндокардита складывается обычно из лихорадки с ознобами и потливостью, геморрагических высыпаний на коже, нарушении функции печени и почек. В последние годы эндокардит все чаще начинается исподволь, без четких симптомов. Больные жалуются на недомогание, слабость, утомляемость, головную боль, потливость, кратковременные подъемы температуры тела, плохой аппетит, похудание. Кожные покровы имеют иногда желтовато-коричневый оттенок, появляются симптомы "часовых стекол" и "барабанных палочек". Отмечаются ускорение СОЭ, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, диспротеинемия.

С развитием вегетации на клапанах и деформации створок и сухожильных хорд меняется характер сердечных шумов - они становятся более интенсивными, тоны сердца ослабевают, появляются новые шумы. Большую помощь в диагностике поражений клапана играет ЭХОКГ, позволяющая оценить его функцию и выявить вегетации на створках.

Течение инфекционного эндокардита зависит от вирулентности возбудителя, реактивности организма и адекватности лечения. Современная интенсивная терапия позволила снизить летальность до 30%. В случае "протезного" эндокардита успеха можно добиться только после замены инфицированного искусственного клапана на новый.

Для многих пороков в запущенных стадиях характерны ритма **СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ** - от экстрасистол, пароксизмальной тахикардии и мерцательной аритмии у больных с септальными дефектами до смертельной фибрилляции желудочков при резком аортальном стенозе. Своевременное устранение порока сердца является надежной профилактикой сердечной недостаточности, кардиосклероза, нарушений ритма и других осложнений.

Открытый артериальный проток

Открытый артериальный проток (ОАП) (ductus arteriosus, боталлов проток) представляет сосуд, соединяющий аорту и легочную артерию (рис.1). В норме он облитерируется в течение первого месяца после рождения и превращается в артериальную связку. В некоторых случаях, причина которых неясна, закрытие протока не происходит и остается соустье между аортой и легочной артерией. Артериальный проток считается аномалией, если по клиническим данным он функционирует спустя 2-3 недели после рождения.

ОАП является одним из распространенных пороков и по клиническим данным частота его составляет 10-18% от всех ВПС. Этот порок чаще встречается у девочек, чем у мальчиков (2-3:1), что свидетельствует о его мультифакториальном наследовании.

Гемодинамика. При ОАП происходит сброс оксигенированной крови из аорты в легочную артерию, поэтому это порок бледного типа. Сброс крови из аорты происходит и во время систолы, и в период диастолы, так как в обе эти фазы давление в аорте превышает таковое в легочной артерии. Клинически тяжесть течения порока определяется размерами протока и величиной общелегочного сопротивления. При большом протоке значительное количество крови поступает в легочную артерию, затем в левые отделы, вызывая их объемную перегрузку. Кроме того, давление в аорте передается непосредственно через проток в легочную артерию, что способствует раннему развитию легочной гипертензии. Гемодинамические нарушения при ОАП обуславливают расширение преимущественно левых отделов сердца, но при развитии легочной гипертензии, особенно в ее склеротической фазе, преобладает дилатация и гипертрофия правого желудочка.

Клиника. Течение порока может быть различным, от бессимптомного до появления крайне тяжелых форм. При больших размерах протока он проявляет себя уже с первых дней и месяцев жизни. Клиническая картина включает признаки сердечной недостаточности (одышка, тахикардия, гепатоспленомегалия), отставание в физическом и моторном развитии, снижение толерантности к физической нагрузке. При небольших и средних размерах протока течение порока длительно может быть бессимптомным. Диастолическое давление снижается.

Со стороны сердечно-сосудистой системы при ОАП с кардиомегалией рано развивается парастернальный сердечный горб. Верхушечный толчок приподнимающий, разлитой, смещен книзу. При пальпации определяется дрожание у основания сердца слева.

При аускультации определяется непрерывный систолодиастолический ("машинный") шум с эпицентром во 2 межреберье слева от грудины. Расщепление и акцент II тона над легочной артерией.

Рентгенологическое исследование: отмечается усиление легочного рисунка за счет артериального русла, увеличение левого предсердия и левого желудочка, выбухание дуги легочной артерии, усиление пульсации восходящей аорты.

Электрокардиография: перегрузка обоих желудочков сердца, отклонение электрической оси сердца вправо и гипертрофия правого желудочка при легочной гипертензии.

Фонокардиография (ФКГ): во 2-3 межреберье слева часто фиксируется "классический" шум, сразу или через небольшой промежуток от I тона определяются систолический шум, нарастающий ко II тону, перекрывающий его и постепенно убывающий в диастоле.

Эхокардиография (ЭХОКГ): увеличение полостей левого предсердия и левого желудочка, увеличение скорости диастолического движения передней створки митрального клапана (объемная перегрузка левого желудочка), визуализация порока при двухмерной ЭХОКГ.

Зондирование полостей сердца и АКГ (применяется при легочной гипертензии и сочетании ОАП с другими пороками): увеличение пульсового давления в аорте, повышение давления в легочной артерии, повышение оксигенации крови на уровне легочной артерии, проведение зонда из легочной артерии через ОАП в нисходящую аорту, заброс контрастного вещества из дуги аорты в легочную артерию при аортографии.

Показания к операции возникают во всех случаях открытого артериального протока, за исключением самых тяжелых "синих" форм с давлением в легочной артерии, превышающим аортальное, и сбросом венозной крови в артериальное русло. У этих больных ОАП приобретает компенсаторное значение для уменьшения давления в системе легочной артерии и разгрузки правого желудочка. Таким больным операция противопоказана, так как закрытие протока ухудшит их состояние и сократит продолжительность жизни.

Нет единого мнения об оптимальных сроках операции. Многие хирурги рекомендуют оперировать больных в возрасте 3-4 лет. Мы не разделяем этой точки зрения и считаем, что больные должны оперироваться в более раннем возрасте до развития легочной гипертензии. Оптимальным для хирургического лечения является возраст 6-12 мес.

Операции закрытия артериального протока могут быть двух вариантов - с пересечением и без пересечения его. Мы считаем простым и надежным закрытие протока без рассечения с перевязкой его двумя шелковыми лигатурами. Учитывая, что хирургическое лечение ОАП связано с торакотомией, кровопотерей и эндотрахеальным наркозом, в настоящее время все шире используется эндоваскулярная окклюзия, основанная на введении в сосуд через катетер различных материалов, обтурирующих просвет протока. В нашей стране в 1988 г. С.В.Савельевым предложена модификация метода - эндоваскулярная окклюзия чрескожным трансвенозным доступом без торакотомии, когда производится закрытие ОАП баталлоокклюдером, состоящим из пенистого полиуретана, армированного металлическим каркасом с фиксаторами. Отдаленные результаты при хирургическом лечении ОАП в большинстве случаев хорошие. Эффективность его определяется выраженностью легочной гипертензии, которая зависит от исходного состояния сосудов малого круга кровообращения. Поэтому оперативное вмешательство должно быть проведено как можно раньше.

Дефект межпредсердной перегородки

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) - сообщение между двумя предсердиями - является результатом ненормального развития первичной и вторичной межпредсердных

перегородок и эндокардиальных валиков. Это распространенный ВПС, частота его по клиническим данным составляет 3-21%.

Существует много анатомических вариантов порока, которые делятся на две группы - вторичные и первичные межпредсердные дефекты.

Вторичные дефекты располагаются в центральной или верхней части межпредсердной перегородки в области овальной ямки или ближе к отверстию верхней полой вены. Первичные дефекты локализуются в нижней части перегородки, причем нижний край их образует гребешком, отделяющим предсердно-желудочковые клапаны, левый от правого. Размеры дефектов варьируют от небольших (диаметром менее 1см) до полного отсутствия перегородки.

Нередко порок сочетается с другими аномалиями: атипичным впадением легочных вен в правое предсердие или верхнюю полую вену, сужением легочной артерии и др. Сочетание дефекта межпредсердной перегородки с митральным стенозом известно под названием синдрома Лютембаше. Первичный дефект зачастую сопровождается расщеплением створок левого или правого предсердно-желудочкового клапана, что приводит к их недостаточности. Более тяжелой формой порока является продолжение дефекта на межжелудочковую перегородку, в результате чего возникает общее предсердно-желудочковое сообщение - атривентрикулярная коммуникация.

Нередко на аутопсии у детей с легочной патологией, различными ВПС или без них, при сердечной недостаточности можно увидеть сохранившимся **открытое овальное окно** (ООО). Важно помнить, что ООО не следует причислять к разновидностям ДМПП. При истинном дефекте перегородки имеется недостаточность ткани, при ООО сообщение осуществляется благодаря клапану, который открывается при особых обстоятельствах. Нарушение гемодинамики ООО не вызывает, хирургическое лечение не показано.

Гемодинамика. Первичное нарушение гемодинамики связано с тем, что давление в правом предсердии несколько ниже (3-5 мм рт.ст.), чем в левом (10 мм рт.ст.), а сопротивление сосудов малого круга значительно ниже системного. В результате этого через дефект в межпредсердной перегородке происходит сброс слева направо, артериальная кровь подмешивается к венозной. Минутный объем малого круга кровообращения может быть в несколько раз выше минутного объема большого круга кровообращения. Склеротические изменения в легочных сосудах и легочная гипертензия дополняют диастолическую перегрузку правого желудочка систолической, в результате чего возрастает гипертрофия его миокарда, повышается конечно-диастолическое давление в правом предсердии, сброс крови на уровне предсердий уменьшается и становится обратным.

Клиника. Клиническое течение порока зависит от размеров лево-правого шунта, сопутствующих пороков и развития осложнений. Многие больные ДМПП вторичного типа в детстве не предъявляют жалоб, но с возрастом у них появляются одышка и утомляемость при физической нагрузке, реже - сердцебиение и боли в области сердца. У больных старше 30 лет часто развиваются нарушения ритма сердца, легочная гипертензия, недостаточность кровообращения. Больные погибают в среднем в возрасте

40 лет. Порок протекает тяжелее при наличии дополнительных лево-правых шунтов, при ДМПП первичного типа.

Систолическое дрожание при вторичном ДМПП определяется редко. Верхушечный толчок ослаблен, не разлитой. Границы относительной сердечной тупости нормальные или расширенные в обе стороны, но за счет правых отделов. Сердечный горб встречается нечасто.

По сравнению с другими ВПС аускультативная картина ДМПП бедна. Проявляется она систолическим шумом небольшой интенсивности с эпицентром в 2-3 межреберье слева у грудины, 2 тон над легочной артерией усилен и расщеплен. О происхождении систолического шума существует единое мнение, он связан с функциональным стенозом легочной артерии, возникающим из-за увеличенного кровотока при неизменном фиброзном кольце легочной артерии.

Рентгенологическое исследование: легочный рисунок значительно усилен за счет артериального русла, определяется расширение тени корней легких и ветвей легочной артерии, выбухание дуги легочной артерии, увеличение правого предсердия и правого желудочка, гапопластичная аорта при больших лево-правых шунтах.

ЭКГ: Отклонение электрической оси сердца вправо (за исключением больных с первичным ДМПП), гипертрофия правого предсердия и правого желудочка, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия и мерцательная аритмия при длительном течении порока.

ЭХОКГ: увеличение размера правого желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, увеличение амплитуды движения задней стенки левого предсердия, визуализация дефекта при двухмерной ЭХОКГ.

Зондирование полостей сердца и АКТ: повышение оксигенации крови на уровне правого предсердия, проведение зонда через ДМПП из правого в левое предсердие и в легочные вены, заброс контрастного вещества из левого предсердия в правое.

Показанием к операции при ДМПП является лево-правый сброс крови, при котором легочный кровоток в 1,5-2 раза превышает системный, независимо от наличия жалоб. Операция абсолютно показана при первичном ДМПП, при дефекте венозного синуса сердца, при сочетании порока с другими аномалиями. Противопоказаниями к операции являются высокая обструктивная легочная гипертензия с "обратным" сбросом и выраженные дистрофические изменения внутренних органов.

Закрытие ДМПП выполняется в условиях гипотермии и искусственного кровообращения. При больших дефектах накладывается заплата из аутоперикарда или синтетической ткани, небольшие дефекты ушиваются.

Летальность после операций закрытия вторичного ДМПП колеблется от 1,4 -2%.

Аномальный дренаж легочных вен

Аномальный дренаж легочных вен (АДЛВ)-порок, при котором все (тотальный) или отдельные (частичный) легочные вены впадают в правое предсердие или полые вены, ведущие к нему. Частота АДЛВ составляет 0,5-2% от всех ВПС

Частичный аномальный дренаж легочных вен

Частичный аномальный дренаж легочных вен (ЧАДЛВ) встречается наиболее часто (до 10% ВПС) и обычно сочетается с ДМПП. Можно выделить следующие варианты ЧАДЛВ:

1) супракардиальный уровень - легочные вены впадают в левую безымянную, верхнюю полую вены или одну из этих ветвей;

2) кардиальный уровень - дренирование всех или части легочных вен

в полость правого предсердия или коронарного синуса;

3) инфракардиальный - часть легочных вен впадает в венозный со-

суд, расположенный ниже сердца;

4) смешанный.

Гемодинамика. При ЧАДЛВ нарушение гемодинамики аналогичны нарушениям при ДМПП и определяются числом аномально дренирующих вен, величиной левоправого шунта и размерами ДМПП, сопутствующими ВПС. Если дренируется одна легочная вена и нет ДМПП, порок остается бессимптомным.

Клиника. При ЧАДЛВ клинические проявления могут длительно отсутствовать или напоминать таковые при вторичном ДМПП. Основные симптомы порока не типичны: утомляемость, боль в сердце, одышка при нагрузке, возможно повторные пневмонии, отставание в физическом развитии. С возрастом появляется сердечный горб, границы относительной тупости расширяются больше вправо.

Аускультативная картина аналогична таковой при вторичном ДМПП: негрубый систолический шум в месте проекции легочной артерии, усиление и расщепление II тона над легочной артерией.

Рентгенологическое исследование: усиление артериального легочного кровотока, выбухание дуги легочной артерии, увеличение правых отделов сердца, расширение ВПВ, расширение и изменение структуры корня правого легкого.

ЭКГ: ЭОС расположена нормально или отклонена вправо, гипертрофия правого предсердия и правого желудочка, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭХОКГ: дилатация правого желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, малые размеры левого предсердия и желудочка, визуализируется ДМПП при двухмерной ЭХОКГ.

Зондирование полостей сердца и АКГ: артериовенозный сброс на уровне устья верхней полой вены или правого предсердия, проведение зонда из ВПВ или правого предсердия в аномально впадающие полые вены. Наиболее ценным диагностическим приемом следует считать селективную ангиокардиографию с введением контрастного вещества в ствол легочной артерии или селективно в правые или левые ветви ее. После тугого и быстрого заполнения контрастным веществом легочной артерии видна капиллярная фаза, затем выявляется ход и место впадения всех легочных вен, полые вены, правое предсердие и желудочек и т.д.

Показания к операции при ЧАДЛВ возникают чаще при изолированном ДМПП, т.к. артериовенозный сброс при нем более выраженный.

Операция в большинстве случаев выполняется в условиях искусственного кровообращения. Для нормализации гемодинамики необходимо переместить устья аномально впадающих легочных вен в полость левого предсердия и одновременно устранить ДМПП. Достигается это чаще всего пластикой межпредсердной перегородки заплатой из аутоперикарда или синтетических материалов.

Тотальный аномальный дренаж легочных вен

Тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) встречается в 1-7% всех врожденных сердечных аномалий и характеризуется тем, что все легочные артерии впадают не в левое предсердие, а в правое или в идущие к нему магистральные вены, в них происходит смешение крови. Жизнь больного возможна только при наличии сопутствующего ДМПП или ОАП. Если таковых нет, тогда левые отделы сердца не участвуют в кровообращении; смерть наступает и в случаях преждевременного (до или вскоре после рождения) закрытия овального окна.

Классификация (по R.Darling и соавт.). Различают четыре типа порока (рис.3): I тип - супракардиальный - впадение всех легочных вен общим стволом (коллектором) через аномальную вену в верхнюю полую, через вертикальную вену - в левую безымянную, через аномальную вену - в непарную; II тип - кардиальный - впадение всех легочных вен в правое предсердие или коронарный синус; III тип - инфракардиальный - впадение всех легочных вен в воротную или нижнюю полую вену; IV тип - смешанный - различные сочетания указанных трех типов.

Гемодинамика. Поскольку при ТАДЛВ вся артериальная кровь возвращается в правые отделы сердца, малый круг кровообращения испытывает значительную перегрузку. Малый круг кровообращения резко перегружен, а выброс крови в большой круг недостаточный. Быстро развивается высокая легочная гипертензия с возрастанием перегрузки правых отделов сердца, снижением легочного кровотока и усилением гипоксемии.

Клиника. Первые признаки этой разновидности порока появляются нередко с первых дней и месяцев жизни: проявления сердечной недостаточности, повторные пневмонии и ОРВИ, кашель, отставание в физическом развитии. Цианоз может проявиться в любом возрасте, нередко к концу первого года жизни. Сердечный горб (преимущественно

правосторонний) появляется раньше, чем при изолированном ДМПП. Систолическое дрожание отсутствует.

При аускультации выслушивается систолический шум различной интенсивности во 2-3 м.р. у левого края грудины. II тон над легочной артерией акцентирован, расщеплен. I тон в области трехстворчатого клапана усилен (признак увеличенного кровотока через него).

Рентгенологическое исследование: усиление легочного рисунка как по артериальному, так и венозному руслу, отмечается умеренная или значительная кардиомегалия. Увеличение правых отделов сердца, расширение ВПВ. Для супракардиальной формы порока типичной является сердечная тень в виде "восьмерки" или "снежной бабы", где нижняя часть - само сердце, а дополнительное образование сверху справа представляет

собой коллектор, собирающий кровь из всех легочных вен и открывающийся в полую или безымянную вены.

ЭКГ: Отклонение ЭОС вправо, гипертрофия правого предсердия, признаки перегрузки правого желудочка. Может наблюдаться синдром

ФКГ: подтверждает данные аускультации и подтверждает все признаки ДМПП.

ЭХОКГ: расширение правых отделов сердца при небольшом левом предсердии и желудочке, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, дополнительные эхосигналы кзади от левого предсердия, визуализация ДМПП при двухмерной ЭХОКГ.

Зондирование полостей сердца и АКГ: повышение оксигенации крови на уровне впадения легочных вен, снижение оксигенации артериальной крови, повышение давления в легочной артерии, визуализация аномально впадающих легочных вен при селективной АКГ из ствола легочной артерии.

Показания к операции при ТАДЛВ абсолютные. В отличие от других пороков гиперволемического типа легочная гипертензия не является противопоказанием к операции, т.к. в большинстве случаев она вызвана нарушением оттока крови по легочным венам, устранение которого способствует нормализации кровообращения.

Новорожденным до 3-х месячного возраста, находящимся в критическом состоянии, по жизненным показаниям выполняется экстренная закрытая септотомия по Рашкинду: с помощью баллона расширяется отверстие в межпредсердной перегородке. У более старших детей выполняется радикальная коррекция порока - создание широкого анастомоза легочных вен с левым предсердием с одновременным устранением патологического сообщения коллектора легочных вен с венозными сосудами и дефекта перегородки. Используется для этого искусственное кровообращение, а у новорожденных - глубокая гипотермия. Летальность составляет 30-40% и зависит от анатомической формы, уровня легочной гипертензии и возраста больных.

Дефект межжелудочковой перегородки

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) - один из наиболее частых врожденных пороков сердца. Частота его колеблется от 11 до 25%.

Анатомические варианты порока различны. R.Anderson, J.Becker предлагают следующие варианты ДМЖП:

- 1) перимембранозный приточный (типа АВК);
- 2) перимембранозный приточный субтрикуспидальный трабекулярный;
- 3) перимембранозный отточный субаортальный инфундибулярный;
- 4) подаортально-подлегочный инфундибулярный;
- 5) перимембранозный отточный подлегочный;
- 6) отточный надгребешковый инфундибулярный;
- 7) центральный, приточный, трабекулярный;
- 8) верхушечный, трабекулярный. Размер ДМЖП составляет от 1 до 30 мм и более.

Гемодинамика. Тяжесть порока определяется величиной артерио-венозного сброса через ДМЖП и уровнем легочной гипертензии. При больших размерах дефекта и низком легочном сопротивлении массивный артерио-венозный сброс уже на первом году жизни больного ведет к резкому переполнению легких кровью, гиперкинетической легочной гипертензии, перегрузке обоих желудочков сердца и декомпенсации кровообращения. У части больных развивается обструктивная легочная гипертензия вследствие склеротических изменений сосудов малого круга, величина лево-правого сброса уменьшается, а при установившемся право-левом шунте у больных появляется стойкий цианоз (синдром Эйзенменгера).

Клиника. Одним из ведущих симптомов является одышка по типу тахипноэ с участием вспомогательной мускулатуры. Нередко возникает навязчивый кашель, усиливающийся при перемене положения тела. ДМЖП с большим артериовенозным сбросом сопровождается повторными, трудно поддающимися лечению пневмониями, которые не позволяют своевременно провести хирургическое вмешательство.

При осмотре обращает на себя внимание рано развивающийся сердечный горб. Верхушечный толчок смещен влево и вниз; сердечный толчок усилен, приподнимающий. При пальпации улавливается систолическое дрожание в третьем и четвертом м.р., что свидетельствует о сбросе крови в правый желудочек. Границы сердечной тупости расширены в обе стороны.

При аускультации выслушивается грубый систолический шум с эпицентром в 3-4 м.р. у левого края грудины, часто с систолическим дрожанием; шум проводится во все стороны. II тон над легочной артерией усилен и расщеплен. Иногда выслушивается диастолический шум на верхушке сердца при большом артерио-венозном сбросе. При высокой легочной

гипертензии II тон с металлическим оттенком звучания, систолический шум короткий и может исчезать, над легочной артерией появляется диастолический шум Грехема-Стилла.

Рентгенологическое исследование: гиперволемиа легких разной степени, гипертрофия обоих желудочков, выбухание ствола легочной артерии, обеднение легочного рисунка на периферии при высокой легочной

гипертензии.

ЭКГ: перегрузка левых отделов сердца, гипертрофия правого желудочка и отклонение ЭОС вправо при наличии легочной гипертензии.

ФКГ: высокочастотный систолический шум, связанный с I тоном с эпицентром в третьем и четвертом межреберье слева от грудины. Увеличение амплитуды II тона над легочной артерией и его расщепление.

ЭХОКГ: увеличение размеров правого и левого желудочков, увеличение скорости диастолического движения митрального клапана, отсутствие эхосигнала от межжелудочковой перегородки в месте дефекта при больших его размерах.

Зондирование полостей сердца и АКТ: повышение оксигенации крови на уровне правого желудочка, повышение давления в легочной артерии, заброс контрастного вещества из правого желудочка в левый и в аорту при легочной гипертензии с право-левым шунтом.

Когда недостаточность кровообращения в младенческом возрасте, вызванная большим лево-правым сбросом, не поддается рациональной терапии, единственным шансом спасти больного остается неотложное хирургическое вмешательство. Часто тяжелая недостаточность кровообращения обусловлена сочетанием ДМЖП с коарктацией аортой, аортальным стенозом, ОАП или другими пороками сердца. Если радикальная коррекция порока у такого тяжело больного младенца не представляется возможной, спасти его жизнь может паллиативное вмешательство - дозированное сужение общего ствола легочной артерии для уменьшения перегрузки малого круга кровообращения (операция Мюллера). Высокая легочная гипертензия с обратным сбросом, выраженные дегенеративные изменения миокарда, легких и других внутренних органов являются противопоказаниями к операции.

В большинстве случаев операция проводится в условиях искусственного кровообращения - ДМЖП закрывается заплатой, устраняются сопутствующие пороки сердца. Неосложненные дефекты размером менее 10 мм успешно ушиваются в условиях краниocereбральной гипотермии. Летальность при закрытии ДМЖП составляет до 10%.

Открытый атриовентрикулярный канал

Открытый общий атриовентрикулярный канал (АВК) - сложный врожденный порок сердца, характеризующийся сочетанием дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок с патологией атриовентрикулярных клапанов. По клиническим данным, частота его составляет 2-3% от числа всех ВПС. Различают частичную (рис.4) и полную

форму порока (рис.5). При частичной форме первичный ДМПП сочетается с расщеплением или недоразвитием передней створки митрального клапана и перегородочной створки трикуспидального клапана (атриовентрикулярные кольца сформированы нормально). При полной форме порока первичный ДМ1Ш сливается с высоким дефектом межжелудочковой перегородки, а перегородочные створки обоих клапанов разделены общей щелью. Таким образом, нарушение формирования атриовентрикулярных колец приводит к сохранению эмбрионального общего канала между предсердиями и желудочками.

Гемодинамика. Нарушение гемодинамики при АВК отличается своей тяжестью, т.к. лево-правый сброс крови через первичный ДМПП возрастает вследствие регургитации крови через митральный клапан и сброса ее через межжелудочковый компонент дефекта при полной форме и дополняется недостаточностью атриовентрикулярных клапанов. В конечном счете имеется выраженная объемная перегрузка правых отделов из-за большого сброса, направляющегося в результате в легочную артерию. Очень рано возникает и быстро прогрессирует легочная гипертензия с развитием синдрома Эйзенменгера.

Клиника. С первых же дней после рождения наблюдается тяжелое клиническое течение: отставание в физическом развитии, повторные пневмонии, снижение аппетита, утомляемость при кормлении, раннее развитие сердечного горба, развитие сердечной недостаточности,

При аускультации выслушивается систолический шум и акцент II тона над легочной артерией, систолический шум недостаточности митрального клапана на верхушке, грубый систолический шум ДМЖП в 3-4 м.р. при полной форме АВК, нередко с систолическим дрожанием, диастолический шум на верхушке сердца и над мечевидным отростком.

Рентгенологическое исследование: усиление легочного рисунка по артериальному и венозному руслу, выбухание дуги легочной артерии, увеличение правого предсердия и желудочка, обеднение легочного рисунка на периферии при высокой легочной гипертензии.

ЭКГ: отклонение ЭОС влево, удлинение интервала ?Р, гипертрофия обоих предсердий и правого желудочка, частичная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии левого желудочка (не всегда).

ФКГ: фиксирующийся шум является результатом слияния шума ДМЖП, недостаточности митрального клапана и относительного стеноза легочной артерии. II тон над легочной артерией расщеплен, легочный компонент не увеличен.

ЭХОКГ: множественное эхо передней створки митрального клапана, соответствующее расщеплению, большая скорость и амплитуда открытия передней створки митрального клапана, расширение полости правого желудочка, аномальное движение межжелудочковой перегородки, визуализация дефекта при двухмерной ЭХОКГ.

Зондирование полостей сердца и АКТ: повышение оксигенации крови на уровне правого предсердия и правого желудочка, проведение зонда через низко расположенный

ДМПП в левое предсердие и в левый желудочек, повышение давления в легочной артерии, удлинение и сужение выходного отдела левого желудочка в виде "гусиной шеи" при левой вентрикулографии, заброс контрастного вещества из левого желудочка в левое и правое предсердие при левой вентрикулографии, заброс контрастированной крови из левого желудочка в правый при полной форме порока.

При естественном течении порока, по данным многих авторов, 65% больных умирает на первом году жизни, 85% - к концу второго года жизни и 96% - к 5 годам.

Коррекция открытого общего АВК является одной из сложнейших проблем кардиохирургии. При больших ДМЖП применяется операция G.Rastelli. Она заключается в разделении общих передней и задней створок на митральную и трикуспидальную части, закрытии ДМЖП заплатой, создании перегородочных митральной и трикуспидальной створок с помощью сшивания передней и задней частей, закрытии заплатой первичного ДМПП. Для закрытия дефектов может применяться одна или две заплаты. Летальность после такой операции составляет 25-50%.

Операция при частичной форме АВК заключается, как правило, в ушивании расщепленной створки митрального клапана и закрытии первичного ДМПП заплатой. Операционная летальность составляет в среднем 10%.

Тетрада Фалло

Тетрада Фалло (ТФ) относится к наиболее распространенным порокам сердца синего типа. Частота порока у новорожденных составляет 5-8%, а в старшем возрасте - 12-14% всех ВПС и 50-75% синих пороков. Первые описания этого ВПС принадлежит M.Stensen (1673) и A.Fallot (1883).

Анатомия. При классическом варианте порок включает в себя следующие признаки (рис.6):

- 1) сужение выходного отдела правого желудочка на различных уровнях;
- 2) дефект межжелудочковой перегородки;
- 3) дектропозиция аорты;
- 4) гипертрофия правого желудочка.

Инфундибулярный стеноз при ТФ, как правило, резко выражен. У большинства больных он сочетается с недоразвитием клапанного кольца, клапанным стенозом легочной артерии.

Гемодинамика. Выраженность гемодинамических расстройств и, следовательно, тяжесть течения порока в первую очередь определяются степенью сужения легочной артерии и размерами ДМЖП. При значительном стенозе и больших размерах дефекта во время

сistolы кровь из обоих желудочков поступает в аорту и в меньшей степени в легочную артерию. Минутный объем большого круга кровообращения обычно увеличен. Выраженность артериальной гипоксемии и тяжесть состояния больных коррелирует с величиной стеноза. Расположение аорты "верхом" на межжелудочковой перегородке приводит к беспрепятственному выбросу в нее крови из правого желудочка, в силу чего при ТФ обычно не развивается правожелудочковая сердечная недостаточность. Из-за большого ДМЖП в обоих желудочках устанавливается равное давление. Левые отделы сердца при ТФ функционально недогружены, что является причиной относительной гипоплазии левого желудочка.

Клиника. Симптоматика "синей" формы порока типична. Обычно выражено отставание в физическом развитии. Основной жалобой является одышка, резко усиливающаяся при физической нагрузке. Периодически могут возникать одышечно-цианотические приступы, характеризующиеся тяжелой одышкой - ребенок задыхается, синеет, иногда теряет сознание.

Дети принимают вынужденную позу присаживания на корточках, которая является характерной для этой аномалии.

Выраженность цианоза бывает различной - от умеренной до резкой. Отмечается утолщение ногтевых фаланг - "барабанные палочки", ногти нередко приобретают форму "часовых стекол".

При аускультации выслушивается грубый систолический шум во 2-3 м.р. слева от грудины, часто с систолическим дрожанием. II тон над легочной артерией ослаблен. При резком стенозе легочной артерии или ее атрезии систолический шум короткий, небольшой интенсивности и может отсутствовать.

Рентгенологическое исследование: отмечается обеднение легочного кровотока. Тень сердца приобретает характерную конфигурацию "деревянного башмачка": верхушка приподнята над диафрагмой и закруглена, западает дуга легочной артерии, что подчеркивает талию сердца. Расширение сосудистого пучка и небольшие размеры левого желудочка.

ЭКГ: отклонение ЭОС вправо и признаки гипертрофии правого желудочка.

ФКГ: регистрируется ромбовидной формы систолический шум с пиком в первую половину систолы, легочный компонент II тона значительно ослаблен или отсутствует при резком стенозе.

ЭХОКГ: декстропозиция аорты и расширение ее корня, сужение выводного тракта правого желудочка, большой дефект межжелудочковой перегородки, утолщение стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Зондирование полостей сердца и АКГ: градиент давления между правым желудочком и легочной артерией, одинаковое систолическое давление в правом желудочке и аорте, проведение зонда из правого желудочка через ДМЖП в аорту, одновременное контрастирование легочной артерии и аорты при правой вентрикулографии, визуализация

характера и степени стеноза, анатомических особенностей ствола легочной артерии при вентрикулографии и боковой проекции.

В крови повышено содержание эритроцитов и гемоглобина. При оксигенометрии выявляются характерные изменения, проявляющиеся снижением насыщения крови кислородом в покое и резким падением насыщения ее кислородом в результате возрастания сброса венозной крови при физической нагрузке.

Клиника "бледной" формы ТФ отличается от "синей" и складывается из симптомов сужения ЛА и ДМЖП. Одышка менее выражена. Нет цианоза, содержание эритроцитов и гемоглобина в крови не повышено. Определяется грубый систолический шум во II и IV м.р. слева у грудины. На ЭКГ отмечаются отклонение ЭОС вправо и признаки гипертрофии правого желудочка. При рентгенологическом исследовании определяется нормальный сосудистый рисунок легких. При зондировании сердца выявляется повышенное давление в правом желудочке, равное давлению в левом желудочке и аорте. Градиент систолического давления между ПЖ и ЛА несколько ниже, чем при "синих" формах порока, так как давление в легочной артерии несколько ниже, чем при "синих" формах порока (давление в ЛА остается нормальным). Насыщение крови кислородом в аорте не понижено. Однако при физической нагрузке может измениться направление сброса крови и венозная кровь начнет поступать в аорту. При АКГ отмечается одновременное контрастирование аорты и легочной артерии.

Оперативное лечение может быть паллиативным и радикальным. При тяжелом течении и неблагоприятной анатомии порока (гипоплазия ствола и ветвей ЛА, а так же гипоплазия левого желудочка) у детей выполняется один из видов межсосудистых анастомозов: подключично-легочный анастомоз, аорто-легочный анастомоз (Ватерстоун, Потте). У младенцев, находящихся в критическом состоянии, эти операции приходится выполнять в экстренном порядке. Летальность при наложении анастомозов невысокая, результаты удовлетворительные. При отсутствии гипоплазии ЛА и левого желудочка и относительно удовлетворительном состоянии больного выполняется радикальная коррекция порока в условиях искусственного кровообращения: устранение легочного стеноза, закрытие ДМЖП заплатой, ликвидация ранее наложенных межсосудистых анастомозов. В ряде случаев прибегают к пластике клапанного кольца ЛА и выводного отдела правого желудочка с помощью заплат. Летальность при радикальной коррекции порока ТФ достаточно велика и составляет до 25%.

Транспозиция магистральных артерий (ТМС)

Этим названием объединяется группа врожденных пороков сердца, сопровождающихся аномальным положением восходящей части аорты и ствола легочной артерии. Различают 2 основных типа этой аномалии: полную и корригированную транспозицию аорты и легочной артерии.

Полная транспозиция аорты и легочной артерии представляет собой синий ВПС, при котором аорта отходит от правого желудочка и несет неоксигенированную кровь, а легочная артерия - от левого желудочка и несет оксигенированную кровь; атриовентрикулярные клапаны и желудочки сердца сформированы правильно. Этот порок относится к числу распространенных аномалий и составляет 4,5-20,8% всех ВПС.

Гемодинамика. Кровоток при ТМС осуществляется по двум разобщенным кругам кровообращения. Венозная кровь поступает из правого желудочка в аорту и, пройдя большой круг кровообращения, через полые вены и правое предсердие вновь возвращается в правый желудочек. Артериальная кровь поступает из левого желудочка в легочную артерию и, пройдя малый круг кровообращения, через легочные вены и левое предсердие вновь возвращается в левый желудочек, т.е. в легких циркулирует кровь с высоким содержанием кислорода. Полное разобщение большого и малого круга кровообращения несовместимо с внеутробной жизнью. Для поддержания жизнедеятельности артериальная и венозная кровь должна перемешиваться посредством шунтирования, которое может осуществляться через ОАП, ДМПП, ДМЖП. Более чем в половине случаев имеются два или три шунта.

Клиника. С первых дней жизни у больных отмечается тотальный цианоз, вскоре появляется одышка, тахикардия, увеличение размеров сердца, гепатомегалия, отеки, асцит. Отставание в моторном развитии приводит к тому, что дети позже начинают сидеть, ходить. Нередко наблюдается отставание в умственном развитии.

При аускультации выслушивается систолический шум ДМЖП или стеноза легочной артерии, акцент II тона над легочной артерией, что связано с усиленным закрытием аортального клапана. Усиление I тона и диастолический шум на верхушке обусловлены увеличенным кровотоком через митральный клапан.

Рентгенологическое исследование: легочный рисунок усилен, сердечная тень имеет конфигурацию "яйца", лежащего на боку, сердце увеличено в размере за счет обоих желудочков, сосудистый пучок узкий в передне-задней проекции и расширенный - в боковой.

ЭКГ: отклонение ЭОС вправо, гипертрофия правого предсердия и правого желудочка, гипертрофия левого желудочка при наличии ДМЖП.

ФКГ: подтверждает данные аускультации. Шум отсутствует или фиксируется систолический шум ДМЖП.

ЭХОКГ: отхождение аорты от правого желудочка, легочной артерии - от левого, расположение аорты впереди и справа от легочной артерии, визуализация ДМЖП, ДМПП или ОАП.

Зондирование полостей сердца и АКТ: снижение насыщения крови кислородом в периферических артериях, отхождение аорты от правого, а легочной артерии от левого желудочка, повышение давления в левом желудочке при ДМЖП или стенозе ЛА.

Течение заболевания. По данным многих авторов 28% родившихся детей с полной ТМС умирают в первую неделю жизни, 52% - в первый месяц жизни, 89% - к концу первого года, 7% - в возрасте до 5 лет, 2% - до 10 лет. Причинами смерти неоперированных больных являются тяжелая гипоксемия, сердечная недостаточность, сопутствующие заболевания (пневмония, ОРВИ, сепсис).

Лечение больных с ТМС только хирургическое и по возможности оно должно быть ранним. К настоящему времени предложено свыше 50 методов хирургического лечения, которые разделены на два основных вида: паллиативные и корригирующие.

Новорожденным, находящимся в критическом состоянии, выполняется закрытая баллонная или ножевая атриосептотомия, которая позволяет продлить им жизнь. Другими паллиативными операциями являются иссечение межпредсердной перегородки, системно-легочные анастомозы при ТМС со стенозом ЛА.

Радикальная коррекция в условиях ИК заключается в направлении венозной крови с помощью заплаты из полых вен в левый желудочек, от которого отходит легочная артерия (внутрипредсердная коррекция). Применяется также перемещение магистральных артерий с одновременной пересадкой устьев коронарных артерий в основание легочного ствола. Операционная летальность при радикальной коррекции порока составляет 15-20%.

Корригированная ТМС встречается реже. Она составляет 1-1,4% всех врожденных пороков сердца. При этом пороке аорта отходит от анатомически правого желудочка, получающего кровь от левого предсердия, в которое впадают легочные вены. Легочная артерия отходит от анатомически левого желудочка, получающего кровь от правого предсердия, в которое впадают полые вены. Сама по себе корригированная ТМС не вызывает гемодинамических нарушений, так как в большой круг поступает артериальная, а в малый - венозная кровь.

Общий артериальный ствол (ОАО)

Общий артериальный ствол встречается у 2-3% больных с ВПС. Он характеризуется тем, что от сердца отходит один крупный сосуд, который обеспечивает системное, легочное и коронарное кровоснабжение, легочные артерии отходят от восходящей части ствола, имеется единое клапанное кольцо ствола. Выделяют 4 типа общего артериального ствола: I - легочные артерии отходят от боковой поверхности тункуса общим стволом; II - левая и правая легочные артерии расположены рядом и отходят каждая от задней стенки тункуса; III - отхождение правой и левой ЛА от боковых стенок тункуса; IV - легочных артерий нет, кровоснабжение легких осуществляется коллатеральным путем. ДМЖП является необходимым элементом порока. Как правило ствол "сидит верхом" над дефектом и отводит кровь из обоих желудочков.

Гемодинамика. Кровь из правого и левого желудочков попадает в единый сосуд через ДМЖП; давление в обоих желудочках, тункусе и ветвях легочной артерии равное, что объясняет раннее развитие легочной гипертензии. Правый желудочек при ОАС преодолевает системное сопротивление, что вызывает гипертрофию его миокарда, дилатацию полости. При развитии высокой легочной гипертензии, состояние больных улучшается, уменьшаются размеры сердца и проявления сердечной недостаточности, но увеличивается выраженность цианоза. В случаях, когда при ОАС отсутствует легочная артерия и кровоснабжение легких обеспечивается лишь расширенными бронхиальными артериями, сразу после рождения возникает выраженный цианоз и больные умирают в течение нескольких недель.

Клиника. У больных отмечается одышка при физической нагрузке, цианоз различной степени выраженности. Нередко у больных наблюдается развитие симптомов "часовых стекол" и "барабанных палочек", полицитемии. При кардиомегалии появляется сердечный горб. Большинство больных умирает в раннем возрасте от сердечной недостаточности, легочных инфекций, гипоксемии и цереброваскулярных нарушений. Только 1/4 больных живет более года.

При аускультации выслушивается систолический шум в 3-4 м.р. слева от грудины. Тоны сердца громкие, II тон над легочной артерией акцентирован. При развитии недостаточности клапанов ствола вдоль левого края грудины выслушивается диастолический шум.

Рентгенологическое исследование: легочный рисунок обычно усилен, при склеротической фазе легочной гипертензии - обеднен преимущественно по периферии и усилен в прикорневой зоне. Резкое расширение тени магистральных сосудов, западение дуги легочной артерии. Гипертрофия обоих желудочков. Сердце имеет "шарообразную форму" или "деревянного башмачка".

ЭКГ: ЭОС отклонена вправо. Гипертрофия обоих желудочков.

ФКГ: высокоамплитудный II тон над легочной артерией. Фиксируется пансистолический шум, иногда высокочастотный с эпицентром в 3-4 м.р. слева и протодиастолический шум - признак клапанной недостаточности.

ЭХОКГ: визуализируется отхождение от сердца одного широкого магистрального сосуда, пересекающего ("верхом сидящий") перегородку, большой ДМЖП. Из супрастернального доступа в ряде случаев можно определить место отхождения легочной артерии или ее ветвей от трункуса.

Зондирование полостей сердца и АКГ: проведение зонда из правого желудочка в ОАС. Одинаковое систолическое давление в обоих желудочках, аорте и легочной артерии. Отсутствие сообщения между легочной артерией и правым желудочком при вентрикулографии. Отхождение легочных артерий от ОАС, выявляемое при аортографии.

Хирургическое лечение. При ОАС с наличием ветвей легочной артерии до развития тяжелых необратимых изменений с высоким сопротивлением в сосудах малого круга возможно хирургическое лечение. В этих случаях производится очень сложная реконструктивная операция (операция Растелли). Радикальная операция заключается в закрытии ДМЖП, разъединении легочных артерий от ствола и соединении их с правым желудочком с помощью клапаносодержащего трубчатого протеза (кондуита). Если легочная артерия отсутствует и легочное кровоснабжение обеспечивается бронхиальными артериями, хирургическое лечение невозможно.

Врожденный аортальный стеноз

Стеноз аорты - ВПС, сопровождающийся деформацией створок клапана или сужением клапанного, надклапанного отверстия. Различные варианты стеноза аорты составляют 2-7% всех ВПС. Самой частой разновидностью порока является клапанный стеноз аорты

(70% случаев). Реже встречается подклапанный стеноз (мембранозный, полулунный и туннелевидный стеноз, а также мышечный или идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз) - 25-30%. Надклапанный стеноз аорты составляет менее 5% больных с врожденным аортальным стенозом.

Гемодинамика. При аортальном стенозе в аорту поступает меньше крови. Миокард левого желудочка работает с повышенной нагрузкой из-за препятствия выбросу в аорту. Развивающаяся гипертрофия миокарда делает желудочек ригидным при наполнении, возникает компенсаторный подъем конечно-диастолического давления в нем, уменьшается относительный коронарный кровоток. Одновременно повышается давление в левом предсердии, легочных венах, легочной артерии. Стеноз считается критическим для детей, если площадь отверстия менее 0,5 см², для взрослых - менее 1 см².

Клиника. Порок длительное время может протекать бессимптомно, с момента установления диагноза до появления первых жалоб может пройти 10-15 лет. Однако при резком стенозе больных рано начинают беспокоить одышка при нагрузке, боли в области сердца, утомляемость, головокружение и обморочные состояния. При декомпенсации сердечной деятельности полость левого желудочка расширяется, ударный и минутный объем заметно снижается, что нередко является причиной кратковременной потери сознания. Внезапная смерть при стенозах аорты чаще возникает на фоне или вскоре после физической нагрузки и связана с возникновением аритмий и асистолий, возникающих из-за резкого дефицита коронарного кровотока. Работы ряда авторов показывают, что половина больных умирает в течение двух лет с момента появления болей в сердце, обмороков, сердечной недостаточности и необратимых нарушений сердечного ритма.

Сердечный горб при стенозе аорты, как правило, отсутствует, т.к. сердце долгое время остается неувеличенным. Развивающаяся гипертрофия миокарда левого желудочка уменьшает объем камеры. В случае кардиомегалии с рождения к 6-12 мес. развивается выраженный сердечный горб.

При пальпации часто определяется систолическое дрожание во втором межреберье справа при клапанном и надклапанном стенозе, а при подклапанном - в третьем и четвертом межреберье слева.

При аускультации выслушивается грубый систолический шум во 2 м.р. справа при клапанном стенозе и в 3-4 м.р. у левого края грудины при подклапанном стенозе. Шум проводится на сосуды шеи и сопровождается систолическим дрожанием. Отмечается усиление и раздвоение I тона на верхушке сердца, ослабление аортального компонента II тона.

Рентгенологическое исследование: легочный рисунок не изменен, талия сердца резко выражена, закругленная, приподнятая над диафрагмой верхушка образует острый угол с диафрагмой. В косых проекциях определяются признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Типичным признаком клапанного стеноза следует считать расширение восходящей аорты. При надклапанном стенозе аорта узкая. Отмечается увеличение амплитуды пульсации контуров левого желудочка.

ЭКГ: гипертрофия левого желудочка, часто с его систолической перегрузкой при резком стенозе, признаки коронарной недостаточности при длительном течении порока.

ФКГ: высокоамплитудный ромбовидной формы систолический шум с эпицентром на аорте, который заканчивается перед аортальным компонентом II тона.

ЭХОКГ: уменьшение размера полости левого желудочка, ассиметричная гипертрофия и гипокинезия межжелудочковой перегородки при субаортальном мышечном стенозе, нарушение характера движения аортального и митрального клапанов, визуализация сужения при двухмерной

эхокг.

Зондирование полостей сердца и АКТ: градиент систолического давления между левым желудочком и аортой, визуализация уровня стеноза, характера движения и строения створок аортального клапана при левой вентрикулографии и аортографии.

Оперативное лечение показано детям грудного возраста с аортальным стенозом, осложненным неподдающейся терапии сердечной недостаточностью. У более старших детей показаниями к операции служат градиент систолического давления между левым желудочком и аортой более 50 мм рт.ст., жалобы на стенокардитические боли, ЭКГ - признаки перегрузки левого желудочка.

В условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии неосложненный клапанный стеноз корригируется путем вальвулопластики. При грубых изменениях створок (деформация, гипоплазия, утолщение, кальциноз) и при сопутствующей недостаточности аортального клапана производится его протезирование.

При подклапанном мембранозном стенозе выполняется чрезаортальная резекция фибринозных тканей, суживающих выходной отдел желудочка. Устранение надклапанного стеноза аорты в ряде случаев приходится дополнять расширением аорты с помощью синтетической заплаты. Результаты оперативного вмешательства зависят как от анатомического варианта порока и тяжести состояния больного, так и от адекватности коррекции и защиты миокарда. Хирургическая летальность колеблется от 4,2 до 18%.

Коарктация аорты (КА)

Коарктация аорты представляет собой врожденное сужение или полный перерыв аорты в области перешейка дуги, иногда в грудной или брюшной части. Частота порока составляет 6-15% всех ВПС.

По анатомическим особенностям можно выделить три варианта коарктации аорты:

1) изолированная коарктация; 2) коарктация в сочетании с ОАП: постдуктальная (расположенная ниже отхождения ОАП), юктадуктальная (проток открывается на уровне сужения), преддуктальная (ОАП отходит ниже коарктации); 3) коарктация в сочетании с другими ВПС .

Гемодинамика. Расстройства гемодинамики проявляются недостаточностью кровообращения в нижней части туловища. Компенсация этих нарушений осуществляется повышением артериального давления выше места сужения и развитием коллатералей, связывающих верхнюю и нижнюю части тела. Коллатеральное кровообращение обеспечивается главным образом системой артерий межреберных, грудной стенки и внутренних артерий молочной железы.

Нарушение компенсации проявляется злокачественной гипертензией. Патогенез артериальной гипертензии при КА сложен и до конца не ясен. Механическая обструкция, активация системы ренин - ангиотензин -альдостерон (на фоне недостаточной перфузии почек) и глубокими склеротическими изменениями в стенках сосудов. Давление иногда достигает высоких цифр - 250 - 300 мм рт.ст. В результате наступают расстройства мозгового кровообращения вплоть до инсультов, развивается сердечная и почечная недостаточность.

Клиника. Больные обычно жалуются на головную боль, одышку при физической нагрузке, носовые кровотечения, похолодание нижних конечностей. У детей раннего возраста КА нередко сопровождается повторными пневмониями, явлениями легочно-сердечной недостаточности, отмечаются резкая бледность кожных покровов, выраженная одышка. Внешний вид больных достаточно характерен. Они хорошо развиты физически, но при этом отмечается диспропорция за счет выраженного развития мышц плечевого пояса по сравнению с относительным недоразвитием мышечной системы нижних конечностей.

Снижение артериального давления на нижних конечностях по сравнению с его уровнем на верхних конечностях - основной симптом при этой аномалии. Как правило, при К А давление на нижних конечностях определить не удастся. В отдельных случаях оно значительно снижено. При этом, как правило, пульс на артериях стопы и бедренных артериях отсутствует.

Границы сердца резко расширены, верхушечный толчок усилен, приподнимающий.

Аускультативно выслушивается систолический шум над всей поверхностью сердца, проводящийся на сосуды шеи и в межлопаточное пространство. II тон над аортой усилен. Иногда выслушивается систолодиастолический шум ОАП или коллатеральных сосудов.

Рентгенологическое исследование: выявляются узурация ребер у взрослых больных от давления расширенных межреберных артерий, гипертрофия левого желудочка, расширение восходящей части аорты, пре- и постстенотическое расширение аорты с западением ее контура в области сужения, выявляемые на томограммах.

ЭКГ: отклонение ЭОС влево, гипертрофия миокарда левого желудочка.

ФКГ: при этом пороке не имеет специфических изменений. Как правило, фиксируется среднеамплитудный ромбовидный систолический шум в 1 и 5 точках и на спине, при наличии ОАП диастолический компонент шума выражен нечетко.

ЭХОКГ: визуализируется К А при двухмерной ЭХОКГ, а также расширение восходящей аорты, увеличение левого желудочка.

Зондирование полостей сердца и АКТ: выявляется градиент систолического давления между восходящей и нисходящей аортой. Локализация и протяженность сужения, а также признаки сопутствующих ВПС определяются при аортографии.

Согласно литературным данным средняя продолжительность жизни больных при естественном течении КА составляет 35 лет. Основные причины смерти неоперированных больных с КА : сердечная недостаточность, бактериальный эндокардит, внезапная смерть при разрыве аорты или ее аневризмы, инсульт.

Операция показана больным, у которых систолический градиент на верхних и нижних конечностях превышает 50 мм рт.ст.

Существует несколько методов устранения КА, выбор которых в основном определяется возрастом больных, У новорожденных и детей раннего возраста широкое распространение получила операция аортопластики с помощью подключичной артерии. У больных старше 5-6 лет наиболее часто применяют методику резекции коарктации аорты с наложением анастомоза конец-конец. В качестве первичной операции ограниченное применение имеет обходное шунтирование КА с помощью сосудистого протеза, а также вшивание кругового сосудистого протеза из синтетических тканей. Нередко используется методика вшивания в разрез, произведенный в области КА, заплаты из синтетических тканей или аутоперикар-да. В последние годы для устранения рекоарктации аорты у детей раннего возраста применяется баллонная дилатация сужения.

Результаты операции в подавляющем большинстве случаев хорошие. Послеоперационная летальность при КА колеблется от 0,5 до 4%.

Изолированный Стеноз Легочной Артерии (ИСЛА)

Изолированный стеноз легочной артерии относится к числу распространенных ВПС и встречается в 6,8-9% всех ВПС.

ИСЛА может располагаться на уровне клапана легочной артерии (клапанный стеноз), ниже его (инфундибулярный стеноз), на уровне ствола ЛА и ее ветвей (надклапанный стеноз). Сообщение между ЛА и правым желудочком может полностью отсутствовать (атрезия легочной артерии). Кроме анатомического варианта стеноза, необходимо выделять случаи с наличием или отсутствием ДМПП или открытого овального окна (около 10% всех больных с ИСЛА), через которые разгружается правое предсердие и чем объясняются особенности цианоза. В отечественной литературе такое сочетание иногда называют триадой Фалло.

Гемодинамика. Препятствие кровотоку из правого желудочка ведет к повышению давления в нем, гипертрофии, а затем и дистрофическим изменениям миокарда. Давление в правом желудочке при резком стенозе достигает уровня системного и превышает его. Постепенно повышается давление и в правом предсердии. При триаде Фалло с умеренным стенозом сброс крови через межпредсердное сообщение лево-правый, при

резком стенозе - право-левый, сопровождающийся цианозом кожных покровов и слизистых оболочек.

Клиника. Клинические проявления зависят от степени стеноза. Чаще всего больные жалуются на одышку, боли в области сердца, утомляемость при физической нагрузке, головокружение, перебои в работе сердца. При наличии межпредсердного сообщения у больных с резким тяжелым стенозом отмечается цианоз. Длительное течение порока сопровождается гипоксией, сердечной недостаточностью, возможно присоединение инфекционного эндокардита.

Аускультативно выслушивается грубый систолический шум с эпицентром во 2-3 м.р. у левого края грудины, часто с определяемым пальпаторно систолическим дрожанием. II тон над легочной артерией ослаблен. При тяжелом стенозе интенсивность систолического шума небольшая, в точке Боткина выслушивается систолический шум относительной недостаточности трехстворчатого клапана.

Рентгенологическое исследование: выявляется гипертрофия правого желудочка сердца. Выбухает дуга легочной артерии и увеличение амплитуды ее пульсации. У больных с резким стенозом легочный рисунок обеднен.

ЭКГ: отклонение ЭОС вправо, гипертрофия правого желудочка с систолической перегрузкой при резком стенозе, гипертрофия правого предсердия при резком и тяжелом стенозе.

ФКГ: регистрируется ромбовидный систолический шум занимающий почти всю систолу, пик шума расположен тем позже, чем больше степень стеноза, легочный компонент II тона снижен.

ЭХОКГ: усиленное движение створки клапана легочной артерии, визуализация места и характера сужения легочной артерии при двухмерной ЭХОКГ.

Зондирование полостей сердца и АКГ: повышение давления в правом желудочке и градиент систолического давления между правым желудочком и легочной артерией; резкое повышение систолического давления при выведении зонда из ствола легочной артерии в правый желудочек при клапанном стенозе и наличие промежуточной зоны с нулевым диастолическим давлением при комбинированном стенозе; проведение зонда через ДМПП при триаде Фалло; расширение ствола легочной артерии, визуализация стеноза при правой вентрикулографии.

Показаниями к операции являются: 1) прогрессирующая сердечная недостаточность в раннем детском возрасте; 2) градиент систолического давления между правым желудочком и легочной артерией выше 30-40 мм рт.ст. у детей старше 3 лет с признаками гипертрофии правого желудочка.

Операция выполняется на открытом сердце в условиях умеренной гипотермии или искусственного кровообращения и заключается в рассечении стеноза по комиссурам. При развившемся подклапанном стенозе этим доступом производят его иссечение, а в

некоторых случаях для устранения требуется вскрытие выводного отдела правого желудочка. При наличии ДМПП следует его закрыть в ходе операции.

В последние годы в лечении больных с клапанным стенозом ЛА используется транслюминальная чрескожная баллонная вальвулопластика.

Летальность после хирургического устранения ИСЛА не превышает 3%.

6.2 Внезапная сердечная смерть

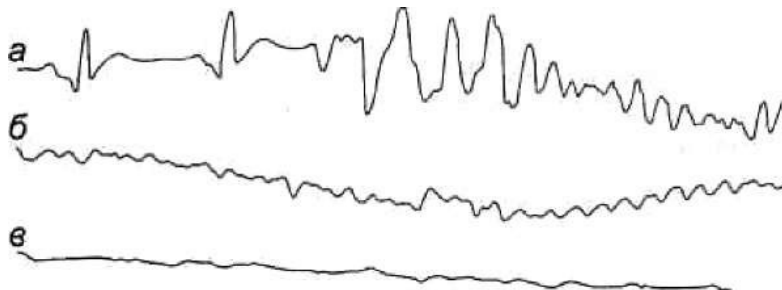
Внезапная сердечная смерть определяет состояние, при котором погибший при жизни имел врожденное или приобретенное, потенциально опасное для жизни заболевание сердца, ИЛИ при вскрытии обнаружено заболевание сердца или сосудов, которое могло быть причиной ВС, ИЛИ при вскрытии не выявлено других внесердечных причин смерти и предполагается, что смерть могла быть вызвана аритмией. Чаще всего смерть наступает в результате фибрилляции желудочков.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Развитию фибрилляции желудочков способствуют факторы, снижающие электрическую стабильность миокарда: увеличение размеров сердца, наличие очагов склероза и дегенерации в сократительном миокарде и проводящей системе, повышение симпатической активности. Об электрической нестабильности миокарда свидетельствуют групповые или полиморфные желудочковые экстрасистолы, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, однако фибрилляция желудочков может возникнуть и без указанных нарушений сердечного ритма.

Фибрилляция желудочков развивается по механизму re-entry либо вследствие повышения автоматизма эктопических очагов или триггерных осцилляций в миокарде. В развитии фибрилляции желудочков выделяет четыре стадии (С. Wiggers, 1946):

1 стадию трепетания желудочков (во время ЭКГ регистрируют высокие ритмичные волны одинаковой амплитуды);
2 судорожную стадию (высокие нерегулярные волны разной амплитуды на ЭКГ);
3 стадию мерцания желудочков (низкие хаотичные волны разной амплитуды на ЭКГ);
4 атоническую стадию (очень низкие, затухающие по амплитуде и частоте волны, переходящие в асистолию)



Стадии развития фибрилляции желудочков

: а — судорожная стадия, б — стадия мерцания желудочков, в — атоническая стадия. Классификация С. Wiggers имеет большое практическое значение. Изменения на ЭКГ, при которых возникает необходимость отличить фибрилляцию желудочков от асистолии, необходимо (при отсутствии хотя бы единичного комплекса QRS) трактовать в пользу атонической стадии фибрилляции желудочков и немедленно

(не теряя времени на регистрацию ЭКГ в других отведениях) наносить электрический разряд.

Крупноволновая фибрилляция развивается раньше, а мелковолновая — позже. Результаты же сердечно-легочной реанимации зависят не от амплитуды волн на ЭКГ, а от сроков проведения дефибрилляции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для клинической картины фибрилляции желудочков характерны:

внезапное начало;

потеря сознания через 15—20 сек от ее начала;

характерные судороги через 40—50 сек (однократное тоническое сокращение скелетных мышц);

расширение зрачков в это же время;

урежение дыхания и прекращение его на 2-й мин клинической смерти.

Для диагностики внезапной кардиальной смерти достаточно наличия только двух клинических признаков:

- отсутствия сознания;
- отсутствия пульса на сонных артериях (обязательно пальпировать пульс с двух сторон!).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИ КОТОРЫХ ВСТРЕЧАЕТСЯ СИНДРОМ

Дифференциальную диагностику можно проводить исключительно в процессе выполнения реанимационных мероприятий. Внезапную смерть следует дифференцировать с:

асистолией;

выраженной брадикардией;

электромеханической диссоциацией при разрыве и тампонаде сердца или ТЭЛА.

Дифференциальная диагностика:

Синдром Морганьи-Адамса-Стокса. Нарушение кровообращения развивается постепенно, поэтому симптоматика растянута во времени: сначала возникает помрачение сознания, затем двигательное возбуждение со стоном, хрипом, далее — тонико-клонические судороги, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. При своевременно начатом закрытом массаже сердца (или ритмичном поколачивании по грудине — «кулачный ритм») улучшаются кровообращение и дыхание, начинает восстанавливаться сознание, а положительные эффекты сохраняются в течение некоторого периода после прекращения сердечно-легочной реанимации.

Молниеносная форма массивной ТЭЛА. Клиническая смерть наступает внезапно, обычно в момент физического напряжения или натуживания, нередко она дебютирует остановкой дыхания и резким цианозом кожи верхней половины тела. Реакция на реанимационные мероприятия нечеткая, для получения положительного результата обычно необходимо проводить сердечно-легочную реанимацию достаточно продолжительное время. Тампонада сердца. Развивается после тяжелого болевого синдрома, остановка кровообращения происходит внезапно, сознание и пульс на сонных артериях отсутствуют, дыхание сохраняется в течение 1—3 мин и затухает постепенно, судорожный синдром отсутствует. При выполнении реанимационных мероприятий у больных даже на короткий период невозможно достичь положительного эффекта; в

нижележащих частях тела быстро появляются и нарастают признаки гипостаза.

ОБЩИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

При фибрилляции желудочков неотложная помощь сводится к немедленному проведению дефибрилляции. Реанимационные мероприятия всегда следует начинать непосредственно на месте возникновения клинической смерти и нельзя прерывать ни по каким причинам. При отсутствии дефибриллятора следует однократно нанести удар кулаком по груди (иногда обрывает фибрилляцию желудочков). Если восстановить сердечный ритм не удалось, то необходимо немедленно начать закрытый массаж сердца и ИВЛ. Необходимо обеспечить постоянный и надежный доступ к вене. Следует стремиться к тому, чтобы при проведении реанимационных мероприятий не присутствовали посторонние лица.

Показан вызов специализированной (реанимационной, кардиологической, интенсивной терапии) бригады СМП.

Дефибрилляция

Для службы скорой медицинской помощи актуальны два типа дефибрилляторов: наружные неавтоматические ручные дефибрилляторы для проведения электрической дефибрилляции и электроимпульсной терапии медицинским персоналом; автоматические внешние дефибрилляторы для проведения дефибрилляции медицинским и немедицинским персоналом.

Большинство современных наружных неавтоматических дефибрилляторов позволяют проводить дефибрилляцию, электроимпульсную терапию, электрокардиостимуляцию, мониторирование и регистрацию ЭКГ. Практически во всех таких аппаратах для предотвращения нанесения разряда в раннюю фазу сердечного цикла, соответствующую зубцу Т на ЭКГ, предусмотрена возможность синхронизировать электрическое воздействие с комплексом QRS (разряд подается через 20—50 мс после появления на ЭКГ зубца R).

При проведении сердечно-легочной реанимации особое значение имеет форма импульса дефибриллятора. Дефибрилляция биполярным импульсом более эффективна, чем монополярным. В значительной степени это связано с тем, что биполярный импульс производит не только де-, но и реполяризацию миокарда. Вероятность повреждения тканей биполярным импульсом той же энергии меньше, чем монополярным. В рекомендациях по сердечно-легочной реанимации Американской кардиологической ассоциации (АНА), Европейского совета по реанимации (ERC) и Международного комитета по координации в области реаниматологии (ILCOR) отмечается, что энергия разряда для двухфазных импульсов должна быть от 120 до 200 Дж, а двухфазные импульсы более 200 Дж не используются.

Дефибрилляцию аппаратами с монофазной формой импульса осуществляют электрическим разрядом с энергией 200—360 Дж, а при использовании дефибрилляторов с бифазной формой импульса — 120—200 Дж. Лучше наносить электрический разряд после предварительного электрокардиографического подтверждения фибрилляции желудочков. Если клиническая картина не вызывает серьезных сомнений, пульс на сонных артериях не определяется и есть возможность выполнить дефибрилляцию в течение 30 с, то ее проводят «вслепую», не теряя времени на проведение дополнительных диагностических мероприятий, регистрацию ЭКГ и начало сердечно-легочной реанимации.

Удобнее работать с двумя ручными электродами, один из которых устанавливают над зоной сердечной тупости, второй — под правой ключицей, а если электрод спинной — то под левой лопаткой. Между электродами и кожей прокладывают салфетки, хорошо смоченные раствором натрия хлорида, или используют специальные токопроводящие пасты. В момент нанесения разряда электроды с силой прижимают к грудной клетке. После нанесения разряда сразу или через непродолжительный период быстро сменяющихся «постконверсионных» аритмий может восстановиться сердечный ритм. Если фибрилляция желудочков сохраняется, то немедленно повторяют разряд с энергией 300 Дж. При отсутствии эффекта следующую дефибрилляцию проводят разрядом максимальной энергии (360 Дж при монофазной форме импульса или 200 Дж при бифазной форме импульса). При устойчивости к дефибрилляции очередной разряд максимальной энергии осуществляют через 1 мин после введения лидокаина 1,5 мг/кг. Если фибрилляция желудочков сохраняется, то введение лидокаина в той же дозе и разряд максимальной энергии повторяют.

При отсутствии результата дефибрилляцию проводят через 1—2 мин после введения 300 мг амиодарона (кордарона"). Если фибрилляция желудочков сохраняется, то через 3—5 мин амиодарон вводят в дозе 150 мг и повторяют разряд максимальной энергии. При сохраняющейся фибрилляции желудочков дефибрилляцию разрядом максимальной энергии повторяют после введения 1000 мг прокаинамида (новокаинамида*), а у пациентов с исходной гипомagneмией или с передозировкой сердечных гликозидов — после введения 1—2 г магния сульфата. Если после дефибрилляции наступает асистолия, то прогноз обычно неблагоприятный. В этом случае, продолжая сердечно-легочную реанимацию, повторно вводят эпинефрин (адреналин*) и атропин. При наличии электрической активности сердца следует попытаться провести эндокардиальную или чрескожную электрокардиостимуляцию желудочков.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Всем пациентам, перенесшим клиническую смерть на догоспитальном этапе, показана экстренная госпитализация. Госпитализация должна проводиться при обязательном обеспечении возможности проведения дефибрилляции в процессе транспортировки и сохранении надежного венозного доступа. Пациентов, перенесших клиническую смерть, следует доставлять непосредственно в реанимационное отделение и из рук в руки передавать дежурному реаниматологу.

ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАНИМАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

После восстановления кровообращения, прежде всего, следует обеспечить постоянную готовность к повторному проведению реанимационных мероприятий в полном объеме. Пациенты, перенесшие фибрилляцию желудочков, нуждаются в постоянном визуальном наблюдении и мониторинговании ЭКГ. Показаны оксигенотерапия и катетеризация периферической вены для сохранения постоянного венозного доступа. После продолжительной сердечно-легочной реанимации для профилактики повреждения головного мозга обкладывают голову и шею пузырями со льдом, поддерживая температуру в наружном слуховом проходе на уровне 34 °С.

ПРЕКРАЩЕНИЕ РЕАНИМАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Прекращение реанимационных мероприятий возможно, если при использовании всех доступных методов не отмечены признаки эффективности сердечно-легочной реанимации в течение 30 мин. При этом следует иметь в виду, что указанные 30 мин необходимо

считать не от начала проведения сердечно-легочной реанимации, а с того момента, когда она перестала быть эффективной, т.е. через 30 мин отсутствия электрической активности сердца, сознания и спонтанного дыхания.

ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ОШИБКИ

- Затягивание начала сердечно-легочной реанимации, потеря времени на второстепенные диагностические, организационные и лечебные процедуры.
- Отсутствие единого руководителя, присутствие посторонних лиц.
- Неправильная техника проведения закрытого массажа сердца (чаще всего недостаточная частота и недостаточная глубина компрессий).
- Неправильная техника ИВЛ (не обеспечены проходимость дыхательных путей, герметичность при вдувании воздуха).
- Перерывы в проведении закрытого массажа сердца и ИВЛ более 30 с.
- Продолжительный поиск венозного доступа, повторные безуспешные попытки интубации трахеи.
- Позднее начало введения эпинефрина (адреналина*) или большие (превышающие 5 мин) интервалы между инъекциями.
- Отсутствие постоянного контроля над эффективностью закрытого массажа сердца и ИВЛ.
- Задержка проведения электрической дефибрилляции (в том числе необоснованные попытки перевода мелковолновой фибрилляции в крупноволновую), неправильно выбранная энергия разряда (особенно при использовании дефибрилляторов устаревших конструкций или аппаратов с бифазной формой импульса).
- Несоблюдение рекомендованных соотношений между компрессиями и вдуванием воздуха (30:2).
- Отсутствие учета проводимых лечебных мероприятий, контроля над выполнением назначений и временем.
- Преждевременное прекращение реанимационных мероприятий.
- Ослабление контроля над больным после восстановления кровообращения и дыхания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Амиодарон (кордарон*) — антиаритмический препарат III класса (по классификации E. Vaughan-Williams, 1969, 1984), увеличивает продолжительность потенциала действия и реполяризации. Помимо антиаритмического, амиодарон оказывает β -адреноблолирующее и вазодилатирующее действие. Амиодарон является средством выбора для лечения фибрилляции желудочков, устойчивой к электрической дефибрилляции, и для лечения большинства тахиаритмий, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью или с острым инфарктом миокарда. При устойчивой к электрическому разряду фибрилляции желудочков амиодарон вводят в/в 300 мг (6 мл 5 % р-ра), после чего проводят дефибрилляцию разрядом максимальной энергии. При отсутствии эффекта перед проведением следующей дефибрилляции повторно в/в вводят еще 150 мг (3 мл 5 % р-ра). Суточная доза амиодарона при в/в введении не должна превышать 1200 мг.

Лидокаин — антиаритмический препарат 1-Б класса (по классификации E. Vaughan-Williams, 1969, 1984), является блокатором быстрых натриевых каналов, замедляет скорость начальной деполяризации клеток с быстрым электрическим ответом (мембраностабилизатор), укорачивает эффективный рефрактерный период. При фибрилляции желудочков, устойчивой к электрической дефибрилляции, вводят в/в

быстро в дозе 1,5 мг/кг (в среднем 120 мг, т.е. 6 мл 2% р-ра), после чего наносят электрический разряд максимальной энергии. При необходимости введение лидокаина в той же дозе и дефибрилляцию повторяют. Максимальная доза лидокаина — 3 мг/кг.

Прокаинамид (новокаинамид) — универсальный антиаритмический препарат I-а класса (по классификации E. Vaughan-Williams, 1969, 1984), блокатор быстрых натриевых каналов мембраны, замедляет скорость начальной деполяризации клеток с быстрым электрическим ответом (мембраностабилизатор), увеличивает эффективный рефрактерный период (удлиняет интервал Q-T). При проведении реанимационного пособия вводят в/в в дозе 1000 мг (до 17 мг/кг) перед нанесением очередного электрического разряда максимальной энергии.

Магния сульфат как основное лекарственное средство применяют для подавления двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии. Назначают магния сульфат в дозе 1-2 г (4-8 мл 25% р-ра) в/в.

Натрия гидрокарбонат в реанимационной кардиологической практике используется редко. Применяют при наличии специальных показаний: исходной гиперкалиемии (класс I), исходном ацидозе (класс IIa), при передозировке трициклических антидепрессантов (класс IIa), после продолжительного проведения реанимационных мероприятий у больных, которым проведена интубация трахеи (класс IIo), при наличии возможности оперативного контроля кислотно-основного состояния и исключительно в условиях проведения адекватной вентиляции легких. Необходимое количество натрия гидрокарбоната (ммоль) рассчитывают, умножив 0,3 на дефицит оснований (ммоль/л) и на массу тела (кг). Половину рассчитанной дозы вводят в/в струйно, вторую половину — капельно, стремясь снизить дефицит оснований до 5 ммоль/л и менее при значении рН крови 7,3—7,5. В случаях, когда ощелачивающую терапию проводят без лабораторного контроля, натрия гидрокарбонат сначала вводят в дозе 1 ммоль/кг, а затем по 0,5 ммоль/кг через каждые 10 мин сердечно-легочной реанимации. Следует исходить из того, что 1 л 4% р-ра содержит 476 ммоль натрия гидрокарбоната (соответственно 1 мл — примерно 0,5 ммоль). Таким образом, первое вливание 4% р-ра натрия гидрокарбоната осуществляют из расчета 2 мл/кг, а последующие — 1 мл/кг. Передозировка натрия гидрокарбоната приводит к метаболическому алкалозу, имеющему не менее негативные последствия, чем ацидоз (нарушение транспорта кислорода, аритмии, остановка сердца в систоле). Основным методом коррекции ацидоза в реанимационной кардиологической практике — гипервентиляция.

Препараты кальция при сердечно-легочной реанимации противопоказаны. При оказании реанимационного пособия их применяют только у больных с исходной гиперкалиемией, например, при хронической почечной недостаточности или в случае передозировки антагонистов кальция.

6.3 Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой актуальную клиническую и научную проблему, что связано с увеличением числа больных. Особое значение ХСН обусловлено ее неблагоприятным прогнозом, большим числом госпитализаций и увеличением затрат на лечение. Знание темы необходимо врачу-клиницисту для решения профессиональных задач по диагностике, лечению и реабилитации больных с ХСН.

Освоение темы предусматривает знание курса нормальной анатомии и гистологии сердечно-сосудистой системы, патологии, пропедевтики внутренних болезней, рентгенологии, клинической фармакологии.

Терминология, используемая при описании сердечной недостаточности (СН).

Различают острую и ХСН. Под острой СН принято подразумевать возникновение острой (кардиогенной) одышки, связанной с быстрым развитием легочного застоя вплоть до отека легких или кардиогенного шока (с гипотонией, олигурией и т. д.), которые, как правило, являются следствием острого повреждения миокарда, прежде всего острого ИМ. Чаще встречается хроническая форма СН, для которой характерны периодически возникающие эпизоды обострения (декомпенсации), проявляющиеся внезапным или, что бывает чаще, постепенным усилением симптомов и признаков ХСН. Данные Рекомендации посвящены в основном диагностике и лечению ХСН, определение которой приведено ниже.

Помимо острой и хронической, различают также систолическую и диастолическую СН, однако чаще всего имеет место смешанная форма СН. Традиционно появление симптомов СН ассоциируется со снижением сократительной способности сердца, или систолической дисфункцией; однако до 85% амбулаторных больных с клиническими признаками СН имеют ФВ ЛЖ >45% [1, 3]. Среди госпитализированных больных ХСН нормальную ФВ ЛЖ имеют 30-40% пациентов. В таких случаях целесообразно говорить о СН с сохраненной систолической функцией. Если при этом имеются объективные данные о наличии диастолических расстройств, то следует говорить о диастолической ХСН. С патофизиологической точки зрения при повреждении миокарда нарушение диастолического расслабления обычно предшествует нарушению систолы, которое присоединяется позже, но именно появление (в дополнение к диастолическим расстройствам) систолической дисфункции часто манифестирует клиническую картину СН. Среди других терминов встречается деление ХСН на право- и левожелудочковую, в зависимости от преобладания застойных явлений в малом или большом круге кровообращения; ХСН с низким или высоким сердечным выбросом: следует помнить, что высокий СВ встречается при ряде заболеваний (тиреотоксикозе, анемии, и др.), не имеющих прямого отношения к повреждению миокарда; антеградную (forward failure) и ретроградную (backward failure) формы СН, определяемые неспособностью сердца «прокачивать» кровь в артериальное русло или «откачивать» кровь из венозного русла, соответственно. Последние три варианта деления ХСН носят описательный характер, в связи с чем не рекомендуется использование этих терминов при формулировании диагноза и в других документах, используемых для отчетности, статистики и т. д.

Постановка диагноза ХСН возможна при наличии 2-х ключевых критериев: характерных симптомов СН (главным образом, одышки, утомляемости и ограничении физической активности, отеков лодыжек); объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не каких-либо других органов (например, с заболеваниями легких, анемией, почечной недостаточностью). В сомнительных случаях подтверждением диагноза СН может служить положительный ответ на терапию, в частности, на применение диуретиков. При установлении диагноза ХСН следует уточнить причину ее развития, а также факторы и возможные сопутствующие заболевания, провоцирующие декомпенсацию и прогрессирование ХСН.

СН может развиваться в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы - поражения миокарда любой этиологии, нарушений ритма и проводимости сердца, патологии клапанов, заболеваний перикарда и т. д.

Опорными точками в постановке диагноза ХСН являются: (1) характерные симптомы СН или жалобы больного; (2) данные физикального обследования (осмотр, пальпация, аускультация) или клинические признаки; (3) и данные объективных (инструментальных) методов обследования (табл.3).

Таблица 3. Критерии, используемые при определении диагноза ХСН		
I. Симптомы (жалобы)	II. Клинические признаки	III. Объективные признаки дисфункции сердца
<ul style="list-style-type: none"> • Одышка (от незначительной до удушья) • Быстрая утомляемость • Сердцебиение • Кашель • Ортопноэ 	<ul style="list-style-type: none"> • Застой в легких (хрипы, рентгенологическая картина) • Периферические отеки • Тахикардия (>90–100 уд/мин) • Набухшие яремные вены • Гепатомегалия • Ритм галопа (S₃) • Кардиомегалия 	<ul style="list-style-type: none"> • ЭКГ, рентгенография грудной клетки • Систолическая дисфункция (↓ сократимости) • Диастолическая дисфункция (доплер-ЭхоКГ, ↑ ДЗЛЖ) • Гиперактивность МНП
* – в сомнительных случаях – эффективность лечения (ex juvantibus)		

Значимость симптомов и клинических признаков чрезвычайно велика, поскольку именно они заставляют врача подозревать наличие у больного СН.

Электрокардиография Это самый доступный инструментальный метод, позволяющий объективно оценить состояние сердца. Дисфункция миокарда так или иначе всегда найдет отражение на ЭКГ: нормальная ЭКГ при ХСН - исключение из правил (отрицательное предсказующее значение >90%).

Суточное мониторирование ЭКГ (Холтеровское мониторирование). Стандартное Холтеровское мониторирование ЭКГ имеет диагностический смысл лишь в случае наличия симптоматики, вероятно, связанной с наличием аритмий (субъективных ощущений перебоев, сопровождающихся головокружениями, обмороками, синкопэ в анамнезе и др.). Холтеровское мониторирование позволяет судить о характере, частоте возникновения и продолжительности предсердных и желудочковых аритмий, которые могут вызывать появление симптомов СН или усугублять ее течение. Более того, обнаружение асимптоматических желудочковых нарушений ритма сердца даже высоких градаций не служит основанием для инициации антиаритмической терапии или отбора кандидатов на постановку электрокардиостимулятора.

Вариабельность ритма сердца. Вариабельность ритма сердца (BCP) не является обязательной методикой для диагностики ХСН, поскольку клиническая значимость этого метода пока еще до конца не определена. Было показано существование корреляции между параметрами ВРС, с одной стороны, и клиническими и гемодинамическими показателями, с другой. При этом параметры ВСР предсказывали выживаемость вне зависимости от клинических и гемодинамических данных.

Гематологический и биохимический анализы крови и общий анализ мочи. Стандартный диагностический набор лабораторных исследований у пациента с СН должен включать определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, концентрации электролитов плазмы, креатинина, глюкозы, печеночных ферментов и общий анализ мочи.

Также по мере необходимости возможно определение уровня С-реактивного белка (исключение воспалительной этиологии заболевания сердца), тиреотропного гормона (исключение гипер- или гипотиреоза), мочевины и мочевой кислоты плазмы. При резком ухудшении состояния пациента целесообразно оценить содержание кардиоспецифических ферментов с целью исключения острого ИМ.

Анемия относится к фактору, усугубляющему течение ХСН. Повышенный гематокрит может свидетельствовать о легочном происхождении одышки, а также быть следствием цианотических пороков сердца или легочной артерио-венозной фистулы.

Повышение уровня креатинина у больного ХСН может быть:

- связано с первичной патологией почек;
- следствием сопутствующего заболевания или состояния (АГ, СД, пожилой возраст);
- следствием СН (гипоперфузия почки, застойная почка);
- связано с избыточным приемом диуретиков и/или иАПФ.

Таблица 5. Расчет клиренса креатинина согласно модифицированному уравнению Cockcroft и Gault

$$КК = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса (кг)} / 72 \times \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$$

*У женщин полученное значение следует уменьшить на 15%

В таблице 5 представлена формула расчета клиренса креатинина (КК) - показателя, более точно, чем сывороточный креатинин, определяющего функциональное состояние почек.

При застое крови в печени может наблюдаться повышение активности печеночных ферментов.

Проведение анализа мочи целесообразно для выявления протеинурии и глюкозурии, что позволит сделать заключение о возможном наличии независимой первичной почечной патологии или СД - состояний, провоцирующих развитие или усугубляющих течение СН.

Гипонатриемия и признаки дисфункции почек при СН указывают на неблагоприятный прогноз.

Эхокардиография Это визуализирующая методика, которой отводится первостепенная роль в диагностике ХСН в силу простоты выполнения, безопасности и повсеместной распространенности.

ЭхоКГ позволяет решить главную диагностическую задачу - уточнить сам факт дисфункции и ее характер, а также провести динамическую оценку состояния сердца и гемодинамики (табл. 6).

Важнейшим гемодинамическим параметром является ФВ ЛЖ, отражающая сократительную способность миокарда ЛЖ. Нормальный уровень ФВ ЛЖ лучше определять для каждой лаборатории свой. Это связано с популяционными особенностями населения, оборудованием, методами подсчета и т. д. В литературе «нормальный» уровень варьирует от величины ФВ >50% (MONICA, V-HeFT-I) до величины >35% (SOLVD).

Чреспищеводная ЭхоКГ Чреспищеводная ЭхоКГ не должна рассматриваться в качестве рутинного диагностического метода; к ней обычно прибегают лишь в случае получения недостаточно четкого изображения при трансторакальном доступе, осложненном клапанном поражении, подозрении на неисправность протеза митрального клапана, для исключения тромбоза ушка левого предсердия при высоком риске тромбоэмболий.

Стресс-ЭхоКГ нагрузочная или фармакологическая стресс-ЭхоКГ является высокоинформативной методикой для уточнения ишемической или неишемической этиологии СН, а также для оценки эффективности лечебных мероприятий (реваскуляризации, медикаментозного восстановления сократительного резерва). Однако несмотря на высокую чувствительность и специфичность этой методики для выявления жизнеспособного миокарда у пациентов с ИБС и систолической СН, она не может быть рекомендована в качестве метода рутинной диагностики.

Магнитно-резонансная томография Магнитно-резонансная томография (МРТ) - наиболее точный метод с максимальной воспроизводимостью расчетов по вычислению объемов сердца, толщины его стенок и массы ЛЖ, превосходящий по этому параметру ЭхоКГ и РИА. Помимо этого, метод позволяет выявлять утолщение перикарда, оценивать протяженность некроза миокарда, состояние его кровоснабжения и особенности функционирования. При этом, учитывая высокую стоимость и малую доступность, проведение диагностической МРТ оправдано только в случаях недостаточно полной информативности прочих визуализирующих методик.

Радиоизотопные методы. С помощью радиоизотопной ангиографии (РИА) можно довольно точно оценить ФВ ЛЖ, объемы камер сердца, а также динамику диастолического наполнения ЛЖ. Однако при мерцательной аритмии точность всех этих расчетов уменьшается. Тем не менее воспроизводимость результатов РИА превосходит таковую при ЭхоКГ.

Оценка функции легких Данный тест полезен для исключения легочного генеза одышки. При ХСН параметры пиковой объемной скорости экспираторного потока (PEFR) и FEV1 могут быть снижены, однако не до такой степени, как при симптоматических обструктивных дыхательных заболеваниях. Определение прочих параметров функции легких с целью диагностики СН и оценки динамики течения заболевания не имеет большого смысла.

Нагрузочные тесты. Проведение нагрузочных тестов у пациентов с ХСН оправдано не для диагностики, а с целью оценки функционального статуса пациента и эффективности лечения, а также для определения степени риска. Тем не менее нормальный результат нагрузочного теста у пациента, не получающего специфического лечения, практически полностью исключает диагноз ХСН.

Таблица 8. Параметры физической активности и потребления кислорода у больных с различными ФК ХСН (по NYHA)		
ФК ХСН по NYHA	Дистанция 6-минутной ходьбы, м	Потребление кислорода, ($VO_{2\max}$) мл \times кг⁻¹ \times мин⁻¹
0	>551	>22,1
1	426–550	18,1–22,0
2	301–425	14,1–18,0
3	151–300	10,1–14,0
4	<150	<10

В рутинной практике и при отсутствии специального оборудования для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных ХСН можно использовать тест ходьбы в течение 6 минут, соответствующий субмаксимальной нагрузке. Условия проведения этой пробы крайне просты: размеченный через 1 метр коридор, часы с секундной стрелкой и четкое объяснение задачи больному: он должен пройти по этому коридору в приемлемо быстром для него темпе максимальную дистанцию за 6 минут (если больной остановится для отдыха, затраченное на это время включается в общий зачет). Данные исследований свидетельствуют о высокой корреляционной связи теста с ФК ХСН и прогностической значимости: пройденная дистанция <300 м соответствует неблагоприятному прогнозу.

Рентгенография органов грудной клетки. К сожалению, рентгенография органов грудной клетки имеет высокую вариабельность и низкую воспроизводимость. Главное внимание при подозрении на ХСН следует уделять кардиомегалии (кардио-торакальный индекс >50%) и венозному легочному застою. Кардиомегалия - свидетельство вовлеченности сердца в патологический процесс. Наличие венозного застоя и его динамика могут быть использованы для характеристики тяжести заболевания и служить объективным критерием эффективности терапии. Результаты рентгенологического исследования грудной клетки всегда трактуются в контексте клиники ХСН и ЭКГ.

Определение уровня натрийуретических пептидов. В настоящее время полностью доказана тесная связь между тяжестью сердечной дисфункции (прежде всего, ЛЖ) и содержанием натрийуретических пептидов (НУП) в плазме, что позволяет рекомендовать определение концентрации этих пептидов в качестве «лабораторного теста» ХСН. В настоящее время наиболее полно охарактеризованы N-концевой предсердный натрийуретический пептид (ПНП), мозговой натрийуретический пептид (МНП) и его предшественник N-концевой МНП (N-МНП). Наибольшее распространение в исследованиях с дисфункцией миокарда получило определение МНП.

Определение активности других нейрогормональных систем в диагностических и прогностических целях при СН не показано.

Классификация ХСН

Классификация ХСН (приложение 1 и разъяснения по терминам в классификации), предложенная ОССН и утвержденная Российским съездом кардиологов в 2003 году

предусматривает объединение существующей по настоящее время классификации стадий ХСН Стражеско-Василенко и ФК NYHA. Больной с тяжелыми расстройствами гемодинамики и дезадаптивным ремоделированием сердца и сосудов, соответствующим IIБ стадии, на фоне адекватного лечения способен выполнять нагрузку на уровне II ФК NYHA. При ухудшении состояния может отмечаться прогрессирование как стадии (например, до III ст.), так и ФК ХСН (например, до III ФК). Наоборот, на фоне относительно мало измененных сердца и сосудов, соответствующих IIА стадии, больной не лечен и поэтому декомпенсирован и функционально соответствует III ФК NYHA. Адекватная терапия может улучшить состояние больного и, несмотря на сохранение IIА стадии, его ФК может уменьшиться до I ФК NYHA.

Инвазивные процедуры. Из существующих инвазивных процедур обычно используются коронарная ангиография (КАГ) с вентрикулографией (ВГ), мониторинг гемодинамики (с помощью катетера Свана-Ганса) и эндомиокардиальная биопсия. Ни один из указанных методов не должен применяться рутинно.

Проведение эндомиокардиальной биопсии показано в случае непонятного генеза СН (при условии исключения ишемии миокарда) - для исключения воспалительного, инфильтративного или токсического повреждения миокарда. Однако следует помнить, что, помимо агрессивного инвазивного характера, другим ограничением к ее широкому использованию является низкая чувствительность (особенно в случаях мозаичного поражения миокарда) и отсутствие единых общепринятых патоморфологических диагностических критериев.

Лечение ХСН

Учитывая, что ХСН является одним из заключительных этапов сердечно-сосудистого континуума (или непрерывного развития ССЗ), а также осложнением большинства болезней сердца, то успешное лечение этих заболеваний можно рассматривать как профилактику развития декомпенсации сердечной деятельности. По классификации ХСН (или, вернее, классификации континуума), предложенной Американской коллегией кардиологов совместно с Американской ассоциацией сердца (2005), мы говорим о стадиях В (бессимптомная дисфункция ЛЖ или I стадия ХСН по классификации ОССН 2002 года), С (клинически выраженная ХСН или II стадия по классификации ОССН 2002 года) и стадии D (III стадия по классификации ОССН 2002 года).

Улучшение прогноза При постановке диагноза бессимптомной дисфункции ЛЖ (I стадия ХСН) главной целью является недопущение развития клинически выраженных симптомов декомпенсации. Конечно, когда мы имеем дело с симптомной ХСН, главная задача на начальном этапе лечения - избавить больного от тягостных симптомов (одышки, удушья, отеков) дать возможность просто лежать, спать, отдыхать. Однако если ограничиться лишь этой начальной целью, например, применить эффективные диуретики в виде курса терапии, то у такого пациента уже через несколько дней (недель) вновь проявятся признаки тяжелой декомпенсации, требующие интенсивной терапии.

Существует шесть путей достижения поставленных целей при лечении декомпенсации:

Диета. Режим физической активности. Психологическая реабилитация, организация врачебного контроля, школ для больных с ХСН. Медикаментозная терапия. Электрофизиологические методы терапии. Хирургические, механические методы лечения

Как видно, медикаментозное лечение представляет собой хотя и очень важную составляющую, но находящуюся в этом списке на четвертой позиции. Игнорирование немедикаментозных методов борьбы с ХСН затрудняет достижение конечного успеха и снижает эффективность лечебных (медикаментозных) воздействий.

Для оценки степени доказанности каждого из предлагаемых методов лечения Европейским обществом кардиологов предложена трехбалльная шкала. Применение предлагаемого метода абсолютно доказано, по меньшей мере, в двух независимых крупных контролируемых исследованиях - это степень доказанности А.

Немедикаментозное лечение ХСН. Для всех немедикаментозных методов лечения больных ХСН уровень доказанности является низким и опирается на результаты отдельных, хотя и довольно многочисленных контролируемых исследований (уровень С).

Диета больных с ХСН

На сегодняшний день рекомендации по диете больных ХСН носят весьма конкретный характер. Основные позиции заключаются в следующем:

При ХСН рекомендуется ограничение приема поваренной соли, причем тем большее, чем выраженнее симптомы болезни и застойные явления

I	ФК	-	не употреблять соленой пищи	(до 3 г NaCl);
II	ФК	-	плюс не досаливать пищу	(до 1,5 г NaCl);
III	ФК	-	плюс продукты с уменьшенным содержанием соли и приготовление без соли	(<1,0 г NaCl).

Ограничение потребления жидкости актуально только в крайних ситуациях: при декомпенсированном тяжелом течении ХСН, требующем в/в введения диуретиков. В обычных ситуациях объем жидкости не рекомендуется увеличивать более 2 л/сутки (минимум приема жидкости - 1,5 л/сут).

Пища должна быть калорийной, легко усваиваться, с достаточным содержанием витаминов, белка. Прирост веса >2 кг за 1-3 дня, скорее всего, свидетельствует о задержке жидкости в организме и риске развития декомпенсации!

Необходимо различать следующие патологические состояния у пациента с ХСН: ожирение, избыточный вес, кахексия. Наличие ожирения или избыточного веса ухудшает прогноз больного с ХСН и во всех случаях индекса массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² требует специальных мер и ограничения калорийности питания. Однако прогрессивное уменьшение массы тела, обусловленное потерей как жировой ткани, так и мышечной массы, сердечная кахексия, прогностически менее благоприятно.

Развитие кахексии, как правило, свидетельствует о критической активации нейрогормональных систем (прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой), задействованных в прогрессировании декомпенсации и неадекватном росте активности цитокинов (прежде всего фактора некроза опухоли- α). В лечении таких больных

необходимым является сочетание медикаментозной коррекции нейрогормональных расстройств (степень доказательности А), блокады цитокинов (степень доказанности С) и нутритивной поддержки (степень доказательности С). Для пациентов с ИМТ>27 суточный каллораж равен расчетной величине минус 30%; для пациентов с ИМТ<19 к расчетной величине необходимо прибавить 30%.

У больных с декомпенсацией кровообращения, когда резко ухудшаются показатели всасывания, оптимальным является применение олигомерных питательных смесей (Peptamen, уровень доказательности С). В период стабилизации состояния для ежедневного приема можно рекомендовать высокомолекулярные сбалансированные смеси в количестве 25-50% от суточной энергопотребности (Унипит, Нутриэн-стандарт, Берламин модуляр; уровень доказательности С). Вопрос о сочетании энтерального и парентерального питания ставится при выраженной сердечной кахексии, когда применение лишь энтерального питания невозможно или недостаточно эффективно.

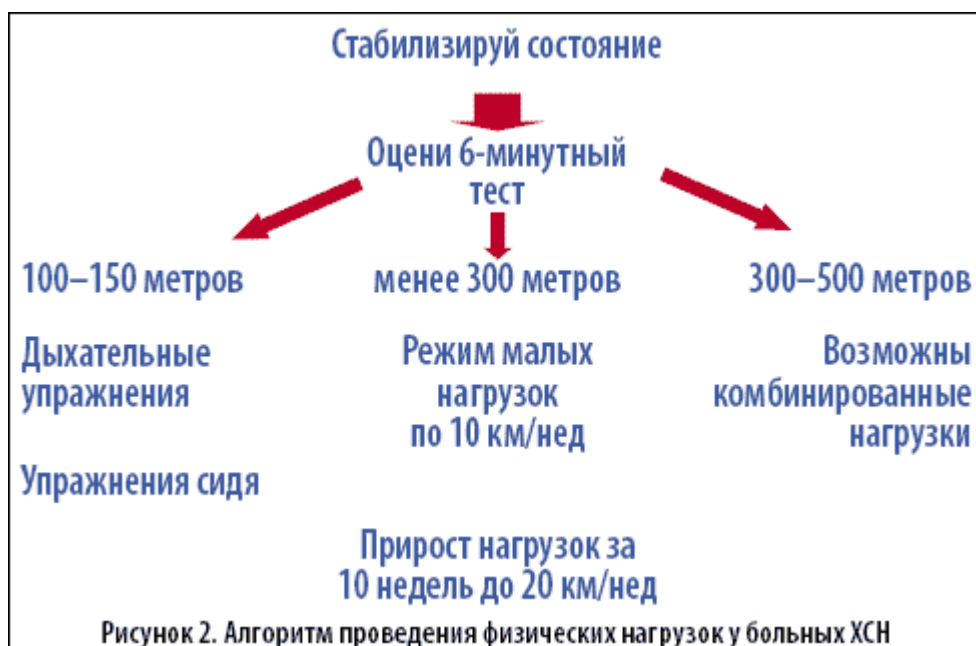
Алкоголь: алкоголь строго запрещен для больных с алкогольной кардиопатией. У пациентов с ишемическим генезом ХСН употребление до 20 мл этанола в сутки может способствовать улучшению прогноза. Для всех остальных больных с ХСН ограничение приема алкоголя имеет вид обычных рекомендаций, хотя по возможности следует ограничивать применение больших объемов (например, пива).

Режим физической активности:

Физическая реабилитация рекомендуется всем пациентам с I-IV ФК ХСН, единственным требованием можно считать стабильное течение декомпенсации, когда нет необходимости в экстренном приеме мочегонных и внутривенном введении вазодилататоров и положительных инотропных средств.

Физическая реабилитации противопоказана при: активном миокардите, стенозе клапанных отверстий, цианотических врожденных пороках, нарушениях ритма высоких градаций, приступах стенокардии у пациентов с низкой ФВ ЛЖ

Исходным для выбора режима нагрузок является определение исходной толерантности при помощи 6-минутного теста (рис.2).



Для пациентов, прошедших менее 150 м, т. е. находящихся в III-IV ФК, а также имеющих выраженный дефицит массы тела, кахексию, общепринятые физические нагрузки не показаны (по крайней мере, на начальном этапе). В этих случаях на первом этапе (период стабилизации состояния) пациент выполняет упражнения для тренировки мышц вдоха и выдоха. Это может быть простое раздувание шарика или резиновой игрушки в зависимости от самочувствия по несколько раз в день. При возможности проводится тренировка вдоха и выдоха с помощью специальных спирометров (INSPIK и РД-01) по обычным методикам.

Доказано, что через 3-4 недели регулярные физические нагрузки в форме дыхательных упражнений с затрудненным выдохом приводят к системному влиянию на организм. Увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, улучшается качество жизни, замедляется прогрессия кахексии, улучшается течение ХСН, достоверно замедляется прогрессия заболевания.

При стабилизации состояния пациента необходимо предпринять попытку провести 6-мин тест. Дальнейшая тактика зависит от полученных результатов (рис. 3). Если пройденное расстояние менее 200 м, то пациентам рекомендуется продолжить дыхательные упражнения. Если пройденное расстояние более 200 м, то целесообразно рекомендовать физические нагрузки в форме ходьбы. Ухудшение состояния - усиление одышки, тахикардия, прогрессия усталости, снижение общей массы тела - является основанием для перехода на предыдущую ступень, либо возврата к дыхательным упражнениям. Полный отказ от физических нагрузок нежелателен и должен рассматриваться как крайняя мера. Для пациентов, прошедших при 6-минутном тесте ходьбы хотя бы 350 м, показаны динамические нагрузки (прежде всего в виде ходьбы).



Режим. Общие рекомендации. Вакцинация. Нет доказательств влияния вакцинации на исходы ХСН. Тем не менее использование вакцины против гриппа, пневмококка и гепатита В является целесообразным.

Путешествия. Не рекомендуется пребывание в условиях высокогорья, высоких температур, влажности. Желательно проводить отпуск в привычной климатической зоне. При выборе транспорта предпочтение отдается непродолжительным (до 2-2,5 часов) авиационным перелетам. Длительные перелеты чреваты обезвоживанием, усилением отеков нижних конечностей и/или развитием тромбоза глубоких вен голени. При любой форме путешествий противопоказано длительное вынужденное фиксированное положение. Специально рекомендуется вставание, ходьба или легкая гимнастика каждые 30 минут.

Коррекция доз мочегонных при пребывании в необычном для больного, прежде всего жарком и влажном (хуже всего - вместе) климате, носит обязательный, хотя и строго индивидуальный характер.

Курение. Строго и абсолютно однозначно не рекомендуется всем пациентам с ХСН.

Сексуальная активность. Вопросы либидо находятся в компетенции врача-сексопатолога. Врач-кардиолог предпринимает усилия для предотвращения развития декомпенсации ХСН. Как правило, улучшение течения декомпенсации восстанавливает сниженные сексуальные возможности. Ограничения актуальны для больных IV ФК ХСН и носят общий характер: избегать чрезмерного эмоционального напряжения; в ряде случаев принимать нитраты сублингвально перед половым актом; применение виагры не противопоказано (за исключением сочетаний с длительно действующими нитратами); для пациентов с ХСН I-III ФК риск развития декомпенсации ХСН при регулярной половой активности носит весьма умеренный характер.

Медико-социальная работа

Медико-социальная работа в комплексном ведении больного с ХСН Основные препараты для медикаментозного лечения ХСН

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. иАПФ показаны всем больным ХСН (при любой этиологии и стадии процесса). Максимальную степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют только «классические» иАПФ, абсолютно не потерявшие своего значения: эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл и каптоприл.

Для профилактики ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы возможно использование только двух иАПФ - периндоприла (престариум) и рамиприла (степень доказанности А). Причем степень доказанности профилактики ХСН при ИБС максимальна для периндоприла.

Абсолютными противопоказаниями к назначению иАПФ являются непереносимость (ангионевротический отек), двусторонний стеноз почечных артерий, беременность. В дополнение к шести препаратам с доказанной эффективностью в международных исследованиях добавлены два иАПФ, применявшиеся в многоцентровых Российских программах ВНОК и ОССН - квинаприл и спираприл. Порядковый номер в таблице 14 характеризует степень доказанности эффектов каждого из иАПФ в лечении и профилактике ХСН.

Антагонисты рецепторов к АП. Учитывая абсолютные показания к назначению иАПФ всем пациентам с ХСН, невозможно было организовать плацебо-контролируемые исследования с АРА в «эру иАПФ», что затрудняло оценку истинных возможностей препаратов этого класса у декомпенсированных больных. Хотя необходимо отметить прекрасную переносимость препаратов этой группы при минимуме побочных эффектов. Кроме того, АРА крайне редко вызывают кашель и стандартно рекомендуются для лечения ХСН при непереносимости иАПФ (как это и указано в настоящих рекомендациях). На начальном этапе 1-й АРА лозартан напрямую сравнивался с эталонным иАПФ каптоприлом с целью доказать преимущества нового класса блокаторов РААС по влиянию на смертность и заболеваемость больных ХСН, однако гипотеза о возможных преимуществах АРА в лечении ХСН не подтвердилась. В исследовании ELITE II лозартан незначительно и недостоверно уступал каптоприлу по влиянию на прогноз пациентов с декомпенсацией и имел лучший профиль переносимости. Относительная неудача лозартана (в сравнении с высокой дозой иАПФ каптоприла – 150 мг/сут.) в этом исследовании, как и при лечении ОИМ в исследовании OPTIMAAL, связывается с применением недостаточных (50 мг 1 раз в день) доз. В 2009 г. завершилось крайне важное исследование NEAAL, впервые сравнившее эффективность различных дозировок АРА в лечении ХСН. Было продемонстрировано, что применение лозартана в дозе 150 мг/сут. достоверно снижает риск смерти и госпитализаций больных ХСН в сравнении с дозой 50 мг/сут. Смысл этого исследования не только в «реабилитации» лозартана, как средства лечения ХСН с возможностью снижения риска смерти и госпитализации больных, но и в том, что- бы напомнить, что только оптимальные дозы блокаторов РААС позволяют рассчитывать на улучшение прогноза больных ХСН. Лозартан в дозах 100 мг/сут. может предупреждать развитие ХСН, в том числе у пациентов с диабетом и нефропатией, что обуславливает его применение для профилактики декомпенсации сердечной деятельности (II а В). В дальнейшем все клинические исследования доказывали лишь то, что АРА не уступают иАПФ в лечении ХСН.

Блокаторы β -адренергических рецепторов (БАБ). Рациональным обоснованием к применению блокаторов β -адренергических рецепторов в лечении ХСН является блокада симпатико-адреналовой системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз (высокую смертность) этих пациентов. Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Поэтому основная идея применения БАБ в лечении больных ХСН - это улучшению прогноза и снижение смертности.

К положительным свойствам БАБ при ХСН относится способность: уменьшать дисфункцию и смерть кардиомиоцитов как путем некроза, так и апоптоза; уменьшать число гибернирующих (находящихся в «спячке») кардиомиоцитов; при длительном применении за счет увеличения зон сокращающегося миокарда улучшать показатели гемодинамики; повышать плотности и аффинность β -адренорецепторов, которая резко снижена у больных с ХСН; уменьшать гипертрофию миокарда; снижать ЧСС, что является зеркалом успешного применения БАБ у больных с ХСН. Уменьшение ЧСС минимум на 15% от исходной величины характеризует правильное лечение БАБ больных с ХСН; уменьшать степень ишемии миокарда в покое и особенно при физической активности; несколько уменьшать частоту желудочковых аритмий; оказывать антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти. Таким образом, наряду с улучшением прогноза БАБ уменьшают степень ремоделирования сердца, т. е. оказывают кардиопротекторное действие, позволяющее замедлять прогрессирование декомпенсации и число госпитализаций.

Главным же негативным свойством, в течение многих лет препятствующим включению БАБ в число основных В таблице представлены оптимальные дозы БАБ, применяющиеся в лечении ХСН.

Таблица 15. Дозы БАБ для лечения больных ХСН			
	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Бисопролол (конкор)	1,25 мг \times 1	10 мг \times 1	10 мг \times 1
Метопролол суцинат (беталок 30К)	12,5 мг \times 1	100 мг \times 1	200 мг \times 1
Карведилол (дилатренд)	3,125 мг \times 2	25 мг \times 2	25 мг \times 2
Небиволол * (небилет)	1,25 мг \times 1	10 мг \times 1	10 мг \times 1
* – у больных старше 70 лет			

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)

Негативная роль вторичного альдостеронизма при ХСН известна давно. Долгое время высокий уровень минералокортикоидного гормона альдостерона связывался с задержкой жидкости в организме и стимулированием электролитного дисбаланса с задержкой в организме натрия и потерей калия. Поэтому с середины 60-х годов XX века на протяжении почти 50 лет спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут. успешно применялся в комплексной диуретической терапии тяжелой ХСН как калийсберегающий диуретик. Показанием к такому использованию препарата является наличие декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимости лечения активными диуретиками, которые могут провоцировать избыточную потерю калия. Именно в качестве надежного партнера тиазидных и петлевых диуретиков следует рассматривать назначение спиронолактона в период достижения компенсации (особенно у пациентов с ХСН III–IV ФК). В этих случаях применение спиронолактона абсолютно необходимо и можно не бояться сочетания его высоких доз с иАПФ (АРА) или АРНИ, если параллельно правильно используются активные диуретики и достигается положительный диурез. Критериями эффективности применения спиронолактона в комплексном лечении упорного отека

синдрома являются: • увеличение диуреза в пределах 20–25% (это хотя и немного, но особенно важно при упорных рефрактерных отеках); • уменьшение жажды, сухости во рту и исчезновение специфического «печеночного» запаха изо рта; • стабильная концентрация калия и магния в плазме (отсутствие снижения), несмотря на достижение положительного диуреза. Нужно помнить, что концентрация спиронолактона в плазме крови выходит на плато к 3-му дню лечения и после отмены (или уменьшения дозы препарата) его концентрация и действие пропадают (снижаются) через 3 суток. После достижения состояния компенсации (дни, недели терапии) применение высоких доз спиронолактона прекращается и может рассматриваться вопрос о длительном назначении невысоких доз препарата в качестве дополнительного нейрогормонального модулятора. После появления в практике иАПФ, которые в начальном периоде лечения снижают синтез альдостерона в организме, появились рекомендации о нежелательном сочетании иАПФ и спиронолактона при лечении ХСН, так как это могло быть чревато развитием гиперкалиемии и ухудшением функции почек. Однако выяснилось, что ни иАПФ, ни АРА, ни БАБ, ни сочетание иАПФ с БАБ, ни даже тройная комбинация иАПФ + АРА + БАБ не могут в течение длительного времени блокировать синтез альдостерона. Поэтому сегодня рекомендуется сочетание небольших доз АМКР и терапевтических доз иАПФ (АРА) или АРНИ при длительном лечении ХСН с тщательным контролем уровня калия и функции почек (СКФ и уровень креатинина), на начальном этапе лечения не реже 1 раза в месяц [420, 421]. В исследовании RALES впервые было показано, что назначение 12,5–50 мг/сут. (в среднем 27 мг) АМКР спиронолактона пациентам с тяжелой ХСН III–IV ФК в дополнение к оптимальной терапии, включавшей иАПФ и у 10% пациентов БАБ, позволяло достоверно снижать риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации. Это было первым обоснованием целесообразности сочетания трех нейрогормональных модуляторов (иАПФ + БАБ + АМКР) для лечения больных тяжелой ХСН III–IV ФК, что нашло отражение в Рекомендациях ОССН по лечению ХСН уже в 1-й редакции 2003 г.

Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ)

Основной смысл применения этого класса нейрогормональных модуляторов заключается в восстановлении физиологического баланса нейрогормональных систем, нарушенного при ХСН. С одной стороны, используется блокада РААС (подобно иАПФ или АРА), позволяющая блокировать чрезмерную вазоконстрикцию, задержку жидкости, активацию альдостерона и пролиферацию органов и ремоделирование. С другой стороны, за счет блокады фермента неприлизина активируются антипролиферативные, диуретические и вазодилатирующие эффекты натрийуретических пептидов. Созданный единый надмолекулярный комплекс, включающий АРА валсартан и ингибитор неприлизина сакубитрил (LCZ 696, или Юпериио) позволил обеспечивать двойную нормализацию нейрогормонального баланса одновременно [360]. Эффективность Юпериио у пациентов с ХСН была оценена в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы – PARADIGM-HF, включившем 8442 пациента с ХСН II–IV ФК и низкой ФВ ЛЖ, не требующих внутривенного лечения диуретиками, и с уровнем САД более 100 ммрт. ст. (выше 95 ммрт. ст. в процессе лечения) [361]. Пациенты были рандомизированы в группы эналаприла 10 мг 2 раза в сутки и Юпериио в дозе 100 мг 2 раза в сутки с титрованием до 200 мг 2 раза в сутки. Медиана наблюдения составила 27 месяцев. Исследование было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом Юпериио по сравнению с прежним «золотым стандартом» терапии ХСН – эналаприлом, что проявлялось в снижении относительного риска. Параллельно с большей эффективностью лечения Юпериио отмечалась и его лучшая переносимость. Преимущество лечения

Юперии перед иАПФ не зависело от тяжести и возраста пациентов, этиологии, характера основного ритма, величины исходной ФВ ЛЖ (все пациенты имели СНнФВ), исходного уровня САД и проводимого лечения. Эффект проявлялся уже в первые недели лечения и сохранялся длительное время и приводил к существенному улучшению качества жизни больных

Диуретические (мочегонные) средства в лечении ХСН. Задержка жидкости в организме и формирование отеочного синдрома является типичным и наиболее известным проявлением ХСН. Поэтому дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных с ХСН.

Диуретики (мочегонные средства) применяются для устранения отеочного синдрома и улучшения клинической симптоматики больных с ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций, что соответствует достижению двух из шести основных целей при лечении ХСН. Диуретики не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза больных. Их влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3-4-5-7 дней) может быть даже негативным.

Лечение мочегонными средствами начинается лишь при клинических признаках застоя (IIA стадия, II ФК по NYHA). Впрок мочегонными не лечат, т. к. они, как сказано выше, не замедляют прогрессирования ХСН.

Лечение мочегонными начинается с применения слабейшего из эффективных у данного конкретного больного препаратов.

Предпочтение следует отдавать тиазидным диуретикам (гипотиазид) и лишь при их недостаточной эффективности переходить к назначению мощных «петлевых» диуретиков (фуросемид, урегит, буметанид).

Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу *quantum satis*.

Диуретики у женщин быстрее и чаще вызывают гипокалиемию, это может быть причиной удлинения QT и соответственно - нарушений ритма сердца.

Рекомендуемые дозы для наиболее часто используемых мочегонных:

Гипотиазид - стартовая = 25 мг, максимальная = 75-100 мг

Фуросемид - стартовая = 20-40 мг, максимальная = до 500 мг

Урегит - стартовая = 25-50 мг, максимальная = до 250 мг

Буметанид - стартовая = 0,5-1,0 мг, максимальная = до 10 мг

В 2006 году в России зарегистрирован самый эффективный и безопасный петлевой диуретик **торасемид**. Стартовая доза 5-10 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 100-200 мг в сутки. В сравнительном исследовании с фуросемидом торасемид продемонстрировал способность лучше влиять на прогноз больных ХСН, что делает этот современный мочегонный препарат средством выбора, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации (уровень доказанности В).

В последние годы в список эффективных диуретиков возвращается ингибитор карбоангидразы - ацетазоламид (дикарб). Препарат используется в качестве вспомогательного средства на фоне приема активных мочегонных (тиазидных и/или петлевых). Назначаемый в дозе по 0,25 мг трижды в день в течение 3-4 дней с двухнедельным перерывом, этот препарат подкисляет среду, что восстанавливает диуретическую активность тиазидных и петлевых диуретиков, при длительном

применении которых типично развитие алкалоза. Обязательным считается сочетание активных диуретиков и ацетазоламида у больных с ХСН и сопутствующей легочной патологией (уровень доказанности В).

Кроме того, имеются сведения, что применение ацетазоламида в дозе 0,25 мг за час до отхода ко сну позволяет уменьшить степень ночного апноэ, способного осложнять течение болезни у 40% больных ХСН (степень доказанности С).

Индапамид не имеет официальных показаний к лечению ХСН, поэтому его применение, во всяком случае, в рекомендованных дозах у больных ХСН не обосновано.

Рефрактерность бывает ранняя (так называемое торможение эффекта) и поздняя.

Ранняя рефрактерность развивается в первые часы или дни после начала активного назначения мочегонных средств, зависит от гиперактивации нейрогормонов и тем сильнее, чем активнее дегидратация (тот самый нерекомендуемый обильный диурез). Преодолевается адекватным (не чрезмерным) диурезом плюс обязательным совместным применением иАПФ и/или спиронолактона.

Существуют относительно простые приемы преодоления устойчивости к использованию мочегонных средств:

Применение диуретиков только на фоне иАПФ и спиронолактона. Это главное условие успеха.

Введение большей (вдвое большей, чем предыдущая неэффективная доза) дозы диуретика и только внутривенно. Некоторые авторы предлагают вводить фуросемид (лазикс) дважды в сутки и даже постоянно внутривенно капельно.

Сочетание диуретиков с препаратами, улучшающими фильтрацию. При САД более 100 мм рт. ст. - эуфиллин (10 мл 2,4% раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы - лазикс) или сердечные гликозиды, при более низком АД - допамин (2-5 мкг/мин).

Применение диуретиков с альбумином или плазмой (можно вместе, что особенно важно при гипопроотеинемии, но эффективно и у пациентов с нормальным уровнем белка плазмы).

При выраженной гипотонии - комбинация с положительными инотропными средствами (добутамин, допамин) и, в крайнем случае, с глюкокортикоидами (только на период критической гипотонии).

Сочетания диуретиков по тем принципам, что указаны выше.

Механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункции, парацентез), используются лишь по витальным показаниям.

Изолированная ультрафильтрация - эффективный способ лечения устойчивого к медикаментозному лечению отеочного синдрома. Противопоказания - стенозы клапанных отверстий, низкий сердечный выброс и гипотония. К сожалению, эти симптомы присутствуют у большинства пациентов с рефрактерными отеками, что препятствует более широкому использованию этого метода лечения.

Сердечные гликозиды. Сердечные гликозиды остаются в числе основных средств лечения ХСН, хотя и не находятся (как 20 и более лет назад) во главе этого списка. Препараты этой группы не улучшают прогноза больных ХСН и не замедляют прогрессирования болезни, но улучшают клиническую симптоматику, качество жизни и снижают потребность в госпитализациях из-за обострения декомпенсации, причем не только при мерцательной аритмии, но и при синусовом ритме (уровень доказанности А).

Применение короткодействующих сердечных гликозидов для внутривенного введения (Строфантин К) очень ограничено: только в случаях обострения СН на фоне тахисистолической формы мерцания предсердий, когда предпочтительным

При мерцательной аритмии - дигоксин можно использовать в качестве средства «первой» линии благодаря его способности замедлять атрио-вентрикулярную проводимость и снижать ЧСС (а не из-за положительного инотропного действия).

Дополнительные средства в лечении ХСН: статины.

Учитывая, что снижение уровня ЛПНП не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных ХСН, рекомендуется применение терапевтических доз препаратов:

аторвастатин 10-20 мг

правастатин 20-40 мг

розувастатин 5-10 мг

симвастатин 10-40 мг

флувастатин 40-80 мг

Антитромботические средства в лечении ХСН (антикоагулянты)

Доказано, что для предотвращения тромбозов и эмболий у пациентов с ХСН, находящихся на постельном режиме, эффективным может быть лечение низкомолекулярными гепаринами (эноксипарином) по 40 мг/сут в течение 2-3 недель.

Оральные непрямые антикоагулянты (синкумар, варфарин) обязательны для лечения больных с мерцательной аритмией и повышенным риском тромбоэмболий. Повышенный риск регистрируется у пациентов, имеющих мерцательную аритмию в сочетании с одним из следующих факторов (степень доказанности А):

пожилой возраст

наличие тромбоэмболий в анамнезе

сведения об инсультах и транзиторных нарушениях мозгового кровообращения

наличие внутрисердечных тромбов

резкое снижение ФВ (<35%) и расширение камер сердца (КДР>6,5 см)

наличие в анамнезе операций на сердце

Непрямые антикоагулянты при ХСН не могут быть заменены антитромботическими средствами (аспирин, клопидогрел или их комбинация), т. к. эффективность лечения достоверно снижается, а по риску осложнений (кровотечений) комбинация аспирина с клопидогрелом не отличается от варфарина (степень доказанности А).

Для уменьшения риска геморрагических осложнений антикоагулянты должны применяться при тщательном контроле (раз в месяц) международного нормализованного отношения (МНО). Известно, что риск тромбоэмболий и выживаемость больных с ХСН и мерцательной аритмией напрямую зависят от длительности и правильности (поддержание МНО в пределах 2,0-3,0) лечения антикоагулянтами.

Вспомогательные средства в лечении ХСН

Препараты, входящие в эту группу, не являются средствами терапии собственно ХСН и должны применяться только при строгих показаниях.

Периферические вазодилататоры

В настоящее время ПВД не входят в число препаратов, используемых для лечения ХСН. На прогноз, количество госпитализаций, прогрессирование болезни они не влияют (уровень доказанности В).

Исключение составляет применение комбинации нитратов (венозных вазодилататоров) с гидралазином (артериоларными вазодилататорами) у пациентов негроидной расы. У этого контингента пациентов подобная комбинация (в дополнение к иАПФ, БАБ, диуретикам) может способствовать улучшению прогноза. У лиц белой расы всегда предпочтительно использование иАПФ. Кроме того, применение комбинации нитратов с гидралазином стимулирует развитие побочных реакций (гипотония, тахикардия), которые затрудняют лечение больных ХСН.

Нитраты могут даже негативно влиять на прогноз больных с ХСН и затруднять применение иАПФ, т. е. снижать эффективность последних (уровень доказанности С). Нитраты могут назначаться при ХСН лишь при наличии доказанной ИБС и стенокардии, которая проходит именно (только) от нитропрепаратов. Во всех остальных случаях нитраты при ХСН не показаны.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), замедляющие ЧСС (верапамил и дилтиазем), могут использоваться лишь у больных с начальными стадиями ХСН (I-II ФК без застойных явлений). При прогрессировании декомпенсации использование дилтиазема и верапамила ухудшает клиническое течение ХСН (уровень доказанности В). Использование БМКК (обязательно в комплексе с иАПФ, БАБ, диуретиками, антагонистами альдостерона) может быть показано при ХСН, преимущественно вызванной диастолическими расстройствами (уровень доказанности С).

Короткодействующие дигидроперидины больным с ХСН противопоказаны.

Из группы длительнодействующих дигидроперидинов амлодипин (исследование PRAISE I и II) и фелодипин (исследование V-HeFT III) доказали способность не ухудшать прогноз больных с ХСН. При этом в некоторых случаях применение этих препаратов может улучшать клинику и уменьшать выраженность симптомов декомпенсации. Возможными показаниями к использованию амлодипина или фелодипина в лечении ХСН (на фоне основных средств лечения) являются:

наличие упорной стенокардии

наличие сопутствующей стойкой гипертензии

высокая легочная гипертензия

выраженная клапанная регургитация.

Антиаритмические средства в лечении ХСН

Подавляющее число больных с ХСН имеют опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца (III и выше градации по классификации Lown-Wolff). До 2/3 больных с начальными стадиями декомпенсации и до 1/3 пациентов даже с финальными стадиями ХСН умирают внезапно (скорее всего, из-за наличия аритмий). Причем улучшение гемодинамики не предотвращает возможности развития опасных аритмий, которые могут потребовать специального лечения. Основные позиции при лечении желудочковых аритмий у больных с ХСН сводятся к следующему. Лечение при ХСН требуют лишь опасные для жизни и симптомные желудочковые нарушения ритма сердца (уровень доказанности В).

Антиаритмики I (блокаторы натриевых каналов) и IV (БМКК) классов противопоказаны больным с ХСН (уровень доказанности А).

При неэффективности БАБ, которые относятся ко II классу антиаритмических средств и всегда являются средством выбора, для антиаритмического лечения применяются препараты III класса (амиодарон, соталол).

Средством выбора у больных с умеренно выраженной ХСН (I-II ФК) является амиодарон, хотя следует помнить, что не менее чем у 40% больных он вызывает опасные побочные эффекты (чаще всего, особенно в России, нарушение функции щитовидной железы). Амиодарон следует использовать в малых дозах - 100-200 мг/сут и всегда взвешивать соотношение польза/риск. Амиодарон может снижать риск внезапной смерти у декомпенсированных больных с желудочковыми аритмиями (уровень доказанности В). Однако его эффект проявляется максимально ярко лишь при сочетании с БАБ (уровень доказанности В).

У больных с выраженной ХСН (III-IV ФК) применение амиодарона ассоциируется с достоверным ухудшением прогноза, поэтому его использование в этих случаях противопоказано (уровень доказанности А).

Антиагреганты в лечении ХСН

Вопрос о применении аспирина больным с ХСН остается не до конца решенным. Проблема - в возможности негативного взаимодействия даже небольших доз аспирина (<325 мг/сут) с иАПФ и другими средствами лечения декомпенсации.

Препараты, не рекомендованные к применению при ХСН

В этот раздел включены препараты, применение которых может реально ухудшать течение ХСН. Лекарственные средства, не имеющие показаний к использованию в комплексной терапии, не должны смешиваться с препаратами, противопоказанными для пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности. В качестве примера: на сегодняшний день нет убедительных доказательств эффективности применения цитопротекторов в лечении ХСН, хотя некоторые исследования в этой области запланированы. Использование этого класса лекарств не улучшает течения ХСН.

Другое отношение должно быть к препаратам, которые потенциально способны ухудшать течение болезни и стимулировать прогрессирование ХСН. Применение этих препаратов должно быть, по возможности, исключено при лечении декомпенсации. К ним относятся: НПВП (селективные и нет), о чем говорилось выше.

Глюкокортикоиды. Применение стероидных гормонов имеет чисто симптоматические показания в случаях упорной гипотонии и тяжелого отеочного синдрома для облегчения начала лечения иАПФ, диуретиками и БАБ. С другой стороны, возможность опасных для жизни осложнений ограничивает использование этих препаратов.

Трициклические антидепрессанты.

Антиаритмики I класса.

БМКК (верапамил, дилтиазем, коротко действующие дигидроперидины).

Нитраты и другие вазодилататоры, за исключением больных негроидной расы.

Хирургические и электрофизиологические методы лечения ХСН

При неэффективности терапевтического лечения ХСН и критическом обострении ситуации приходится прибегать к хирургическим, механическим и электрофизиологическим методам лечения. Несмотря на их большое разнообразие,

уровень доказательности эффективности и безопасности их применения, как правило, весьма низок и ограничивается отдельными эмпирическими наблюдениями. Кроме того, следует отметить, что проведение любых методов лечения подразумевает одновременное максимально эффективное медикаментозное лечение ХСН (по принципам, изложенным выше). То есть хирургия или электрофизиология не вместо, а вместе с медикаментозным лечением ХМН.

Механические методы лечения ХСН: механические методы лечения ХСН на сегодняшний день сводятся, по сути, к использованию ограничительной наружной эластической сетки, ограничивающей дилатацию сердца. Первые клинические наблюдения показали безопасность этой процедуры, но до ее широкого внедрения в практику должны быть проведены тщательные клинические исследования.

Электрофизиологические методы лечения ХСН

Электрофизиологические методы лечения ХСН сводятся на сегодняшний день к трем процедурам: постановке обычных кардиостимуляторов, что актуально для пациентов с высокой степенью атрио-вентрикулярной блокады. Это позволяет более эффективно и безопасно проводить медикаментозную терапию. При этом оптимальным является использование кардиостимуляторов не с фиксированной, а адаптируемой частотой стимуляции;

развитие этого направления привело к внедрению метода так называемой ресинхронизации работы сердца. Для этого используется схема трехкамерной стимуляции сердца - один электрод в правом предсердии, второй - в правом и третий (через коронарный синус) в ЛЖ. Такая система позволяет установить оптимальную для каждого больного атрио-вентрикулярную задержку (паузу между навязанным сокращением предсердий и желудочков) и устранить асинхронию в работе желудочков (путем их одновременной стимуляции). Исследования показали, что ресинхронизация работы сердца позволяет достигать клинического улучшения, замедлять ремоделирование сердца, повышать качество жизни и снижать риск обострения болезни (уровень доказанности В). Хотя влияние этой процедуры на прогноз больных с ХСН пока неизвестно, электрофизиологическая ресинхронизация работы сердца уже сегодня может быть рекомендована больным с тяжелой ХСН;

наконец, последней является постановка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) больным с ХСН и опасными для жизни желудочковыми нарушениями ритма сердца (IV и V градации по Lown-Wolff). Специальных исследований для больных ХСН пока не проводилось, однако у больных, перенесших ранее ИМ, эта процедура позволяет достоверно улучшать прогноз в сравнении с антиаритмической терапией (уровень доказанности А). Следует лишь заметить, что постановка этого устройства не противопоставляется антиаритмической терапии. Применение антиаритмиков должно снизить потребность в частоте использования кардиовертера-дефибриллятора. И наиболее оправданным в этом случае может быть использование соталола (уровень доказанности В).