

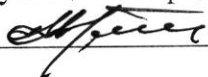
МИНОБРНАУКИ РОССИИ

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 практических семинарских занятий
по дисциплине (модулю)
«Терапия»

основной профессиональной образовательной программы
высшего образования – программы ординатуры

по специальности
31.08.53 Эндокринология

Идентификационный номер образовательной программы: 310853-01-24

Тула 2024 год

Разработчик(и) методических указаний

Н.Ю. Киркина, доцент кафедры, к.м.н.

(ФИО, должность, ученая степень, ученое звание)


(подпись)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Блок информации для изучения темы. Классификация бронхообструктивного синдрома

по этиологии:

- аллергический
- иммунный
- инфекционно-воспалительный
- обтурационный
- ирритативный
- гемодинамический
- эндокринно-гуморальный
- неврогенный
- токсико-химический

по клиническим проявлениям:

- латентный
- с выраженной клинической картиной

по течению:

- острый
- хронический

по тяжести:

- легкий
- средней тяжести
- тяжелый

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, эмфизема)

Прирост показателя ОФВ₁ более чем на 10% при пробе с бета-2-агонистами (сальбутамол, беротек) – свидетельство бронхоспазма.

При патологии мукоцилиарного транспорта – увеличивается свыше 30 часов время выведения индикатора (собственного гемоглобина, в частности) и наличествуют пики на кривой выведения (неравномерность эвакуации).

По этиологии (с расшифровкой)

1. Аллергический бронхообструктивный синдром

- сыворотка
- пыль
- пыльца растений
- лекарства

2. Иммунный бронхообструктивный синдром

2.1. Аутоиммунные, системные заболевания

- узелковый артериит (синдром Черджа-Стросса)
- системная красная волчанка
- системная склеродермия
- дерматомиозит, ревматоидный артрит, ревматизм – реже

- IgE – иммуноглобулины синдром, Жоб-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 Босвеля
- 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, листенон
- 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

Наследственность. Экзогенный и инфекционно-зависимый варианты, связь с физической нагрузкой, низкой температурой вдыхаемого воздуха, приемом противовоспалительных средств, желтым красителем тартразин. Диатез в детстве, кожные проявления аллергии, вазомоторный ринит.

Предвестники – вазомоторные реакции: обильный водянистый носовой секрет, чихание, сухость в носу, возбуждение, бледность, пот, поллакиурия, кожный зуд верхней 1/2 тела. Приступ чаще ночью, рано утром. Сидячая поза с фиксированным плечевым поясом, на выдохе оральные свистящие хрипы, бледность, одутловатость лица, пот на висках, чувство страха. Грудная клетка в положении вдоха, все группы мышц участвуют в дыхании, частый пульс, приглушенность тонов сердца, акцент II тона на легочной артерии, бради- (10–14 в 1 мин.), или тахипноэ. Над легкими коробочный звук, ослабление жесткого дыхания, удлинен выдох, обилие сухих жужжащих и свистящих хрипов. Приступ длится минуты, иногда часы, проходит произвольно или при приеме бронхолитиков.

Эозинофилия крови, консультация аллерголога.

1.2.1. Астматический статус при бронхиальной астме

Контакт с лекарственными аллергенами, передозировка симпатомиметиков, неадекватная бронхолитическая и глюкокортикостероидная терапия.

Молниеносное развитие симптоматики – при контакте с лекарственными аллергенами. В течение минут – приступ удушья, потеря сознания, бледность, затем цианоз кожи, поверхностное дыхание, слабый, парадоксальный пульс. При отмене глюкокортикоидов – учащение приступов удушья, постепенное развитие статуса.

Отсутствует эффект от бронхолитиков, снижается до коллапса АД. Предвестники статуса – учащение и удлинение приступов удушья, снижение эффективности бронхолитиков, иногда феномен «рикошета», затем – многочасовой и многодневный астматический статус.

1 стадия – длительный приступ экспираторного удушья, уменьшение отделения мокроты, дыхательная недостаточность, диффузный, иногда серый цианоз, пастозность лица, набухшие шейные вены, пульсация в эпигастрии, повышение АД. В легких на фоне жесткого дыхания с сухими хрипами – участки ослабления его, уменьшение количества отделяемой мочи, pO_2 – 60–75 мм рт.ст., pCO_2 – 35–45 мм рт.ст.

2 стадия – «Дыхательная паника», психомоторное возбуждение, в легких удлинение выдоха, «немое легкое» (хрипов нет, дыхание резко ослаблено), болезненность печени, пульсация ее, АД еще более повышено, нарастает гипоксемия: pO_2 – 50–60 мм рт.ст., pCO_2 – 50–70 мм рт.ст.

3 стадия – гипоксемическая кома. Сознание отсутствует, диффузный серый цианоз, падение АД, поверхностное дыхание, судороги. pO_2 – 40–50 мм рт.ст., pCO_2 – 80–90 мм рт.ст.

Рост гематокрита, полиглобулия, КОС- дыхательный алкалоз с переходом в ацидоз, метаболический ацидоз.

2. Иммунный БОС

2.1. *Синдром Эрба-Гольдфлама* (псевдопаралитическая злокачественная миопатия). При аутоиммунных заболеваниях (СКВ, люпоидный гепатит, ревматоидный артрит).

Усталость мышц (птоз, двоение в глазах), жевательной, глотательной мускулатуры, диафрагмы. Затруднение дыхания, паралич. Удушье, гипоксемия, артериальная гипертензия. Восстановление движений после отдыха, применения прозерина.

Электромиографическое исследование, электростимуляция мышц (истощение), томография средостения (исключения опухоли вилочковой железы), биопсия мышц (исключение других форм миопатии, миастении).

2.2. *Синдром Черджа-Стросса* (астматический 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. Снижение ЦИК, комплемента в крови.

2.3. Системный мастоцитоз

Пролиферация тучных клеток в коже и внутренних органах.

Пигментная крапивница, рецидивы коричневых пятен, при трении которых выделяется гистамин с образованием уртикарных высыпаний (с-м Дарье), увеличение периферических лимфоузлов, приступы удушья с покраснением и отеком кожи лица, зудом, снижением АД, тахикардией, купируются антигистаминными препаратами.

Высокий уровень гистамина в крови, в биоптатах кожи – тучные клетки (окраска толуидиновым синим или азур-эозином).

2.4. IgE – иммуноглобулины синдром (Джоб-синдром)

В молодом возрасте, нарушен гуморальный и клеточный иммунитет.

Атопический нейродермит, бронхиальная астма, рецидивирующий отек Квинке, гнойные отиты, риниты, подкожные холодные стафилококковые абсцессы, пневмонии, кандидозный сепсис.

Повышенный уровень гистамина, эозинофилия крови, повышение IgE, IgG, снижение Т-лимфоцитов.

2.5. Описторхоз

В бассейне Оби-Иртыша, Волги, Камы, Днепра, Северной Двины – эндемичные зоны.

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.

2.6. 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.

2.7. Пециломикоз

Грибы *Raecium*, чаще в Средней Азии, живут в пыли, характерна летняя сезонность.

Лихорадка 38-40 град., потливость, лимфаденопатия, увеличение печени, реже селезенки, через 7–10 дней – симптомы бронхиальной астмы, аллергического альвеолита, васкулиты, миокардит, гломерулонефрит.

Эозинофилия, лимфо- и моноцитоз, в мазках крови – гемотропно-тканевая форма гриба, в мокроте – эндоспоры, положительный радиоаллергосорбентный тест.

3. Инфекционно-воспалительный БОС

3.1. Заглоточный абсцесс

При ангинах, паратонзиллитах.

Высокая температура, боль в горле, иррадирующая в уши, глухой голос с носовым оттенком, стридор, удушье, припухлость парафарингеального пространства области шеи, увеличение и болезненность региональных лимфоузлов.

Ларингоскопия – срочно!

3.2. Дифтерийный круп

Дифтерия. Эпидемиологический анамнез.

Повышение температуры, лающий кашель, охриплость голоса, стридор, холодный пот, бледность, набухание шейных вен, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, чувство страха. В гортани – грязно-серые пленки, изъязвления.

Бак. исследование мазков из носа, зева, пленок из гортани на выявление дифтерийной палочки.

3.3. 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.

3.4. 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.

3.5. Острая 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.

3.6. Удушье при спонтанном пневмотораксе

Эмфизематозные буллы, поликистоз, абсцессы, гангрена легких.

Резкая боль в грудной клетки на стороне пневмоторакса, приступ удушья, кратковременный сухой кашель, цианоз у пожилых на фоне ХНЗЛ, тимпанит и ослабление дыхания на стороне поражения.

Рентгенограмма – свободный воздух в плевральной полости, спадение легкого.

3.7. Экссудативный плеврит

Сдавление части легкого, нарушение диафрагмального дыхания.

Отставание дыхательных движений со стороны поражения, там же выбухание межреберных промежутков, ослабление дыхания и голосового дрожания, тупой звук при перкуссии.

Рентгенограмма затенение с косой верхней границей, плевральная пункция.

4. Обтурационный БОС

4.1. 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.

4.2. Рубцовый стеноз трахеи

После трахеостомии, интубации и ИВЛ; химических ожогов, воспалительных заболеваний.

Инспираторная одышка, стридорозное удушье приступами, кашель, цианоз.

Рентгенограммы и томограммы трахеи, трахеобронхоскопия.

4.3. Экспираторный стеноз трахеи (трахеобронхиальная дискинезия)

Первичное нарушение эластичности мембранозной части трахеи с выпячиванием ее в просвет – после ОРВИ. После ХНЗЛ – вторичное нарушение.

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.

4.4. Синдром Босвеля

Чаще у мужчин. Апоплектиформное кровотечение, гематома верхушки мягкого неба, боковых стенок, язычка.

На фоне здоровья – внезапное ощущение инородного тела гортани, затруднение глотания, рвота, сильные боли в горле, удушье. Речь скандированная, лающий кашель, ларингоспазм, нарастающий цианоз. Усиление симптомов в положении лежа.

Ларингоскопия срочно!

4.5. Инородное тело трахеи

Кусочки пищи, зубных протезов, семечки, бронхолиты при туберкулезе лимфоузла с прорывом в бронх, части миндалины 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!

4.6. Синдром Мендельсона (кисотно-аспирационная пневмония)

Раздражение дыхательных путей кислым содержимым желудка при антиперистальтике. При осложнении общего наркоза (ослаблении гортанного рефлекса), диафрагмальной грыже, рефлюкс-эзофагите, кашлево-обморочном синдроме, язвенной болезни с гиперсекрецией.

Приступ одышки с цианозом во время сна, при аспирации. Ларингоспазм. Повышение температуры, сухие и влажные хрипы, приступ купируется симпатомиметиками, атропином. Затем – пневмониты, бронхиты, артериальная гипоксемия.

Бронхоскопия, лаваж.

4.7. 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.

4.8. 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.

4.9. 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.

4.10. Ларингоспазм

Следствие ларингита, вдыхание газов-ирритантов, раздражение возвратного нерва (опухолью, аневризмой, зобом). 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.

4.11. Синдром Мунье-Куна (трахеобронхомегалия)

Врожденная аномалия эластического и мышечного каркаса трахеи и бронхов.

Начало в детском возрасте, у подростков. Упорный кашель блеющего характера из-за резонанса в расширенных трахее и бронхах, приступы удушья, аналогичные таковым при экспираторном стенозе трахеи, рецидивы пневмоний, гнойный бронхит.

Трахеобронхоскопия, бронхография, рентгенотомография. При рентгенографии – трахея шире поперечника позвоночника, фестончатость краев, волнистость контуров.

5. Ирритативный БОС

5.1. 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

6.1. 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 транссудата – 2–3 л пены). Удушье, клокочущее дыхание («звук кипящего самовара»), в легких разнокалиберные влажные хрипы, распространяющиеся с верхних отделов вниз, изо рта пенная розовая мокрота, до 3–5 л и более, смерть от асфиксии.

Субтотальное затенение легочных полей на рентгенограммах.

6.2. 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.

6.3. Тромбоэмболия легочной артерии

Флеботромбозы.

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.

Лабораторная и ангиопульмонография.

7. Эндокринно-гуморальный БОС

7.1. 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 – эндомикардиальный фиброз и пороки сердца (недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз легочной артерии).

Бронхоскопия, бронхография, томография. В моче – 5-гидроксииндо-луксусная кислота (метаболит серотонина) повышается после криза.

7.2. Сдавление крупных бронхов извне

Митральный порок с увеличением левого предсердия, опухоль средостения, прикорневые лимфоузлы при саркоидозе, туберкулезе, метастазах рака, лимфопролиферативных заболеваниях.

Бронхоспастический синдром.

Диагностика основного заболевания.

8. Неврогенный БОС

8.1. 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.

8.2. 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.

8.3. Гипервентиляционный синдром (синдром да Коста)

Неврастения, фобии, неврозы навязчивых состояний, функциональные расстройства нервной системы.

Пароксизмы гипервентиляции в покое (гипервентиляционные кризы), имитация состояния удушья. Учащенное и (или) глубокое дыхание, нехватка воздуха, сдавление грудной клетки, страх смерти, ощущение комка в горле, могут быть потери сознания, судороги, сухость слизистых. Вне приступов – неудовлетворенность дыханием, глубокие вдохи, непереносимость душных помещений («воздушные маньяки»), данных за патологию легких и сердца нет. Улучшение состояния при ингаляции 5% CO₂, дыхании в бумажный мешок (гиперкапния).

Увеличение МОД, гипокапния, дыхательный алкалоз, снижение кальция в сыворотке крови, консультация психоневролога.

9. Токсикохимический БОС

9.1. 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.

9.2. Передозировка бета-адреноблокаторов

Кардионеселективные бета-блокаторы, часто у больных ХНЗЛ.

Приступы удушья – тяжелые, свистящие сухие хрипы в легких.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЛЕГОЧНОГО ИНФИЛЬТРАТА. ОТДЕЛЬНЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПНЕВМОНИЙ

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%).

Chlamydomphila pneumoniae, *Mycoplasma pneumonia* (суммарно до 25%), *Legionella pneumophila*. Кредкимвозбудителям (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 (микровицеты), 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:

1. возраст старше 60 лет,
тяжелые сопутствующие заболевания (ХОБЛ, злокачественные новообразования, сахарный диабет,
2. ХПН, ХСН, алкоголизм, наркомания, истощение),
3. 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 Цефтазолин 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.

Инfiltrат туберкулезный

1. Инfiltrативный 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: инfiltrат 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 инfiltrативная тень с четким краем с одной и нечетким с другой стороны, из-за поражения 1–2 сегментов вдоль междолевой щели; лобулярный инfiltrат – фокус казеозного некроза доли легкого, слившиеся в один или несколько инfiltrатов крупные и мелкие очаги, распад, бронхогенное обсеменение, эндобронхит. Томография, бронхоскопия, выявление микобактерий. инfiltrат.

2. Первичный туберкулезный комплекс

Воспаление в легких, реакция регионарных лимфоузлов, лимфангоит, по ходу бронхососудистого 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 инfiltrатом, 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

Инfiltrативно-пневмоническая (инfiltrат 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

заклученные 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.

Инфильтрат 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 *Toxocara canis* и *Toxocara 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 бронхитом, легочным фиброзом, интерстициальным нефритом, артритом, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кожной сыпью, синдромом Стивенса–Джонсона.

Затенения в легких опухолевого злокачественного генеза

1. Центральная 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, параканкротической пневмонией, гистологическое исследование, цитология.

2. Периферический рак

Периферический рак легкого представляет из себя опухоль, развивающуюся из дистального участка сегментарного или более мелкого бронха. Выделяют следующие клинико-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, гистологическое исследование биоптата – верифицирует диагноз. Жидкость в плевральной полости при лимфогранулематозе, 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 гистологического исследования.

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 затенения, 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 T в отведениях III, aVF, V1-V2. ЭхоКГ: повышение давления в легоч- 36 ной 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.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЛЕГКИХ.

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, лимфоматозный 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, латунию, 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 прогрессирования 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 Гиппократы) — 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 антинулеарного факторов, возможно появление про-тиволегочных антител, циркулирующих иммунных комплексов. Указанные изменения отражают интенсивность аутоиммунных процессов и воспаления интерстиция

легких. В последние годы большое значение придается определению в крови муцин-антигенов, которые отражают как интенсивность воспаления в легочной 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, долевых и сегментарных поражений, 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 легочной интерстиции 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, меченного технецием-99 ($^{99\text{Tc}}$ -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 R_1 в V_1 , V_2 , аУР, признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, отклонение электрической оси сердца вправо).

Лечение:

К препаратам с доказанной эффективностью при лечении ИЛФ относятся только два препарата: пирфенидон (эсбriet) 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 Бенъе-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 гранул, 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:

ИИзолированное увеличение внутригрудных лимфатических узлов
(лимфаденопатия средостения)

ПСочетанное поражение внутригрудных л. узлов и легких

11-А Усиление легочного рисунка, сетчатая его деформация, петлистый рисунок в прикорневых и нижних отделах легких

- 11-Б Распространенные двусторонние мелкоочаговые тени в легких (милиарного типа)
- 11-В 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 полой 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. Специфичных 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. Радионуклеотидное 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 гидрокси-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 гранулем 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 компонента 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 межальвеолярных 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 межальвеолярных 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 противоицтоплазматических 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. Инфильтративные 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 лёгких 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 лёгких) 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, преходящие 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).

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР БОЛЬНЫХ

Клинический разбор больного с интерстициальным заболеванием легких. проводится под руководством преподавателя с целью демонстрации методик опроса и физикального обследования больного, методики установления диагноза и формирования плана обследования

и лечения больного, а также для контроля навыков, приобретенных ординаторами. В ходе клинических разборов рассматриваются наиболее распространенные и сложные случаи, разбираются типичные ошибки курации больных данной нозологии.

План клинического разбора больного:

- опрос и физикальный осмотр пациента;
- анализ жалоб и истории заболевания;
- анализ результатов физикального осмотра, выделение ключевых симптомов и синдромов;
- формулирование предварительного диагноза;
- составление плана дополнительного лабораторного и инструментального обследования;
- интерпретация результатов дополнительного исследования;
- формулирование клинического диагноза;
- разработка плана лечения больного с учетом фармакологических взаимодействий и коморбидности;
- формулировка рекомендаций по контролю за проводимой терапией;
- оценка трудового и жизненного прогноза;
- составление рекомендаций по профилактике осложнений заболевания.

ЭКГ - ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

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.

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 разнорадионаправленных 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).

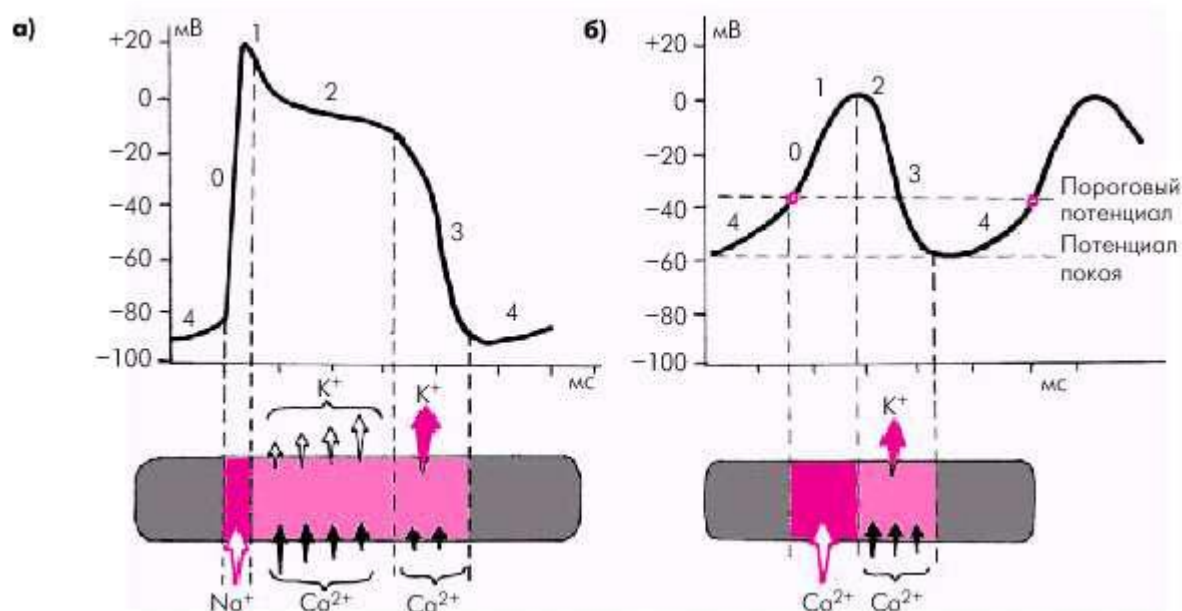


Рис. 1. Потенциал действия клеток с «быстрым» (а) и «медленным» (б) ответом.

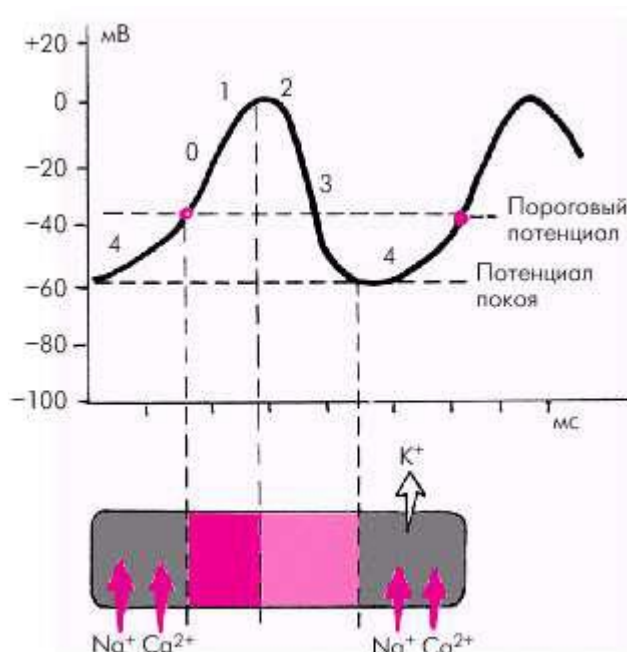
Объяснение в тексте

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 калиевыми 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 (крутизны 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)

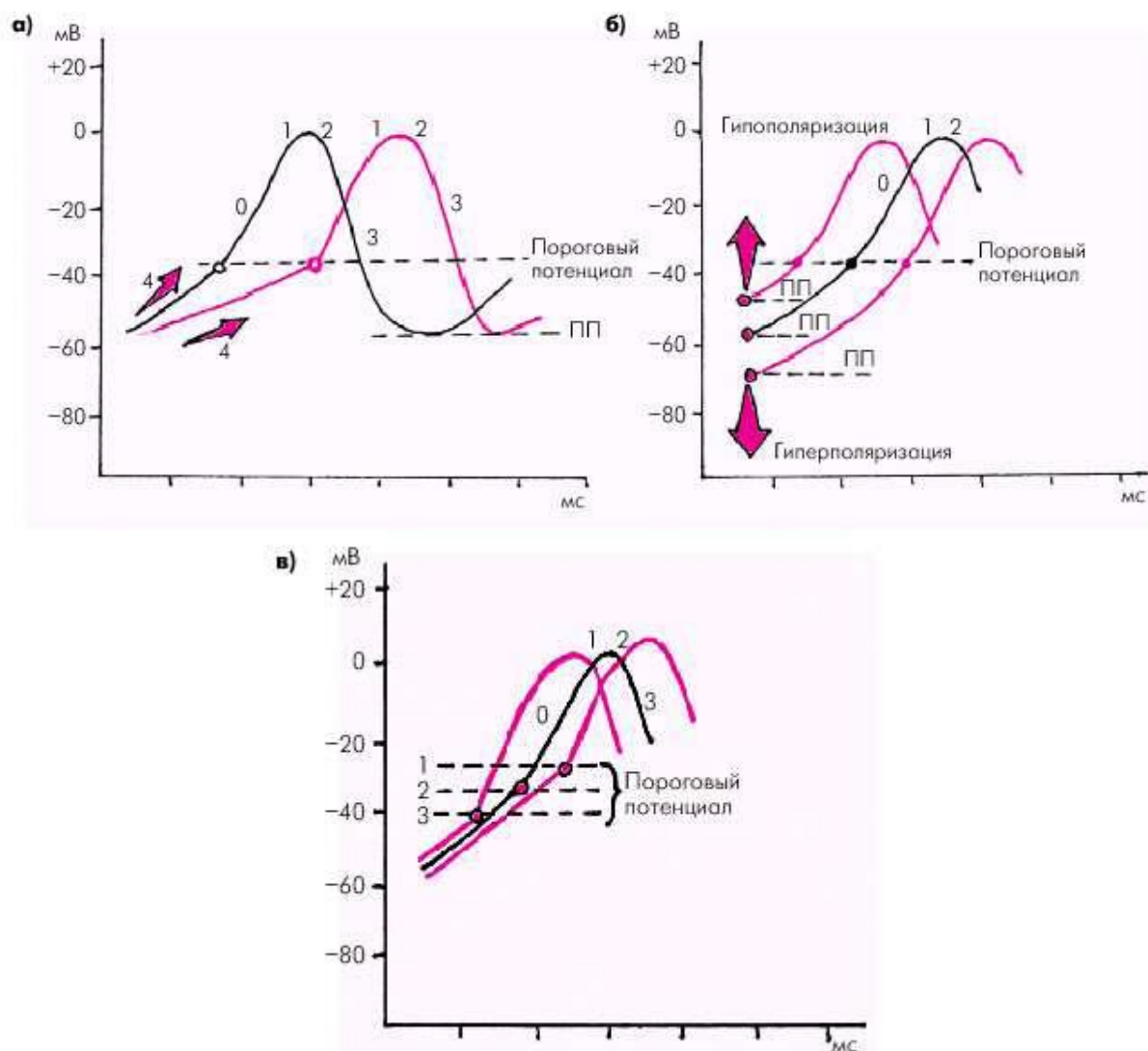


Рис. 3. Время достижения фазы 1 и 2 ПД клеток с «медленным» ответом в зависимости от скорости спонтанной диастолической деполяризации (а); величины потенциала покоя (б) и порогового потенциала (в). Черным цветом обозначены ПД с нормальными параметрами. ПП — потенциал покоя

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 —пируэт (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.

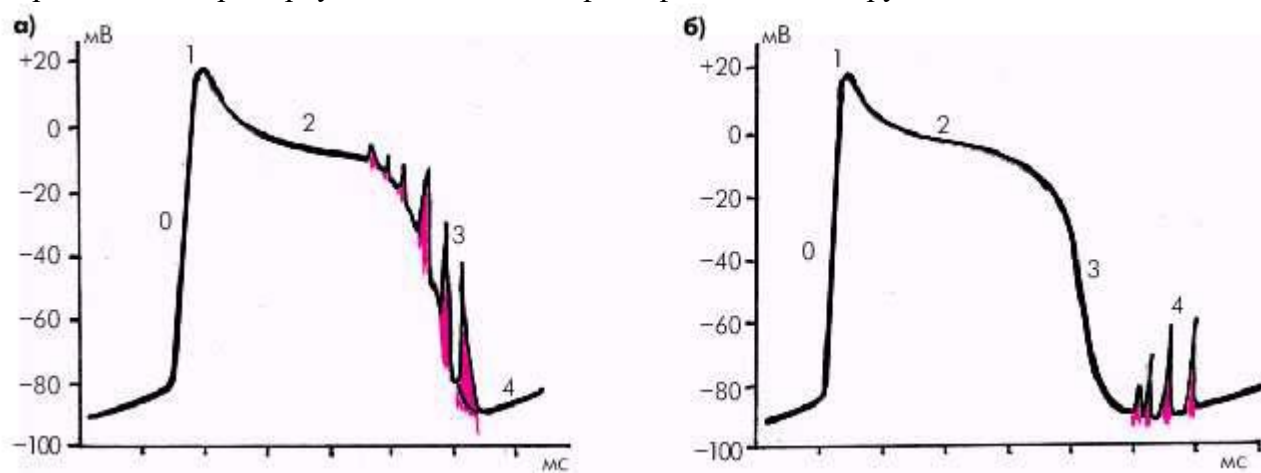


Рис. 4. Триггерная активность. Возникновение ранних (а) и поздних (б) постдеполяризаций

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 (экстрасистол, 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 быстрого ответа, 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.

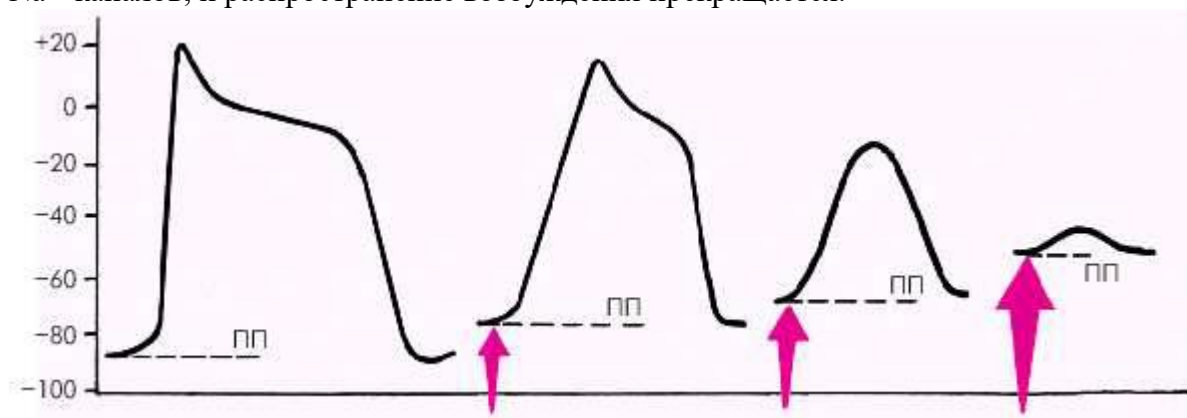


Рис. 5. Влияние величины потенциала покоя (ПП) на форму и амплитуду ПД. При уменьшении абсолютной величины ПП, обозначенной красными стрелками, происходит трансформация клеток «быстрого» ответа в клетки «медленного» ответа и уменьшается скорость распространения возбуждения

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 перинфарктной 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.

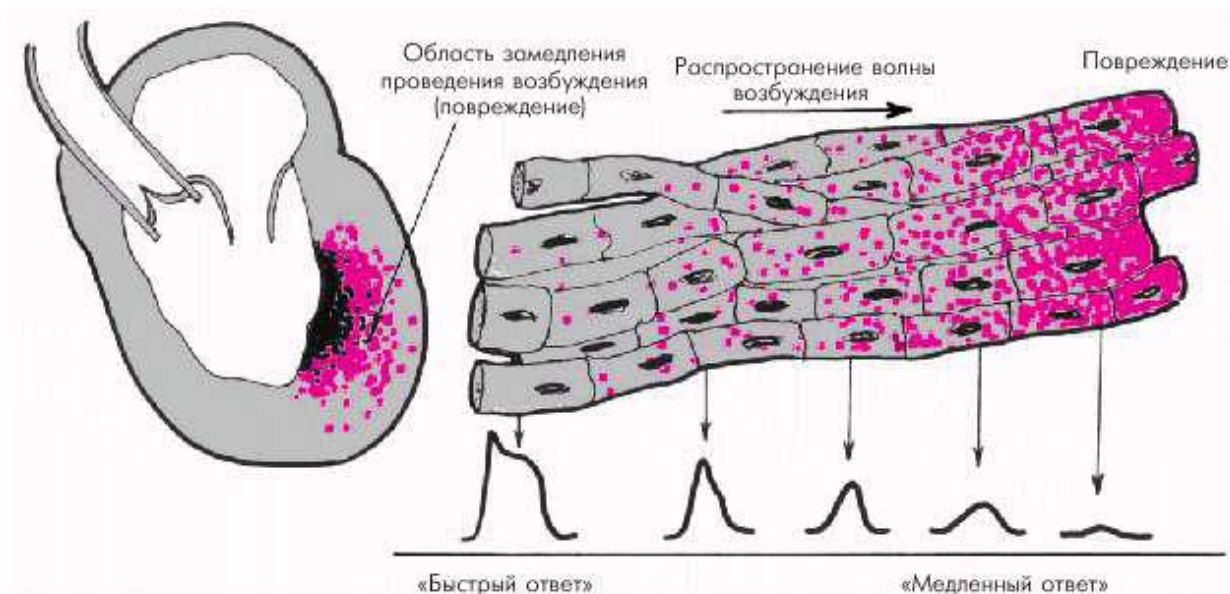


Рис. 6. Декрементное (затухающее) проведение волны возбуждения в области ишемического повреждения (красные точки)

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).

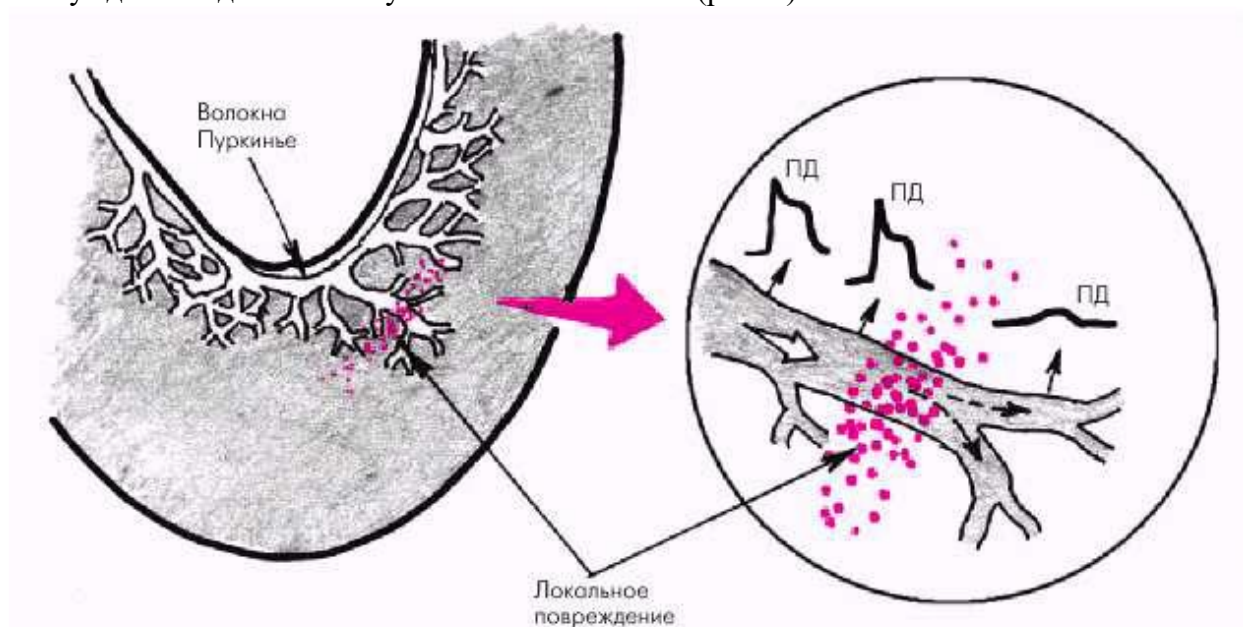


Рис. 7. Нарушение электротонического взаимодействия в области локального повреждения. ПД — потенциал действия

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.

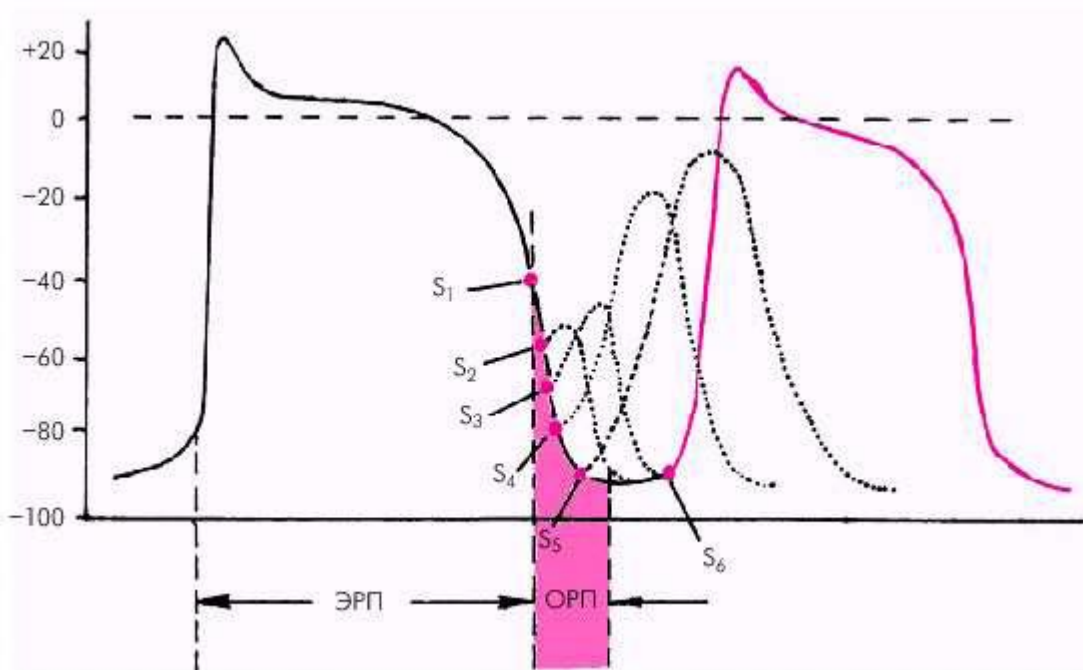


Рис. 8. Эффективный и относительный рефрактерный периоды (ЭРП и ОРП).

При нанесении экстрасимула 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 — экстрасимулы, 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 односторонний блок: импульс не проводится в anterogradном направлении (на рисунке — сверху вниз), но проводится в retrogradном 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 односторонней блокады (ветвь В) и медленно проводится в anterogradном 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 retrogradном направлении (снизу вверх) и вновь достигает основного пучка волокон Пуркинье (рис. 9 в). Если к этому времени основной пучок волокон Пуркинье и его незаблокированная 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 односторонний блок: импульс не проводится в anterogradном направлении (на рисунке — сверху вниз), но проводится в retrogradном 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

однаправленной 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.

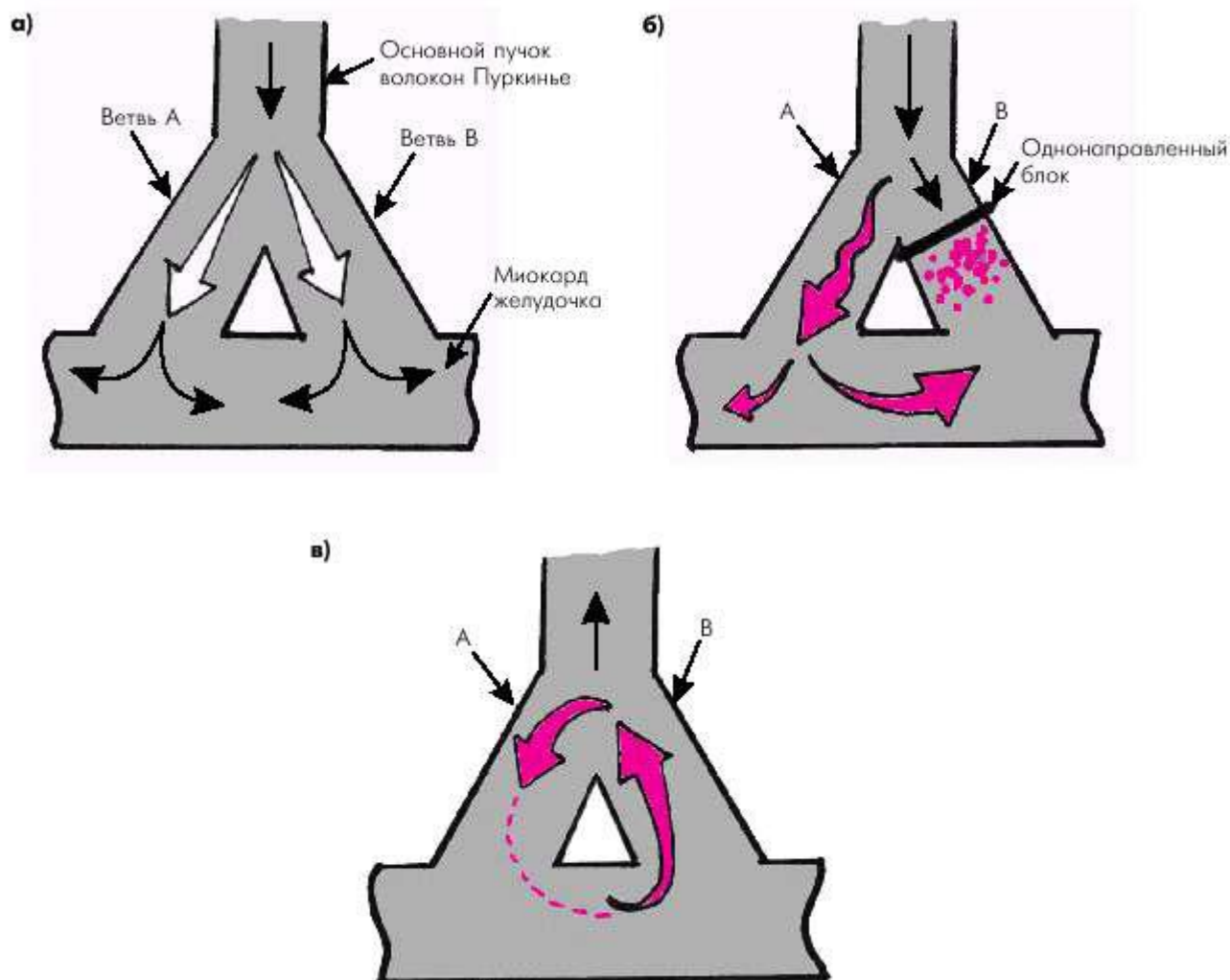


Рис. 3.9. Схема, иллюстрирующая механизм повторного входа волны возбуждения (а, б, в). Объяснение в тексте.

а — нормальное проведение;

б — однонаправленный 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).

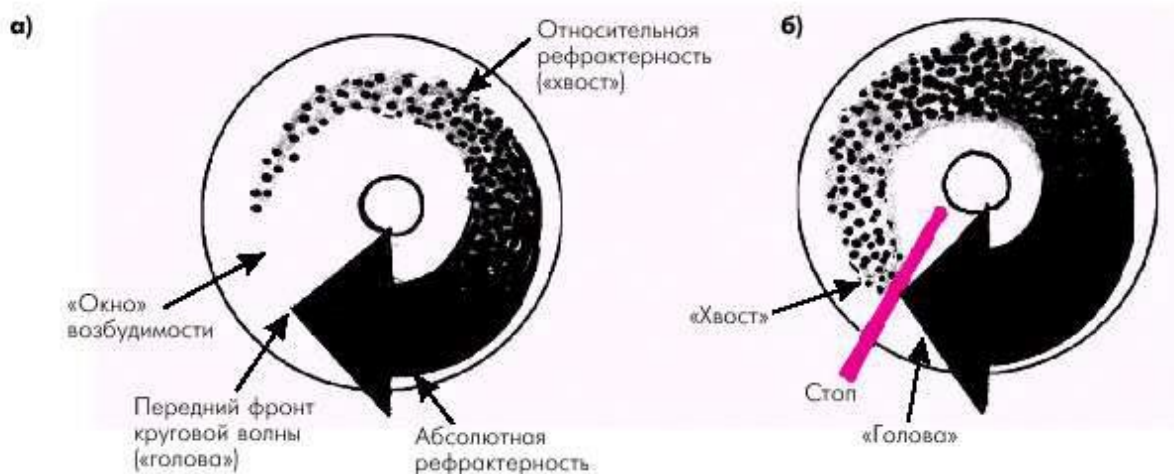


Рис. 3.10. Феномен кругового движения волны возбуждения (re-entry).

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-re-entry 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.

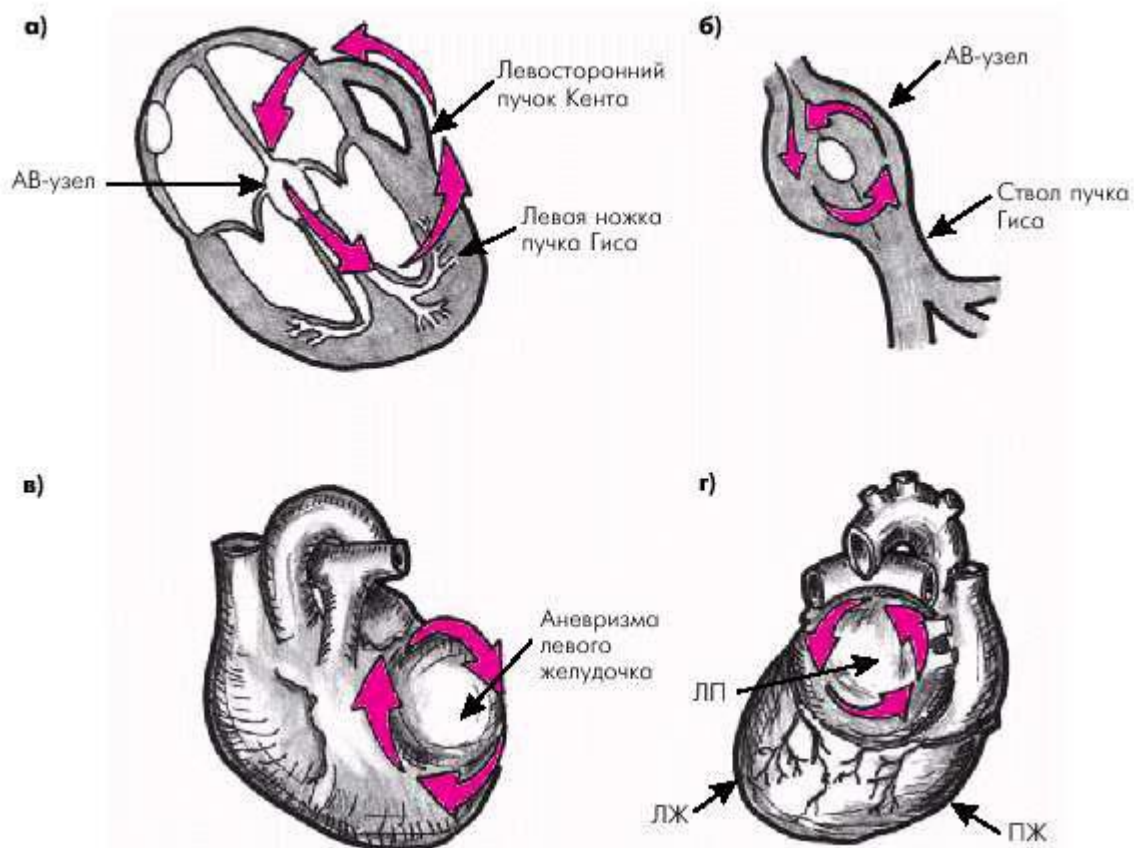


Рис. 11. Примеры возникновения круговой волны возбуждения.

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]

І. 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. Внутрисердечные 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 вазодилаторов, 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).

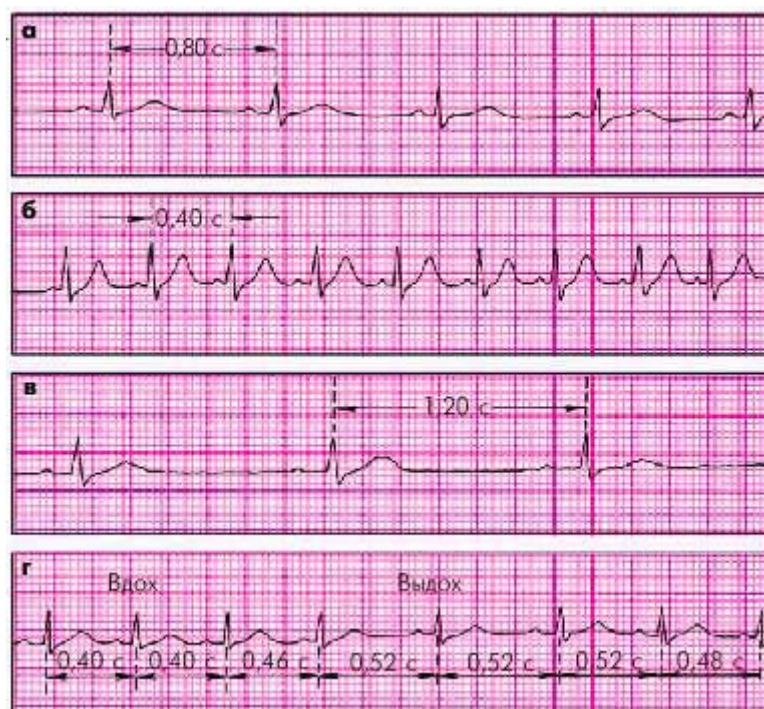


Рис. 13. Номотопные нарушения ритма. а — ЧСС — 75 в мин; б — синусовая тахикардия (ЧСС — 150 в мин); в — синусовая брадикардия (ЧСС — 50 в мин); г — синусовая (дыхательная) аритмия

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) рефлексорного изменения тонуса блуждающего нерва в связи с фазами дыхания; 2) самопроизвольного изменения тонуса n. 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 сердцебиений 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 аperiодичности образования импульсов, не зависящей от дыхательных движений.

ЭКГ-признаки недыхательной формы СА:

1. Постепенное (периодическая форма) или скачкообразное (апериодическая 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 возникающие головокружения, 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 (тредмил-тест или велоэргометрия) и фармакологические пробы позволяют уточнить, связана ли синусовая брадикардия и другие проявления дисфункции СА-узла 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 САС, 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).

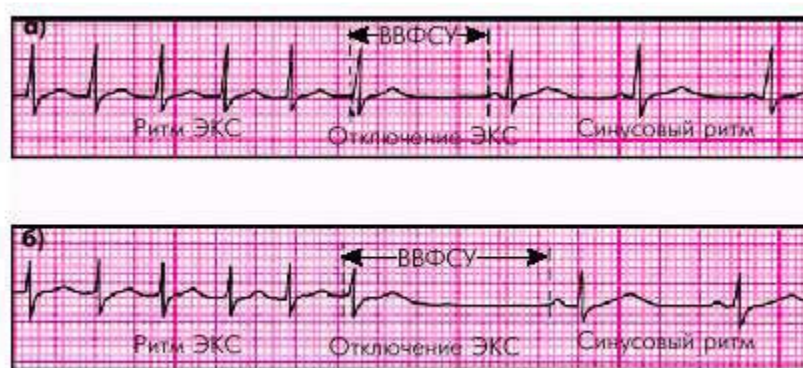


Рис. 14. Измерение длительности ВВФСУ при нормальной функции СА-узла (а) и при синдроме слабости СА-узла (б). Объяснение в тексте

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 высоким автоматизмом, чем специализированные волокна системы Гиса–Пуркинье. Появление на **ЭКГ** желудочковых (замещающих) выскальзывающих

комплексов и ритмов свидетельствует об угнетении автоматизма не только СА-узла, но и АВ-соединения.

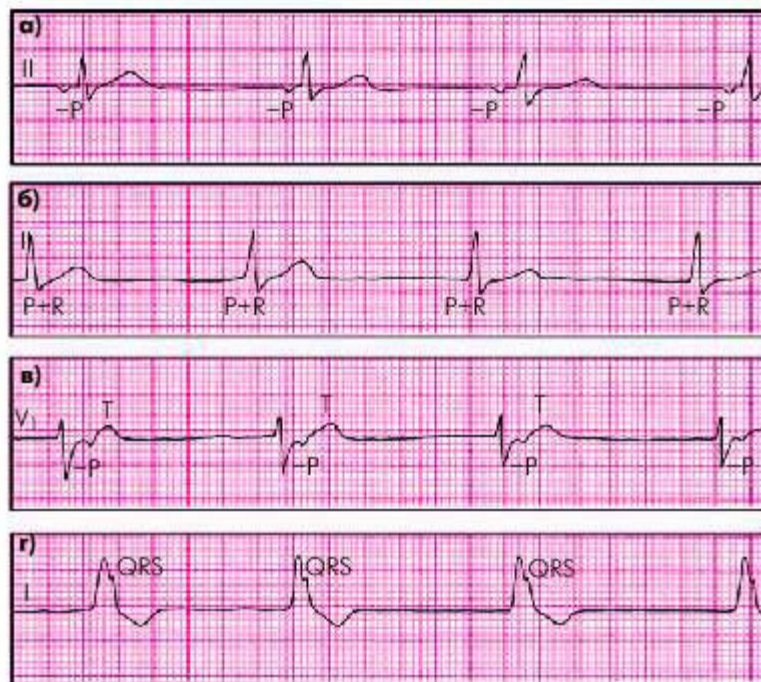


Рис. 16. ЭКГ больных с медленными (замещающими) выскальзывающими ритмами. а — предсердный ритм; б — ритм из АВ-соединения с одновременным возбуждением желудочков и предсердий; в — ритм из АВ-соединения с возбуждением желудочков, предшествующим возбуждению предсердий; г — желудочковый (идиовентрикулярный) ритм.

Ускоренные эктопические ритмы (непароксизмальная тахикардия)

Ускоренные эктопические ритмы, или непароксизмальная тахикардия — это неприступообразное 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. Неприступообразное 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.

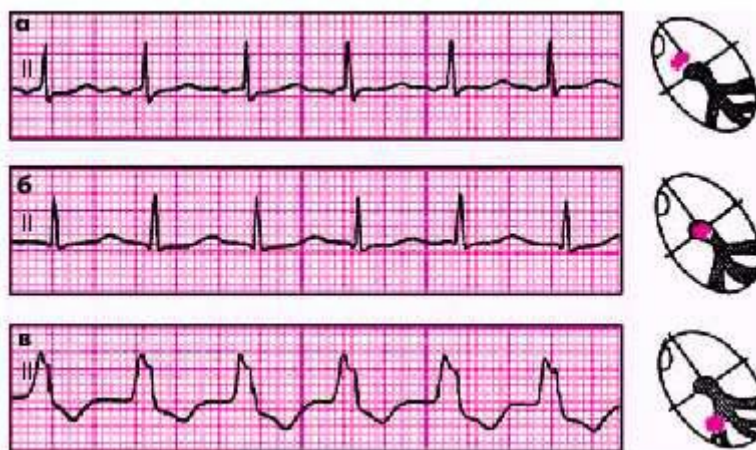


Рис. 3.27. Ускоренные эктопические ритмы, или непароксизмальные тахикардии. а — ускоренный предсердный ритм; б — ускоренный ритм из АВ-соединения с одновременным возбуждением желудочков и предсердий; в — желудочковый (идиовентрикулярный) ускоренный ритм

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 НЦД 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 неомогенность 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, «кувыркания», «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 устанавливают факт преждевременного сокращения сердца. При исследовании артериального пульса экстрасистоле 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).

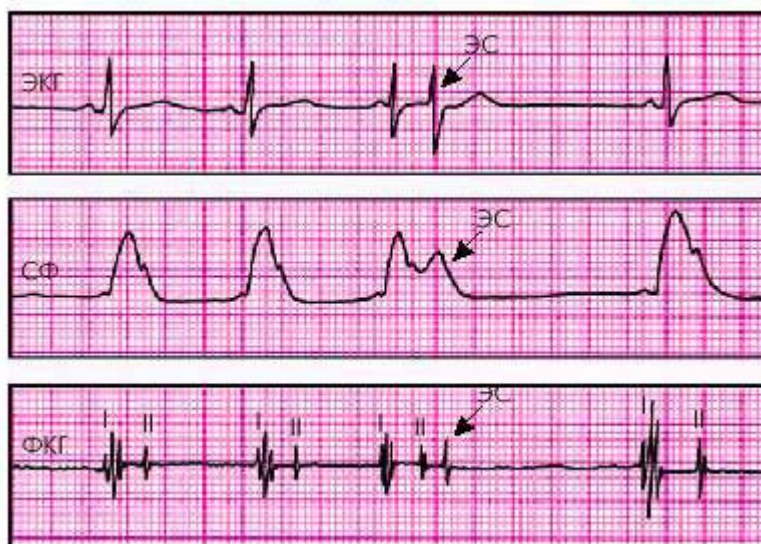


Рис. 19. Изменение артериального пульса и тонов сердца при экстрасистолии. СФ — сфигмограмма сонной артерии.

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.

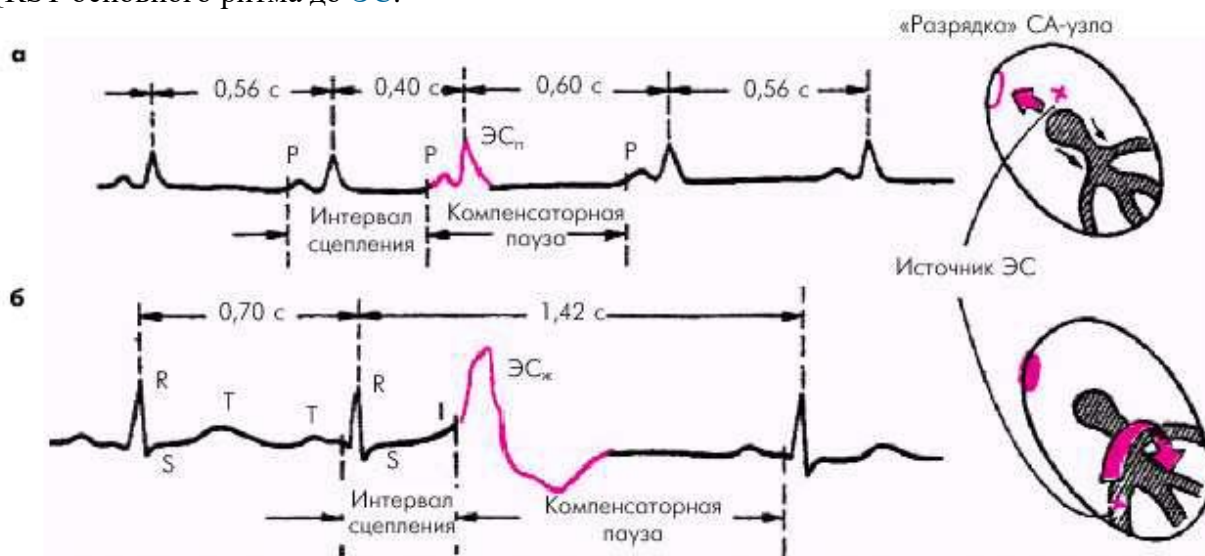


Рис. 20. Измерение интервала сцепления и длительности компенсаторной паузы при а — предсердной и б — желудочковой экстрасистолии

Компенсаторная пауза — расстояние от ЭС до следующего за ней цикла Р–QRST основного ритма. Неполная компенсаторная пауза — пауза, возникающая после предсердной ЭС или ЭС из АВ-соединения, длительность которой чуть больше обычного интервала Р–Р (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 Р–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)

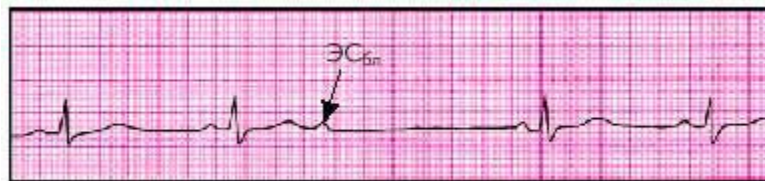


Рис. 22. Блокированная предсердная экстрасистола (ЭС бл)

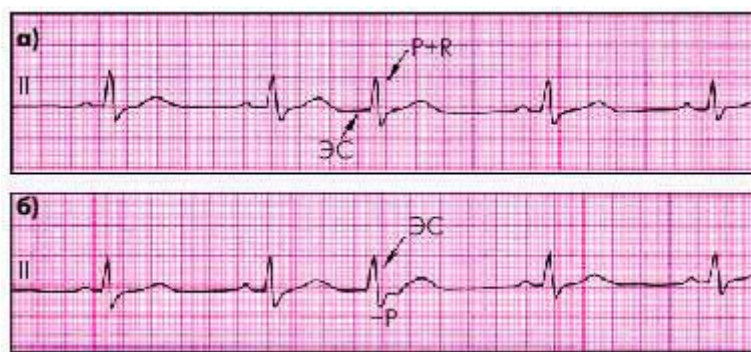


Рис. 23. Экстрасистолы из АВ-соединения с одновременным возбуждением предсердий и желудочков (а) и более ранним возбуждением желудочков (б)

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 пердсердный 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 аберрантную 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 аберрантной формой комплекса QRS, обусловленной проходящей 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.

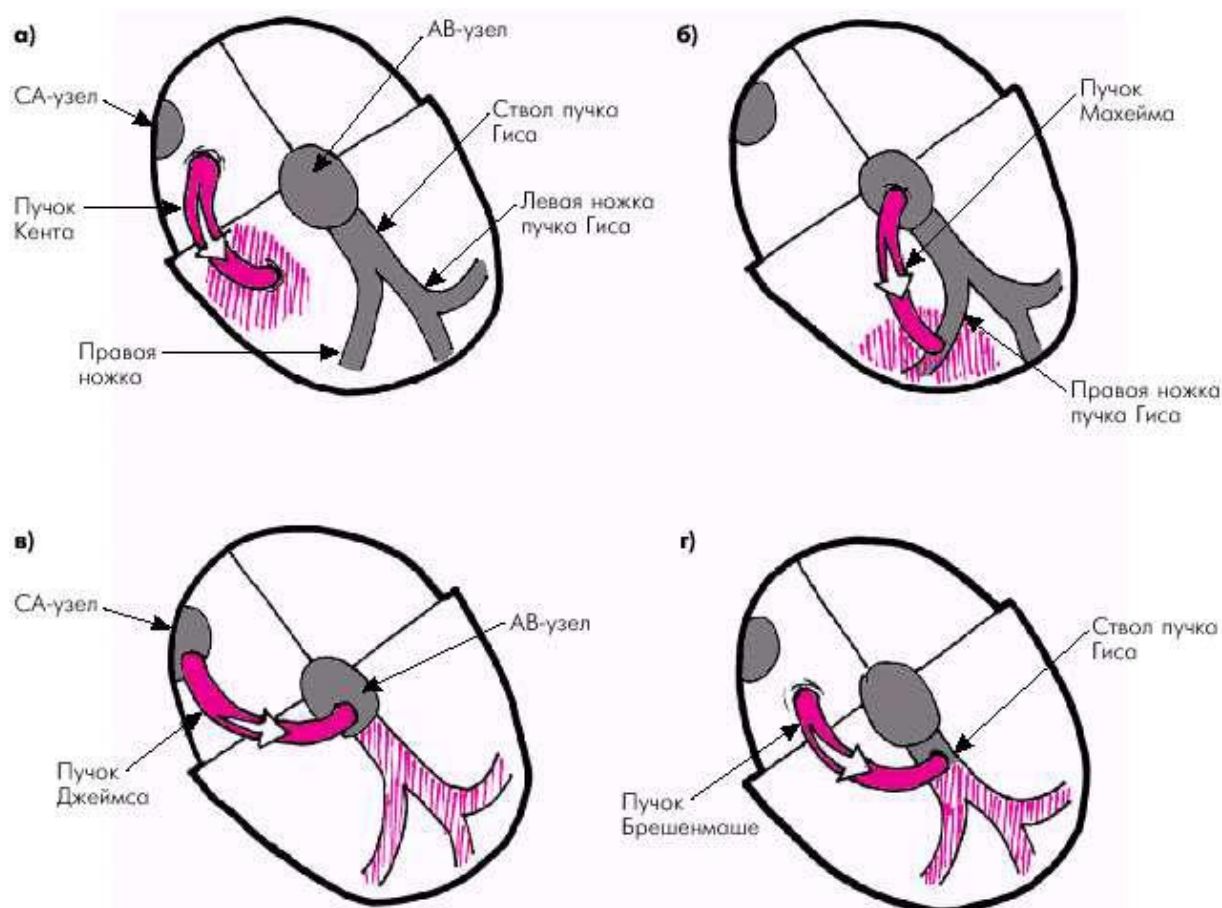


Рис. 26. Дополнительные (аномальные) пути АВ-проведения: а — пучок Кента; б — пучок Махейма; в — пучок Джеймса; г — пучок Брешенмаше. Обяснение в тексте

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**.

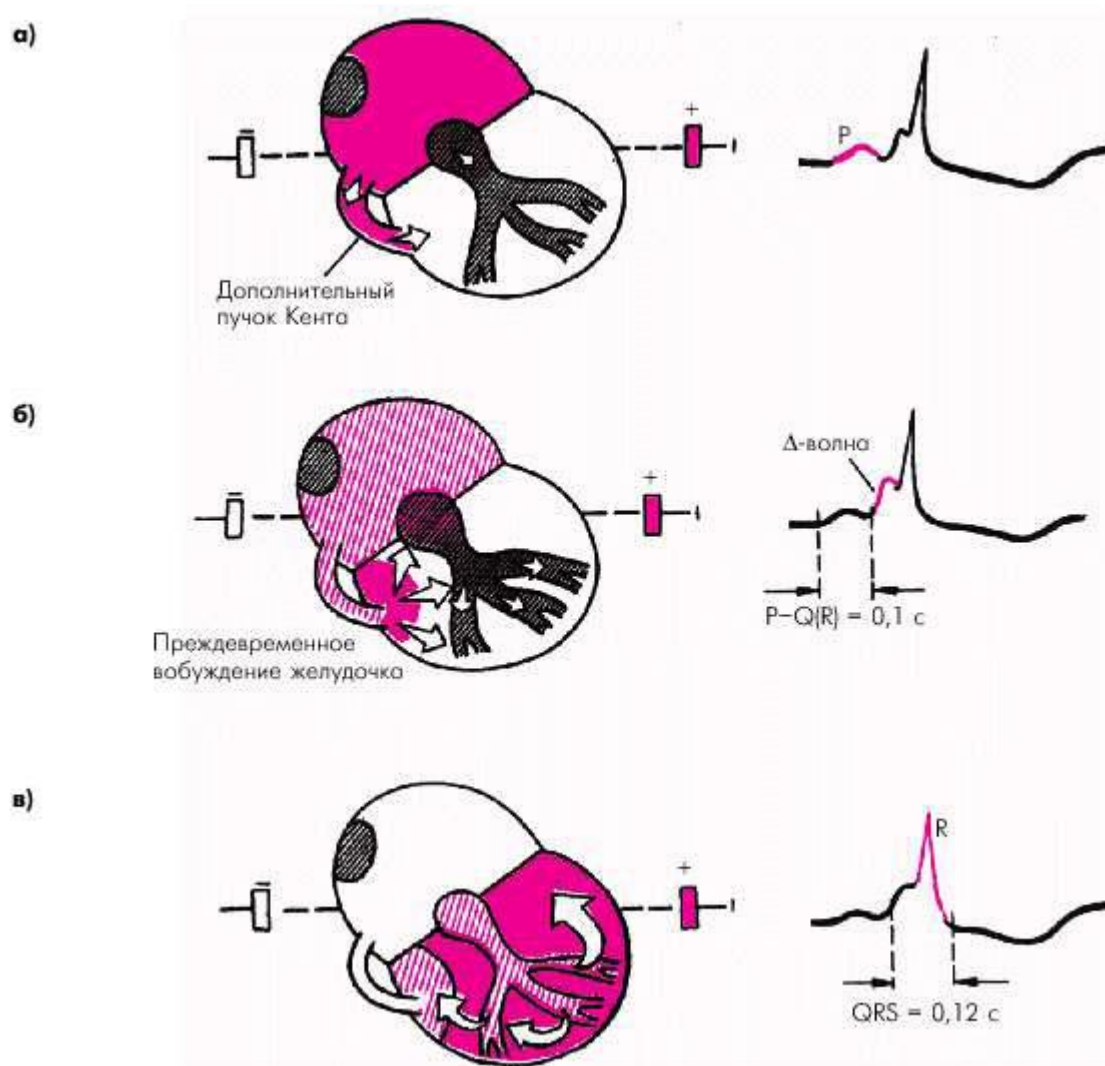


Рис. 3.37. Формирование ЭКГ при синдроме WPW. Возбуждение по дополнительному пучку Кента проводится к желудочкам быстрее, чем по АВ-узлу, образуя дополнительную волну деполяризации базальных отделов желудочков — Δ -волну. Интервал P–Q(R) укорочен, а длительность QRS увеличена. В данном примере P–Q(R) 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** (предоперационное) и **эпикардиальное** (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.

Струтинский). 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).

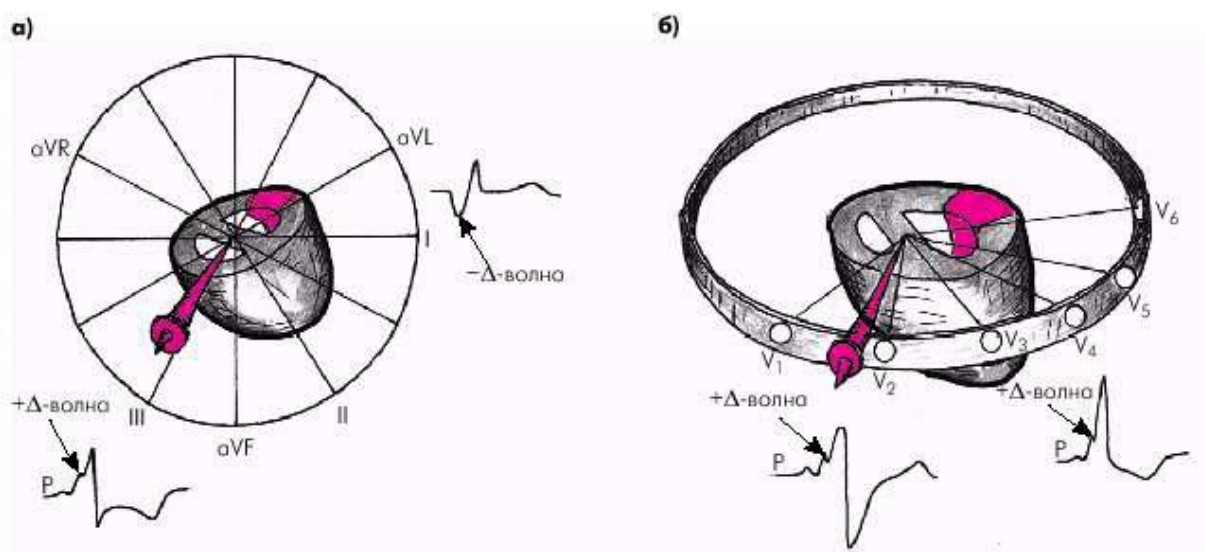


Рис. 28. Схема, поясняющая образование отрицательной и положительной Δ -волн при синдроме WPW (тип A): а — фронтальная плоскость; б — горизонтальная плоскость. Заднебазальная область ЛЖ, возбуждаемая первой, обозначена красным цветом. Стрелки соответствуют направлению начального моментного вектора деполяризации 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 А синдрома WPW (рис.29)

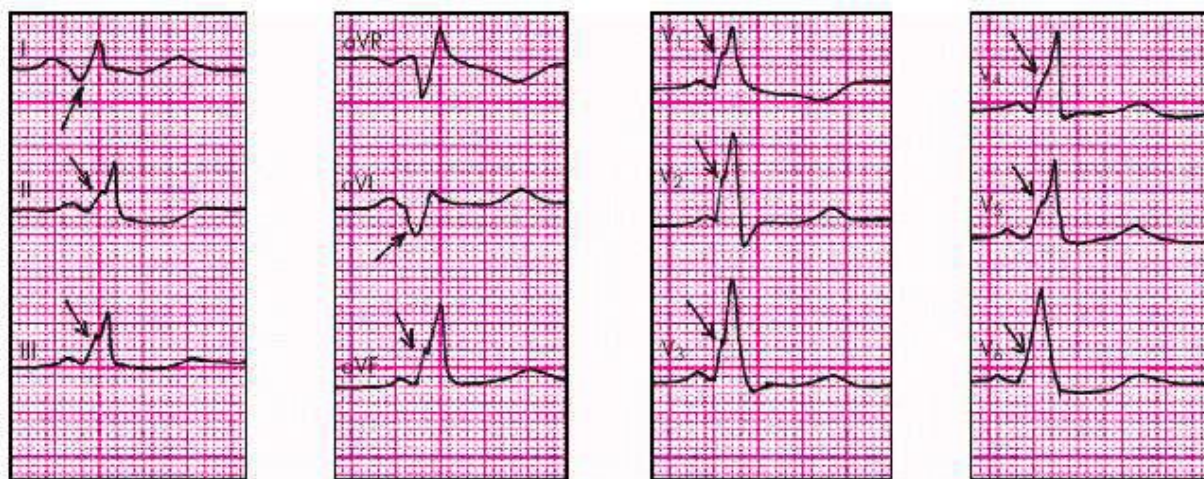


Рис. 29. Электрокардиограмма при синдроме WPW (тип А). Стрелками показаны отрицательные и положительные дельта – волны

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).

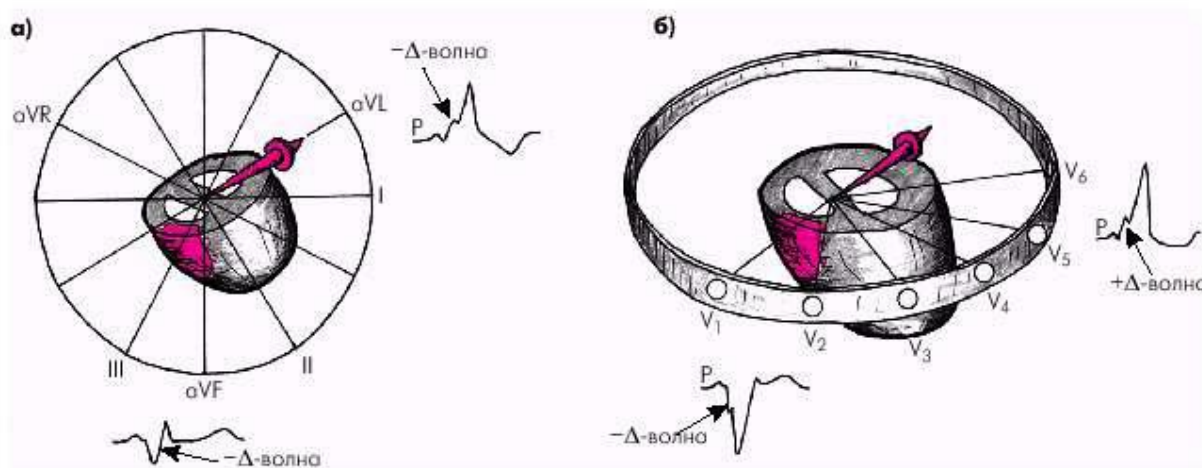


Рис. 30. Схема, поясняющая образование отрицательной и положительной дельта -волн при синдроме WPW (тип В). Обозначения те же, что и на рис.28



Рис. 31. ЭКГ при синдроме WPW

Синдром укороченного интервала P–Q(R) [синдром CLC]

Синдром CLC (Клерка–Леви–Кристеско) обусловлен наличием дополнительного аномального 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.

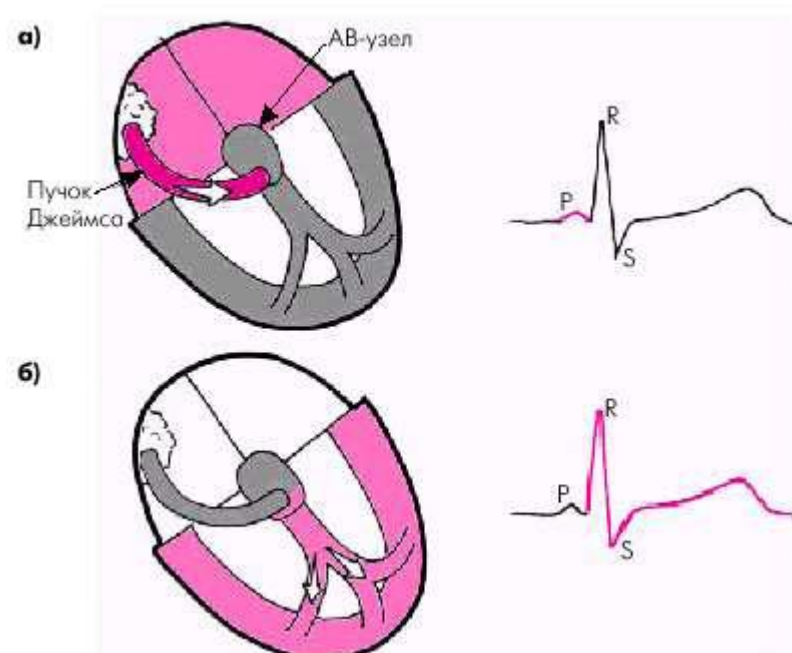


Рис. 33. Формирование ЭКГ при синдроме укороченного интервала P–Q(R): а — возбуждение предсердий (зубец Р) и пучка Джеймса; б — возбуждение системы Гиса–Пуркинью и миокарда желудочков (без нормальной АВ-задержки)

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 неизменных (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 неомогенности различных участков сердца и его проводящей системы. Причиной 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 висцеро-кардиальных рефлексов и механических воздействий (дополнительные хорды, пролапсмитрального 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, пролапсмитрального 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 Р наслаиваются на зубцы Т



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 — разогрева||) 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 однонаправленной 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-канал еще 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

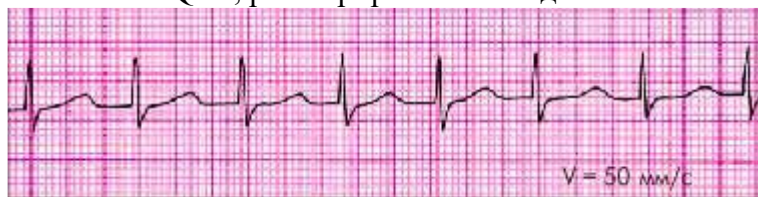


Рис. 39. Пароксизмальная тахикардия из АВ-соединения с одновременным возбуждением предсердий и желудочков

Исключение составляют случаи aberrantного 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 aberrantные 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 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).

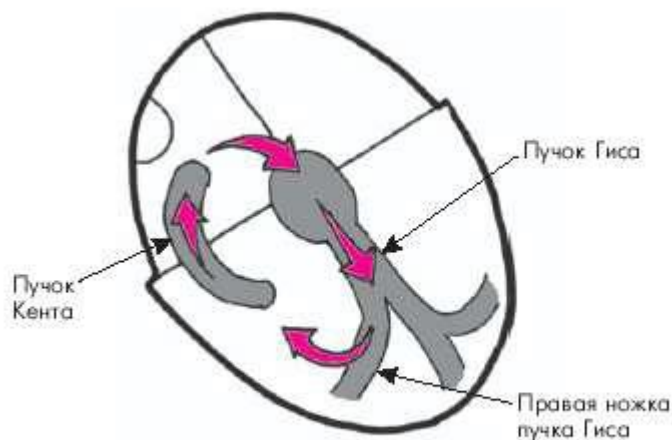


Рис. 40. Механизм ортодромной АВ-реципрокной (круговой) пароксизмальной тахикардии при синдроме WPW. Объяснение в тексте.

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.

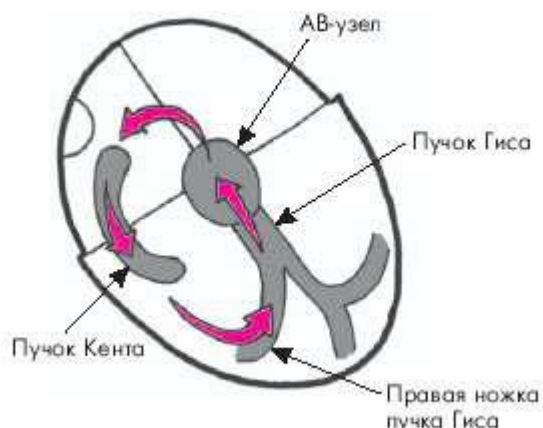


Рис. 42. Механизм антидромной АВ-реципрокной (круговой) пароксизмальной тахикардии при синдроме WPW. Объяснение в тексте

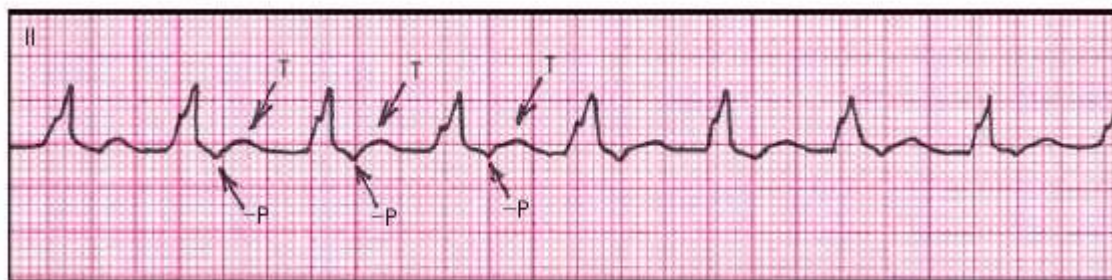


Рис. 43. Электрокардиограмма при антидромной АВ-реципрокной (круговой) пароксизмальной тахикардии при синдроме WPW. Отрицательные зубцы Р расположены позади широких (сливных) комплексов QRS

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 неомогенность 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 предсердиях 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.).

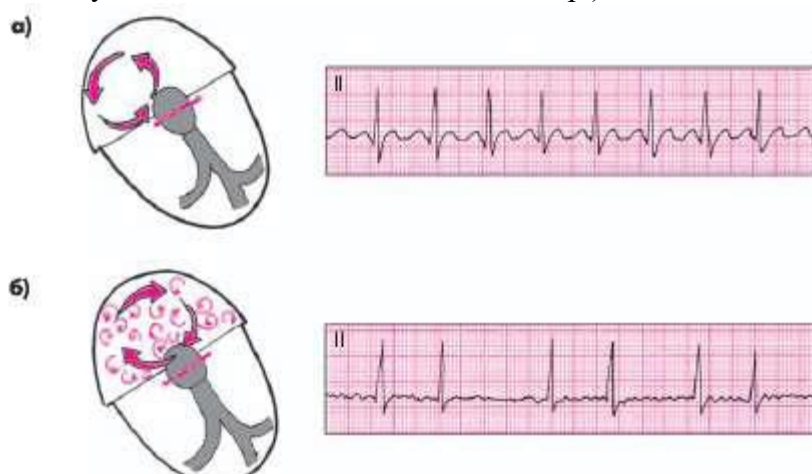


Рис.45. Схема возникновения круговой волны возбуждения (reentry) при трепетании (а) и фибрилляции (б) предсердий.

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 ее пароксизмальная 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 гиперadrenergические 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 CCCU 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 ЛП (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 внутрипредсердных 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, неизменных (узких) желудочковых комплексов, каждому из которых предшествует определенное (чаще постоянное) количество предсердных волн F (2 : 1; 3 : 1; 4 : 1 и т.д.).

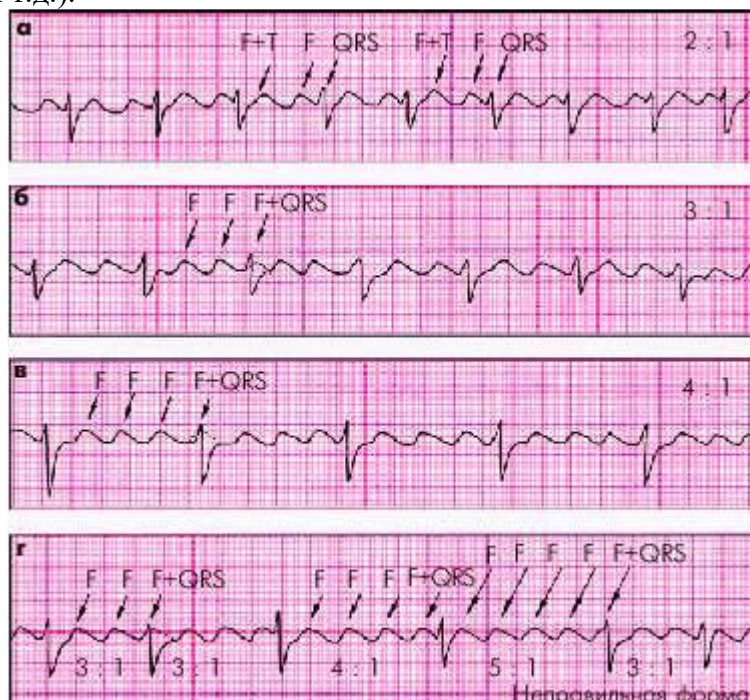


Рис.46. ЭКГ при трепетании предсердий. а — правильная форма с функциональной АВ-блокадой (2 : 1), б — правильная форма (3 : 1), в — правильная форма (4 : 1), г — неправильная форма с изменением степени АВ-блокады (3:1,4:1,5:1)

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 неизменный вид без деформации и уширения.

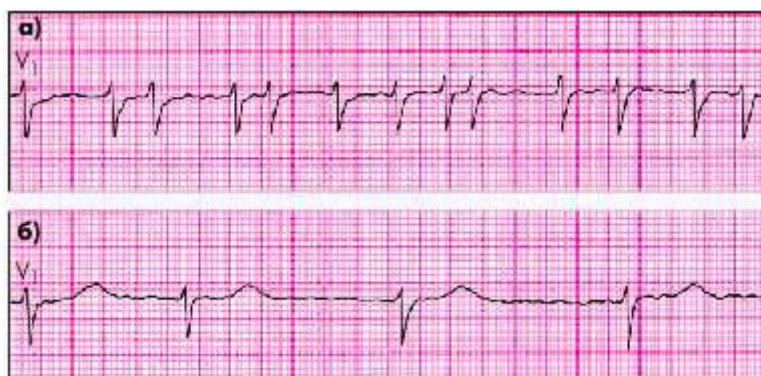


Рис. 47. ЭКГ при тахисистолической (а) и брадисистолической (б) формах мерцания (фибрилляции) предсердий

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.

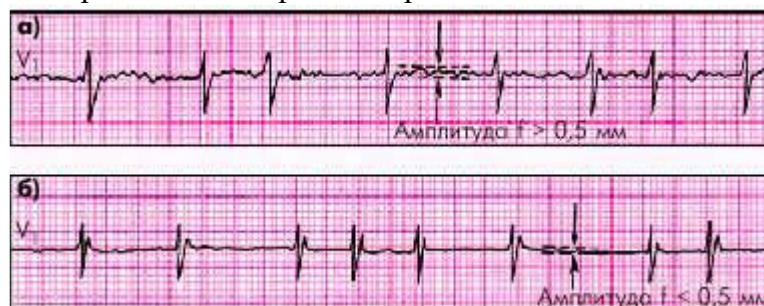


Рис. 48. ЭКГ при фибрилляции предсердий. а — крупноволнистая форма; б — мелковолнистая форма

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 постдеполяризаций. 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).

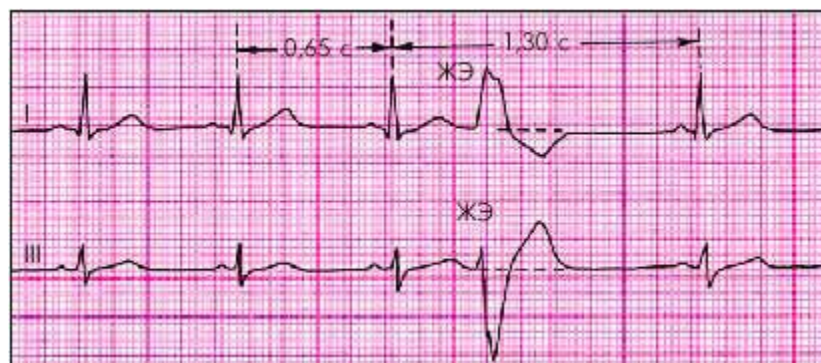


Рис. 3.59. ЭКГ при желудочковой экстрасистоле

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).

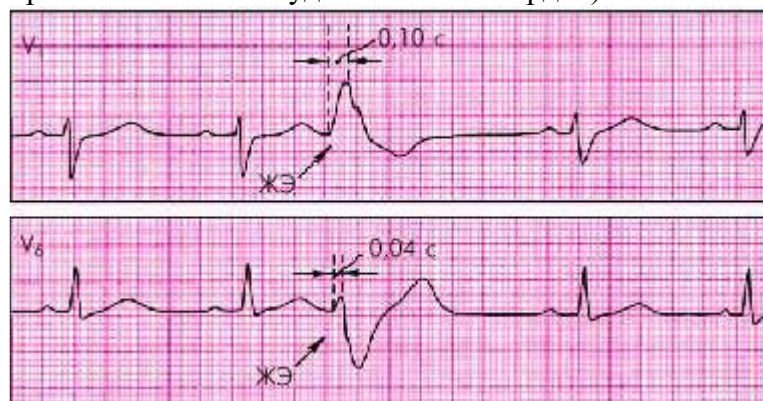


Рис. 51. Левожелудочковая экстрасистола. Интервал внутреннего отклонения увеличен в отведении V 1 до 0,10 с

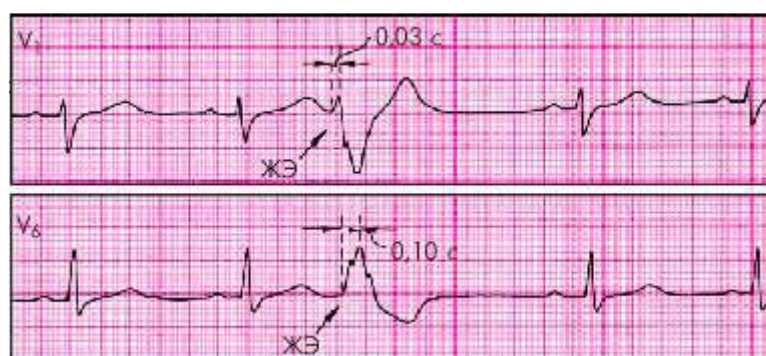


Рис. 52. Правожелудочковая экстрасистола. Интервал внутреннего отклонения увеличен в отведении V 6 до 0,1

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. Lown 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 негетерогенность 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 Т.
3. Наличие АВ-диссоциации — полного разобщения частого ритма желудочков (комплексов QRS') и нормального **синусового ритма** предсердий (зубцов Р') с изредка регистрирующимися одиночными неизменными комплексами QRST синусового происхождения (захваченные сокращения желудочков).

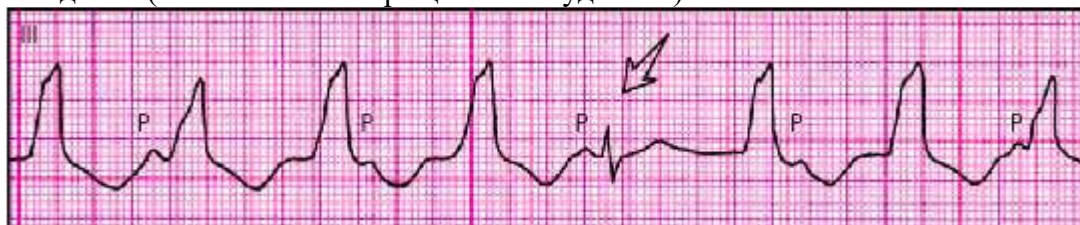


Рис. 54. Устойчивая желудочковая тахикардия (частота 120 в мин) с захватом желудочков. 5-й комплекс QRS (показан стрелкой) — синусового происхождения (захват желудочков). Неотчетливо видны зубцы Р синусового происхождения (частота 80 в мин), что подтверждает наличие АВ-диссоциации. 2-й и последний тахикардитические 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 мониторной 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 тахикардитические — 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.

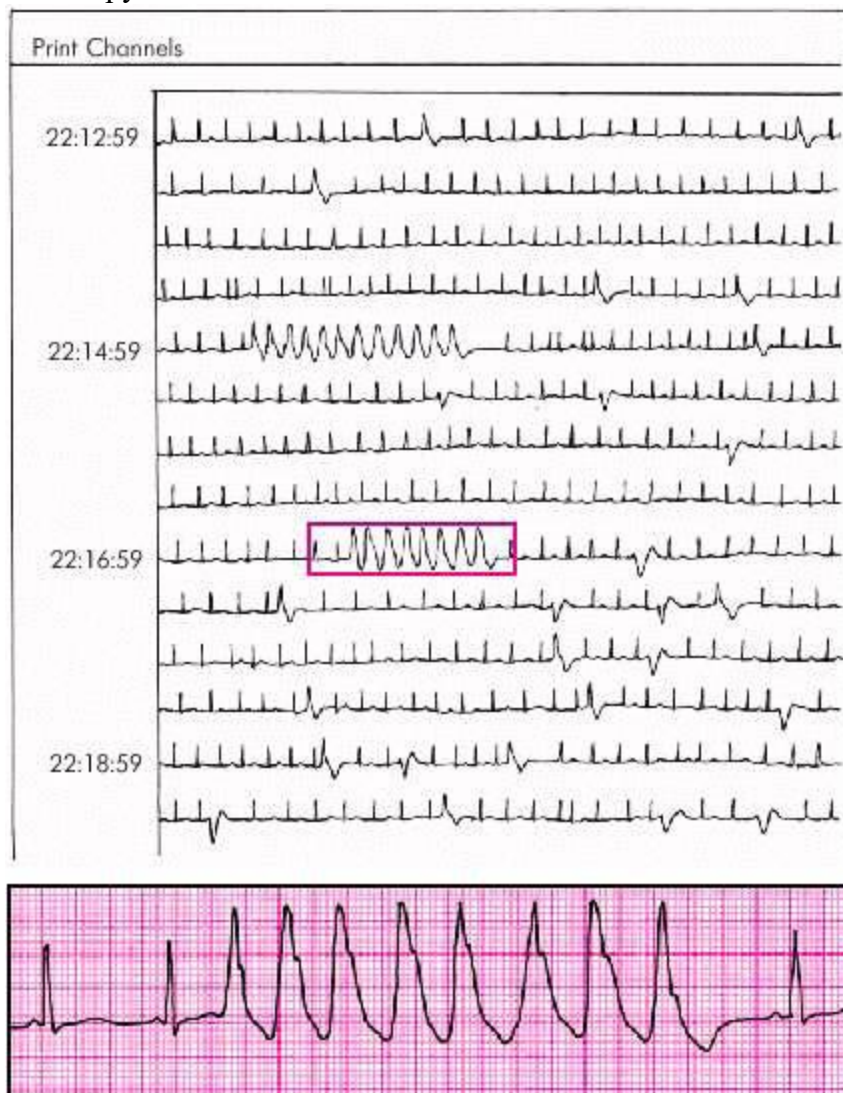


Рис.58. Два коротких пароксизма желудочковой тахикардии, зарегистрированные при холтеровском мониторировании ЭКГ



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 экстрасистолами с меняющейся длиной интервала сцепления;
- возможность устранения **ЖТ** электрической кардиоверсией, а также преждевременными экстрасистолами;
- 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 верапамилом.

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 экстрасистол;
- 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 удлинненного 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 удлинненного 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 удлинненного 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, гипомagneмия, 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–Т.

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 негетомогенности 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 негетомогенность 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 удлиненного интервала Q–Т и/или дигиталисной интоксикацией;
 - о пароксизмы фибрилляции или трепетания предсердий у больных с синдромом **WPW**;
 - о полная АВ-блокада, особенно дистального типа
 - о внутрижелудочковые 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 неуспешной 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;

Дифференциальный диагноз хронических диффузных заболеваний печени

1. 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 удается 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 тезауризмозы (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 углеводов (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 (Таблица 1).

Таблица 1. Основные патогенетические механизмы развития хронических заболеваний печени

Заболевания		Ведущий патогенетический механизм
1. 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
2. Аутоиммунный гепатит	Первичный билиарный цирроз печени	Аутоантителозависимая цитотоксичность-иммунноопосредованные некрозы гепатоцитов при АГ или холангиоцитов при ПБЦ
3. 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)
4. Болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз		-Усиление перекисного окисления липидов - Активация фиброгенеза
5. 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:

1. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать хронические заболевания печени;
2. Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза хронического диффузного заболевания печени;
3. Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.);
4. Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями печени;
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, 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;
- в) 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 долилки на ложные долилки.

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, ацетоминофен, 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

1. Хронический вирусный гепатит В
 - хронический гепатит В без дельта-агента;
 - хронический гепатит В с дельта-агентом.
2. 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.
3. Другой хронический вирусный гепатит
 4. Хронический вирусный гепатит неуточненный
 5. Алкогольный гепатит
 6. 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	Неактивный	
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:

1) Алкогольная болезнь печени

-стеатоз;

-стеатогепатит;

-цирроз.

2) 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.

2. 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;
- II. Верификация диагноза;
- III. Оценка активности течения патологического процесса.

Этапы диагностики ЛГ.

- I. Подозрение у больного наличия хронического заболевания печени
 - клинические симптомы;
 - физикальное обследование;
 - процедуры скрининга;
 - случайные находки.
- II. 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.
- III. 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 эпигастриальной 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:

а. 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);

б. 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;

с. Дополнительное лабораторное исследование: медь и церулоплазмин сыворотки крови; антигладкомышечные, антимиохондриальные 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 нагрузке, 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 коррегирующаяся 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).

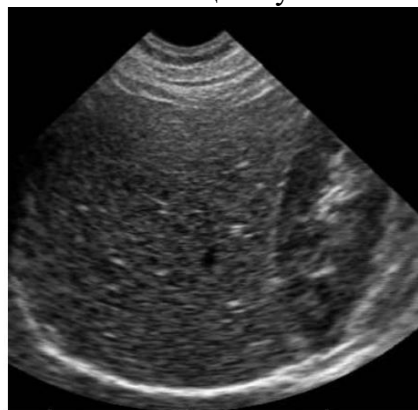
Портальная гипертензия

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;

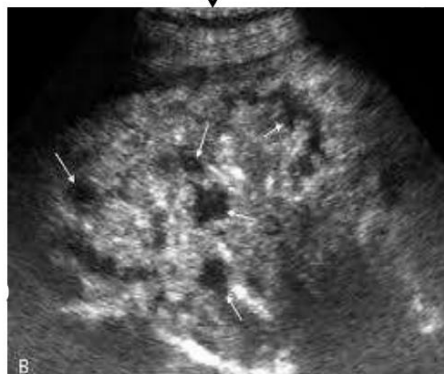
- Неоднородность структуры печени;
- Неровный край печени (макронодулярный ЦП);
- Асцит (двойной контур желчного пузыря);
- Расширение v.porta (> 12 мм), v.lienalis (> 8 мм);
- Визуализация порто-кавальных анастомозов;
- Реканализация пупочной вены.



нормальная
печень



гипоэхогенные зоны
регенерации на фоне фиброза



Этап III. Оценка активности течения патологического процесса

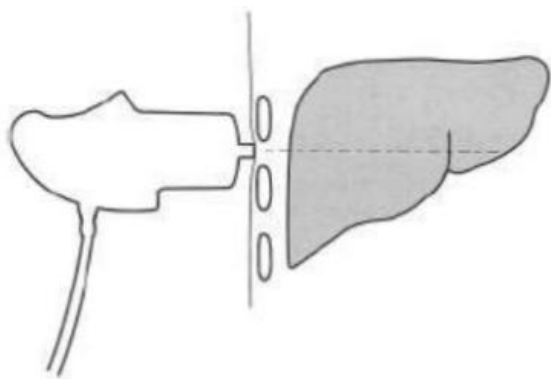
Оценка степени поражения печени (степень фиброза) возможна при морфологическом исследовании биоптата или с помощью эластометрии.

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	Альбумин,	Протромбиновое	Печеночная	Асцит
-------	-------	-----------	----------------	------------	-------

	билирубин, ммоль/л	мг%	время, с или индекс	энцефалопатия (степень)	
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.

3. 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.

1. Этиологическое лечение:
 - ✓ исключение этиологического фактора (лекарства, алкоголь и т.д.);
 - ✓ при ЦП вирусной этиологии обсуждается интерферонотерапия;
 - ✓ купирование аутоиммунных механизмов — пульс-терапия преднизолоном.
2. Замедление фиброгенеза: гепатопротекторы с антифибр-эффектом (силемарин, эссенциале форте, УДХК).
3. 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 количество жира до 50—60 г. Исключается молоко в чистом виде, мед, варенье и другие продукты, действующие послабляюще. Наоборот, при склонностях 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-адометионин) нормализует проницаемость клеточных мембран, ↑ энергетический потенциал клетки. По 5-10мл (400-800мг) в\в, в\м 10-14 дней, затем табл. 400 мг 1- 2тх2р 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 некротического воспаления 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: Совальди (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

- I.** Фосфолипиды (эссенциале, эсливер – форте)
- II.** Глицирризиновая кислота (фосфоглив= глицирризиновая кислота+фосфолипиды)
- III.** Фитогепатопротекторы (расторопша – карсил, дегалон)
- IV.** α -липоевая кислота (берлитион, октолипен, тиоктацид)
- V.** Витамин Е

Печеночная энцефалопатия

Терапия направлена на снижение гипераммониемии:

– орнитин и аспартат играют основную роль в превращении аммиака в мочевины. Гепамерц (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

- i. Фульминантная печёночная недостаточность
- ii. 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 гепато-токсических 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 (утрача 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:

9. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать печеночную недостаточность.
10. Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза печеночная недостаточность.
11. Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).
12. Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями.
13. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
14. Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.
15. Уметь сформулировать прогноз больного.
16. Уметь определить меры профилактики обострений.

4. 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.
- в) из курса функциональной диагностики – методы ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, фиброгастродуоденоскопия, ЭКГ, ЭЭГ.

5. 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 мочевину 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.

6. 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:

- I. Подозрение у больного наличия ПН (ПН- предварительный диагноз)
- IV. Верификация диагноза ПН
- V. Установление клинического класса ПН
- VI. Оценка лабораторных исследований.

Этапы диагностики ПН.

- IV. Подозрение у больного наличия ПН
 - клинические симптомы;
 - физикальное обследование;
 - процедуры скрининга;
 - случайные находки.
- V. Верификация диагноза ЛГ
 - ЭКГ
 - УЗИ ОБП
- VI. Установление клинического класса ЛГ
 - компьютерная томография;
 - Электроэнцефалография (ЭЭГ);
 - Радиоизотопное сканирование печени;
 - Пункционная биопсия печени.
- VII. 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

	Обесцвечивание кала	Кал приобретает светлый цвет, вплоть до белого и бежевого	<p>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.</p>
	Потемнение мочи	Цвет мочи становится темнее, его сравнивают с оттенками темного пива	
	Зуд кожных покровов	Больного с наличием холестаза сопровождает 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, боль в суставах (артралгия), потеря аппетита.	Температура тела может повышаться до высоких цифр или носить постоянный субфебрильный характер (до 38°C). Слабость и недомогание слабо выражены или приковывают больного к постели. Артралгия в крупных или во всех группах суставов.	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.

Изменение размеров печени	Увеличение печени (гепатомегалия)	Эти изменения в печени может определить врач при помощи пальпации живота, а также при проведении дополнительных методов исследований.	<p>Интоксикационные симптомы развиваются в результате попадания в кровь продуктов распада тканей печени. При острой печеночной недостаточности эти симптомы более выражены, чем при хронической форме.</p> <p>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.</p>
	Уменьшение печени		<p>Уменьшение печени наблюдается при циррозе печени, когда печеночная ткань полностью замещается соединительной тканью.</p>
Синдром портальной гипертензии	Асцит	Живот значительно увеличивается в размерах, напоминая беременность.	<p>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.</p>
	Сосудистые звездочки	Сосудистые звездочки представляют собой	<p>Сосудистые звездочки – это расширенные сосуды, которые отходят от портальных</p>

		расширение сосудов, внешне напоминают медузы. Появляются на передней стенке живота и на плечах.	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 полых 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 движений, тревожность, апатии, депрессии и так далее.	Продукты обмена и токсины не обезвреживаются в печени из-за ее недостаточности, и воздействуют на структуру головного мозга, развивается энцефалопатия. Дальнейшее поражение головного мозга может привести к печеночной коме.
Легочные симптомы	Одышка, кашель	Больные могут предъявлять жалобы на	Появление легочных симптомов связано с нарастанием отека легких. Отек легких –

		<p>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</p>	<p>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.</p>
Нарушение кровообращения	Повышение артериального давления, аритмия сердца.	<p>Повышение артериального давления свыше 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).</p>	<p>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.</p>
Атрофия мышц	Мышечная слабость	<p>Мышцы уменьшаются в размерах, становятся дряблыми, слабыми. Больному тяжело выполнить даже самые простые физические упражнения</p>	<p>Атрофия мышц связана с недостатком гликогена – основного источника энергии для работы мускулатуры. Преобразование глюкозы в гликоген происходит в печени, при печеночной недостаточности гликоген практически не синтезируется. После использования запасенного гликогена, постепенно нарастает атрофия скелетной мускулатуры.</p>
Нарушение свертываемости крови	Кровотечение	<p>Кровотечения из расширенных вен пищевода, из сосудов желудка, носовые кровотечения, геморрагическая сыпь (как синяки) и так далее.</p>	<p>Нарушение свертываемости крови наступает из-за невыполнения печенью функции – образования факторов свертываемости крови. При этом кровь становится «жидкой», а кровотечение остановить крайне тяжело.</p>

Верификация диагноза ПН

При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на печеночную недостаточность выясняют факты злоупотребления алкоголем, перенесенных вирусных

гепатитов, имеющих болезни 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.

III. 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.

Этап IV. 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 сопровождается интоксикационным синдромом 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 внутрипеченочных 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, Гепта-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 (орницитил)), 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.

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), гипопроteinемией, 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:

17. На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать поражение почек.
18. Уметь составить программу лабораторного обследования больного и консультаций специалистов для доказательства диагноза.
19. Уметь провести детализацию диагноза (этиология, особенности течения, осложнения и др.).

20. Уметь провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями лёгких.
21. Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.
22. Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.
23. Уметь сформулировать прогноз больного.
24. 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.

3.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 Такаясу
- **Синдром Черджа-Стросс**
- ревматоидном артрите,

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 (субэндотелиальные). 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 (А) или неактивным (С), 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 (А) - фокальный пролиферативный Lupus-нефрит (активные изменения); III (А/ С) - фокальный пролиферативный и склерозирующий Lupus-нефрит (активные и хронические изменения); III (С) - 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 (А) или неактивным (С), 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 (Lupus-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 иммуновоспалительного 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 венулах, 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 гранулем, обесценивает этот морфологический критерий. Таким образом, в материале нефробиопсии на гистологическом уровне дифференциальная диагностика этих двух васкулитов (микроскопического полиангиита и гранул ематоза 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 гранулем 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. Г. 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 гипертонии 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 гипертония 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 полулунным 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-Scheblein), 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 СЗ-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 кол- лагенозах, разнообразны и схематически могут быть разделены следующим образом:

1. Наиболее характерным поражением является амилоидоз, нередко приводящий к почечной недостаточности — одной из наиболее частых причин смерти больных ревматоидным артритом.
2. 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.
3. 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, переходящая протеинурия типа «токсической», сопутствующий возрастной артериолосклероз почек.

4. 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:

1. Постельный режим;
2. 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 тяжелой 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 тяжелым 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 транзиторное ухудшение почечной функции, в некоторых случаях в результате осмотического действия глюкозы.

- 5.** Проводится гипотензивная терапия — ингибиторы АПФ (**Лизиноприл, Рамиприл, Периндоприл, Эналаприл**) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (**Валсартан, Ангиканд, Атаканд, Апровель, Блоктран, Эдарби**), которые могут замедлять прогрессирование ХПН. Часто в качестве нефропротектора для уменьшения протеинурии применяют **Эналаприл** в течение трех и более месяцев.
- 6.** При развитии олигурии и задержке жидкости в организме назначаются диуретики (**Фуросемид, Торасемид, Лотонел, Верошпирон, Бритомар**).
- 7.** 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.
- 8.** Показаны препараты, которые нормализуют энергетический обмен в клетке: препараты L-карнитина (**Элькар**), коэнзим Q10 (**Кудесан**) в течение месяца.
- 9.** В период выздоровления назначаются мембраностабилизаторы (особенно при метаболических нефропатиях): **витамин А, витамин Е, витамин В6, Магневит, Эссенциале, Димефосфон**.
- 10.** В тяжелых случаях используется плазмаферез.
- 11.** 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).

Хроническая почечная недостаточность

Методические рекомендации к клиническим практическим занятиям для ординаторов

1.Актуальность темы.

Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, а также ожирение и метаболический синдром.

Признаки повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации выявляют, как минимум, каждого десятого представителя общей популяции. При этом сопоставимые цифры были получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах со средним и низким доходом населения .

Результаты проведенных эпидемиологических исследований в России показали, что проблема ХБП для нашей страны является не менее острой. Признаки хронической болезни почек отмечаются более чем у 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста; снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26% .Эти данные заставляют пересмотреть традиционное представление об относительной редкости болезней почек среди населения и требуют коренной перестройки системы оказания помощи этой категории больных.

По данным официальной статистики, почечная смертность относительно низка. Это связано с развитием методов заместительной терапии (диализ и трансплантация почки), а также с тем, что непосредственной причиной гибели пациентов с нарушенной функцией почек (на додиализном и диализном этапах лечения) являются сердечно-сосудистые осложнения. Поэтому в официальных отчетах случаи смерти больных с нарушенной функцией почек учитываются как обусловленные сердечно-сосудистыми причинами, а роль заболевания почек, как основного фактора сердечно-сосудистого риска, игнорируется. Снижение функции почек, по современным представлениям, является самостоятельной и важной причиной ускоренного развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено рядом метаболических и гемодинамических нарушений, которые развиваются у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, когда возникают и выходят на первый план нетрадиционные, «почечные» факторы сердечно-сосудистого риска:альбуминурия/протеинурия,системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия и др.

Оказание помощи пациентам с ХБП требует высоких материальных затрат. В первую очередь, это касается проведения заместительной почечной терапии–диализа и трансплантации почки, которая жизненно необходима пациентам с терминальной почечной недостаточностью, развивающейся в исходе нефропатий различной природы.

По ориентировочным оценкам во всем мире на программы диализа в начале 2000-х годов ежегодно выделялось 70–75 млрд \$.В США расходная часть бюджета системы Medicare, направляемая на обеспечение заместительной почечной терапии, достигает 5%, тогда как доля этих пациентов составляет всего 0,7% от общего числа больных, охваченных данной системой.

В России, по данным Регистра Российского диализного общества, в 2007 году различные виды заместительной почечной терапии получали более 20000 человек,ежегодный прирост числа этих больных в среднем составляет 10,5%. В нашей стране средний возраст больных, получающих заместительную почечную терапию, составляет 47 лет, т.е. в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения. На сегодняшний день, несмотря на определенный прогресс в развитии заместительной почечной терапии в России в течение последних 10 лет, обеспеченность населения РФ этими видами лечения

остается в 2,5–7 раз ниже, чем в странах Евросоюза, в 12 раз ниже, чем в США. В то же время, возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, а затраты на которую в 100 раз ниже, чем на заместительную почечную терапию, используются неэффективно. Таким образом, быстрый рост в популяции числа больных со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия. Она требует, с одной стороны, перестройки и усиления нефрологической службы – не только за счет открытия новых диализных центров и развития трансплантологии, но и укрепления ее структур, направленных на проведение этиотропного, патогенетического и нефропротективного лечения с целью предотвращения терминальной почечной. С другой стороны – необходима всемерная интеграция нефрологии и первичного звена здравоохранения, а также других специальностей с целью проведения широких профилактических мероприятий, ранней диагностики ХБП, обеспечения преемственности лечения и эффективного использования имеющихся ресурсов. Концепция ХБП, обеспечивающая унификацию подходов как к профилактике, так и диагностике, и лечению нефропатий разной природы, создает предпосылки для решения этих важных задач здравоохранения.

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 пациенту с хронической почечной недостаточностью.

Учебно-целевые задачи:

На основании жалоб, анамнеза и физикального обследования больного уметь распознать признаки почечной недостаточности

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

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

Уметь сформулировать развернутый клинический диагноз.

Уметь назначить адекватное индивидуализированное лечение.

Уметь сформулировать прогноз больного.

2. Базисные знания

Определение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции. Фиброз является необратимым, хроническим состоянием, возникающим в ответ на повреждение компартментов или отдельных клеточных популяций почек. Прогрессирование заместительного фиброза и степень его выраженности определяет степень нарушения функций почек. Фиброз может быть результатом как острых процессов с развитием некробиоза или апоптоза клеточных популяций, так и медленно прогрессирующих патологических процессов (субклеточного, клеточного, тканевого уровней), связанных с действием разнообразных этиологических факторов. Определение таких хронических процессов также составляет основу клинической диагностики ХБП. Подходы к клинической диагностике ХБП основаны на прямой или косвенной оценке степени фиброза и массы действующих нефронов, а также выявлении этиологического фактора. Острые процессы, приводящие к повреждению почек, в течение трех месяцев завершаются тем или иным исходом: полным выздоровлением с сохранением клеточных популяций органа, выздоровлением с резидуальным дефектом (снижением клеточной массы органа) или гибелью органа. Те же сроки от начала действия повреждающего фактора необходимы и достаточны для формирования начальных фибропластических изменений. Следовательно, признаки

повреждения почек в течение более длительного времени с патофизиологических позиций надежно свидетельствуют о хронификации процесса. Временной критерий ХБП принципиально важен для диагностики, поэтому в основу клинического определения ХБП положен как минимум 3-месячный интервал персистирования признаков повреждения почек. Таким образом, в клинической практике диагноз ХБП следует устанавливать при выявлении в процессе клинического обследования любых маркеров, указывающих на повреждение почек и персистирующих в течение трех месяцев или больше.

Этиология и патогенез

ХБП и этиология повреждения почек. Понятие ХБП является наднозологическим, однако не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек. С другой стороны, ХБП не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы. Причины выделения этого понятия базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почечной ткани, общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания и вытекающих отсюда способов терапии, первичной и вторичной профилактики. При этом особое внимание уделяется «неиммунным» факторам патогенеза (функционально-адаптивным, метаболическим и др.).

Такие механизмы в той или иной степени действуют при хронических поражениях почек любой этиологии, их значимость возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов и именно эти факторы, наряду с этиологией исходного процесса, определяют прогноз дисфункции почек.

Основные механизмы патогенеза хронической болезни почек:

Функционально-адаптивные механизмы

- Гиперперфузия и гиперфилтрация в клубочках
- Внутриклубочковая гипертензия
- Гипоперфузия почек
- Гипоксия интерстиция
- Нарушения почечного транспорта белка (протеинурия)
- Структурно-клеточные адаптивные механизмы
- Увеличение диаметра капилляров клубочка
- Гипертрофия структур почек
- Дисбаланс между синтезом и деградацией матрикса соединительной ткани почек
- Гломерулосклероз
- Тубулоинтерстициальный склероз

Изменения экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения

- Цитокины
- Факторы роста
- Пептиды (макромолекулы)

Метаболические и эндокринные механизмы

- Высокое потребление белка
- Дислипидемия
- Нарушения минерального обмена
- Гиперпаратиреоз
- Гиперурикемия
- Анемия

Врожденные и генетические факторы

- Врожденное уменьшение количества нефронов
- Полиморфизм генов, контролирующих экспрессию нефротропных биологически активных веществ.

Факторы риска ХБП. В концепции ХБП важное значение придается определению факторов риска развития и прогрессирования хронического патологического процесса в почечной ткани. Только при учете таких факторов, оценки их значимости и

модифицируемости, можно эффективно осуществлять меры первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний почек. Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек в той или иной популяции может оказать ряд факторов. К ним относятся распространенность некоторых инфекций, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др. Важным является то, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых - артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение.

Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Диабетическая нефропатия - одна из лидирующих причин развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и наиболее изученная модель повреждения почек на фоне системных метаболических и сосудистых изменений у пациентов СД. Роль АГ, как одного из важнейших факторов риска развития и механизма прогрессирования ХБП, в настоящее время также не вызывает сомнений. Не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и смерти пациентов от почечной недостаточности. В крупномасштабных исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) и INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) было установлено, что умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин/1,73 м² что соответствует 3 стадии ХБП) у пациентов с адекватно контролируемой эссенциальной гипертензией отмечается в 13-30% случаев. Даже «высоконормальное артериальное давление (АД)» сопряжено с высоким риском развития ХБП. Поэтому неудивительно, что ассоциированная с АГ ТПН является второй по частоте причиной начала заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Постоянный рост заболеваемости ТПН на фоне СД и АГ в последние три декады привел к резкому изменению этиологической структуры популяции пациентов, получающих лечение диализом и трансплантацией почки. Поражения почек, связанные с системной сосудистой патологией, прочно занимают лидирующие позиции при стабильном и относительно низком вкладе иной почечной патологии в заболеваемость ТПН.

Мужской пол. В настоящее время не осталось никаких сомнений в том, что существуют отчетливые гендерные различия в отношении АГ, распространенности ряда 17 заболеваний почек, течения ХБП и состава пациентов, получающих ЗПТ. В конечном итоге, суммарные данные известных клинических и экспериментальных разработок свидетельствуют о том, что ХБП у мужчин прогрессирует быстрее, чем у женщин, хотя причина таких отличий ясна далеко не окончательно.

Ожирение является независимым фактором риска, предсказывающим развитие ТПН в общей популяции. Кроме того, ожирение, особенно если оно ассоциируется с АГ, увеличивает и вероятность выявления и более ранних стадий ХБП. Данные многочисленных экспериментальных исследований связывают развитие гломерулосклероза при ожирении с гиперфильтрацией в нефроне. Возможно, этим объясняется наличие положительной корреляционной зависимости между индексом массы тела (ИМТ) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), выявл

Дифференциальный диагноз анемий.

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 гемопоеза. 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 анемий. 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 микрокровоотечений 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 эритроцитарных 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 ↑
рТФР	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 Активферрин, 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 заболеваниями 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) × (Нб норма (г/л) - Нб больного (г/л)) × 0,24 + Депо железа (мг)

Коэффициент 0,24 = 0,0034 × 0,07 × 1000:

□ содержание железа в Нб □ приблизительно 0,34%;

□ объем крови □ 7% массы тела;

□ 1000 — перевод граммов в миллиграммы.

Депо 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, анафилактикоидные). 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 анафилактикоидных 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 желательно 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 Нб 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 Нб 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 Нб, 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 Нб 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 Кастла;
- глистная инвазия;
- гастрэктомия;
- болезни тонкого кишечника;
- резекция кишечника;
- синдром слепой кишки;
- синдром Иммерслунд—Гресбека;

наследственный дефицит транскобаламина.

Цианкобаламин (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) цианкобаламина 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, цианкобаламин 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 цианкобаламина наряду с мегалобластной анемией отмечается поражение нервной системы, в то время как при недостаточности фолатов наблюдается только развитие мегалобластной анемии. Цианкобаламин 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. Цианкобаламин 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 цианкобаламин от разрушения

при транспорте по ЖКТ. В тонкой кишке при щелочном значении pH под влиянием протеиназ панкреатического сока цианкобаламин отщепляется от R-протеинов и соединяется с внутренним фактором. В подвздошной кишке комплекс внутреннего фактора с цианкобаламином связывается со специфическими рецепторами на поверхности эпителиальных клеток, освобождение цианкобаламина из клеток кишечного эпителия и транспорт к тканям происходит с помощью особых белков плазмы крови транскобаламинов. Так как в организме имеется значительный запас витаминов B12 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 B12-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 B12-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 эритроцитарной массы. Показания к переливанию эритроцитарной 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 В12-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 мегалобластичности или макроцитозом:

- витамин В12 дефицитная анемия;
- анемии с мегалобластичным 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 мегалобластичности – 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 Нб 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 клинко-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 холодовой агглютининовой болезни, аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми гемолизинами, отравлениях гемолитическими ядами.

Классификация.

I. Наследственные (врожденные) формы гемолитической анемии:

1. Мембранопатии эритроцитов (нарушение строения эритроцитов):
 1. микросфероцитарная,
 2. овалоцитарная,
 3. акантоцитарная.
2. Энзимопенические (ферментопенические) — анемии, связанные с нехваткой какого-либо фермента.
 1. связанные с дефицитом ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
 2. связанные с дефицитом гликолитических ферментов
 3. связанные с дефицитом ферментов, участвующих в образовании окисления и восстановлении глутатиона
 4. связанные с дефицитом ферментов, участвующих в метаболизме нуклеотидов
3. Гемоглобинопатии:
 1. серповидно-клеточная анемия
 2. талассемия

II. Приобретенные формы гемолитической анемии:

1. Иммуногемолитические анемии:
 1. Аутоимунные (вызванные действием антител на антиген эритроцита или нормобластов)
 2. Изоимунные (гемолитическая болезнь новорожденных, посттрансфузионные)
2. Приобретенные мембранопатии вследствие соматической мутации:
 1. пароксизмальная ночная гемоглобинурия,
 2. шпороклеточная анемия.
3. Связанные с механическим повреждением эритроцитов:
 1. маршевая гемоглобинурия,
 2. болезнь Мошковиц (микроангиопатическая гемолитическая анемия),
 3. возникающая при протезировании клапанов сердца
4. Токсические.
 1. гемолитические анемии при приеме лекарственных средств и гемолитических ядов.

III. Другие гемолитические анемии

1. гемолитическая желтуха новорожденных, при которой материнские антитела разрушают эритроциты плода или ребенка,
2. 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 не прямой 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, левомецитин, 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 ферментодефицитных 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-транспортующей 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, винкристин), плазмаферез при АГА с холодowymi 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: антилимфоцитарный глобулин (АЛГ) и циклоспорин А. Программы лечения больных апластической анемией могут включать и другие терапевтические воздействия, в частности спленэктомию, использование современных иммуносупрессивных или иммунокорригирующих 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);
- свертываемая (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 антитимоцитарный глобулин, циклоспорин, при необходимости — повторные курсы антитимоцитарного 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 спленэктомии. 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 циклоспорина А - 10 мг/кг. Коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспорина 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 спленэктомия (С-Д). 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 (спленэктомия), 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, спленэктомию. 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 $20,0 : 109 /л$ 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 антиtimoцитарного 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 $20,0 : 109 /л$ 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 антитимоцитарным 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 цефалоспоринов 3-го или 4-го поколения (цефоперазон/сульбактам, цефепим или цефтазидим) 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 (амфотерицин В, вориконазол или каспофунгин) 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 ванкомициноустойчивыми энтерококками, назначают линезолид (Зивокс). Самыми частыми инфекционными осложнениями, развивающимися на фоне приема циклоспоринов, 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 антилимфоцитарным 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 $30,0 : 109 /л$, 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: эритроцитная 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 $40,0—60,0 : 109 /л$. 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 эритроцитной 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 $> 1,5 : 109 /л$, тромбоциты $> 100,0 : 109 /л$) и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.
- Клинико-гематологическое улучшение — улучшение показателей гемограммы (гемоглобин $> 80,0$ г/л, гранулоциты $> 1,0 : 109 /л$, тромбоциты $> 20,0 : 109 /л$), 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 антиtimoцитарный глобулин, циклоспорин, при необходимости — повторные курсы антиtimoцитарного глобулина, спленэктомия, и позволяющий добиться длительной выживаемости у $70—80\%$ больных тяжелой АА и у 90% больных нетяжелой АА. Использование антиtimoцитарного 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 антиtimoцитарного 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, свежзамороженной 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 объем циркулирующей крови (олигемическая фаза). В ответ на уменьшение объема 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 Нb 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 исключать 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 объем гемотрансфузии не должен превышать 60 % дефицита объема циркулирующей крови. Остальной объем 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). 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 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 Нb). 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 Нb-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 Нb) – 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 Нb от концентрации сывороточного ЭПО. То есть, чем ниже уровень Нb, 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 Нb 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 Нb (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.

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 удастся 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 38,3о. 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 ученый 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°С выше, чем в подмышечной впадине)

Температура тела в норме составляет 36-37°С, суточные колебания обычно регистрируются в пределах 0,1-0,6°С и не должны превышать 1°С. 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°С)

в жаркую погоду (на 0,1-0,5°С 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°С

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 °C.

Повышение эффективности как неспецифических (лизозима, 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 тромбоз, 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

a. Гемобластозы:

Лимфома

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)

Острый лейкоз и др.

b. 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 E (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 вмешиваются 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 E, 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, тубоовариальный, 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 tbc, 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 tbc 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 tbc 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 вариabельна – 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 ^{99}Tc 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 лимфоаденопатии. 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 тракуются 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 лапаратомию. 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 (узелковый 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 пожилую 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, тиреоидит, гранулематозные заболевания (саркоидоз, гранулематозный гепатит), тромбоз 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 тромбоза 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 определен 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 тbc. 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 желудочно-кишечного 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 клиничко-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, проявляющейся 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 распиравания 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 опухолей 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 (антиядерные, антимитохондриальные, антитела к ДНК)
 Ревматоидный фактор
 Антистрептолизин-О
 Онкомаркеры (альфа-фетопроtein, 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. У пожилых причина ЛНГ остается неустановленной значительно реже. При обследовании пожилых больных следует учитывать то обстоятельство, что характерные признаки инфекции (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, сыровоточного 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 тромбоз 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).