

В.И. Маколкин
С.И. Овчаренко
В.А. Сулимов

Внутренние болезни

Учебник
6-е издание,
переработанное
и дополненное



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



Маколкин Владимир Иванович — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии Правительства РФ, заслуженный деятель науки РФ



Овчаренко Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии Правительства РФ, заслуженный врач РФ. Кафедра факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова



Сулимов Виталий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

В.И. Маколкин
С.И. Овчаренко
В.А. Сулимов

Внутренние болезни

Учебник

**6-е издание,
переработанное и дополненное**

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве
учебника для студентов учреждений высшего профессионального
образования, обучающихся по специальности 31.05.01 (060101.65)
«Лечебное дело» по дисциплине «Факультетская терапия,
профессиональные болезни» и дисциплине «Госпитальная терапия.
Эндокринология»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

— 370583

УЖА АХМЕТ ЖСАУНАТЫНДИ
КАЗАК ТУРИ УНИВЕРСИТЕТІ
КЫТАПХАНА

УДК 616 (035.3) (075.8)
ББК 53.5я73-1+54.1я73-1
М16

Маколкин, В. И.

М16 Внутренние болезни : учебник / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, В. А. Сулимов. — 6-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 768 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-4157-2

В 6-е издание учебника внесены существенные изменения и дополнения, которые отражают современные принципы классификации, диагностики и лечения внутренних болезней.

Учебник рекомендован студентам медицинских вузов, клиническим ординаторам и клиническим интернам.

УДК 616 (035.3) (075.8)
ББК 53.5я73-1+54.1я73-1

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2013
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2017
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2017

ISBN 978-5-9704-4157-2

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения и условные обозначения.....	4
Предисловие	9
Введение (Принципы диагностики)	10
Глава 1. Болезни органов дыхания	17
Глава 2. Болезни органов кровообращения	126
Глава 3. Болезни органов пищеварения	400
Глава 4. Болезни почек	519
Глава 5. Болезни системы крови.....	556
Глава 6. Системные васкулиты	649
Глава 7. Диффузные заболевания соединительной ткани	677
Глава 8. Болезни суставов.....	712
Заключение	749
Литература	754
Предметный указатель	755

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

- АА — апластическая анемия
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АДФ — аденозиндифосфат
АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия
АЛТ — аланиламинотрансфераза
АНА — антитела к нативной ДНК
АНФ — антинуклеарный фактор
АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСТ — аспартиламинотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, аденозинтрифосфаты
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БА — бронхиальная астма
ББ — болезнь Бехтерева
БК — болезнь Крона
ВВФСУ — время восстановления функции синусового узла
В₁₂ДА — В₁₂-дефицитная анемия
ВДСУ — вегетативная дисфункция синусового узла
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов
ГА — гемолитические анемии
ГБ — гипертоническая болезнь
ГБО — гипербарическая оксигенация
ГВ — гранулематоз Вегенера
ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза
ГД — геморрагические диатезы
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа
ДЗСТ — диффузные заболевания соединительной ткани
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа
Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
ДМ — дерматомиозит
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЖПТ — желудочковая пароксизмальная тахикардия
ЖТ — желудочковая тахикардия
ЖЭ — желудочковая экстрасистолия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

- ИЛ — интерлейкин
ИМ — инфаркт миокарда
ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ИЭ — инфекционный эндокардит
КОС — кислотно-основное состояние
КПЖТ — катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
КТ — компьютерная томография
КФК — креатинфосфокиназа
ЛГ — легочная гипертензия
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛС — легочное сердце
ЛФК — лечебная физкультура
МА — мерцательная аритмия
МВЛ — максимальная вентиляция легких
ММ — множественная миелома
МНО — международное нормализованное отношение
МОД — минутный объем дыхания
МОС — максимальная объемная скорость
МПА — микроскопический полиартериит
МРТ — магнитно-резонансная томография
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МСН — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (Mean Corpuscular Hemoglobin)
НАА — неспецифический аортоартериит
НКМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НФГ — нефракционированный гепарин
НЦД — нейроциркуляторная дистония
НЯК — неспецифический язвенный колит
ОА — остеоартроз
ОГН — острый гломерулонефрит
ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОЛ — острый лейкоз
ОП — острая пневмония
ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция
ОРЛ — острая ревматическая лихорадка
ОФВ1 — объем форсированного выдоха в первую секунду
ОХИ — очаги хронической инфекции
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПВ — протромбиновое время
ПМ — полимиозит
ПМК — псевдомембранозный колит
ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПСВ — пиковая скорость выдоха

ПТ — пароксизмальная тахикардия
ПТИ — протромбиновый индекс
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКМП — рестриктивная кардиомиопатия
РНК — рибонуклеиновая кислота
РФ — ревматоидный фактор
САА — сидероахрестическая анемия
СВ — системные васкулиты
СВПТ — суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия
СИТ — специфическая иммунотерапия
СКВ — системная красная волчанка
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРБ — С-реактивный белок
СРК — синдром раздраженного кишечника
ССД — системная склеродермия
СССУ — синдром слабости синусового узла
ТП — трепетание предсердий
УЗИ — ультразвуковое исследование
УП — узелковый полиартериит
ФГДС — фиброгастроудоденоскопия
ФКГ — фонокардиограмма
ФНО- α (TNF- α) — фактор некроза опухоли
ХАГеп — хронический активный гепатит
ХАИГ — хронический аутоиммунный гепатит
ХГ — хронический гастрит
ХГН — хронический гломерулонефрит
ХЛГеп — хронический лобулярный гепатит
ХЛЛ — хронический лимфолейкоз
ХМЛ — хронический миелолейкоз
ХП — хроническая пневмония
ХПГеп — хронический персистирующий гепатит
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХЭ — хронический энтерит
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС — центральная нервная система
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЧПЭСС — чреспищеводная электрокардиостимуляция сердца
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭИТ — электроимпульсная терапия
ЭКГ — электрокардиография
ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭФИ — электрофизиологическое исследование сердца
ЭхоКГ — эхокардиография
ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит
VIII-ФВ — фактор Виллебранда
ff — волны мерцания

GRACE — Глобальный регистр острых коронарных событий

Ig — иммуноглобулины

IKr — быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления

IKs — медленный компонент калиевого тока задержанного выпрямления

HAV — вирус гепатита А (от *hepatitis A virus*)

HB_CAg — сердцевинный антиген вируса гепатита В

HB_EAg — внутренний антиген вируса гепатита В

HB_SAg — поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV — вирус гепатита В (от *hepatitis B virus*)

HB_XAg — внутренний антиген Х вируса гепатита В

HCV — вирус гепатита С (от *hepatitis C virus*)

HDV — вирус гепатита D, дельта-агент (от *hepatitis D virus*)

HP — *Helicobacter pylori*

LE-клетки — волчаночные клетки

NYHA — Нью-Йоркская классификация хронической сердечной недостаточности

SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation, шкала оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение десяти лет

WPW-синдром — синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта

^ — торговое название лекарственного средства

® — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

⊗ — лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, т.е. исключено из официального Регистра лекарственных средств

ПРЕДИСЛОВИЕ

Все предыдущие публикации учебника в издательстве «Медицина» (1-е издание — в 1987 г., 2-е — в 1989 г., 3-е — в 1994 г., 4-е — в 1999 г., 5-е — в 2005 г.) были положительно встречены медицинской общественностью и студентами медицинских вузов и расходились сразу же после выхода в свет. Кроме того, 4-е издание получило высокую оценку в виде присуждения премии Правительства Российской Федерации в области образования за 2002 г. Это лишнее убедило авторов в правомерности избранного ими подхода к изложению фактического материала, направленного на скорейшее формирование у студентов клинического мышления. Авторы убеждены, что учебник для медицинских вузов не должен быть лишь информационным изданием. Его задача — научить студента пользоваться информацией у постели больного. Настоящая публикация — 6-е издание учебника «Внутренние болезни».

За период, прошедший после выхода в свет предыдущего издания, было закончено множество международных многоцентровых исследований во многих областях медицины, что обусловило разработку большого числа международных и отечественных рекомендаций по диагностике и лечению самых разных заболеваний. Произошло значительное обновление фармацевтических препаратов, что привело к внедрению новых, прошедших всестороннюю апробацию лекарственных средств и методов лечения согласно принципам доказательной медицины. Все это потребовало изменений практически всех разделов учебника. Особенно это коснулось диагностических подходов и методов лечения. Коррективы подверглись и существовавшие ранее представления о патогенезе ряда заболеваний. Нашли свое отражение в учебнике и некоторые вновь принятые классификации. В этом издании расширены некоторые главы, посвященные болезням легких, сердечно-сосудистым заболеваниям и системным васкулитам.

Авторы выражают признательность читателям за ценные замечания и советы. Большинство предложений, внесенных преподавателями медицинских вузов, практическими врачами и студентами, учтены при подготовке настоящего издания учебника.

Член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель
науки Российской Федерации, лауреат премии
Правительства Российской Федерации в области
образования профессор *В.И. Маколкин*

Лауреат премии Правительства Российской Федерации
в области образования профессор *С.И. Овзаренко*

Профессор *В.А. Сулимов*

ВВЕДЕНИЕ

(Принципы диагностики)

Основное условие эффективного лечения больного — правильная диагностика его заболевания. Следует иметь в виду, что у разных людей одна и та же болезнь протекает по-разному. Это обусловлено индивидуальными особенностями организма. В связи с этим правильное распознавание болезни возможно лишь на основе строго научных фактов, которыми располагает врач. Они характеризуют отклонения от нормального функционирования различных органов и систем, которые врач определяет при систематическом обследовании больного.

Информацию о таких отклонениях можно получить из трех источников:

- беседы с больным (изучение жалоб, анамнеза болезни и жизни);
- непосредственного (физического) обследования больного (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация);
- данных лабораторно-инструментальных методов исследования (рутинные исследования, проводимые всем больным, и исследования по специальным показаниям, обусловленным особенностями клинической картины заболевания).

По мере сбора информации формулируют предварительные диагностические заключения и окончательный развернутый клинический диагноз. Следовательно, каждый источник информации необходим для построения диагностической концепции.

Таким образом, три источника получения информации и выводы, которые делает врач, можно условно рассматривать как три этапа диагностического поиска.

Первый этап диагностического поиска (выяснение жалоб, анамнеза болезни и жизни больного) — весьма существенный этап диагностики, так как квалифицированно проведенный расспрос, глубокий анализ полученной информации, группировка фактов и логичное изложение материала, свободное от ненужной детализации или краткости служат залогом грамотной и точной диагностики. Историю настоящего заболевания описывают с момента возникновения первых симптомов (дебют болезни). Следует особо подчеркнуть, что анамнез болезни — отнюдь не хронологическое перечисление посещений врача поликлиники либо этапов стационарного лечения. Главное в этом разделе — отражение динамики развития болезни с момента возникновения ее начальных признаков до появления типичных клинических симптомов, синдромов и осложнений, частоты и длительности периодов обострения и ремиссий, ослабления или усиления симптомов в процессе медикаментозного или немедикаментозного лечения (физиотерапевтические процедуры, санаторно-курортное лечение, массаж, ЛФК), влияния на развитие и течение болезни условий труда и быта, характера питания и вредных привычек.

В процессе работы следует тщательно изучить имеющуюся медицинскую документацию из других учреждений (выписки, справки, эпикризы), позволяющую конкретизировать полученную информацию (шумы в сердце, гепатомегалия, асцит и др.), определить изменения показателей лабораторно-инструментальных исследований (анемия, увеличение СОЭ), эффект лечения,

дозы и количество используемых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды и др.).

При заболеваниях, обострения которых протекают по единой схеме (стереотипно), можно не перечислять аналогичные симптомы несколько раз, а описать типичную картину, после чего отметить годы возникновения подобных обострений (в весенне-осеннем периоде, ежегодно и др.).

В ряде случаев при обследовании, проведенном по поводу настоящего заболевания, получают результаты, которые могут уточнить или отвергнуть предыдущую диагностическую концепцию (велоэргометрия, коронароангиография, ЭхоКГ и др.). Кроме того, следует отразить влияние заболевания на трудоспособность больного (временная или стойкая утрата, группа инвалидности).

Таким образом, в беседе с пациентом выясняют не только жалобы, но и этапы развития болезни, изменение ее течения со временем и под влиянием проводимого лечения. Часть сведений можно получить от родственников больного. Естественно, что сам больной не все может сообщить врачу о своем заболевании. Часто одни симптомы кажутся ему главными, тогда как для установления диагноза важны совсем иные. В связи с этим необходимо определять диагностически значимую информацию. Полученные сведения врач должен творчески осмыслить и сделать выводы следующего порядка.

- Обнаруженные жалобы и течение заболевания полностью соответствуют таковым при определенной нозологической форме. Иначе говоря, после первого этапа диагностического поиска диагностическая концепция вполне ясна, и на последующих этапах ее надо лишь подтвердить, а также детализировать отдельные симптомы болезни.
- Описанные больным симптомы обнаруживают при самых разных заболеваниях, в связи с чем после первого этапа диагностического поиска можно лишь наметить круг возможных болезней (речь идет о так называемом методе дифференциальной диагностики, о чем более подробно с приведением конкретных ситуаций будет сказано позднее). Диагноз в данном случае можно поставить лишь после получения информации на втором или даже третьем этапе диагностического поиска.
- Жалобы больного и данные анамнеза не характерны для какого-либо определенного заболевания. Это так называемые общие симптомы (слабость, утомляемость, потеря массы тела, субфебрилитет и др.). В такой ситуации сделать какие-либо диагностические заключения после первого этапа не представляется возможным.

Второй этап диагностического поиска. При непосредственном обследовании обнаруживают симптомы, которые могут быть обусловлены собственно заболеванием, реакцией органов и систем на него и возникновением осложнений. Объем информации, получаемой на втором этапе, колеблется в широких пределах: от патогномоничных признаков (например, данные аускультации при митральном или аортальном стенозе) до отсутствия патологических симптомов (например, у больного с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии). В связи с этим отсутствие каких-либо изменений в органах и системах не означает, что все жалобы имеют неврогенное происхождение или пациент здоров. Вместе с тем отсутствие каких-либо находок на втором этапе диагностического поиска при вполне определенных диагности-

ческих выводах первого этапа (типичные жалобы и анамнез болезни) может свидетельствовать о доброкачественном течении заболевания или ремиссии.

После второго этапа можно сделать такие же выводы, как и после первого этапа, но их определенность будет значительно выше, так как заключение основано на информации, полученной из двух источников. Таким образом, выводы, сделанные после второго этапа (с учетом выводов первого этапа), могут быть следующими:

- диагноз можно сформулировать;
- круг заболеваний, очерченный после первого этапа, существенно сужается;
- по-прежнему нет никакой определенной диагностической концепции, в связи с чем заключение о диагнозе будет отложено до третьего этапа.

При получении сведений на первом и втором этапах диагностического поиска особенно важна роль личного контакта врача с больным.

Третий этап диагностического поиска. Завершив второй этап диагностического поиска, врач должен спланировать проведение параклинических исследований, служащих третьим этапом диагностического поиска. Его цель — верификация диагноза путем исключения синдромно сходных заболеваний и подтверждения (КТ, МРТ, эндоскопические исследования, ангиография, биопсия и др.) приоритетной диагностической концепции.

При ряде заболеваний для формулировки клинико-морфологического диагноза требуется проведение прижизненного морфологического исследования (биопсия почки, печени, слизистой оболочки желудка, стерильная пункция и др.).

План обследования больного на третьем этапе диагностического поиска состоит из нескольких разделов:

- обязательные исследования, проводимые всем больным без исключения;
- исследования, необходимые для дифференциальной диагностики и уточнения диагноза (дополнительные исследования);
- консультации специалистов (окулист, уролог и др.).

К обязательным исследованиям относят:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- общий анализ кала;
- биохимический анализ крови (общий белок, сахар, холестерин, билирубин, креатинин);
- реакция Вассермана;
- ЭКГ;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Объем дополнительных исследований определяют в каждой конкретной диагностической ситуации. Так, у больного с поражением легких обязательные клинические исследования дополняют общим анализом мокроты, а при необходимости — бактериологическим исследованием (посевом) мокроты и определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Определяют перечень необходимых биохимических, ферментных, иммунологических и других исследований, а также инструментальных манипуляций (бронхоскопия, функция внешнего дыхания). Важное место занимают радиоизотопные методы

исследования, КТ, мультиспиральная КТ (МСКТ) с контрастированием исследуемого объекта, МРТ, бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж и др.

Больным, у которых возможны кровотечения либо предстоит перевод в хирургический стационар для проведения операции, определяют группу крови и резус-фактор, выполняют анализ крови на ВИЧ-инфекцию и коагулограмму. В настоящее время широко используются инвазивные методы исследования (например, коронароангиографию).

Консультации специалистов проводят для исключения либо подтверждения тех или иных диагностических предположений. Всем женщинам, находящимся на обследовании в стационаре, необходима консультация гинеколога.

В трудных диагностических ситуациях приходится прибегать к повторным исследованиям (в динамике).

План обследования — своеобразный «стержень», на котором базируется этапность исследований. В ряде ситуаций составляют календарный план обследования.

После третьего этапа диагностического поиска можно сделать следующие выводы:

- диагноз, поставленный (предполагаемый) на предыдущих этапах диагностического поиска, полностью подтверждают;
- неопределенная диагностическая концепция двух предыдущих этапов реализуется в четкий диагноз;
- диагноз остается неясным, в связи с чем требуется проведение диагностического хирургического вмешательства (например, пробная лапаротомия) или длительное динамическое наблюдение за больным с обязательным выполнением ряда лабораторно-инструментальных исследований.

Как же осуществляют собственно процесс диагностики? По мере получения информацию «мысленно» обрабатывают уже с первого момента встречи с больным. Этот анализ осуществляют по определенным направлениям.

- Насколько получаемые сведения, сообщаемые больным, служат свидетельством существования патологического процесса, т.е. отличаются от нормы.
- Что означают полученные физические данные (например, смещение левой границы относительной сердечной тупости кнаружи от левой грудно-ключичной линии, сухие свистящие хрипы, приступы сжимающих болей за грудиной, возникающие при физической нагрузке и др.).
- Свидетельствуют ли полученные лабораторно-инструментальные данные о существовании какого-либо патологического процесса. Затем следует самое важное в диагностическом процессе: полученную информацию сравнивают с так называемыми эталонами болезней, их «образами», которые хранятся в памяти врача, учебнике и медицинской литературе.

Следовательно, процесс диагностики складывается из зримых действий врача и последовательного ряда интеллектуальных (мыслительных) действий. Подобные мыслительные операции проводят на каждом этапе получения информации.

Прежде чем полученную информацию сравнят с эталонами (образцами) болезней, ее следует соответствующим образом «препарировать», т.е. обработать. Как это делать?

- Сначала определяют доминирующие симптомы, т.е. любые признаки болезни, доступные определению, при этом не имеет значения, какой источник информации использовать.
- Затем осуществляют «сложение» обнаруженных симптомов в синдромы. Следует отметить, что синдром — совокупность симптомов, имеющих единый патогенез. Синдром следует отличать от симптомокомплекса, т.е. простой суммы симптомов, их неспецифической комбинации.
- После того как определены симптомы и произошло их объединение в синдромы, оказывается возможным локализовать патологический процесс в какой-либо системе организма или отдельно взятом органе (например, в печени, сердечно-сосудистой системе, почке, системе кроветворения и др.), при этом симптом лишь указывает на локализацию патологического процесса и крайне редко — на его существование. Синдром позволяет определить (выяснить) патологоанатомическую и патофизиологическую сущность патологического процесса (например, воспаление на иммунной или бактериальной основе, расстройства кровообращения в той или иной сосудистой области, бронхиальная обструкция и др.). Нередко у одного больного существует несколько синдромов (например, синдром дыхательной недостаточности, бронхиальной обструкции и легочной гипертензии). Выделение ведущего (ведущих) синдромов существенно приближает врача к нозологической диагностике, так как тот или иной синдром (группа синдромов) свойствен весьма ограниченному кругу болезней.

Таким образом, выделяя симптомы и синдромы, мы постоянно (по мере получения информации) сравниваем их с эталонами болезней и смотрим, какому же заболеванию соответствует полученный при обследовании пациента «образ» болезни.

Все сказанное схематично можно представить следующим образом (рис. 1).

В результате проведенного диагностического поиска могут возникнуть две ситуации.

- «Образ» болезни, обнаруженный у обследуемого пациента, полностью и совершенно безапелляционно соответствует какому-то определенному (одному) заболеванию. Это так называемый прямой диагноз, но так бывает не слишком часто. Более характерна другая ситуация.
- «Образ» болезни похож на два, три заболевания и более. В этом случае очерчивают «круг» заболеваний, которые надо дифференцировать, т.е. используют метод дифференциальной диагностики. Проводя анализ по-

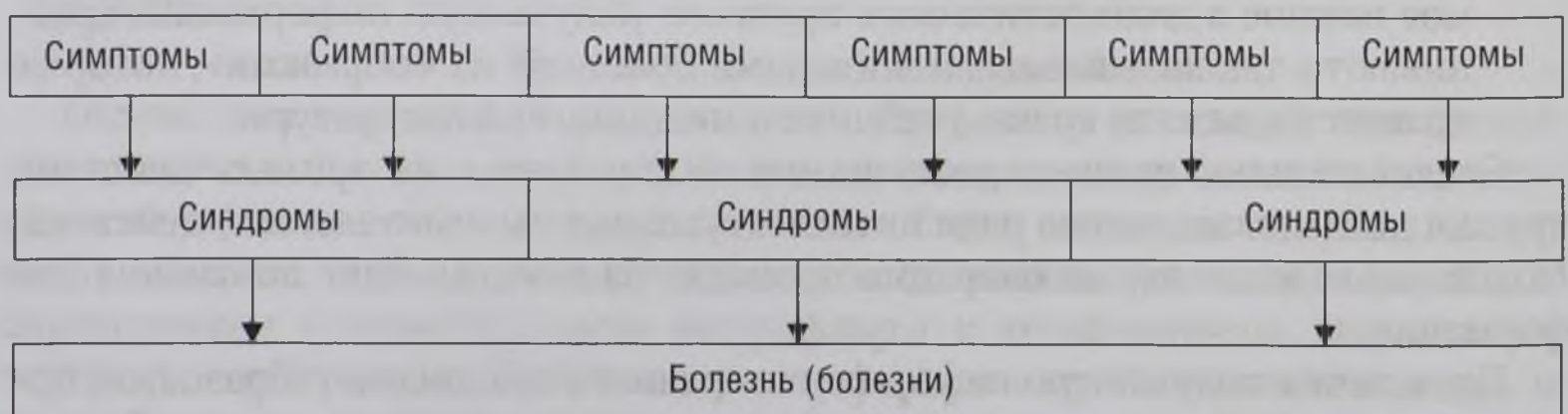


Рис. 1. Симптомы — синдромы — болезнь

лученной информации, определяют, какому из дифференцируемых заболеваний информация соответствует в наибольшей степени. Иначе говоря, проводят сравнение имеющихся данных с «идеальным» образом болезни, описанным в литературе.

- Для установления диагноза часто требуется дополнительная информация, получаемая с помощью ранее использованных методов исследований, или динамическое наблюдение за больным, во время которого симптомы представляют более отчетливо. Длительность такого наблюдения различна — от нескольких дней до нескольких месяцев (реже — нескольких лет). Так бывает обычно в начальном периоде (дебюте) заболевания.

Следует помнить, что значение каждого этапа диагностического поиска при том или ином заболевании и у каждого конкретного больного весьма различно. Например, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки уже после первого этапа в большинстве случаев можно вполне определенно сформулировать диагностическую концепцию, и на дальнейших этапах она обычно не меняется. При ревматическом митральном пороке с резким преобладанием стеноза или при стенозе устья аорты диагностическая концепция становится четкой после второго этапа диагностического поиска, который необходим, если на первом этапе не удастся получить сведения о ранее перенесенном полиартрите, не оставившем после себя никаких изменений в суставах. Наконец, в ряде случаев поставить диагноз можно лишь на третьем этапе диагностического поиска (гемобластозы, латентная форма хронического нефрита и др.). Тем не менее нельзя знать заранее, какой из этапов будет определяющим. Именно поэтому при обследовании больного необходимо вести диагностический поиск на всех трех этапах.

Развернутый клинический диагноз при различных заболеваниях строят практически по единому образцу. Он должен отражать:

- этиологию (если она известна);
- клинический (клинико-морфологический) вариант болезни;
- фазу (ремиссия или обострение);
- стадию течения (начальная, развернутая, терминальная);
- отдельные наиболее выраженные синдромы (результат вовлечения в патологический процесс различных органов и систем);
- осложнения.

На рисунке 2 представлены все этапы диагностического поиска.

В учебнике будет продемонстрировано значение различных этапов диагностического поиска в диагностике тех или иных заболеваний, а также представлены принципы современного лечения, предусматривающие выбор оптимальных методов.

Лечение больного с любым заболеванием предполагает проведение ряда мероприятий.

- Немедикаментозные методы лечения (соблюдение режима труда, быта и питания, ограничение употребления некоторых продуктов).
- Медикаментозное лечение, которое подразделяют на лечение в «полной дозе» (когда существует дебют заболевания, его развернутая стадия или обострение) и поддерживающее (лекарственные средства назначают в

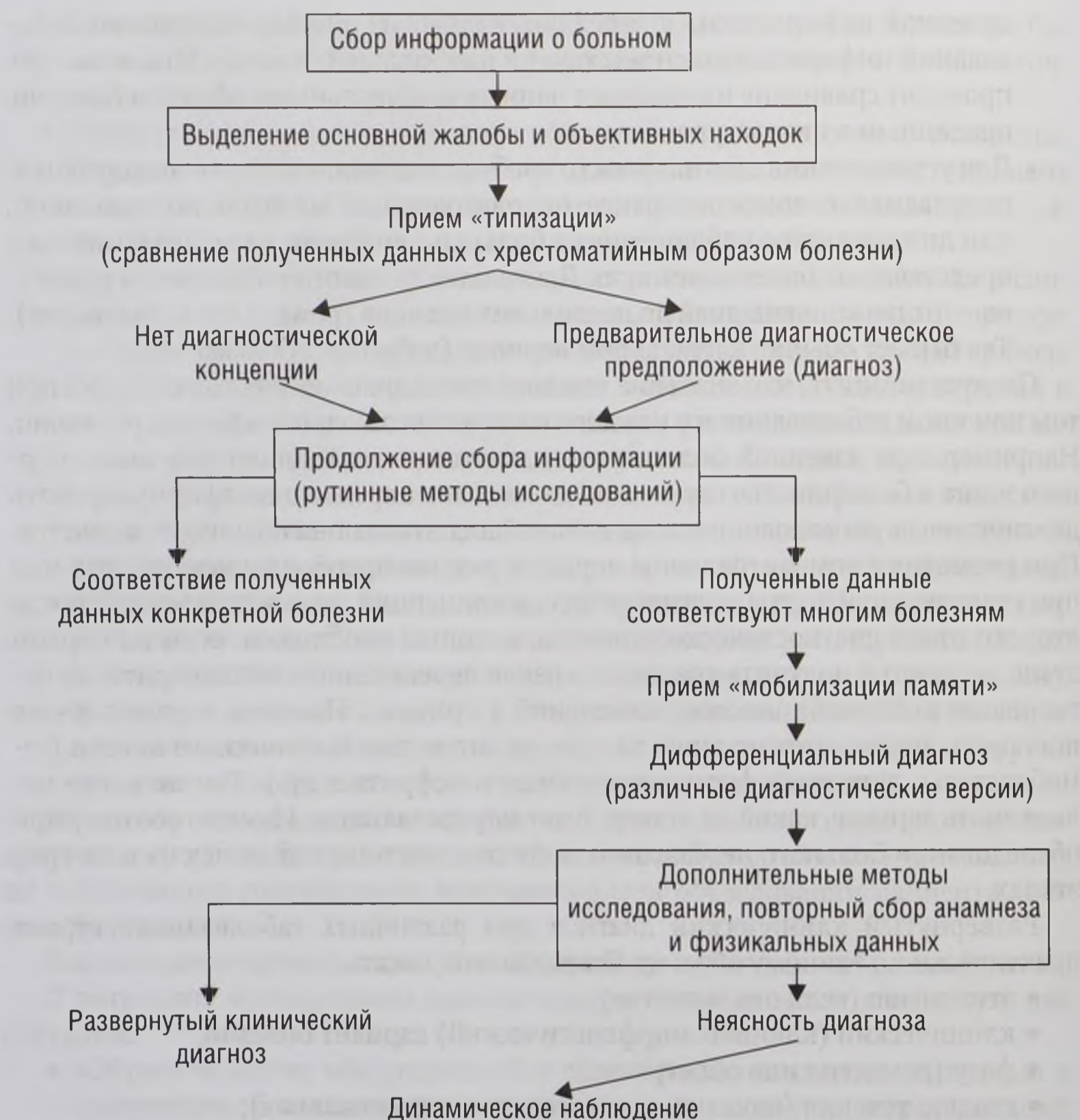


Рис. 2. Этапы диагностического поиска

меньшей дозе, но это необязательное условие). В ряде случаев применяют хирургические методы лечения.

- Физиотерапевтическое лечение.
- Санаторно-курортное лечение.

Естественно, у разных больных «набор» лечебных мероприятий может значительно различаться, но всегда следует помнить, что назначением одних только лекарственных средств лечение не ограничивается.

Названия заболеваний, методов исследования и реакций приведены сокращенно, т.е. в виде аббревиатур (см. «Сокращения и условные обозначения»).

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Пневмонии.....	17
Бронхоэктатическая болезнь и бронхоэктазы.....	46
Хронический бронхит.....	51
Хроническая обструктивная болезнь легких.....	64
Бронхиальная астма.....	78
Плеврит.....	103
Легочное сердце.....	113

ПНЕВМОНИИ

Пневмонии (воспаление легких) — группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых локальных инфекционно-воспалительных заболеваний, которые характеризуются очаговым поражением респираторных отделов (альвеол, бронхиол) легких с внутриальвеолярной экссудацией, подтвержденным при физическом и рентгенологическом исследовании, и сопровождаются различной степенью выраженности лихорадочной реакцией и интоксикацией.

В определении подчеркнут острый характер воспаления, поэтому нет необходимости употреблять термин «острая пневмония» (в Международной классификации болезней, принятой Всемирной организацией здравоохранения, рубрика «острая пневмония» отсутствует и заменена термином «пневмония»).

В зависимости от эпидемиологической обстановки, заболеваемость пневмонией в России колеблется от 3–5 до 10–14 случаев на 1000 населения, а в старческой группе может достигать 30–50 случаев на 1000 населения в год.

Классификация

В нашей стране долгое время использовали классификацию острой пневмонии (ОП), предложенную Е.В. Гембицким и соавт. (1983). Это модификация классификации, разработанной Н.С. Молчановым (1962) и утвержденной XV Всесоюзным съездом терапевтов. В ней выделяют следующие рубрики.

- Этиология:
 - бактериальные (с указанием возбудителя);
 - вирусные (с указанием возбудителя);
 - орнитозные;

- риккетсиозные;
- микоплазменные;
- грибковые (с указанием вида);
- смешанные;
- аллергические, инфекционно-аллергические;
- неустановленной этиологии.
- Патогенез:
 - первичные;
 - вторичные.

Первичная ОП — самостоятельный острый воспалительный процесс преимущественно инфекционной этиологии. Под вторичными понимают пневмонии, возникающие как осложнение других заболеваний (болезни сердечно-сосудистой системы с нарушением кровообращения в малом круге, хронические болезни почек, системы крови, обмена веществ, инфекционные болезни и др.) или развивающиеся на фоне хронических заболеваний органов дыхания (опухоль, бронхоэктазы и др.) и т.д.

Клинико-морфологическая характеристика:

- паренхиматозные — крупозные, очаговые;
- интерстициальные.

Деление на очаговую и крупозную ОП правомочно лишь в отношении пневмококковой пневмонии. К установлению диагноза интерстициальной пневмонии необходимо подходить с большой ответственностью. Это обусловлено тем, что интерстициальные процессы в легком сопровождают большую группу как легочных, так и внелегочных заболеваний, что может способствовать гипердиагностике интерстициальной пневмонии.

Локализация и протяженность:

- односторонние;
- двусторонние (с указанием протяженности обеих локализаций).

Тяжесть:

- крайне тяжелые;
- тяжелые;
- средней тяжести;
- легкие и abortивные.

Течение:

- острые;
- затяжные.

Затяжным предлагали считать такое течение ОП, при котором в сроки до 4 нед не происходило ее полное разрешение, что не соответствует действительности, так как для полного разрешения пневмонии, вызванной стафилококком и рядом других возбудителей, требуется гораздо больший срок.

В настоящее время эту классификацию в силу ряда причин, описанных ниже, не используют.

Современное определение пневмонии подчеркивает инфекционный характер воспалительного процесса и, таким образом, исключает из группы пневмоний легочные воспаления другого происхождения (иммунные, токсические, аллергические, эозинофильные и др.), для которых во избежание терминологической путаницы целесообразно использовать термин «пневмонит».

Воспалительные процессы в легких, вызываемые облигатными бактериальными или вирусными возбудителями (возбудителями чумы, брюшного тифа, кори, краснухи и др.), рассматривают в рамках соответствующих нозологических форм.

В связи с необходимостью проведения раннего этиотропного лечения пневмонии и невозможностью в большинстве случаев своевременной верификации ее возбудителя, Европейским респираторным обществом (1993) предложена рабочая классификация пневмоний, основанная на клинико-этиологическом принципе с учетом эпидемической ситуации и факторов риска.

- Внебольнично приобретенная пневмония.
- Внутрибольнично приобретенная (госпитальная или нозокомиальная) пневмония.
- Пневмония при иммунодефицитных состояниях.
- Аспирационная пневмония.

Представленная группировка клинических форм пневмонии позволяет выделить определенный спектр возбудителей, характерный для каждой формы заболевания. Это дает возможность более целенаправленно осуществлять эмпирический выбор антибактериальных препаратов на начальном этапе лечения заболевания.

В общую группировку не вошла атипичная пневмония как заболевание, вызванное атипичными возбудителями и имеющее атипичную клиническую картину. При подобной пневмонии отсутствует альвеолярная экссудация, и поэтому нет основного аускультативного признака — влажных звонких мелкопузырчатых хрипов. В России термин «атипичная пневмония» несколько лет назад использовали для обозначения тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), вызванного коронавирусом и распространяющегося при определенной эпидемической обстановке. Возбудитель острого респираторного синдрома, маркированный как SARS-CoV, относится к группе *Coronavirus*. Его источником служат животные (кошки, собаки); заболевание передается от человека к человеку.

Внебольничная пневмония — острое инфекционное заболевание преимущественно бактериальной этиологии, возникающее во внебольничных условиях, относящееся к самым распространенным формам пневмонии и имеющее наиболее характерную клиническую картину. По-прежнему пневмонии, возникающие в замкнутых молодежных коллективах (школьники, студенты, солдаты) и часто носящие характер эпидемической вспышки, протекают с атипичными симптомами.

К внутрибольничным (нозокомиальным) относят те пневмонии, которые развились в течение 48–72 ч и более после поступления больного в стационар по поводу другого заболевания. Основными причинами, приводящими к развитию внутрибольничной пневмонии, чаще всего служат перенесенные операции, искусственная вентиляция легких, различные эндоскопические манипуляции и предшествующее лечение антибиотиками широкого спектра действия.

Пневмонии, развивающиеся на фоне измененного иммунного статуса, возникают у больных СПИДом, лиц, получающих иммуносупрессивное лечение, пациентов с системными заболеваниями и др. Их относят к категории пневмоний при иммунодефицитных состояниях.

Аспирационная пневмония чаще всего развивается у лиц, страдающих алкоголизмом и наркоманией, реже — после наркоза, при угнетении сознания. В возникновении аспирационной пневмонии возросла роль гастроэзофагеального рефлюкса.

Этиология

При внебольничных пневмониях в 80–90% случаев возбудителями служат *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Среди наиболее распространенных возбудителей пневмонии основным по-прежнему остается *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк). Кроме того, ее может вызывать *Chlamydia psittaci* и клебсиелла (палочка Фридендера).

Для внутрибольничных (нозокомиальных) пневмоний характерно большое разнообразие этиологических агентов, включающих грамотрицательную микрофлору (энтеробактерии, синегнойная палочка, ацинетобактер), золотистый стафилококк и анаэробы.

Пневмонии у больных с иммунодефицитным состоянием, помимо пневмококков и грамотрицательных палочек, часто вызывают *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*), вирусы (в том числе цитомегаловирус — маркер ВИЧ-инфекции), грибы, *Nocardia spp.* и микобактерии. Если у таких пациентов при исследовании крови обнаруживают нейтропению, то в качестве возбудителей чаще всего выступают *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, нередко приводящие к септическому течению заболевания.

Так как основная причина аспирационной пневмонии — проникновение в дыхательные пути микрофлоры ротоглотки или желудка, основными возбудителями считают анаэробные бактерии, грамотрицательную микрофлору и *Staphylococcus aureus*.

Основные возбудители атипично протекающих пневмоний — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophyla* и *Coxiella burnetti*.

В период эпидемии гриппа возрастает роль вирусно-бактериальных ассоциаций (чаще всего обнаруживают стафилококки), а также условно-патогенных микроорганизмов. При вирусно-бактериальных пневмониях респираторные вирусы играют этиологическую роль лишь в начальном периоде болезни: основным этиологическим фактором, определяющим клиническую картину, тяжесть течения и исход заболевания, остается бактериальная микрофлора.

Патогенез

В патогенезе пневмонии основная роль принадлежит воздействию инфекционного возбудителя, попадающего в легкие извне. Чаще всего микрофлора проникает в разные отделы легких через бронхи аспирационным (из носо- или ротоглотки) и ингаляционным путями (вместе с вдыхаемым воздухом). Бронхогенный путь заражения считают основным при внебольничных пневмониях.

Гематогенным путем возбудитель проникает в легкие при пневмониях, развивающихся в качестве осложнения сепсиса и инфекционных заболеваний, а также при пневмонии тромботической этиологии. Лимфогенное распростране-

ние инфекции с развитием заболевания отмечают лишь при ранениях грудной клетки.

Существует также эндогенный механизм развития воспаления легочной ткани, обусловленный активацией микрофлоры легких. Его роль особенно велика при внутрибольничных пневмониях.

Начальное звено развития воспаления легких — адгезия микроорганизмов (рис. 1-1) к поверхности эпителиальных клеток бронхиального дерева, чему в значительной степени способствует предшествующая дисфункция реснитчатого эпителия и нарушение мукоцилиарного клиренса. Следующим после адгезии этапом развития воспаления служит колонизация микроорганизмом эпителиальных клеток. Повреждение их мембраны способствует интенсивной выработке биологически активных веществ — цитокинов (ИЛ-1, 8, 12 и др.).

Под влиянием цитокинов происходит хемотаксис макрофагов, нейтрофилов и других эффекторных клеток, принимающих участие в местной воспалительной реакции. В развитии последующих этапов воспаления существенную роль играет инвазия и внутриклеточная персистенция микроорганизмов, а также выработка ими эндо- и экзотоксинов. Эти процессы приводят к воспалению альвеол и бронхиол и развитию клинических признаков заболевания.

Важную роль в развитии пневмонии играют факторы риска. К ним относят возраст (пожилые люди и дети), курение, хронические заболевания легких, сердца, почек и ЖКТ, иммунодефицитные состояния, контакт с птицами, гры-

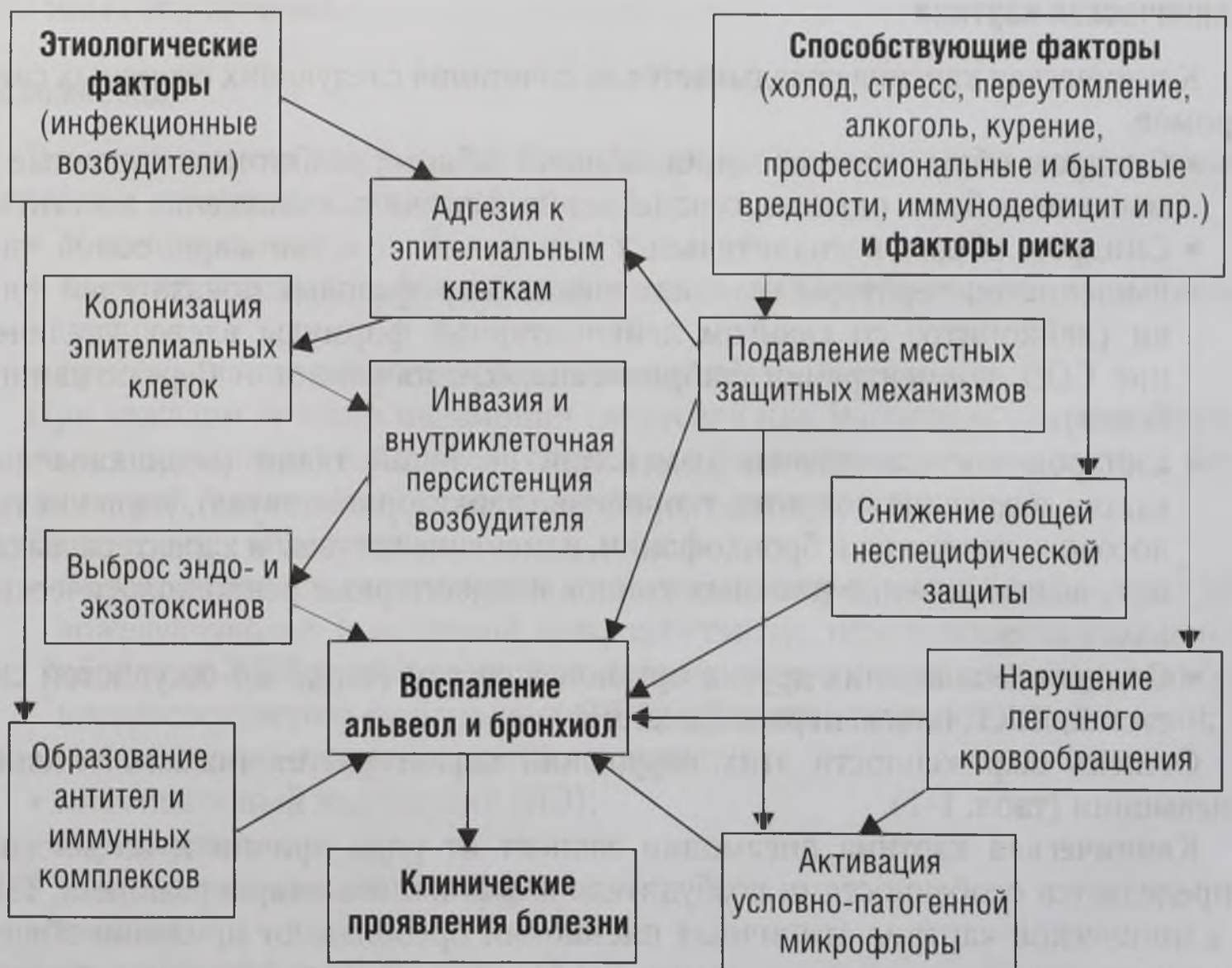


Рис. 1-1. Патогенез пневмонии

зунами и другими животными, путешествия (поезда, вокзалы, самолеты, гостиницы), переохлаждение и пребывание в замкнутом коллективе.

Кроме инфекционных, развитию пневмоний могут способствовать неблагоприятные факторы внешней и внутренней среды, под влиянием которых происходит снижение общей неспецифической резистентности организма (подавление фагоцитоза, выработка бактериолизин и др.) и подавление местных защитных механизмов (нарушение мукоцилиарного клиренса, снижение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов и др.).

В патогенезе внутрибольничной пневмонии чаще придают значение развитию иммунных реакций. Сапрофиты и патогенные микроорганизмы, становясь антигенами, способствуют выработке антител, которые фиксируются преимущественно на клетках слизистой оболочки дыхательных путей. Здесь происходит реакция «антиген-антитело», которая приводит к повреждению тканей и развитию воспалительного процесса.

При существовании общих антигенных детерминант микроорганизмов и легочной ткани или при повреждении последней вирусами, микроорганизмами и токсинами, приводящем к манифестации ее антигенных свойств, развиваются аутоаллергические процессы. Они способствуют более длительному существованию патологических изменений и затяжному течению болезни. Кроме этого затяжное течение пневмонии часто бывает обусловлено ассоциациями микроорганизмов (см. рис. 1-1).

Клиническая картина

Клиническая картина складывается из сочетания следующих основных синдромов.

- Синдром общей интоксикации: общая слабость, разбитость, головные и мышечные боли, одышка, сердцебиение, бледность и снижение аппетита.
- Синдром общих воспалительных изменений: чувство жара, озноб, повышение температуры тела, изменение острофазовых показателей крови (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, концентрации фибриногена, α_2 -глобулинов и С-реактивного белка).
- Синдром воспалительных изменений легочной ткани (возникновение кашля, отделение мокроты, укорочение перкуторного звука), усиление голосового дрожания и бронхофонии, изменение частоты и характера дыхания, возникновение влажных хрипов и характерные рентгенологические изменения.
- Синдром вовлечения других органов и систем (сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, почек, нервной системы).

Степень выраженности этих нарушений характеризует тяжесть течения пневмонии (табл. 1-1).

Клиническая картина пневмонии зависит от ряда причин и во многом определяется особенностями возбудителя и состоянием макроорганизма. Так, в клинической картине атипичных пневмоний преобладают признаки общей интоксикации, в то время как симптомы бронхолегочного синдрома отходят на второй план. Для аспирационных пневмоний характерно развитие гнойно-

Таблица 1-1. Определение степени тяжести пневмонии

Критерии тяжести	Легкая	Средняя	Тяжелая
Температура тела	До 38 °С	38–39 °С	Выше 39 °С
Частота дыхательных движений, в мин	До 25	25–30	Выше 30
Частота сердечных сокращений, в мин	Менее 90	90–100	100 и выше
Артериальное давление	Нормальное	Тенденция к гипотензии	Выраженная гипотензия
Гипоксемия	Нет	Умеренная	Выраженная
Обширность поражения	1–2 сегмента одной доли	1–2 сегмента с двух сторон или целая доля	Более одной доли или полисегментарно
Интоксикация	Нет	Умеренная	Выраженная
Осложнения	Нет	Плеврит с небольшим выпотом	Эмпиема плевры, абсцедирование, токсический отек легких
Декомпенсация сопутствующих заболеваний	Нет	Незначительная	Выраженная

деструктивных процессов в легких. На различных этапах течения заболевания клиническая картина может изменяться в зависимости от присоединения тех или иных осложнений.

Осложнения

Все осложнения пневмонии подразделяют на легочные и внелегочные. Основные легочные осложнения:

- абсцедирование;
- плеврит (пара- и метапневмонический), значительно реже — эмпиема плевры;
- присоединение астматического компонента.

При тяжелом течении пневмонии (вирусная или массивная сливная бактериальная пневмония) создаются условия для формирования отека легких, развития острой дыхательной недостаточности и дистресс-синдрома.

Внелегочные осложнения:

- инфекционно-токсический шок с явлениями острой сосудистой, острой левожелудочковой и почечной недостаточности, изъязвлениями слизистой оболочки ЖКТ и кровотечением, а также развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови на заключительной стадии;
- инфекционно-аллергический миокардит;
- инфекционный эндокардит (ИЭ);
- перикардит;
- менингит или менингоэнцефалит;
- анемия;
- гломерулонефрит;
- гепатит.

Кроме того, при тяжелом течении крупозной пневмонии возможно развитие интоксикационных психозов, а при сливных тотальных пневмониях — острого легочного сердца, ДВС-синдрома и сепсиса.

На первом этапе диагностического поиска необходимо:

- определить основные жалобы, позволяющие предположить пневмонию;
- оценить тяжесть состояния больного;
- предположить этиологию болезни с учетом варианта начала и течения процесса.

Основные жалобы, предъявляемые больными: кашель, выделение мокроты, боли в грудной клетке, усиливающиеся при дыхании и кашле, одышка, нарушение общего самочувствия и повышение температуры тела.

Кашель может быть сухим (в начальном периоде крупозной пневмонии, в течение всего заболевания при интерстициальной пневмонии) или с выделением мокроты (слизистой, слизисто-гнойной, гнойно-слизистой, кровянистой).

«Ржавая» мокрота характерна для крупозной пневмонии, а кровянистая тягучая — для пневмоний, вызванных клебсиеллой (палочка Фридендера). Гнойная кровянистая мокрота — один из признаков пневмоний стрептококковой этиологии. С выделением кровянистой мокроты может протекать вирусная пневмония. Упорный, иногда приступообразный кашель с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты отмечают при микоплазменных пневмониях. Кроме того, для них характерно ощущение «саднения» в горле.

Кровохарканье — одна из характерных особенностей пневмоний при микозах легких. Оно также может служить признаком тромбоэмболии легочной артерии; в этом случае кровохарканье в сочетании с болями в боку — признак инфарктной пневмонии.

Боль в боку, усиливающаяся при глубоком дыхании и кашле, характерна для пневмонии с вовлечением в патологический процесс плевры (чаще всего — для крупозной пневмококковой пневмонии). Развитие парапневмонических плевритов регистрируют у половины больных пневмонией, вызванной палочкой Пфейффера, и у 30–80% пациентов с заболеванием стрептококковой этиологии. При локализации пневмонии в нижних отделах легких и вовлечении в процесс диафрагмальной плевры боль может иррадиировать в брюшную полость, напоминая картину острого живота. Если в процесс вовлечен верхний или нижний язычковый сегмент левого легкого, то боли локализуются в области сердца.

У 25% больных жалоба на одышку служит одной из основных. Она наиболее выражена при пневмониях, развившихся на фоне хронических заболеваний органов дыхания (хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь) и сердечной недостаточности. Выраженность одышки нарастает параллельно нарушению общего самочувствия (головная боль, вялость, бред, рвота и др.).

Симптомы выраженной интоксикации наиболее характерны для орнитозной и микоплазменной пневмонии, часто присутствуют при стафилококковых, гриппозных и пневмококковых (крупозных) пневмониях, а также при заболеваниях, вызванных вирусно-бактериальными ассоциациями.

Больного могут беспокоить озноб и повышение температуры тела. Острое начало с ознобом более характерно для бактериальных пневмоний, в первую очередь — для крупозной (пневмококковой) пневмонии. Болезнь, как правило, начинается внезапно с возникновения потрясающего озноба и повышения

температуры тела до фебрильной. На общем фоне интоксикации и фебрильной температуры отмечают местные симптомы.

При вирусных пневмониях в начале заболевания пациент не производит впечатления тяжелого больного (кроме больных гриппом), так как клиническая картина еще не сопровождается симптомами пневмонии.

Для установления этиологического диагноза имеет значение правильная оценка симптомов заболевания в самом его начале. Осиплость голоса или невозможность разговаривать характерна для пневмоний, вызванных вирусом парагриппа (у детей даже может развиваться ложный круп). Слезотечение, резь в глазах (симптомы конъюнктивита), боль в горле при глотании, обильные выделения из носа (симптомы ринофарингита) без изменения других отделов дыхательных путей регистрируют при пневмониях, вызванных аденовирусом. Если у больных на фоне легких катаральных симптомов в верхних дыхательных путях развиваются бронхит (нередко — с астматическим компонентом) и пневмония, то более вероятно, что их возбудителем служит респираторно-синцитиальный вирус. Для такого заболевания характерны невысокая температура тела и выраженные симптомы интоксикации.

При изучении анамнеза следует обращать внимание на сопутствующие заболевания других органов и систем, которые могут влиять на симптомы и течение пневмонии. Так, пациентов с различными опухолевыми заболеваниями, гемобластозами, получающих химиотерапию, иммунодепрессанты и (или) страдающих наркоманией, относят к контингенту, у которого развитие пневмонии происходит на фоне резкого изменения иммунного статуса.

В возникновении пневмоний, протекающих с атипичными симптомами, придают значение эпидемиологическому анамнезу: контакту с птицами (домашними или декоративными) — источниками *Chlamydia psittaci*, грызунами; путешествиям (например, местом обитания легионелл может быть вода в системах кондиционирования воздуха гостиниц). Обращают внимание на групповые вспышки лихорадочных заболеваний в тесно взаимодействующих коллективах.

Атипичное течение пневмонии характеризуется лихорадкой, головной болью и появлением непродуктивного кашля. Поражению нижних отделов предшествуют симптомы патологических изменений верхних дыхательных путей: боль в горле, потеря голоса и кашель, который периодически носит пароксизмальный характер и нарушает сон.

Для аспирационной пневмонии характерны постепенное начало, повышение температуры тела, кашель с отхождением гнойной мокроты, наиболее частое поражение верхнего сегмента нижней доли (при аспирации в полусидячем положении) или задних отделов верхней доли (при аспирации в положении лежа) правого легкого, затяжное течение с развитием поздних гнойных осложнений в виде абсцесса легкого или эмпиемы плевры.

При подозрении на развитие пневмонии у больного, находящегося в стационаре по поводу другого заболевания, следует помнить о факторах риска развития внутрибольничных (нозокомиальных) пневмоний. К ним относят пребывание больного в палатах интенсивной терапии или реанимационных отделениях, искусственную вентиляцию легких, трахеостомию, бронхоскопические исследования, послеоперационный период, предшествующую массивную антибиотикотерапию и септические состояния. У этой группы больных забо-

левание протекает крайне тяжело. Часто развиваются такие осложнения, как эмпиема плевры и ателектаз.

Аспирационные пневмонии возникают при тяжелом алкоголизме, эпилепсии, у больных, находящихся в коматозном состоянии, при остром нарушении мозгового кровообращения и других неврологических заболеваниях, а также при нарушении глотания, рвоте и др.

Знание этих вариантов клинического течения пневмонии с учетом удельного веса различных возбудителей при каждом из них позволит с определенной долей вероятности проводить этиологическую диагностику заболевания уже на этом этапе диагностического поиска.

На **первом этапе диагностического поиска** можно предположить пневмонию, но окончательно поставить диагноз нельзя, так как основной признак заболевания — синдром воспалительных изменений легочной ткани — можно обнаружить на втором этапе, а в ряде случаев — только на третьем этапе диагностического поиска. Наряду с этим у больных пожилого возраста или с тяжелым сопутствующим заболеванием на первый план могут выступать внелегочные симптомы (спутанность сознания, дезориентация), которые должны побудить врача уже на первом этапе диагностического поиска заподозрить развитие пневмонии.

На **втором этапе диагностического поиска** наиболее значимым для диагноза считают существование синдрома воспалительных изменений легочной ткани, складывающегося из следующих симптомов:

- отставания пораженной стороны грудной клетки при дыхании;
- укорочения перкуторного звука в области проекции поражения на большем или меньшем протяжении;
- усиления голосового дрожания и бронхофонии в той же зоне;
- изменения характера дыхания (жесткое, бронхиальное, ослабленное и др.);
- возникновения патологических дыхательных шумов (влажные звонкие мелкопузырчатые хрипы и крепитация).

Характер дыхания может изменяться по-разному. В начальной стадии крупозной пневмонии оно может быть ослабленным, с удлиненным выдохом; в фазе опеченения наряду с нарастанием тупости перкуторного звука выслушивают бронхиальное дыхание; при разрешении пневмонического очага с уменьшением перкуторной тупости дыхание становится жестким. При очаговых пневмониях такой отчетливой динамики физических данных нет. Наиболее постоянные симптомы очаговой пневмонии — жесткое дыхание и влажные звонкие мелкопузырчатые хрипы. В некоторых случаях (например, при центральных прикорневых пневмониях) физические данные представлены очень скудно, и распознавание заболевания возможно лишь после проведения рентгенологического исследования.

Скудностью физических данных отличаются микоплазменные пневмонии. Тяжелую интоксикацию в сочетании с очень малым числом хрипов (обильная экссудация «забивает» бронхиолы и альвеолы) отмечают при пневмонии, вызванной клебсиеллой пневмонии. При интерстициальных пневмониях любой этиологии перкуторные и аускультативные данные очень скудные.

В ряде случаев (при пневмониях, развившихся на фоне хронических бронхитов, заболеваниях, вызванных палочкой Пфейффера, а также в случае при-

соединения к пневмонии аллергического/астматического компонента) при аускультации на первый план выступает множество басовых и дискантных сухих хрипов, не характерных для синдрома воспалительной инфильтрации. Наиболее выраженное сенсibiliзирующее воздействие оказывают плесневые грибы (крапивница, аллергический ринит, эозинофильный инфильтрат, отек Квинке).

Физикальное обследование помогает обнаружить и другие легочные осложнения пневмонии: плеврит (шум трения плевры или перкуторная тупость без дыхательных шумов) и абсцесс легкого (тупость и резкое ослабление дыхания в первой фазе, притупленный тимпанит, амфорическое дыхание и влажные среднепузырчатые хрипы во второй фазе).

Можно определить содружественное вовлечение в патологический процесс органов и систем или осложнения, обусловленные поражением других органов. При тяжелом течении пневмонии часто отмечают снижение АД (признак сосудистой и сердечной недостаточности).

Установить этиологический диагноз могут помочь и другие симптомы:

- обнаружение мелкопятнистой (как при краснухе) сыпи в сочетании с лимфаденопатией характерно для аденовирусной инфекции;
- локальное увеличение лимфатических узлов (особенно подмышечных и надключичных) позволяет заподозрить опухоль легкого и перифокальную пневмонию;
- грибковые пневмонии сочетаются с поражением слизистых оболочек, кожи и ногтей;
- гепатолиенальный синдром и небольшая желтуха характерны для орнитозных и Ку-рикетсиозных пневмоний;
- для типичных крупозных (пневмококковых) пневмониях отмечают характерный вид больного (бледное лицо с лихорадочным румянцем на стороне поражения, герпетические высыпания, раздувание крыльев носа при дыхании).

На **третьем этапе диагностического поиска** наиболее важным считают обнаружение признаков, подтверждающих или отвергающих существование пневмонии; уточняющих характер и специфичность возбудителя; указывающих на остроту воспалительного процесса; выясняющих состояние иммунологической реактивности организма; уточняющих степень вовлечения в процесс других органов и систем и развитие осложнений.

Наиболее важный метод, позволяющий уточнить существование пневмонии и степень вовлечения в процесс легочной ткани, — рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Крупнокадровая флюорография и рентгенография в двух проекциях, проводимая в динамике, помогают (с учетом клинической картины) диагностировать пневмонию.

Иногда по характеру рентгенологических изменений можно с определенной долей вероятности судить о возбудителе, вызвавшем заболевание. Четкой сегментарностью поражения легких с вовлечением в процесс нескольких сегментов (в 60% случаев — двустороннее поражение) отличаются стафилококковые пневмонии. Их характерный рентгенологический признак — образование на 5–7-й день с момента начала болезни множественных полостей в легких типа пневмоцеле, а в дальнейшем — некротических полостей, содержащих жидкость.

В отличие от истинных абсцессов, конфигурация и количество полостей быстро меняются.

Долевое поражение чаще всего служит признаком крупозной пневмококковой пневмонии. Гомогенное затемнение всей доли или большей ее части, обычно не соответствующее сегментарному делению легкого, также регистрируют при пневмонии, вызванной клебсиеллой. Чаще обнаруживают поражение верхней доли преимущественно правого легкого.

Рентгенологическое исследование позволяет обнаружить выпот в плевральной полости, иногда не определяемый с помощью физических методов. Часто он образуется при стрептококковых пневмониях, а также при заболевании, вызванном палочкой Пфейффера, локализуящемся в нижней доле, а у двух третей пациентов захватывающем более одной доли.

Очаговая пневмония нередко отличается несовпадением клинических и рентгенологических данных.

Данные рентгенологического обследования особенно важны при обнаружении заболевания со слабовыраженными аускультативными изменениями, что характерно для интерстициальных и прикорневых пневмоний. В таких случаях для уточнения диагноза рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ). Ее также проводят для диагностики пневмоний, протекающих с выраженными клиническими признаками, но без четких рентгенологических изменений. КТ легких в этой ситуации позволяет обнаружить инфильтрацию легочной ткани.

При необходимости проведения дифференциальной диагностики пневмонии с туберкулезом и раком легкого проводят бронхоскопию.

Бронхография позволяет обнаружить полости распада в легочной ткани, а также бронхоэктазы, вокруг которых при обострении возникают инфильтративные изменения (так называемая перифокальная пневмония).

Исследование мокроты помогает уточнить этиологию заболевания. Большое число эозинофилов свидетельствует об аллергических процессах, присутствие атипичных клеток — о раке легкого и перифокальной пневмонии. Микобактерии туберкулеза обнаруживают при туберкулезе; эластические волокна служат свидетельством распада легочной ткани (рак, туберкулез, абсцесс). При микозных пневмониях наряду с обнаружением грибов отмечают отсутствие гноеродной микрофлоры вследствие угнетающего действия продуктов жизнедеятельности первых.

По данным бактериоскопии (микроскопия мазков мокроты, окрашенных по Граму) можно определить грамотрицательные или грамположительные микроорганизмы, обитающие в бронхах, уже в первые сутки пребывания больного в стационаре (важно учитывать при выборе антибиотиков).

Бактериологическое исследование мокроты (бронхиальных смывов) до назначения антибактериальных препаратов помогает обнаружить возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам. Особенно важно исследование бронхиального смыва в диагностике пневмонии пневмоцистной этиологии.

В диагностике вирусных и вирусно-бактериальных пневмоний имеют значение вирусологические и серологические исследования.

В последние годы особое значение придают определению антигенов в моче. Обнаружение антигена *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella pneumophilla* прово-

дят с помощью уреазного теста. Он бывает положительным, даже если пациент накануне получал антибиотики. При обследовании больных, не поддающихся общепринятому лечению, в случае атипичного течения заболевания или развития тяжелых осложнений обязательно применяют все сложные иммунологические, вирусологические и серологические методы.

Об остроте воспалительного процесса можно судить по выраженности острофазовых показателей крови и динамике их изменений (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ, повышенное содержание α_2 -глобулинов, фибриногена, СРБ, сиаловых кислот). Для бактериальных пневмоний более характерен нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. СОЭ увеличена, при этом степень ее повышения определяется распространенностью и тяжестью процесса. Вирусные пневмонии отличает лейкопения. При орнитозных пневмониях отмечают значительное повышение СОЭ. Для парагриппозных и аденовирусных пневмоний, как правило, характерна тенденция к лейкопении, но СОЭ в этих случаях не изменена.

При тяжелом течении пневмонии проводят повторные посевы мокроты, результаты которых могут помочь в определении этиологии заболевания.

Лабораторные и инструментальные методы исследований имеют дополнительное значение в уточнении степени вовлечения в процесс других органов и систем и развития осложнений:

- ЭКГ позволяет оценить состояние миокарда;
- эхокардиография (ЭхоКГ) при осложнении ИЭ помогает обнаружить выпот в перикарде или бактериальные колонии на клапанах сердца;
- показатели функции внешнего дыхания позволяют оценить состояние бронхиальной проходимости.

Диагностика

Диагностика пневмоний основана на определении основного и дополнительных диагностических критериев. Основной критерий — синдром локальной воспалительной инфильтрации легочной ткани (клинико-рентгенологические данные). К дополнительным критериям относят:

- синдром общих воспалительных изменений;
- интоксикационный синдром;
- синдром вовлечения других органов и систем;
- существование факторов риска.

Большая роль в установлении этиологического диагноза принадлежит правильной оценке эпидемиологической обстановки в сочетании с клинической картиной заболевания и данными рентгенологического исследования. Помощь при этом оказывают результаты бактериоскопии, которую следует выполнять в первые сутки заболевания и интерпретировать с учетом клинических данных.

Этиологическая принадлежность пневмонии, при которой свойства возбудителя выражены не в полной мере и нет характерной клинико-рентгенологической картины, устанавливается по данным бактериологического, вирусологического и серологического исследования в ходе лечения. Даже используя широкий круг микробиологических исследований, определить этиологию заболевания удается едва ли в половине случаев.

Формулировка развернутого клинического диагноза включает:

- условия возникновения (клинико-этиологическая классификация);
- этиологию (если она установлена);
- локализацию и распространенность;
- тяжесть течения;
- наличие осложнений;
- фазу течения (разгар, разрешение, реконвалесценция).

Лечение

Принципы лечения больного пневмонией представлены в табл. 1-2.

Таблица 1-2. Принципы лечения больного пневмонией

Лечение	Лечебные средства и мероприятия
Этиотропное	Антибактериальные препараты. Устранение причин, приведших к развитию пневмонии, а также воздействие на факторы риска, способствующие возникновению внутрибольничной пневмонии
Патогенетическое	Улучшение легочной вентиляции и кровообращения. Противовоспалительные, десенсибилизирующие средства. Повышение иммунореактивной способности организма. Общеукрепляющее лечение. Восстановление нарушенной бронхиальной проходимости
Симптоматическое	Противокашлевые, отхаркивающие, жаропонижающие средства. Устранение гипоксии (оксигенотерапия), сосудистой и сердечной недостаточности. Лечение всех развившихся осложнений

Ниже перечислены проводимые лечебные мероприятия.

- Лечебный режим и рациональное питание.
- Медикаментозное лечение:
 - этиотропное;
 - патогенетическое;
 - симптоматическое.
- Физиотерапевтическое воздействие.
- Диспансерное наблюдение.

Лечебный режим и рациональное питание

Больные пневмонией подлежат госпитализации. Показаниями к ней служат возраст пациента старше 65 лет при любой степени тяжести заболевания, существование серьезных сопутствующих заболеваний и (или) признаков нарушения жизненных функций организма, а также отсутствие полноценного ухода в домашних условиях. В остальных случаях можно организовать стационар на дому. Обязательно соблюдение постельного режима в течение всего периода лихорадки и интоксикации. В это же время больному необходимы обильное питье, богатое витаминами и белками питание.

Медикаментозное лечение

Осуществляют с помощью лекарственных препаратов, воздействующих на возбудителя (этиотропная терапия), различные звенья патогенеза, отдельные признаки болезни (гипоксия, лихорадка, кашель и пр.) и развившиеся ослож-

нения. Основной метод лечения пневмонии — антибактериальная терапия, которую назначают эмпирически до получения результатов бактериологического исследования. Его результаты становятся известными спустя 2–3 сут после забора материала и в большинстве случаев не оказывают существенного влияния на тактику лечения (табл. 1-3).

Таблица 1-3. Режим дозирования антибактериальных препаратов (при проведении эмпирической антибактериальной терапии)

Лекарственное средство	Внутрь	Парентерально
Пенициллины		
Бензилпенициллин	–	По 2 млн ЕД 4–6 раз в сутки
Амоксициллин	По 0,5–1 г 3 раза в сутки	–
Ампициллин	Не рекомендован	По 1 г 4 раза в сутки
Амоксициллин + клавулановая кислота	По 0,625 г 3 раза в сутки	По 1,2 г 3 раза в сутки
Тикарциллин + клавулановая кислота	–	По 3,2 г 3 раза в сутки
Пиперациллин + тазобактам	–	По 4,5 г 3 раза в сутки
Цефалоспорины		
Цефуроксим	–	По 0,75 г 3 раза в сутки
Цефотаксим	–	По 1–2 г 3–4 раза в сутки
Цефтриаксон	–	По 1–2 г 1 раз в сутки
Цефепим	–	По 2 г 2 раза в сутки
Цефоперазон + сульбактам	–	По 2–4 г 2 раза в сутки
Карбапенемы		
Имипенем	–	По 0,5 г 3 раза в сутки
Меропенем	–	По 0,5 г 3 раза в сутки
Эртапенем	–	По 1 г 1 раз в сутки
Макролиды		
Азитромицин	По 0,25 г 1 раз в сутки*	–
Кларитромицин	По 0,5 г 2 раза в сутки	По 0,5 г 2 раза в сутки
Мидекамицин	По 0,4 г 3 раза в сутки	–
Рокситромицин	По 0,15 г 2 раза в сутки	–
Спирамицин	По 3 млн МЕ 2 раза в сутки	По 1,5 млн МЕ 3 раза в сутки
Эритромицин	По 0,5 г 4 раза в сутки	По 0,6 г 3 раза в сутки
Линкозамины		
Клиндамицин	По 0,3–0,45 г 4 раза в сутки	По 0,6 г 4 раза в сутки
Линкомицин	По 0,5 г 3 раза в сутки	По 0,3–0,6 г 3 раза в сутки
Тетрациклины		
Доксициклин	По 0,1 г 2 раза в сутки	По 0,1 г 2 раза в сутки

Окончание табл. 1-3

Фторхинолоны		
Ципрофлоксацин	Не рекомендован	По 0,2–0,4 г 2 раза в сутки
Офлоксацин	Не рекомендован	По 0,4 г 2 раза в сутки
Гатифлоксацин	По 0,4 г 1 раз в сутки	–
Левифлоксацин	По 0,5 г 1 раз в сутки	По 0,5 г 1 раз в сутки
Моксифлоксацин	По 0,4 г 1 раз в сутки	По 0,4 г 1 раз в сутки
Аминогликозиды		
Гентамицин	–	По 3–5 мг/кг 1 раз в сутки
Амикацин	–	По 15 мг/кг 1 раз в сутки
Рифампицины		
Рифампицин	–	По 0,3–0,45 г 2 раза в сутки
Нитромидазолы		
Метронидазол	По 0,5 г 3 раза в сутки	По 0,5 г 3 раза в сутки

* В первые сутки назначают в двойной дозе 0,5 г.

Этиотропное лечение пневмоний. Применяют антибактериальные препараты, при назначении которых следует соблюдать три основных условия:

- как можно более раннее начало лечения, не ожидая выделения и идентификации возбудителя, ориентируясь в выборе режима дозирования на особенности клинической картины и данные рентгенографии;
- назначение препаратов в достаточных дозах и с такими интервалами, чтобы в крови и легочной ткани была создана и поддерживалась лечебная концентрация препарата;
- контроль эффективности лечения с помощью клинического наблюдения и по возможности бактериологического исследования.

Из всех антибактериальных средств наиболее эффективны антибиотики, которые выбирают с учетом особенностей возможного возбудителя и переносимости препарата пациентом. При грамположительной микрофлоре предпочтительнее назначение полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов, при грамотрицательной — фторхинолонов, аминогликозидов и имипенема (имипенем + циластатин). Больным с вирусно-бактериальной ассоциацией необходимо назначать антибиотики широкого спектра действия в комбинации с полусинтетическими и защищенными пенициллинами.

Субъективный ответ на антибиотики обычно отмечают в течение 3–4 сут с начала лечения. Объективный ответ включает оценку лихорадки, симптомов, лабораторных показателей и рентгенографических изменений. Средняя динамика этих параметров представлена в табл. 1-4.

Эффективность антибиотиков оценивают по прошествии 2–3 дней. При отсутствии клинического эффекта от применения препарата в течение трех дней его следует заменить другим, ориентируясь, если возможно, на чувствительность выделенной микрофлоры. Несмотря на высокую эффективность, при

Таблица 1-4. Средняя скорость разрешения клинических и лабораторных признаков при неосложненной внебольничной пневмонии

Признак	Время, дни
Лихорадка	2–4
Кашель	4–9
Тахикардия	2–3
Тахипноэ	2–4
Гипоксемия	2–6
Крепитация	3–6
Лейкоцитоз	3–4
С-реактивный белок	1–3
Культура крови (положительный посев)	1–2

длительной антибактериальной терапии антибактериальное средство заменяют другим через 10–12 дней.

Лечение внебольничной пневмонии

Больные могут лечиться как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

При проведении антибактериальной терапии в амбулаторных условиях выделяют две группы пациентов:

- I группа — возраст менее 60 лет, сопутствующие заболевания отсутствуют;
- II группа — возраст более 60 лет и (или) имеются сопутствующие заболевания.

Как правило, продолжительность антибактериальной терапии составляет 7–10 дней.

Проведение антибактериальной терапии у пациентов I группы

Препараты выбора — амоксициллин (внутри по 0,5–1,0 г 3 раза в сутки) или амоксициллин + клавулановая кислота (внутри по 0,625 г 3 раза в сутки). Альтернативные препараты — макролиды: кларитромицин (внутри по 0,5 г 2 раза в сутки), рокситромицин (внутри по 0,15 г 2 раза в сутки), азитромицин (внутри по 0,5 г 1 раз в сутки), спирамицин (внутри по 1,5 млн МЕ 3 раза в сутки). При подозрении на атипичного возбудителя препаратами выбора считают макролиды, а альтернативными препаратами могут быть респираторные фторхинолоны (левофлоксацин внутри в дозе 0,5 г 1 раз в сутки или моксифлоксацин в дозе 0,4 г 1 раз в сутки).

Проведение антибактериальной терапии у пациентов II группы

Препараты выбора — амоксициллин + клавулановая кислота (внутри по 0,625 г 3 раза в сутки или по 1,0 г 2 раза в сутки), цефуроксим (внутри по 0,5 г 2 раза в сутки). Альтернативные препараты: левофлоксацин (внутри по 0,5 г 1 раз в сутки), моксифлоксацин (внутри по 0,4 г 1 раз в сутки) или цефтриаксон (внутримышечно по 1,0–2,0 г 1 раз в сутки).

Макролидам следует отдавать предпочтение при непереносимости β -лактамовых антибиотиков и пневмонии, предположительно вызванной *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Показание к парентеральному введению лекарственных средств — невозможность их приема внутрь.

Антибактериальная терапия в стационарных условиях

Медикаментозное лечение в стационаре зависит от тяжести течения пневмонии.

Лечение пневмонии легкой и средней степени тяжести. Препараты выбора: амоксициллин + клавулановая кислота (внутривенно по 1,2 г 3 раза в сутки), ампициллин (внутривенно или внутримышечно по 1,0–2,0 г 4 раза в сутки), бензилпенициллин (внутривенно по 2 млн ЕД 4–6 раз в сутки), цефотаксим (внутривенно или внутримышечно по 1,0–2,0 г 2–3 раза в сутки), цефтриаксон (внутривенно или внутримышечно по 1,0–2,0 г 1 раз в сутки), цефуроксим (внутривенно или внутримышечно по 0,75 г 3 раза в сутки). Альтернативные препараты: левофлоксацин (внутривенно в дозе 0,5 г 1 раз в сутки) или моксифлоксацин (внутривенно в дозе 0,4 г 1 раз в сутки).

Через 3–4 дня лечения при достижении клинического эффекта (нормализация температуры тела, уменьшение выраженности интоксикации и других симптомов заболевания) следует переходить с парентерального введения лекарственных средств на прием внутрь. Общая продолжительность лечения — 7–10 сут.

Лечение пневмонии тяжелого течения. Препараты выбора: сочетание кларитромицина (внутривенно по 0,5 г 2 раза в сутки), или спирамицина (внутривенно по 1,5 млн МЕ 3 раза в сутки), или эритромицина (внутри по 0,5–1,0 г 4 раза в сутки) с амоксициллином + клавулановой кислотой (внутривенно по 1,0–2,0 г 3 раза в сутки) или цефепимом (внутривенно по 1,0–2,0 г 2 раза в сутки), или цефотаксимом (внутривенно по 1,0–2,0 г 2–3 раза в сутки), или цефтриаксоном (внутривенно в дозе 1,0–2,0 г 1 раз в сутки). Альтернативные лекарственные средства: сочетание левофлоксацина (внутривенно по 0,5 г 1–2 раза в сутки), или моксифлоксацина (внутривенно в дозе 0,4 г 1 раз в сутки), или офлоксацина (внутривенно по 0,4 г 2 раза в сутки), или ципрофлоксацина (внутривенно по 0,2–0,4 г 2 раза в сутки) с цефотаксимом (внутривенно по 1,0–2,0 г 2–3 раза в сутки) или цефтриаксоном (внутривенно в дозе 1,0–2,0 г 1 раз в сутки).

Парентерально препараты вводят в течение 7–10 сут. Общая продолжительность лечения — 14–21 сут.

Лечение внутрибольничной пневмонии

При лечении следует учитывать, что часто возбудителями заболевания служат полирезистентные грамотрицательные бактерии (включая синегнойную палочку), стафилококки, а также анаэробы. Лечение внутрибольничной пневмонии антибактериальными средствами зависит от существования или отсутствия сопутствующих факторов риска. Длительность применения антибактериальных препаратов определяют индивидуально. При лечении внутрибольничных (нозокомиальных) пневмоний с учетом наиболее распространенных возбудителей (синегнойная палочка, золотистый стафилококк) на первое место выходят цефалоспорины III–IV поколения, устойчивые к действию β -лактамаз, фторхинолоны и имипенем.

Антибактериальное лечение внутрибольничной пневмонии, возникшей у пациентов без сопутствующих факторов риска

Препараты выбора: амоксициллин + клавулановая кислота (внутривенно по 1,2 г 3 раза в сутки), цефотаксим (внутривенно или внутримышечно по 1,0–2,0 г 2–3 раза в сутки), цефтриаксон (внутривенно или внутримышечно в

дозе 1,0–2,0 г 1 раз в сутки), цефуроксим (внутривенно или внутримышечно по 0,75 г 3 раза в сутки). Альтернативные лекарственные средства: левофлоксацин (внутривенно в дозе 0,5 г 1 раз в сутки), моксифлоксацин (внутривенно в дозе 0,4 г 1 раз в сутки), сочетание цефепима (внутривенно по 1,0–2,0 г 2 раза в сутки) с амикацином (внутривенно в дозе 15–20 мг/кг 1 раз в сутки) или гентамицином (внутривенно в дозе 3–5 мг/кг 1 раз в сутки).

Антибактериальное лечение внутрибольничной пневмонии, возникшей у пациентов с сопутствующими факторами риска

Препараты выбора: имипенем (внутривенно по 0,5 г 3–4 раза в сутки), или цефтазидим (внутривенно по 1–2 г 2–3 раза в сутки), или цефепим (по 1,0–2,0 г 2 раза в сутки), или меропенем (внутривенно по 0,5 г 3–4 раза в сутки) в сочетании с амикацином (внутривенно в дозе 15–20 мг/кг 1 раз в сутки) или ванкомицином (внутривенно по 1,0 г 2 раза в сутки). Альтернативные лечебные средства: азтреонам (внутривенно или внутримышечно по 0,5–2,0 г 2–3 раза в сутки), или левофлоксацин (внутривенно в дозе 0,5 г 1 раз в сутки), или моксифлоксацин (внутривенно в дозе 0,4 г 1 раз в сутки), или сочетание амикацина (внутривенно в дозе 15–20 мг/кг 1 раз в сутки) с пиперациллином + тазобактамом (внутривенно по 4,5 г 3 раза в сутки) или с тикарциллином + клавулановая кислота (внутривенно по 3,2 г 3 раза в сутки). Вместо амикацина можно использовать гентамицин (внутривенно по 3–5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки).

Лечение аспирационной пневмонии

Аспирационные пневмонии почти всегда вызваны анаэробной и (или) грамотрицательной микрофлорой, что требует назначения аминогликозидов, защищенных пенициллинов в сочетании с метронидазолом и карбапенемов. Препараты выбора: амоксициллин + клавулановая кислота (внутривенно по 1,2 г 3 раза в сутки, или бензилпенициллин (внутривенно по 2 млн ЕД 4–6 раз в сутки) в сочетании с метронидазолом (внутривенно по 0,5 г 3 раза в сутки). Альтернативные лекарственные средства: имипенем (внутривенно по 0,5 г 3–4 раза в сутки) или меропенем (внутривенно по 0,5 г 3–4 раза в сутки). Хороший эффект оказывает внутривенное введение клиндамицина (по 0,3–0,9 г 3 раза в сутки). Продолжительность антибактериальной терапии при аспирационной пневмонии определяют индивидуально.

Лечение пневмонии при иммунодефицитных состояниях

Лечение пневмонии в сочетании с тяжелыми дефектами иммунитета следует проводить только в условиях стационара. У больных с иммунодефицитными состояниями выбор антибактериальной терапии в большей степени зависит от происхождения возбудителя. Наиболее распространенная схема — назначение аминогликозидов в сочетании с современными цефалоспоридами. У больных СПИДом при развитии пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, принятой схемой лечения считают парентеральное введение пентамидина[®], котримоксазола и септрима[®]. Лечение пневмоцистной пневмонии проводят котримоксазолом (внутривенно в дозе 20 мг/кг в сутки в 3–4 приема). Длительность лечения — 21 сут.

При плохой переносимости антибиотиков и высокой чувствительности выделенной микрофлоры к нитрофуранам назначают фуралтадон (внутрь по 0,1 г 4 раза в день), фуразидин (внутривенно капельно по 300–500 мл 0,1% раствора в день; на курс — 3–5 вливаний). При неэффективности антибиотиков можно с

успехом использовать производные хиноксалина (гидроксиметилхиноксалиндиоксид).

Для профилактики кандидоза (особенно при массивной и длительной антибактериальной терапии) рекомендовано применение нистатина и леворина (внутрь по 500 тыс. ЕД 4 раза в день).

При пневмонии грибковой этиологии назначают противогрибковые средства: амфотерицин В, итраконазол, кетоконазол, флуконазол и др.

Патогенетическое лечение пневмоний. Для восстановления неспецифической резистентности при тяжелых и затяжных пневмониях используют средства иммуномодулирующего действия (препараты интерферона, азоксимера бромид, тимуса экстракт).

При стафилококковой пневмонии проводят пассивную иммунизацию анатоксином стафилококковым.

Для восстановления бронхиальной проходимости применяют бронхолитические средства и средства, разжижающие бронхиальный секрет (прием внутрь ацетилцистеина, амброксола, бромгексина, горячее щелочное питье). Бронхолитические препараты предпочтительно вводить ингаляционно: адреномиметические (фенотерол, сальбутамол) и антихолинергические средства (ипратропия бромид, внутрь — теофиллин).

При затяжном течении пневмонии решающую роль иногда играет восстановление бронхиального дренажа с помощью бронхоскопической санации.

Для восстановления неспецифической резистентности организма назначают витамины А, С, Е, группы В, биогенные стимуляторы и адаптогенные средства (алоэ, настойка женьшеня и лимонника, жидкий экстракт элеутерококка).

Больным, у которых возможно заболевание вирусной этиологии, рекомендовано введение иммуноглобулина человека противогриппозного и противовирусных препаратов (рибоверин[®], ганцикловир и др.). В амбулаторных условиях используются ингаляции фитонцидов (сок чеснока и/или лука, приготовленные *ex temporae*, в изотоническом растворе хлорида натрия).

Симптоматическое лечение пневмоний. При непродуктивном сухом кашле назначают противокашлевые средства (кодеин, преноксдиазин, глауцин, бутамират + гвайфенезин, бутамират и др.); при затрудненном отхождении мокроты — отхаркивающие (настой травы термопсиса, корень алтея и пр.) и муколитические препараты (алтея лекарственного травы экстракт, амброксол, ацетилцистеин). В случае плохой переносимости высокой температуры тела показаны жаропонижающие средства (метамизол натрия, ацетилсалициловая кислота). Больным с сопутствующими патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы (особенно пожилым), а также при тяжелом течении заболевания назначают инъекционное введение камфоры, прокаина + сульфокамфорной кислоты.

Существование одышки и цианоза служит показанием к проведению кислородной терапии. При выраженной интоксикации и деструкции легочного инфильтрата проводят дезинтоксикационное лечение (внутривенное введение декстрана [ср. мол. масса 30 000–40 000], гемодеза⁺ и других растворов).

Больным с тяжелой формой пневмонии, выраженной интоксикацией и инфекционно-токсическим шоком рекомендовано внутривенное введение глюкокортикоидов.

Физиотерапевтическое воздействие

При лечении больных пневмонией используют отвлекающие процедуры (банки, горчичники, горчичные обертывания), которые при невысокой температуре тела проводят с первых дней болезни. После снижения температуры тела для ликвидации воспалительных изменений назначают диатермию, индуктотермию, СВЧ, УВЧ и т.д. Рассасыванию очага пневмонии способствуют массаж грудной клетки и лечебная физкультура (ЛФК).

Аэрозольтерапию с использованием бронхолитических смесей отдельно или в комбинации с различными антибактериальными препаратами применяют в стадии разрешения.

Диспансерное наблюдение

Критерии выздоровления:

- хорошее самочувствие и общее состояние больного;
- стойкая нормализация температуры тела;
- ликвидация клинических, лабораторных и рентгенологических признаков пневмонии.

Прогноз

Пневмонию относят к числу тех заболеваний, которые, как правило, заканчиваются полным выздоровлением. Исход пневмонии во многом зависит от распространенности воспалительного процесса, существования или отсутствия осложнений, срока начала и полноценности антибиотикотерапии, состояния организма и других причин.

Всех больных с распространенным воспалительным процессом, затяжным течением пневмонии, нарушением функций внешнего дыхания и иммунной системы, а также с осложненной пневмонией необходимо направлять в реабилитационные отделения для долечивания и восстановления морфологических и функциональных показателей.

Период диспансеризации пациентов, перенесших пневмонию без осложнений, может составлять 6 мес, во всех остальных случаях — не менее года.

Профилактика

Профилактические мероприятия направлены на проведение общих санитарно-гигиенических мероприятий (режим труда, борьба с запыленностью, загазованностью, перегреванием и переохлаждением, проветривание помещений, изоляция заболевших и др.). Личная профилактика включает закаливание организма, занятия физкультурой и туризмом, полноценное питание и санацию очагов инфекции. Большое значение имеют своевременное и правильное лечение острых респираторных заболеваний и проведение других противоэпидемических мероприятий.

Особенно важна профилактика пневмоний у больных, страдающих хроническими легочными заболеваниями. Для них обязательным считают проведение противогриппозной вакцинации, а по возможности — осуществление иммунизации вакциной для профилактики пневмококковых инфекций.

Необходимо строгое соблюдение режима и других предписаний врача при заболеваниях, которые могут осложниться пневмонией (ИМ, инсульт, состояние после хирургического вмешательства и др.).

В 3% случаев отмечают хронизацию воспалительного процесса. Пневмония хронического течения или **хроническая пневмония (ХП)** — хроническое поражение паренхимы и интерстициальной ткани легкого, развивающееся на месте неразрешившейся пневмонии, ограниченное сегментом (сегментами) или долей (долями) и клинически манифестирующее повторными вспышками воспалительного процесса в пораженной части легкого. Морфологический субстрат ХП — пневмосклероз и (или) карнификация легочной ткани, а также необратимые изменения в бронхиальном дереве по типу локального бронхита, часто — с деформацией и развитием бронхоэктазов в дальнейшем. В связи с широким и успешным применением антибактериальных препаратов для лечения инфекционных процессов нижних дыхательных путей ХП в настоящее время регистрируют редко.

Существование ХП признают не все исследователи, но ее выделяют патологоанатомы и ряд клинических врачей (Путов Н.В., Сильвестров В.П.).

Классификация. В настоящее время нет классификации ХП, которая удовлетворяла бы всем требованиям. Официально принятая в 1972 г. классификация ХП привела к гипердиагностике этого заболевания и практически заменила собой все другие формы так называемых хронических респираторных заболеваний легких, в частности хронический бронхит, бронхоэктатическую болезнь и хроническую обструктивную болезнь легких.

В настоящее время отвергнут основной критерий перехода затяжной пневмонии в хроническую — длительность заболевания 8 нед (Сильвестров В.П., 1974). Только отсутствие положительной рентгенологической динамики, несмотря на длительное и интенсивное лечение, а главное — существование повторных вспышек воспалительного процесса в том же участке легкого, позволяет говорить о переходе затянувшейся пневмонии в хроническую форму.

Этиология. ХП — воспалительное заболевание инфекционного происхождения, поэтому его этиология соответствует таковой пневмонии. Хотя нет микроорганизма, обуславливающего хроническое течение пневмонии, доказана различная степень значимости разнообразных возбудителей в переходе острого воспалительного процесса в хронический.

Чаще всего возбудителями воспалительного процесса при ХП служат ассоциации небактериальных (вирусов, микоплазм) и бактериальных (преимущественно пневмококков и гемофильной палочки) агентов.

Особенно велика роль вирусной инфекции в переходе острого воспалительного процесса в хронический.

- Пневмонии, в возникновении которых ведущая роль принадлежит вирусам, приводящие к деструктивным процессам, заканчиваются формированием фиброзных изменений в легких.
- Вирус гриппа повреждает бронхиальную стенку с развитием дренажных и вентиляционных нарушений, вызывает воспалительные изменения в интерстициальной ткани, которые отличаются относительной стойкостью и склонностью к медленному обратному развитию.

- Вирус гриппа — проводник аутоинфекции, создающий благоприятный фон для манифестации патогенных свойств многообразной условно-патогенной и сапрофитной микрофлоры.
- Возможная причина хронизации процесса — дефект развития легочной ткани в зоне острого воспаления, способствующий рецидиву воспалительного процесса, и колонизация возбудителя.

Патогенез. Непосредственные причины, обуславливающие переход острого воспалительного процесса в хронический, недостаточно изучены. Несомненными считают следующие факты.

- В происхождении повторных вспышек инфекции в ранее пораженном участке легкого играют роль оставшиеся изменения, обуславливающие местное нарушение дренажной функции бронхов. В ряде случаев определяющим фактором патогенеза ХП служит сопутствующий хронический бронхит, резко затрудняющий дренажную и аэрационную функцию бронхов в зоне острого воспаления.
- Очаговая инфекция, имеющаяся в организме больного, может служить постоянным источником аутоинфицирования и сенсibilизации организма, выражающихся в повышенной чувствительности бронхолегочной системы к различным микроорганизмам, вирусам и продуктам их жизнедеятельности.
- Предпосылками формирования ХП служат все состояния (интоксикации в том числе вирусная, алкоголь, курение, переохлаждение, переутомление, старческий возраст и др.), подавляющие общую реактивность и способствующие изменению иммунного статуса организма и местного иммунитета бронхолегочной системы. Эти изменения выражаются в снижении активности альвеолярных макрофагов и лейкоцитов, ослаблении фагоцитоза, дефиците секреторного IgA и уменьшении концентрации бактериолизиннов.
- При ХП отмечено развитие аутоиммунных процессов. Противолегочные антитела обладают пульмоноцитотоксическим свойством, что выражается в воспалении интерстициальной ткани.

В результате влияния всех этих факторов воспалительный процесс при пневмонии (рис. 1-2) ликвидируется не полностью. Остаются участки карнификации, служащие в дальнейшем местом рецидивирования воспалительного процесса.

Процесс не ограничивается паренхимой легких, а переходит на интерстициальную ткань, бронхи и сосуды. В связи с этим морфологическим субстратом ХП считают воспалительно-склеротический процесс (пневмосклероз), ведущий к уменьшению объема пораженной части легкого и его рубцовому сморщиванию. В участках бронхиального дерева, соответствующих области поражения, развиваются явления локального бронхита, который в дальнейшем может приобрести характер деформирующего с последующим развитием бронхоэктазов.

Процесс никогда не становится диффузным, поэтому выраженность функциональных нарушений системы дыхания и кровообращения в малом круге незначительна. В связи с этим развитие дыхательной (легочной) недостаточности и легочного сердца даже при обширных очагах ХП регистрируют нечасто.

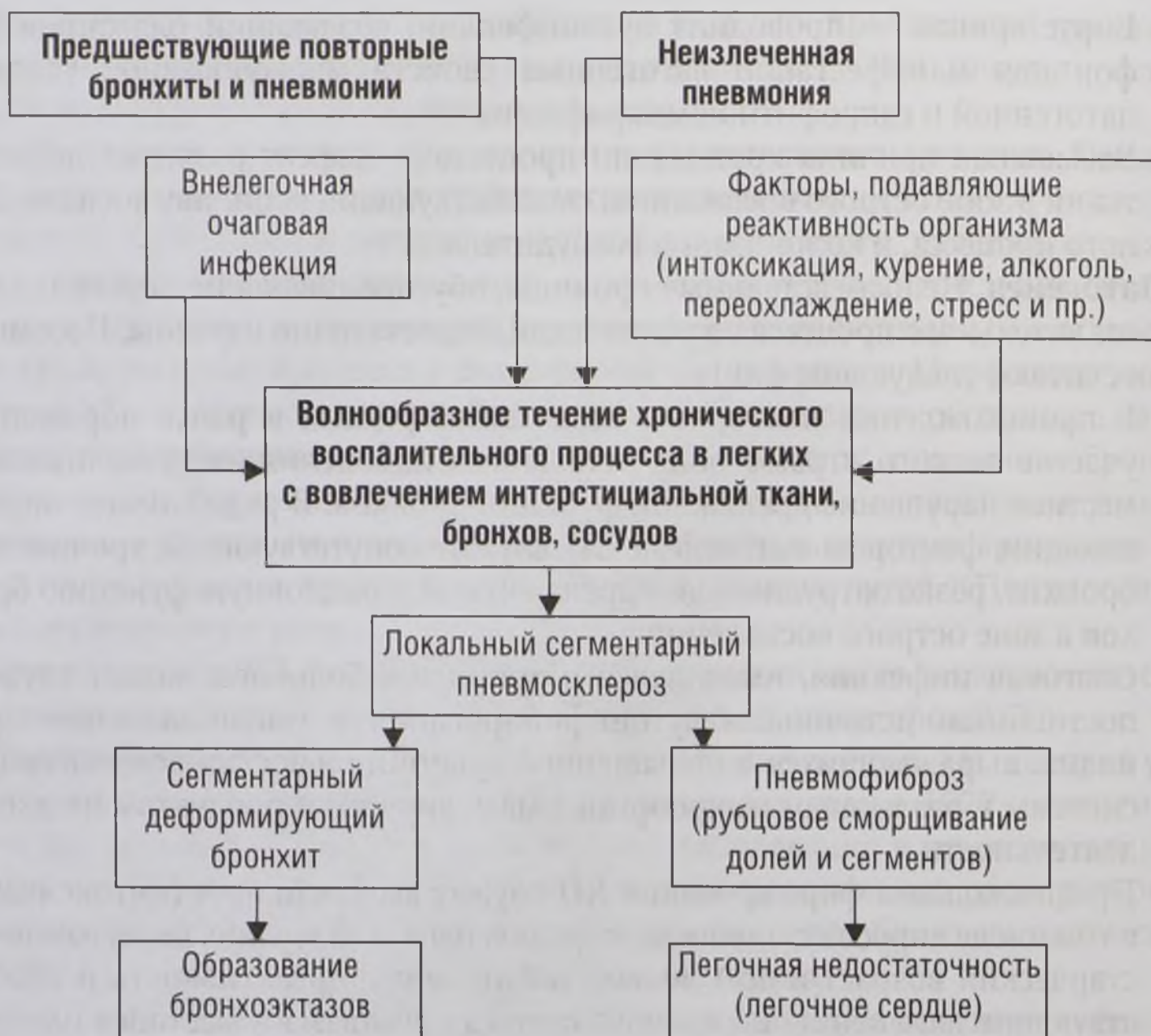


Рис. 1-2. Патогенез хронической пневмонии

Клиническая картина. Для ХП характерны следующие основные синдромы:

- воспалительная инфильтрация;
- локальный пневмосклероз.

Бронхообструктивный синдром и синдром дыхательной недостаточности — необязательные признаки, которые могут возникать на разных стадиях развития болезни.

Выделяют три степени активности воспалительного процесса:

- I степень — минимальные признаки;
- II степень — умеренные признаки обострения;
- III степень — клинические, рентгенологические и лабораторные показатели обострения ярко выражены.

В зависимости от преобладания того или иного синдрома ХП протекает в двух основных формах — интерстициальной и бронхоэктатической.

Для интерстициальной формы ХП характерно преобладание изменений в виде очагового пневмосклероза (Н.В. Путов, 1984). Это наиболее частая форма ХП. При бронхоэктатической форме наряду с очаговым пневмосклерозом имеются и бронхоэктазы (ХП с бронхоэктазами). Эту форму признают не все врачи (Н.Р. Палеев, 1985).

Н.В. Путов, помимо интерстициальной, выделяет еще и карнифицирующую форму ХП (с преобладанием карнификации альвеол). При этой форме ХП больные, как правило, не предъявляют жалоб, а рентгенологически могут присутствовать интенсивные, достаточно четко очерченные тени, которые необходимо дифференцировать от признаков периферической опухоли.

Интерстициальная форма хронической пневмонии. На первом этапе диагностического поиска можно обнаружить следующие жалобы:

- кашель, в подавляющем большинстве случаев — с выделением небольшого количества мокроты, иногда — кровохарканье;
- боли в груди на стороне поражения;
- одышка при физической нагрузке;
- повышение температуры тела;
- явления астенизации (слабость, головная боль, потливость, снижение аппетита и массы тела).

Жалобы наиболее ярки и многочисленны при выраженном обострении. Количество мокроты увеличивается, она становится гнойной. После присоединения бронхообструктивного синдрома наряду с продуктивным возникает надсадный приступообразный кашель с затрудненным выделением мокроты.

При ХП без бронхоэктазов возникновение кровохарканья всегда свидетельствует об активности процесса и, как правило, выражено незначительно. Кровохарканье обычно отмечают при бронхоэктатической форме ХП, так как оно служит одним из общепризнанных симптомов бронхоэктазии.

В случае обострения процесса нередко возникает или усиливается боль в груди на стороне воспалительного процесса: беспокоит постоянное ощущение тяжести (чаще всего — под углом лопатки). Тянущая колющая боль может усиливаться при дыхании (вовлечение в процесс плевры). Температура тела чаще субфебрильная, редко — фебрильная. Обострение сопровождаются резкая потливость, выраженная слабость и потеря аппетита.

В стадии ремиссии жалобы малочисленны. Чаще всего отмечают кашель со скудной слизисто-гнойной мокротой.

На первом этапе диагностического поиска важным для установления правильного диагноза считают обнаружение связи указанных жалоб с ранее перенесенной пневмонией (часто — затяжного течения), несвоевременно начатым и недостаточно полно проведенным лечением. При отсутствии четких указаний на перенесенное заболевание необходимо установить, были ли ранее часто повторяющиеся острые респираторные заболевания. Можно отметить повторное воспаление одного и того же участка легочной ткани.

В анамнезе у больных ХП отсутствуют указания на пневмококиоз, туберкулез, саркоидоз и другие заболевания, сопровождающиеся аналогичными клиническими признаками (их существование в анамнезе требует пересмотра диагностической концепции).

На втором этапе диагностического поиска необходимо определить синдромы локального пневмосклероза и воспалительной инфильтрации, которые могут характеризоваться следующими клиническими симптомами:

- отставанием при дыхании и (или) западением пораженной стороны грудной клетки (выражено при значительном вовлечении в процесс легочной ткани);

- усилением голосового дрожания и бронхофонии;
- притуплением или укорочением перкуторного звука;
- влажными звонкими мелкопузырчатыми хрипами над очагом поражения, обусловленными локальным очаговым пневмосклерозом.

Если в процесс вовлечена плевра, то выслушивают шум трения плевры. При бронхообструктивном синдроме отмечают удлинение выдоха и сухие свистящие хрипы. Последние также возникают в случае присоединения к ХП астматического (аллергического) компонента, развитие которого служит одним из главных и серьезных осложнений заболевания в настоящее время. Развитие дыхательной недостаточности сопровождается одышкой в покое, цианозом и тахикардией. Вне обострения ХП клинические признаки скудны: на ограниченном участке выслушивают влажные незвонкие мелкопузырчатые хрипы.

На **третьем этапе диагностического поиска** выполняют инструментальные и лабораторные исследования, которые позволяют:

- поставить окончательный диагноз ХП на основании рентгенологических признаков локального (сегментарного или долевого) пневмосклероза, эндоскопических признаков локального бронхита, исключения заболеваний, имеющих сходную клиническую картину;
- определить степень активности воспалительного процесса;
- определить и (или) уточнить выраженность осложнений.

Решающее значение в диагностике ХП и ее обострений имеет рентгенологическое исследование. При выраженном обострении процесса отмечают воспаление инфильтративного и (или) перибронхиального типа. Для инфильтративного типа характерны очаговые затемнения на фоне различно выраженных интерстициальных изменений (пневмосклероз) и адгезивного плеврита (междолевые, парамедиастинальные спайки, заращение реберно-диафрагмальных синусов). Перибронхиальный тип отличается изменениями вокруг сегментарных бронхов в виде концентрических муфт или параллельных бронху тяжей в сочетании с признаками очагового пневмосклероза (тяжистость и деформация легочного рисунка, уменьшение объема пораженного участка легкого). Характерной локализации воспалительного процесса при ХП нет.

Поскольку сходную с ХП клиническую картину имеет хроническая очаговая форма туберкулеза легких, хронический абсцесс и бронхогенные опухоли, рентгенологические методы приобретают решающее значение для дифференциальной диагностики. Рентгенологическое исследование в сочетании с данными первого и второго этапа диагностического поиска также позволяет исключить саркоидоз органов грудной полости и синдром Хаммена–Рича. Решающее значение в проведении дифференциальной диагностики имеют результаты МСКТ.

Бронхографию проводят перед операцией для уточнения характера и обширности поражения бронхов.

Данные бронхоскопического исследования существенно помогают:

- в установлении окончательного диагноза ХП, так как локальный гнойный или катаральный эндобронхит — бронхоскопический маркер заболевания;
- в исключении (обнаружении) бронхогенного рака, манифестирующего сходной с ХП клинической картиной;

- в оценке степени активности воспалительного процесса (по выраженности гиперемии и отека слизистой оболочки, характеру и количеству секрета в бронхах).

Всем больным ХП проводят исследование функции внешнего дыхания (спирометрию). Его результаты помогают обнаружить и оценить степень выраженности бронхообструктивного синдрома и дыхательной недостаточности. При неосложненной форме ХП, как правило, определяют рестриктивные нарушения.

Обнаружение большого количества нейтрофилов при микроскопии мокроты свидетельствует об активности воспалительного процесса: обнаружение эозинофилов характерно для развития аллергического (астматического) компонента, осложняющего течение ХП; определение микобактерий туберкулеза и эластических волокон заставляет пересмотреть предполагаемый ранее диагноз ХП.

Бактериологическое исследование мокроты помогает определить вид микрофлоры. Высокая концентрация микроорганизмов (более 10^6 в 1 мкл) достоверно указывает на ее патогенность. При посеве мокроты также определяют чувствительность микрофлоры к антибиотикам.

Роль клинического и биохимического анализа крови в оценке активности воспалительного процесса незначительна. Полученные результаты недостаточно отражают степень воспаления. Изменения острофазовых показателей (повышение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение содержания фибриногена, α_2 -глобулинов, СРБ) отмечают лишь при выраженном воспалении. При активности процесса меньшей степени все указанные показатели могут быть нормальными. Обострение патологического процесса в этих случаях диагностируют на основании сочетания данных клинической картины, результатов рентгенологического исследования и бронхоскопии, а также анализа мокроты.

Бронхоэктатическая форма хронической пневмонии. Эту форму выделяют на основании ряда особенностей клинической картины.

На **первом этапе диагностического поиска** отмечают ряд диагностических клинических признаков.

- Своеобразие жалоб и степень их выраженности:
 - большое количество выделяемой мокроты (за сутки — до 200 мл), выходящей «полным ртом» и иногда приобретающей гнилостный характер (часто отмечают кровохарканье);
 - при задержке выделения мокроты температура тела становится фебрильной;
 - больных беспокоят выраженное похудание (нередко развивается канцерофобия), отсутствие аппетита и значительная выраженность симптомов интоксикации.
- Активный воспалительный процесс протекает непрерывно или с частыми обострениями. Объясняется это более резкой выраженностью морфологических изменений в очаге хронического воспаления со значительным нарушением дренажной функции регионарных бронхов, а также более выраженными нарушениями общей и иммунологической реактивности.
- Меньшая эффективность консервативной терапии.

На **втором этапе диагностического поиска** наблюдают типичную клиническую картину.

- Отчетливая выраженность клинических симптомов: снижение массы тела, изменение формы ногтей (приобретают вид часовых стекол) и деформация пальцев по типу барабанных палочек. Физикальные изменения, обнаруживаемые при обследовании органов дыхания, также отличаются большей выраженностью и постоянством. Можно выслушать не только мелко-, но и среднепузырчатые хрипы. При перкуссии возможно определение локального укорочения перкуторного звука.
- Обнаруживают осложнения: легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, признаки легочного сердца.

На **третьем этапе диагностического поиска** наиболее важную информацию для диагностики дает рентгенологическое обследование больных.

- На обзорных рентгенограммах видны грубая очаговая деформация легочного рисунка и кистовидные просветления. Возможно объемное уменьшение доли или сегмента легкого со смещением средостения в сторону поражения.
- При КТ можно определить участки карнификации, тонкостенные полости и цилиндрическое расширение дренирующего бронха.
- На бронхограммах обнаруживают патологические изменения регионарных бронхов, уточняют сегментарную локализацию процесса и вид бронхоэктазов (цилиндрические, веретенообразные, мешотчатые).

Осложнения ХП:

- бронхообструктивный синдром;
- дыхательная недостаточность;
- хроническое легочное сердце;
- формирование аллергического (астматического) компонента;
- легочное кровотечение;
- спонтанный пневмоторакс.

Диагностика. При установлении диагноза ХП учитывают:

- отчетливую связь начала болезни с перенесенной пневмонией (реже — с острой респираторной инфекцией, в том числе гриппозной);
- повторное воспаление одного и того же участка легочной ткани в пределах одного сегмента или доли легкого (очаговый характер легочного процесса), физические признаки очагового воспаления и пневмосклероза (в зависимости от фазы процесса) и неспецифические признаки воспаления (по данным лабораторных методов исследования);
- рентгенологические (включая КТ) признаки очагового пневмосклероза, существование деформирующего бронхита, плевральных сращений и локальных бронхоэктазов;
- бронхоскопическую картину локального гнойного или катарального бронхита;
- отсутствие других хронических респираторных заболеваний легких, а также туберкулеза, пневмокониоза, саркоидоза, синдрома Хаммена–Рича, обуславливающих длительное существование синдрома уплотнения легочной ткани, а также развитие бронхоэктазов.

При формулировке диагноза «хроническая пневмония» следует отразить:

- клинико-морфологическую форму пневмонии (интерстициальная ХП или ХП с бронхоэктазами);
- локализацию процесса (доли и сегменты);
- фазу процесса (обострение, ремиссия), при этом при обострении указывают степень активности процесса;
- осложнения.

Лечение. В фазе обострения лечение включает:

- мероприятия, направленные на ликвидацию обострения воспалительного процесса (проведение антибактериальной терапии);
- патогенетическую терапию (восстановление бронхиальной проходимости; назначение средств, повышающих сопротивляемость организма);
- лечение осложнений.

Принципиально лечение соответствует таковому при ОП, но имеет некоторые особенности.

- При проведении антибактериальной терапии следует учитывать особенности возбудителя. Курс лечения антибиотиками при ХП удлиняют, предпочтение отдают парентеральному пути введения.

При развитии бронхоэктазов антибиотики желательно вводить местно через бронхоскоп после санации бронхов и промывания их гидроксиметилхиноксалиндиоксидом. При необходимости (выраженные общие признаки воспаления, высокая степень активности гнойного эндобронхита) те же препараты дополнительно вводят парентерально.

Использование такого способа доставки лекарственных средств через небулайзер открывает возможность проведения ингаляционной терапии с применением комбинации антибиотика тиамфеникола глицината ацетилцистеината в дозе 250 мг с муколитиком амброксолом.

- При тяжелом течении рецидива, вызванного стафилококком, синегнойной палочкой и другими возбудителями, следует проводить пассивную специфическую иммунотерапию гипериммунной плазмой и γ -глобулином.

При обострении болезни и на этапе выздоровления рекомендовано применение иммуномодулирующих препаратов: тимуса экстракт, азоксимера бромид, глюкозаминил мурамилдипептид. Необходимы прием внутрь и парентеральное введение витаминных препаратов, полноценное, богатое белками и витаминами питание. При снижении массы тела и длительной интоксикации назначают анаболические стероиды (внутримышечное введение нандролола по 2 мл 1 раз в неделю).

Важная часть лечения — проведение мероприятий, направленных на восстановление или улучшение бронхиальной проходимости.

Для улучшения дренажной функции бронхов назначают отхаркивающие и муколитические средства, проводят санационные бронхоскопии, используют постуральный дренаж и специальные упражнения в комплексе дыхательной гимнастики.

- С целью ликвидации бронхоспазма назначают препараты пролонгированного теофиллина и ингаляционные бронходилататоры (β_2 -агонисты и м-холинолитики или их комбинация — беродуал). При недостаточном эффекте лечебных мероприятий в комплексное лечение включают интра-

трахеальное введение гидрокортизона в дозе 25 мг и других глюкокортикоидов. При астматическом компоненте лечение дополняют назначением ингаляционных глюкокортикоидных препаратов в виде дозированных ингаляторов.

В фазе стихающего обострения рекомендован прием противовоспалительных (мелоксикам, фенспирид) и биогенных стимуляторов (алоэ, китайский лимонник и пр.). Применение антибиотиков при активном эндобронхите ограничивают местным введением (через бронхоскоп, ингаляционно). В этот период приобретают значение дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки и физиотерапевтические процедуры (УВЧ-терапия, диатермия, индуктотермия, электрофорез хлорида кальция, йодида калия и др.).

Лечение ХП **в фазе ремиссии** предполагает совокупность мер, направленных на предупреждение обострения, т.е. мероприятий вторичной профилактики. Больной должен прекратить курение и постоянно заниматься дыхательной гимнастикой. Он нуждается в рациональном трудоустройстве, санаторно-курортном лечении и наблюдении в пульмонологическом кабинете поликлиники. Рекомендовано курсовое лечение ослабленными вакцинами: бронхомуналом[®], рибомунилом[^] и бронховаксоном[®].

Прогноз. В большинстве случаев прогноз благоприятный для жизни, но больные требуют продолжительного диспансерного наблюдения и периодического лечения.

Профилактика. Основные меры профилактики — предупреждение, ранняя диагностика, своевременное и рациональное лечение пневмоний.

БРОНХОЭКТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И БРОНХОЭКТАЗЫ

Бронхоэктатическая болезнь — приобретенное (в ряде случаев — врожденное) заболевание, характеризующееся хроническим гнойным процессом в необратимо измененных (расширенных, деформированных) и функционально неполноценных бронхах, преимущественно в нижних отделах легких.

Основной морфологический субстрат патологического процесса — первичные бронхоэктазы, обуславливающие возникновение характерного симптомокомплекса. По существу их нельзя считать первичными, так как обычно они развиваются вследствие перенесенных в детском возрасте инфекционных заболеваний бронхолегочной системы, преимущественно вирусной этиологии, но для их формирования вероятнее всего требуется существование врожденного дефекта стенки бронха.

Вместе с тем, при первичных бронхоэктазах обычно присутствуют признаки, позволяющие выделить самостоятельную нозологическую форму — бронхоэктатическую болезнь. При ней не отмечают существенного вовлечения в патологический процесс легочной ткани, а обострения заболевания протекают преимущественно по типу обострения гнойного бронхита без инфильтрации паренхимы легких.

Выделяют также вторичные бронхоэктазы, возникающие в качестве осложнения или симптома другого заболевания, в том числе хронической пневмонии и хронического деформирующего бронхита. При вторичных бронхоэктазах обнаруживают выраженные изменения респираторного отде-

ла, соответствующие локализации бронхоэктазов, что качественно отличает их от первичных бронхоэктазов (Путов Н.В., 1978; Палеев Н.Р., 1985). Помимо вышеуказанных заболеваний существует еще множество причин, способствующих развитию бронхоэктазий (бронхоэктазов) у взрослых. Ниже перечислены причины формирования вторичных бронхоэктазов (Шойхет Я.Н., 2007).

- Постинфекционные (абсцедирующая пневмония, туберкулез, аденовирусная инфекция и другие инфекционные заболевания дыхательных путей).
- Обструктивные (инородные тела, опухоли, внешняя компрессия дыхательных путей).
- Ингаляционные повреждения (вдыхание токсинов, раздражающих газов, паров и дыма, включая термическое повреждение).
- Аспирационные (гастроэзофагеальный рефлюкс, аспирационная пневмония, лечебные процедуры).
- Генетически детерминированные бронхоэктазы (муковисцидоз, синдром цилиарной дискинезии, синдром Юинга).
- Врожденные аномалии — дисплазии (агенезии, гипоплазии, секвестрации, шунты и др.).
- Дефицит или аномалия α_1 -антитрипсина.
- Первичные иммунные расстройства (гуморальные дефекты, клеточные или смешанные расстройства, дисфункция нейтрофилов).
- Хронические диффузные заболевания легких известной или неясной этиологии (идиопатический легочный фиброз, саркоидоз и др.).
- Идиопатические воспалительные расстройства (анкилозирующий спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, рецидивирующий полихондрит).
- Другие причины (аллергический бронхолегочный аспергиллез или микоз, ВИЧ-инфекция, СПИД, синдром «желтых ногтей», радиационные поражения).

По механизмам возникновения вторичные бронхоэктазы подразделяют на обструктивные, деструктивные, тракционные, а также ятрогенные (после лучевого лечения и агрессивной антибиотикотерапии).

Вторичные бронхоэктазы не относят к бронхоэктатической болезни, они служат симптомом других основных заболеваний.

Самостоятельность бронхоэктатической болезни как отдельной нозологической формы оспаривают до настоящего времени (Углов Ф.Г., 1977). Эта дискуссия имеет практическое значение: установление диагноза «хроническая пневмония» у больных с бронхоэктазами нередко успокаивает и врача, и больного, в результате чего не проводят своевременно консультацию хирурга и бронхологическое исследование и упускают оптимальные сроки для проведения операции.

С 1970-х годов отмечают снижение частоты возникновения бронхоэктатической болезни. Это можно объяснить выраженным уменьшением числа детских инфекционных заболеваний (коклюш, корь) и детского туберкулеза, а также успехами медикаментозного лечения. Наряду с этим распространенность вторичных бронхоэктазов не снизилась.

Этиология

Причины возникновения бронхоэктазов до настоящего времени нельзя считать достаточно выясненными. Вероятно, решающую роль играет сочетание воздействия возбудителя и генетической неполноценности бронхиального дерева.

Существенную роль в формировании бронхоэктазов играет генетически детерминированная неполноценность бронхиального дерева, приводящая к нарушению механических свойств стенок бронхов при их инфицировании (особенно в раннем детском возрасте).

Микроорганизмы, вызывающие острые респираторные заболевания (пневмонии, корь, коклюш и т.д.) у детей, лишь условно можно считать этиологическим фактором, так как у подавляющего большинства больных их полностью излечивают.

Существует связь между развитием бронхоэктазов и заболеваниями верхних дыхательных путей:

- возможно, в их патогенезе имеет значение недостаточность одних и тех же защитных механизмов дыхательных путей;
- происходит постоянное взаимное инфицирование верхних и нижних дыхательных путей.

Инфекционных возбудителей, вызывающих гнойный процесс в уже измененных бронхах (пневмококк, стафилококк, гемофильная палочка и др.), можно рассматривать в качестве причины обострений, но не развития бронхоэктазов.

Возникновение бронхоэктазов может быть вызвано слабостью бронхиальной стенки при врожденной трахеобронхомегалии (синдром Мунье–Куна), отсутствии хрящевых колец (синдром Вильямса–Кемпбелла) и рецидивирующем полихондрите.

Патогенез

Важнейшая роль в патогенезе бронхоэктатической болезни принадлежит бронхоэктазам и их нагноению.

К развитию бронхоэктазов приводит возникающий при нарушении проходимости бронхов обтурационный ателектаз. Его возникновению может способствовать снижение активности сурфактанта (врожденное или приобретенное, обусловленное местными воспалительными процессами). У детей причинами нарушения проходимости крупных бронхов (и, таким образом, формирования ателектаза) может быть:

- сдавление податливых, а возможно, и врожденно неполноценных бронхов гиперплазированными прикорневыми лимфатическими узлами (их гиперплазию обнаруживают при прикорневой пневмонии и туберкулезном бронхоадените);
- длительная закупорка бронхов плотной слизистой пробкой при острых респираторных инфекциях.

Снижение (врожденное или приобретенное) устойчивости стенок бронхов к действию бронходилатирующих сил (повышение внутрибронхиального давления при кашле, растяжение бронхов скапливающимся секретом, увеличение

отрицательного внутриплеврального давления вследствие уменьшения объема ателектазированной части легкого) способствует стойкому расширению просвета бронхов.

Расширение бронхов и задержка бронхиального секрета приводят к развитию воспаления. При его прогрессировании происходят необратимые изменения в стенках бронхов (перестройка слизистой оболочки с полной или частичной гибелью мерцательного эпителия и нарушением очистительной функции бронхов, дегенерация хрящевых пластинок и гладкой мышечной ткани с их заменой фиброзной тканью, снижением устойчивости и способности к выполнению основных функций) и развиваются бронхоэктазы.

Бронхоэктазы вызывают нарушение механизма откашливания, застой и инфицирование секрета в расширенных бронхах, а также развитие хронически текущего, периодически обостряющегося гнойного процесса, служащего вторым важнейшим фактором патогенеза бронхоэктатической болезни. Сущность бронхоэктатической болезни — нагноение сформировавшихся бронхоэктазов.

Измененный секрет обычно скапливается в нижних отделах бронхиального дерева (свободно стекает из верхних отделов под действием силы тяжести). Этим объясняют преимущественно нижнедолевую локализацию патологического процесса.

Классификация

В зависимости от характера расширения бронхов выделяют цилиндрические, мешотчатые, веретенообразные и смешанные бронхоэктазы.

По распространенности процесса целесообразно различать одно- и двусторонние бронхоэктазы (с указанием точной локализации по сегментам).

По клиническому течению В.Ф. Зеленин и Э.М. Гельштейн (1952) выделяют три стадии бронхоэктатической болезни: бронхитическую (I), выраженных клинических симптомов (II) и стадию осложнений (III).

Клиническая картина

Симптомы бронхоэктатической болезни чрезвычайно схожи с таковыми при бронхоэктатической форме ХП и вторичными бронхоэктазиями иной этиологии. Следует выделить лишь ряд особенностей бронхоэктатической болезни на каждом этапе обследования.

На **первом этапе диагностического поиска** определяют внимание на возникновение кашля с мокротой после перенесенных в детстве пневмонии, кори, коклюша или тяжелой формы гриппа и частые повторные пневмонии на протяжении последующего периода жизни.

На **втором этапе диагностического поиска** практически всегда (и в период ремиссии) при аускультации легких обнаруживают стойкие очаги влажных звонких мелкопузырчатых хрипов.

Часто регистрируют осложнения бронхоэктатической болезни:

- кровохарканье;
- астматический компонент;
- очаговую (перифокальную) пневмонию;
- абсцесс легкого;

- плеврит (эмпиема плевры);
- амилоидоз почек, реже — селезенки и печени (учитывая эффективное лечение основного заболевания, амилоидоз в настоящее время развивается крайне редко и на поздних этапах болезни);
- вторичный хронический бронхит.

Вторичный хронический бронхит, как правило, самое распространенное и прогрессирующее осложнение. Оно приводит к развитию дыхательной и легочно-сердечной недостаточности и нередко служит непосредственной причиной смерти больных. Последней также могут быть легочное кровотечение или хроническая почечная недостаточность, возникающая вследствие вторичного амилоидоза почек.

При анализе рентгенологических данных на **третьем этапе диагностического поиска** необходимо учитывать, что чаще всего происходит поражение базальных сегментов левого легкого и средней доли правого легкого.

Помимо ранее описанных (см. «Бронхоэктатическая форма хронической пневмонии») методов лабораторной и инструментальной диагностики, в ряде случаев требуется проведение дополнительных исследований.

Серийная ангиопульмонография помогает определить анатомические изменения сосудов легких и обнаружить гемодинамические нарушения в малом круге кровообращения при различных формах бронхоэктатической болезни.

Бронхиальная артериография позволяет обнаружить шунтирование крови через патологически расширенные бронхиально-легочные анастомозы.

Сканирование легких помогает определить выраженные нарушения капиллярного кровотока при бронхоэктатической болезни.

Все эти методы исследований проводят по показаниям в предоперационном периоде, так как они помогают точно установить объем операции.

Диагностика

Диагноз бронхоэктатической болезни ставят при обнаружении определенных признаков:

- отчетливые указания на возникновение кашля с мокротой в детстве после перенесенного острого респираторного заболевания;
- частые вспышки пневмоний одной и той же локализации;
- обнаружение стойко сохраняющихся очагов влажных хрипов при физическом обследовании в период ремиссии болезни;
- рентгенологические признаки грубой деформации легочного рисунка, как правило, в области нижних сегментов или средней доли правого легкого, КТ- и бронхографические признаки бронхоэктазов.

Формулировка развернутого клинического диагноза включает:

- название болезни (бронхоэктатическая болезнь);
- локализацию процесса (с указанием пораженных сегментов);
- стадию процесса;
- фазу течения (обострение или ремиссия);
- осложнения.

При вторичных бронхоэктазах формулировку диагноза начинают с указания основного заболевания, приведшего к их развитию.

Лечение

Возможно консервативное и оперативное лечение.

Консервативное лечение рекомендовано больным:

- с незначительными или клинически слабо выраженными изменениями в бронхах;
- с распространенным и недостаточно четко локализованным процессом (когда невозможно оперативное лечение);
- при подготовке к бронхографии и радикальной операции.

Основное звено консервативного лечения — санация бронхиального дерева, осуществляемая посредством:

- воздействия на гноеродную микрофлору (через бронхоскоп, ингаляционный способ введения антибактериальных препаратов);
- элиминации гнойного бронхиального содержимого и мокроты (дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки, постуральный и бронхоскопический дренаж, применение муколитических средств).

Более подробно о медикаментозном лечении см. в разделе «Пневмония». Следует санировать верхние дыхательные пути, проводить общеукрепляющие мероприятия и обеспечить полноценное питание.

Оперативное лечение лучше проводить в молодом возрасте. Лиц в возрасте старше 45 лет при бронхоэктатической болезни оперируют реже, так как к этому периоду жизни у них уже есть осложнения, препятствующие выполнению операции. Резекцию доли легкого или отдельных сегментов проводят при односторонних бронхоэктазах. При двусторонних бронхоэктазах удаляют наиболее пораженную часть легкого (с одной стороны).

Прогноз

Исход заболевания зависит от распространенности процесса и существования осложнений. Умеренное поражение при условии систематического лечения обеспечивает длительный период компенсации и сохранение трудоспособности.

Профилактика

Первичная профилактика болезни заключается в правильном лечении пневмоний (особенно в детском возрасте), часто развивающихся на фоне инфекционных заболеваний (корь, коклюш, грипп). Вторичная профилактика заключается в ведении здорового образа жизни, лечении интеркуррентных инфекционных заболеваний и в борьбе с очаговой инфекцией верхних дыхательных путей.

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Хронический бронхит (ХБ) — диффузное воспалительное поражение бронхиального дерева, обусловленное длительным раздражением воздухоносных путей летучими поллютантами и (или) реже повреждением вирусно-бактериальными агентами, сопровождающееся гиперсекрецией слизи, нарушением очистительной функции бронхов, что выражается постоянным или периодически возникающим кашлем и выделением мокроты.

Согласно рекомендации ВОЗ, бронхит можно считать хроническим, если больной откашливает мокроту на протяжении большинства дней не менее 3 мес подряд в течение двух лет и более.

Мужчины болеют в 6 раз чаще, чем женщины.

Классификация

Общепринятой классификации ХБ в настоящее время нет.

С учетом характера воспалительного процесса выделяют катаральный, катарально-гнойный и гнойный ХБ. В классификацию также включены редко встречающиеся формы — геморрагический и фибринозный ХБ.

По характеру течения (функциональной характеристике) ХБ можно разделить на протекающий без обструкции и с обструкцией дыхательных путей. По степени тяжести течения выделяют легко протекающий ХБ, ХБ средней тяжести и тяжелого течения. Известны следующие фазы болезни: обострение, стихающее обострение (нестойкая ремиссия) и клиническая ремиссия.

Этиология

В возникновении и развитии ХБ тесно взаимодействуют экзогенные и эндогенные факторы. Среди экзогенных факторов основную роль играют раздражающие и повреждающие поллютанты бытового и профессионального характера, а также неиндифферентные пыли, оказывающие вредное химическое и механическое воздействие на слизистую оболочку бронхов. На первое место по значению среди экзогенных факторов следует поставить ингаляцию табачного дыма. Велико значение загрязнения воздушного бассейна и неблагоприятных климатических факторов (переохлаждение и перегревание). Инфекционным факторам возникновения ХБ принадлежит второстепенная роль. Вместе с тем в развитии обострения ХБ ведущее значение приобретают вирусная (вирусы гриппа, аденовирусы), микоплазменная и бактериальная (пневмококк, гемофильная палочка, моракселла) инфекции.

В связи с тем что заболевание возникает не у всех лиц, одинаково подвергающихся неблагоприятным воздействиям, выделяют внутренние причины (эндогенные факторы) его развития:

- патологические изменения носоглотки;
- изменение носового дыхания, сопровождающееся нарушением очищения, увлажнения и согревания вдыхаемого воздуха;
- повторные острые респираторные заболевания;
- острые бронхиты и очаговое инфекционное поражение верхних дыхательных путей;
- нарушения местного иммунитета и обмена веществ (ожирение);
- наследственная предрасположенность (нарушение ферментных систем, местного иммунитета).

Патогенез

В патогенезе ХБ основную роль играет нарушение секреторной, очистительной и защитной функции слизистой оболочки бронхов, приводящее к изменению мукоцилиарного транспорта.

Под воздействием экзогенных и эндогенных факторов возникает ряд патологических процессов в трахеобронхиальном дереве (рис. 1-3).

- Изменяются структурно-функциональные свойства слизистой оболочки и подслизистого слоя.

Изменения структурно-функциональных свойств слизистой оболочки и подслизистого слоя выражаются в гиперплазии и гиперфункции бокаловидных клеток, бронхиальных желез, гиперсекреции слизи и изменении ее свойств (слизистый секрет становится густым, вязким и засасывает реснички мерцательного эпителия), что приводит к нарушению системы мукоцилиарного транспорта. Эффективность последнего зависит от двух основных факторов: мукоцилиарного эскалатора, определяемого функцией реснитчатого эпителия слизистой оболочки, и реологических свойств бронхиального секрета (вязкости и эластичности) — и обусловлена оптимальным соотношением двух его слоев — наружного (геля) и внутреннего (золя).

Усилению слизеобразования и изменению состава слизистого секрета также способствуют наследственная предрасположенность (дефицит протеолитических ферментов, отчетливо манифестирующий в условиях повышенной потребности в них) и воздействие бактериальных и вирусных возбудителей.

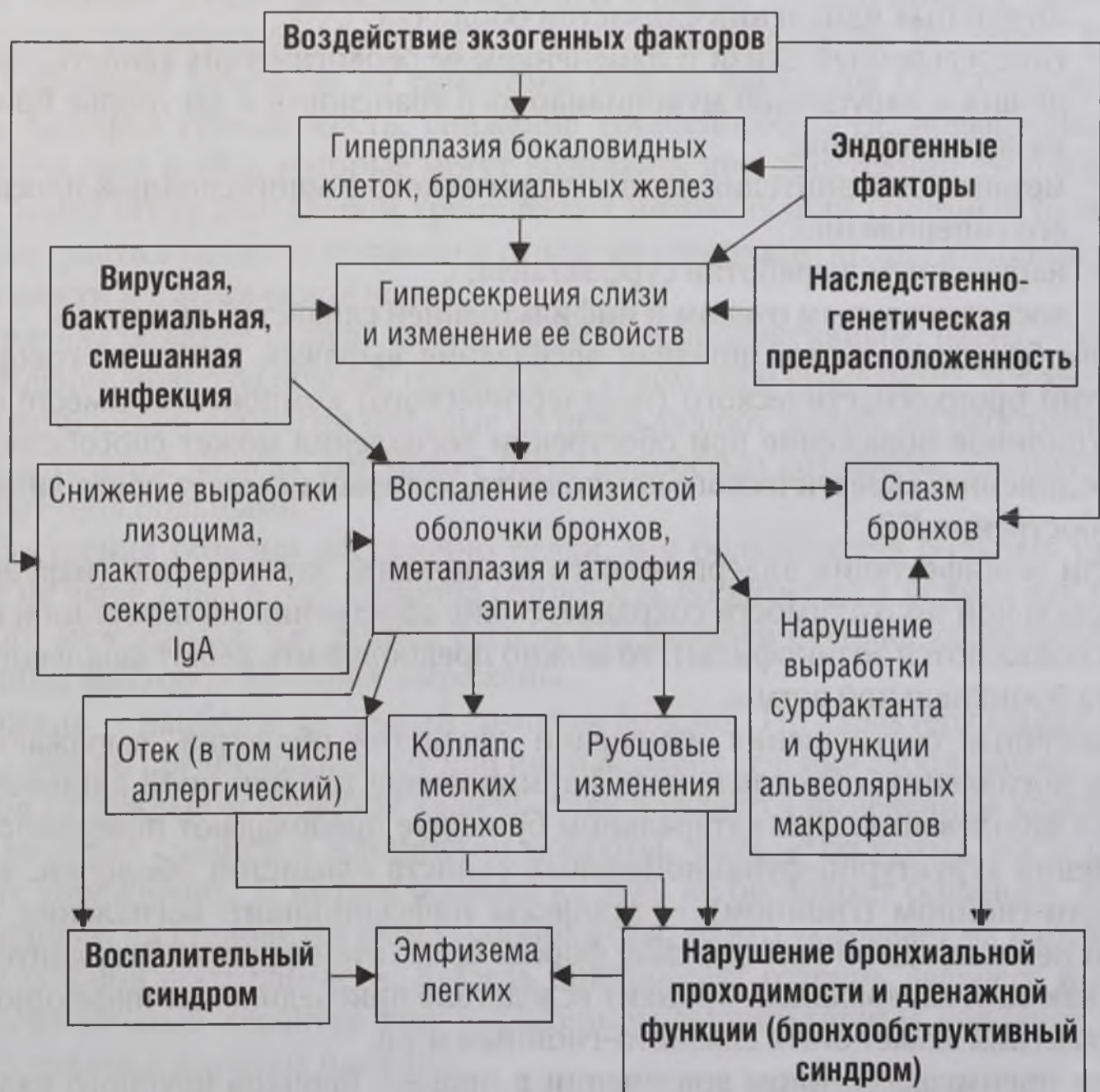


Рис. 1-3. Патогенез хронического бронхита

- Развивается воспаление слизистой оболочки.

Воспаление слизистой оболочки вызывают различные раздражающие вещества в сочетании с инфекционными возбудителями (вирусными и бактериальными). Снижается выработка секреторного IgA, уменьшается содержание в слизи лизоцима и лактоферрина. Развивается отек слизистой оболочки, а затем — атрофия и метаплазия эпителия.

Различные раздражающие вещества, содержащиеся в воздухе, вызывают повреждение дыхательных путей, сопровождающееся отеком слизистой оболочки и бронхоспазмом. Это приводит к нарушению эвакуаторной и ослаблению барьерной функций слизистой оболочки бронхов. Катаральное содержимое при усилении воздействия инфекционного фактора сменяется катарально-гнойным, а затем — гнойным.

Распространение воспалительного процесса на дистальные отделы бронхиального дерева нарушает выработку сурфактанта и снижает активность альвеолярных макрофагов, что приводит к нарушению фагоцитоза.

- Нарушается дренажная функция бронхов, что связано с сочетанием ряда факторов:
 - спазмом гладких мышц бронхов, возникающим в результате непосредственного раздражающего воздействия экзогенных факторов и воспалительных изменений слизистой оболочки;
 - гиперсекрецией слизи и изменением ее реологических свойств, приводящих к нарушению мукоцилиарного транспорта и закупорке бронхов вязким секретом;
 - метаплазией эпителия из цилиндрического в многослойный плоский и его гиперплазией;
 - нарушением выработки сурфактанта;
 - воспалительным отеком и инфильтрацией слизистой оболочки.

Если бронхоспазм как признак воспаления выражен резко, то говорят о развитии бронхоспастического (неаллергического) компонента. Вместе с тем инфекционное поражение при обострении воспаления может способствовать присоединению аллергического компонента, который исчезает после ликвидации обострения ХБ.

Если манифестация аллергического компонента затягивается (нарушение бронхиальной проходимости сохраняется вне обострения заболевания и в мокроте появляются эозинофилы), то можно предположить дебют кашлевого варианта бронхиальной астмы.

Различные соотношения изменений слизистой оболочки, выражающиеся в ее воспалении, обуславливают формирование той или иной клинической формы заболевания. При катаральном бронхите преобладают поверхностные изменения структурно-функциональных свойств слизистой оболочки, а при слизисто-гнойном (гнойном) — процессы инфекционного воспаления. Возможен переход одной клинической формы бронхита в другую. Так, длительно протекающий катаральный бронхит вследствие присоединения инфекционного поражения может стать слизисто-гнойным и т.п.

При преимущественном вовлечении в процесс бронхов крупного калибра (проксимальный бронхит) нарушения бронхиальной проходимости не выражены.

Поражение мелких бронхов и бронхов среднего калибра часто протекает с нарушением бронхиальной проходимости, которое, как правило, выражено при обострении ХБ.

Вентиляционные нарушения при ХБ в основном незначительны. Вместе с тем у части больных нарушение дренажной функции бронхов бывает настолько значительным, что по характеру течения ХБ можно расценивать как обструктивный. Обструктивные нарушения при ХБ возникают только на фоне обострения заболевания и могут быть обусловлены воспалительными изменениями бронхов, гипер- и дискринией, а также бронхоспазмом (обратимыми компонентами обструкции). При тяжелом течении ХБ и персистирующем воспалительном процессе обструктивные изменения могут сохраняться постоянно. Развившаяся обструкция мелких бронхов приводит к эмфиземе легких. Прямой зависимости между выраженностью бронхиальной обструкции и эмфиземы не существует, так как в отличие от ХОБЛ эмфизему считают не симптомом ХБ, а его осложнением. В дальнейшем она может приводить к возникновению дыхательной недостаточности с развитием одышки и формированием легочной гипертензии.

Клиническая картина

На первом этапе диагностического поиска обнаруживают основные симптомы хронического бронхита — кашель и выделение мокроты. Кроме того, обращают внимание на симптомы общего характера (потливость, слабость, быстрая утомляемость, снижение трудоспособности, повышение температуры тела и др.), которые могут возникать при обострении заболевания, быть результатом длительной хронической интоксикации (гнойный бронхит) или выступать в качестве признаков гипоксии при развитии дыхательной недостаточности и других осложнений.

В начале болезни кашель может быть малопродуктивным, часто — сухим. Отхождение мокроты обычно происходит утром (при умывании). В фазе стойкой клинической ремиссии больные не предъявляют жалоб, их работоспособность в течение многих лет может быть полностью сохранена. Пациенты не считают себя больными.

Обострения болезни достаточно редки, и у большинства больных происходят не чаще 2 раз в год. Типична сезонность обострений в период так называемого межсезонья, т.е. ранней весной или поздней осенью, когда перепады погодных факторов наиболее выражены.

Кашель — наиболее типичный симптом болезни. По характеру кашля и мокроты можно предположить тот или иной вариант течения заболевания.

При катаральном бронхите кашель сопровождается выделением небольшого количества слизистой водянистой мокроты, чаще — по утрам, после физических упражнений. В начале болезни кашель не беспокоит больного. Если в дальнейшем он становится приступообразным, то это указывает на нарушение бронхиальной проходимости. Кашель приобретает оттенок лающего и носит пароксизмальный характер при выраженном экспираторном коллапсе (пролапсе) трахеи и крупных бронхов.

Количество мокроты может увеличиваться при обострении бронхита. При гнойном и слизисто-гнойном бронхите больных больше беспокоит не кашель,

а большое количество мокроты, так как иногда они не замечают, что она выделяется при кашле. Особенно много мокроты отходит при гнойном бронхите, если его течение осложняется развитием бронхоэктазов.

В фазе обострения самочувствие больного определяет соотношение двух основных синдромов: кашлевого и интоксикационного. Для интоксикационного синдрома характерны симптомы общего характера: повышение температуры тела, потливость, слабость, головная боль и снижение работоспособности. Отмечают изменения со стороны верхних дыхательных путей: ринит, боли в горле при глотании и др. В это же время обостряются и хронические заболевания носоглотки (воспаление придаточных пазух носа, тонзиллит), которыми нередко страдают больные ХБ.

В случае обострения болезни мокрота приобретает гнойный характер, а ее количество может увеличиваться. Возможно возникновение одышки, что связано с присоединением обструктивных нарушений. В этой ситуации кашель может становиться малопродуктивным и надсадным, а мокрота (даже гнойная) — выделяться в небольшом количестве. У части больных в фазе обострения обычно присоединяется умеренно выраженный бронхоспазм, клиническим признаком которого служит затруднение дыхания. Оно возникает при физической нагрузке, переходе в холодное помещение или в момент сильного кашля (иногда — в ночное время).

В типичных случаях ХБ прогрессирует медленно. Одышка обычно развивается через 20–30 лет с начала болезни, что свидетельствует о возникновении осложнений (эмфиземы легких, дыхательной недостаточности). Такие больные начало болезни почти никогда не фиксируют (утренний кашель с мокротой связывают с курением и не считают признаком заболевания). Они считают им период, когда возникают эти осложнения или частые обострения.

Развитие одышки при физической нагрузке в дебюте ХБ, как правило, свидетельствует о том, что она связана с сопутствующими заболеваниями (ожирение, ИБС и др.), а также детренированностью и гиподинамией.

В анамнезе можно обнаружить повышенную чувствительность к переохлаждению и у подавляющего числа больных — указание на длительное курение. У ряда пациентов заболевание связано с профессиональными вредностями на производстве.

При анализе кашлевого анамнеза необходимо убедиться в отсутствии у больного других патологических изменений бронхолегочного аппарата (туберкулез, опухоль, бронхоэктазы, пневмокониозы, системные заболевания соединительной ткани и др.), сопровождающихся теми же симптомами. Это непременное условие для отнесения указанных жалоб к признакам ХБ.

У части пациентов в анамнезе есть указания на кровохарканье, что, как правило, связано с легкой ранимостью слизистой оболочки бронхов. Рецидивирующее кровохарканье — признак геморрагической формы бронхита. Кроме этого кровохарканье при хроническом, длительно протекающем бронхите может быть первым симптомом рака легкого, развивающегося у мужчин, длительно и много куривших. Кровохарканьем могут манифестировать и бронхоэктазы.

На **втором этапе диагностического поиска** в начальном периоде болезни патологические симптомы могут отсутствовать. В дальнейшем возникают аускультативные изменения: жесткое дыхание (при развитии эмфиземы мо-

жет стать ослабленным) и сухие хрипы рассеянного характера, тембр которых зависит от калибра пораженных бронхов. Как правило, выслушивают грубые жужжащие сухие хрипы, что свидетельствует о вовлечении в процесс крупных и средних бронхов. Свистящие хрипы, особенно хорошо слышимые на выдохе, характерны для поражения мелких бронхов, что служит свидетельством присоединения бронхоспастического синдрома. Если при обычном дыхании хрипы отсутствуют, то обязательно следует провести аускультацию при форсированном дыхании, а также в положении больного лежа.

Изменения аускультативных данных будут минимальными при хроническом бронхите в стадии ремиссии и наиболее выраженными при обострении процесса, когда можно прослушать даже влажные хрипы, которые могут исчезать после хорошего откашливания и выделения мокроты. Нередко при обострении ХБ может присоединяться обструктивный компонент, сопровождающийся возникновением одышки. При обследовании больного обнаруживают признаки бронхиальной обструкции:

- удлинение фазы выдоха при спокойном и особенно при форсированном дыхании;
- свистящие хрипы на выдохе, которые хорошо слышны при форсированном дыхании и в положении лежа.

Эволюция бронхита, а также присоединяющиеся осложнения изменяют данные непосредственного обследования больного. В запущенных случаях заболевания отмечают признаки эмфиземы легких и дыхательной недостаточности. Развитие ЛС при необструктивном ХБ регистрируют крайне редко.

Присоединение астматического (аллергического) компонента существенно изменяет картину ХБ, которая становится подобной таковой при БА, что дает основание изменить диагноз.

Третий этап диагностического поиска в зависимости от стадии течения процесса имеет различную степень значимости в диагностике ХБ.

В начальном периоде болезни или в фазе ремиссии изменений лабораторно-инструментальных показателей может не быть, но на определенных стадиях течения ХБ они приобретают существенное значение. Их используют для определения активности воспалительного процесса, уточнения клинической формы заболевания, диагностики осложнений, а также дифференциальной диагностики с заболеваниями, имеющими сходные клинические симптомы.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводят всем больным ХБ. У большинства из них на обзорных рентгенограммах изменения в легких отсутствуют. В ряде случаев обнаруживают сетчатую деформацию легочного рисунка, обусловленную развитием пневмосклероза. При длительном течении процесса отмечают признаки эмфиземы легких.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки оказывает помощь в диагностике осложнений (пневмония, бронхоэктазы) и дифференциальной диагностике с заболеваниями, при которых симптомы бронхита могут сопутствовать основному процессу (туберкулез, опухоль бронха и т.д.).

Бронхография, которую раньше использовали для определения бронхоэктазов, в настоящее время проводят редко, так как обнаружить их можно по результатам МСКТ.

Бронхоскопия имеет большое значение в диагностике ХБ и его дифференциальной диагностике с заболеваниями, имеющими сходную клиническую картину.

Бронхоскопическое исследование позволяет:

- подтвердить существование воспалительного процесса и оценить степень его активности;
- уточнить характер воспаления (диагноз геморрагического или фибринозного бронхита ставят только после бронхоскопического исследования);
- обнаружить функциональные нарушения трахеобронхиального дерева (играет ведущую роль в обнаружении экспираторного пролапса — дискинезии трахеи и крупных бронхов);
- обнаружить органические поражения бронхиального дерева (стриктуры, опухоли и др.).

Кроме того, с помощью бронхоскопического исследования можно получить содержимое бронхов или промывные воды для бактериологического, паразитологического и цитологического исследования.

Исследование функции внешнего дыхания. Самый простой и распространенный метод функциональной диагностики — спирометрия. Он предназначен для измерения легочных объемов при различных дыхательных маневрах (как спокойных, так и форсированных). Спирометрические данные позволяют определить, существует ли нарушение вентиляционной функции, и установить тип нарушения (обструктивный, рестриктивный или смешанный). Схематическое изображение спирограммы и структуры общей емкости легких приведено на рис. 1-4.

По спирограмме рассчитывают два относительных показателя: индекс Тиффно (отношение $ОФВ_1$ к ЖЕЛ, в процентах — коэффициент Тиффно) и показатель скорости движения воздуха (отношение МВЛ к ЖЕЛ). Помимо этого с целью дифференциальной диагностики с ХОБЛ рассчитывают модифицированный коэффициент Тиффно — $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Для ХОБЛ характерно значение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 70%, а при ХБ это значение всегда выше 70%, даже если существует выраженный бронхообструктивный синдром.

При развитии обструктивного синдрома отмечают снижение абсолютных скоростных показателей внешнего дыхания (МВЛ и $ОФВ_1$), превышающее степень уменьшения ЖЕЛ. Уменьшается индекс Тиффно и растет бронхиальное сопротивление на выдохе.

Ранний признак бронхиальной обструкции — преобладание мощности вдоха над мощностью выдоха (по данным пневмотахометрии). В домашних условиях для мониторинга функции легких рекомендуют определять пиковую скорость выдоха с использованием карманного прибора — пикфлоуметра.

Диагностика нарушений бронхиальной проходимости на различных уровнях бронхиального дерева (в крупных, средних или мелких бронхах) возможна лишь с помощью специальных пневмотахографов, оснащенных интегратором и двухкоординаторным самописцем, позволяющим получить кривую «поток-объем» (рис. 1-5).

Изучая экспираторный поток при легочном объеме, равном 75, 50 и 25% ФЖЕЛ, можно уточнить уровень бронхиальной обструкции периферических отделов бронхиального дерева: для периферической обструкции характерно

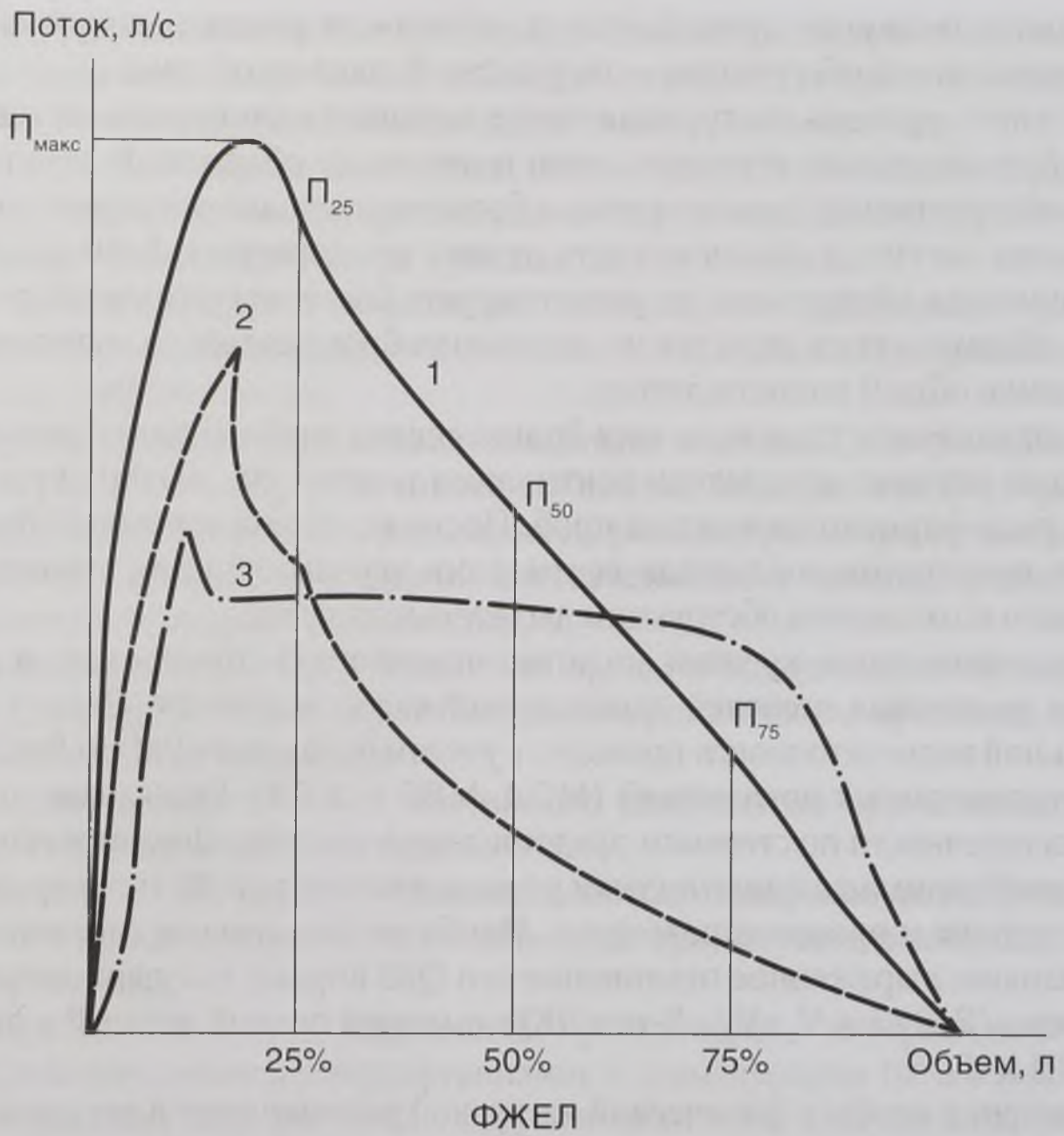


Рис. 1-4. Спирограмма и структура общей емкости легких

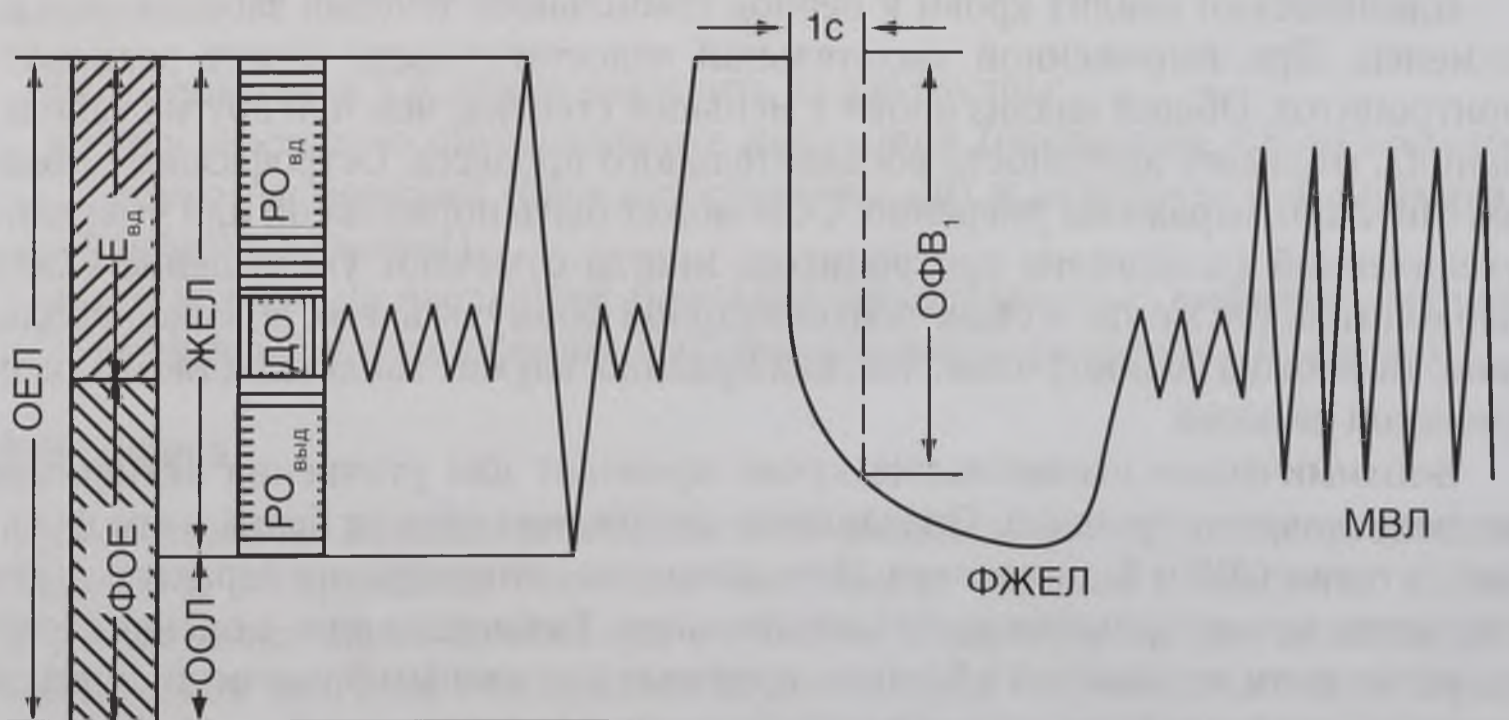


Рис. 1-5. Кривые «поток-объем» форсированного выдоха

значительное снижение кривой «поток–объем» на участке малого объема, а для проксимальной обструкции — на участке большого объема.

Определить уровень обструкции также помогает одновременная оценка величины бронхиального сопротивления и легочных объемов. В случае преобладания обструкции на уровне крупных бронхов отмечают увеличение остаточного объема легких, а общая емкость легких не возрастает. Если преобладает периферическая обструкция, то регистрируют более значительный рост остаточного объема легких (при тех же значениях бронхиального сопротивления) и увеличение общей емкости легких.

Для определения удельного веса бронхоспазма в общей доле бронхиальной обструкции изучают показатели вентиляции и механики дыхания после проведения ряда фармакологических проб. После вдыхания аэрозолей бронхолитических препаратов показатели вентиляции улучшаются при существовании обратимого компонента обструкции дыхательных путей.

Исследование газов крови и кислотно-основного состояния важно для диагностики различных степеней дыхательной недостаточности. Оценку степени дыхательной недостаточности проводят с учетом показателя PaO_2 и $PaCO_2$ и данных вентиляционных показателей (МОД, МВЛ и ЖЕЛ). Разделение дыхательной недостаточности по степеням представлено в разделе «Легочное сердце».

ЭКГ необходима для диагностики развивающейся при ЛГ гипертрофии правого желудочка и правого предсердия. Наиболее значимыми считают следующие признаки: выраженное отклонение оси QRS вправо; смещение переходной зоны влево ($R/S \leq 1$ в $V_4 - V_6$); S -тип ЭКГ; высокий острый зубец P в отведениях aVF , III и II.

Проведение пробы с физической нагрузкой рекомендуют в тех случаях, когда степень одышки не коррелирует с изменениями $ОФВ_1$. Обычно используют 6-минутную пробу с ходьбой (отмечают расстояние в метрах, которое может пройти больной).

Клинический анализ крови в период стабильного течения заболевания не изменен. При выраженной дыхательной недостаточности может возникать эритроцитоз. Общий анализ крови в меньшей степени, чем при других заболеваниях, отражает активность воспалительного процесса. Острофазовые показатели часто выражены умеренно: СОЭ может быть нормальной или умеренно увеличенной (вследствие эритроцитоза иногда отмечают уменьшение СОЭ); лейкоцитоз, так же как и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, обычно небольшой. Возможна эозинофилия, что, как правило, служит свидетельством аллергической реакции.

Биохимическое исследование крови проводят для уточнения активности воспалительного процесса. Определяют содержание общего белка и его фракций, а также СРБ и фибриногена. Повышение их концентрации характерно для воспалительного процесса любой локализации. Решающая роль в оценке степени активности воспаления в бронхах принадлежит данным бронхоскопической картины, исследованию содержимого бронхов и мокроты.

При неконтролируемом прогрессировании процесса следует провести исследование иммунного статуса и (или) анализ бронхиального содержимого.

Исследование мокроты и бронхиального содержимого помогает установить характер и выраженность воспаления. При выраженном воспалении содержи-

мое преимущественно гнойное или гнойно-слизистое, содержит много нейтрофилов и единичные макрофаги. В небольшом количестве присутствуют дистрофически измененные клетки мерцательного и плоского эпителия.

При умеренно выраженном воспалении содержимое близко к слизисто-гнойному; количество нейтрофилов увеличено незначительно. Растет количество макрофагов, слизи и клеток бронхиального эпителия.

При слабо выраженном воспалении бронхиальное содержимое преимущественно слизистое, преобладают слущенные клетки эпителия бронхов; макрофагов и нейтрофилов мало.

Обнаружение эозинофилов свидетельствует о местной аллергической реакции. Присутствие в мокроте атипических клеток, микобактерий туберкулеза и эластических волокон играет существенную роль в пересмотре существовавшей ранее диагностической концепции, соответственно в пользу бронхогенного рака, туберкулеза или абсцесса легкого.

Бактериологическое исследование мокроты и содержимого бронхов важно для установления этиологии обострения хронического бронхита и выбора антибактериального препарата.

Критерием этиологической значимости возбудителя при количественном бактериологическом исследовании служат:

- определение возбудителя (пневмококк или гемофильная палочка) в мокроте в концентрации 10^6 в 1 мкл и выше при отсутствии антибактериального лечения;
- обнаружение в 2–3 исследованиях, проведенных с интервалом 3–5 дней, условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 в 1 мкл и выше;
- исчезновение или значительное уменьшение количества микроорганизмов при динамическом исследовании на фоне клинически эффективной антибактериальной терапии.

Осложнения

Все осложнения ХБ можно разделить на две группы:

- непосредственно обусловленные инфекцией (пневмония, бронхоэктазы, бронхоспастический (бронхообструктивный) и аллергический (астматический) компонент);
- обусловленные эволюцией бронхита (кровохарканье, эмфизема легких, диффузный пневмосклероз, дыхательная недостаточность, ЛС (редко)).

Диагностика

Распознать ХБ на первоначальном этапе обследования несложно по данным анамнеза и обнаружению основных симптомов — кашля и мокроты. Кроме того, учитывают характер дыхания и существование хрипов. Тем не менее для установления диагноза необходимо исключить другие заболевания, которые могут протекать с теми же симптомами (ХОБЛ, туберкулез, рак бронха, бронхоэктазии, БА и др.).

Результаты лабораторно-инструментальных исследований в основном используют для уточнения формы заболевания, фазы активности воспалительного процесса и дифференциальной диагностики.

Диагностическая значимость различных симптомов позволяет выделить диагностические критерии ХБ:

- кашлевой анамнез (не менее двух лет по 3 мес подряд, кашель сухой или с выделением мокроты);
- отсутствие других патологических изменений бронхолегочного аппарата (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, ХП, БА, рак легкого и др.), обуславливающих кашлевой анамнез;
- воспалительные изменения в бронхах (по данным исследования мокроты, содержимого бронхов, бронхоскопической картины);
- обнаружение обструкции дыхательных путей (обратимого и необратимого компонента) в фазе обострения процесса.

Формулировку развернутого клинического диагноза хронического бронхита осуществляют с учетом следующих компонентов:

- клинического варианта по функциональной характеристике (необструктивный, обструктивный);
- характера воспаления (катаральный, катарально-гнойный, гнойный);
- фазы процесса (обострение, стихающее обострение или нестойкая ремиссия, ремиссия);
- осложнений.

При формулировке диагноза ХБ слово «необструктивный», как правило, опускают.

Лечение

Цель лечения — снижение темпов прогрессирования диффузного повреждения бронхов, уменьшение частоты обострений, удлинение ремиссии, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни.

Основное направление лечения и профилактики прогрессирования ХБ — устранение воздействия вредных примесей, содержащихся во вдыхаемом воздухе (запрещение курения, устранение воздействия пассивного курения, рациональное трудоустройство). Собственно лечение ХБ должно быть дифференцированным и зависеть от формы болезни и существования тех или иных осложнений.

Лечение ХБ состоит из комплекса мероприятий, несколько различающихся в период обострения и ремиссии болезни.

Выделяют два основных направления лечения в период обострения: этиотропное и патогенетическое.

Этиотропное лечение направлено на ликвидацию воспалительного процесса в бронхах и включает применение антибиотиков, антисептиков, фитонцидов и др. Антибиотики назначают с учетом чувствительности микрофлоры, выделенной из мокроты или бронхиального содержимого. Если ее определить невозможно, то следует начинать лечение с назначения полусинтетических и защищенных пенициллинов, макролидов. Преимущество отдают антибактериальным средствам, принимаемым внутрь: ампициллин (по 0,5 г 4 раза в сутки), или амоксициллин (по 0,5 г 3 раза в сутки), или амоксициллин + клавулановая кислота (по 0,625 г 3 раза в сутки), или кларитромицин (по 0,5 г 2 раза в сутки), или азитромицин (в дозе 0,5 г 1 раз в сутки). Лечение проводят на протяже-

нии 7–10 дней. Высокой эффективностью и хорошей переносимостью обладает цефиксим — цефалоспорин III поколения для приема внутрь. Его назначают в дозе 400 мг 1 раз в сутки и обычно применяют в течение пяти дней.

При гнойном бронхите преимущество отдают фторхинолонам, так как они лучше всего проникают в мокроту, и цефалоспорином III–IV поколения: левофлоксацин (внутри в дозе 0,5 г 1 раз в сутки) или моксифлоксацин (внутри в дозе 0,4 г 1 раз в сутки). При недостаточной эффективности переходят на парентеральное введение цефепима (внутримышечно и внутривенно по 2,0 г 2 раза в сутки) или цефотаксима (внутримышечно и внутривенно по 2,0 г 3 раза в сутки).

При простом (катаральном) ХБ, особенно в тех случаях, когда обострение обусловлено респираторно-вирусной инфекцией, противовоспалительное лечение проводят фенспиридом. Препарат принимают внутрь по 80 мг 2 раза в сутки в течение 2–3 нед.

Патогенетическое лечение направлено на восстановление бронхиальной проходимости и улучшение легочной вентиляции.

Восстановления проходимости бронхов достигают путем улучшения их дренажа и ликвидации бронхоспазма.

Важным в лечении ХБ считают применение муколитических и отхаркивающих препаратов: амброксол (внутри по 30 мг 3 раза в сутки), ацетилцистеин (внутри по 200 мг 3–4 раза в сутки), карбоцистеин (по 750 мг 3 раза в сутки), бромгексин (внутри по 8–16 мг 3 раза в сутки). Лечение проводят в течение 2 нед. В качестве альтернативных лекарственных средств применяют растительные препараты (термопсис, ипекакуана, алтея лекарственного травы экстракт). При выделении гнойной мокроты предпочтение отдают комбинации ацетилцистеина с антибиотиком, назначаемой в ингаляциях через небулайзер в течение пяти дней.

Недопустимо ранее практикуемое применение в качестве муколитиков протеолитических ферментов. С успехом используют лечебную бронхоскопию. Перспективно применение низкочастотной ультразвуковой бронхоскопической санации (Овчаренко С.И. и др., 1985) с аэрозольным эндобронхиальным распылением антибиотика.

С целью ликвидации бронхоспазма применяют бронхорасширяющие препараты. Используют антихолинергические средства (ипратропия бромид), ипратропия бромид + фенотерол и метилксантины (аминофиллин и его производные). Наиболее предпочтителен и безопасен ингаляционный путь введения лекарственных веществ. Кроме того, эффективны препараты пролонгированного аминофиллина (теофиллин и др.), которые назначают внутрь всего 2 раза в сутки.

Улучшению (восстановлению) нарушенной легочной вентиляции, помимо ликвидации воспалительного процесса в бронхах, способствуют занятия ЛФК и массаж грудной клетки.

В качестве дополнительного лечения назначают:

- лекарственные средства, подавляющие кашлевой рефлекс (при малопродуктивном кашле — преноксдиазин, бромгексин, при надсадном кашле — кодеин, этилморфин, бутамират + гвайфенезин);
- лекарственные средства, повышающие сопротивляемость организма (витамины А, С группы В, биогенные стимуляторы).

В настоящее время при лечении ХБ (особенно затяжных обострений, часто рецидивирующих и гнойных форм) все шире применяют иммуномодулирующие препараты: тимуса экстракт (подкожно в дозе 100 мг в течение трех дней). Внутрь с успехом применяют бактериальные иммунокорректоры: рибомунил^а (рибосомально-протеогликановый комплекс из четырех наиболее распространенных возбудителей), бронхомунал^б (лиофилизированный лизат восьми основных возбудителей) и бронховаксон^в.

Назначают физиотерапевтическое лечение: диатермию, электрофорез кальция хлорида, кварц на область грудной клетки, массаж грудной клетки и занятия дыхательной гимнастикой.

Вне обострения при бронхите легкого течения ликвидируют очаги инфекции (тонзиллэктомия и др.) и начинают закаливание организма. Занятия ЛФК (дыхательной гимнастикой) проводят постоянно.

Наряду с противорецидивным и санаторно-курортным лечением (южный берег Крыма, сухая степная полоса), при бронхите средней тяжести и тяжелом многие больные вынуждены постоянно получать поддерживающее медикаментозное лечение. В среднетяжелых случаях течения ХБ обязательны постоянные занятия дыхательной гимнастикой.

Поддерживающее лечение направлено на улучшение проходимости бронхов, уменьшение ЛГ и борьбу с правожелудочковой недостаточностью. Назначают те же препараты, что и в период обострения, только в меньших дозах, курсами.

Прогноз

Наименее благоприятен прогноз при гнойном ХБ, осложненном развитием бронхоэктазов, а также при ХБ с выраженной бронхиальной обструкцией, приводящей к развитию легочной недостаточности и формированию ЛС. Наиболее благоприятный прогноз отмечают при поверхностном (катаральном) ХБ без обструкции.

Профилактика

К мероприятиям первичной профилактики относят запрещение курения в учреждениях и на предприятиях, работы в загрязненной (запыленной и загазованной) атмосфере, оздоровление внешней среды, постоянную профилактику острых респираторных заболеваний, лечение патологических изменений носоглотки и др.

К мероприятиями вторичной профилактики относят все действия, направленные на предотвращение развития обострений заболевания.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое воспалительное заболевание, возникающее под воздействием различных факторов экологической агрессии (факторов риска), главный из которых — табакокурение. Заболевание протекает с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы, а также с формированием эмфиземы и

характеризуется частично обратимым или необратимым ограничением скорости воздушного потока. ХОБЛ индуцирует особая воспалительная реакция, отличающаяся от воспаления при бронхиальной астме, существующая независимо от тяжести заболевания и оказывающая влияние на весь организм в связи со значительным системным эффектом. Болезнь развивается у предрасположенных лиц, манифестирует кашлем, отделением мокроты и нарастающей одышкой и имеет неуклонно прогрессирующий характер с исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце.

Начиная с 2005 г. в определение ХОБЛ предлагают вносить следующую фразу: «ХОБЛ — болезнь, которую можно предотвратить и лечить».

ХОБЛ относят к распространенным заболеваниям.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность ХОБЛ среди мужчин составляет 9,34 случая на 1 тыс., среди женщин — 7,33 случая на 1 тыс. Среди заболевших преобладают лица в возрасте старше 40 лет.

В России к 2005 г. насчитывали около 2,4 млн больных ХОБЛ (официальные данные Минздрава Российской Федерации), но в действительности их число может превышать 16 млн человек (данные эпидемиологических исследований).

ХОБЛ относят к заболеваниям с очень высокой смертностью. Так, по данным ВОЗ, в 2001 г. с учетом численности населения Земли около 6,1 млрд человек смертность от ХОБЛ составила около 45 случаев на 100 тыс. населения.

Классификация

ХОБЛ классифицируют по степени тяжести (стадиям). Выделяют четыре стадии заболевания.

Согласно международным рекомендациям (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD), 2003), определяющий и объединяющий признак всех стадий ХОБЛ — снижение соотношения $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 70%, характеризующееся ограничением экспираторного воздушного потока. Разделяющим признаком, позволяющим оценить степень тяжести (стадию) ХОБЛ, служит значение $ОФВ_1$, определяемое после назначения бронхолитических показателей). В соответствии с ним выделяют легкое (I стадия), среднетяжелое (II стадия), тяжелое (III стадия) и крайне тяжелое (IV стадия) течения.

- **Стадия I.** Легкое течение ХОБЛ. $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$. На этой стадии больной может не замечать, что у него нарушена функция легких. Обструктивные нарушения выражены незначительно — $ОФВ_1 \geq 80\%$ должной величины. Обычно, но не всегда, возникают хронический кашель и отделение мокроты. В связи с вышеизложенным, только в 25% случаев заболевание диагностируют своевременно (данные Европейского респираторного общества), т.е. на этой стадии развития ХОБЛ.
- **Стадия II.** ХОБЛ среднетяжелого течения. $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$. Это стадия, при которой пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с одышкой или обострением заболевания. Она характеризуется усилением

обструктивных нарушений ($50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$ должной величины). Отмечают усиление симптомов заболевания и одышки, возникающей при физической нагрузке.

- Стадия III. Тяжелое течение ХОБЛ. $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$. Характеризуется дальнейшим увеличением ограничения воздушного потока ($30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ должной величины), нарастанием одышки и частыми обострениями.
- Стадия IV. Крайне тяжелое течение ХОБЛ. $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$. На этой стадии качество жизни заметно ухудшается, а обострения могут быть угрожающими для жизни. Болезнь приобретает инвалидизирующее течение. Характеризуется крайне тяжелой бронхиальной обструкцией ($\text{ОФВ}_1 < 30\%$ должной величины или $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ должной величины при дыхательной недостаточности). На этой стадии возможно развитие легочного сердца.

Этиология

Основные факторы риска развития ХОБЛ:

- курение (активное и пассивное);
- воздействие профессиональных вредностей (пыль, химические поллютанты, пары кислот и щелочей) и промышленных поллютантов (SO_2 , NO_2 , черный дым и др.);
- атмосферное и домашнее (дым от приготовления пищи и органического топлива) загрязнение воздуха;
- наследственная предрасположенность (чаще всего — дефицит α_1 -антитрипсина);
- болезни органов дыхания в раннем детском возрасте, малая масса тела при рождении.

Эпидемиологические исследования подтверждают, что активное курение сигарет — наиболее важный фактор риска развития ХОБЛ. Лишь в 10% случаев ХОБЛ связана исключительно с другими факторами риска.

Каждый из перечисленных факторов может действовать самостоятельно или в комбинации друг с другом.

Патогенез

Табачный дым и токсические газы оказывают раздражающий эффект на ирритативные рецепторы блуждающего нерва, расположенные в эпителии бронхов, что приводит к активации холинергических механизмов вегетативной нервной системы, реализующихся посредством бронхоспастических реакций.

Под влиянием факторов риска на первом этапе развития заболевания нарушается движение ресничек мерцательного эпителия бронхов вплоть до их полной остановки. Развивается метаплазия эпителия с утратой клеток реснитчатого эпителия и увеличением числа бокаловидных клеток. Изменяется состав бронхиального секрета (увеличиваются его вязкость и адгезия), что нарушает движение значительно поредевших ресничек. Происходит нарушение мукоцилиарного транспорта в бронхах, развивается мукостаз, вызывающий блокаду мелких воздухоносных путей. В дальнейшем это создает оптимальные условия для заселения микроорганизмов.

Главным следствием воздействия этиологических факторов (факторов риска) служит развитие особого хронического воспаления, биологическим маркером которого считают нейтрофил. Наряду с нейтрофилами, в формировании и реализации воспаления принимают участие макрофаги и Т-лимфоциты. Под влиянием пусковых факторов нейтрофилы, циркулирующие в крови, в большом количестве концентрируются в легких и служат основным источником свободных радикалов, биологически активных веществ и ферментов. Они выделяют большое количество миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы и металлопротеаз, которые, наряду с интерлейкинами и фактором некроза опухоли, служат основными медиаторами воспаления при ХОБЛ. В условиях высокой концентрации нейтрофилов в дыхательных путях нарушается баланс системы «протеолиз–антипротеолиз» и «оксиданты–антиоксиданты». Развивается оксидативный стресс, способствующий, в свою очередь, выделению большого числа свободных радикалов в воздухоносные пути. В связи с этим происходит истощение местных ингибиторов протеаз, что наряду с выделением большого количества протеаз нейтрофилами приводит к повреждению эластической стромы альвеол, вовлечению в патологический процесс легочной паренхимы и развитию эмфиземы.

Весь комплекс механизмов воспаления ведет к формированию двух основных процессов, характерных для ХОБЛ: нарушению бронхиальной проходимости и развитию центрилобулярной, панлобулярной эмфиземы, что в совокупности и приводит к ограничению скорости воздушного потока. Нарушение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ формируется вследствие обратимого (спазм гладкой мускулатуры, отек слизистой оболочки и гиперсекреция слизи) и необратимого (формирование экспираторного коллапса мелких бронхов и бронхиол, перибронхиального фиброза и эмфиземы с изменением механики дыхания) компонента. На первых этапах развития ХОБЛ бронхиальная обструкция связана преимущественно с обратимым компонентом. По мере прогрессирования заболевания ведущим в нарушении бронхиальной проходимости становится необратимый компонент.

Основное отличие развития ХОБЛ от хронического бронхита состоит в том, что эмфизема — не осложнение, а симптом заболевания, формирующийся одновременно с изменениями в дыхательных путях.

Развитие эмфиземы приводит к редукции сосудистой сети в участках легочной ткани, не способных к газообмену, в результате чего возникают выраженные вентиляционно-перфузионные нарушения. Создаются условия для повышения давления в бассейне легочной артерии. В этой стадии формируется легочная гипертензия с дальнейшим развитием легочного сердца.

Патологические изменения, характерные для ХОБЛ, обнаруживают в хрящевых (диаметр более 2 мм) и дистальных (менее 2 мм) бронхах 9–17-й генерации, ацинусах, включающих респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, мешочки и альвеолярную стенку, а также в легочных артериолах, венах и капиллярах. Таким образом, ХОБЛ характеризуется развитием хронического воспалительного процесса в дыхательных путях, легочной паренхиме и сосудах, при котором в различных анатомических образованиях органов дыхания обнаруживают повышенное количество нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов.

Помимо этого оксидативный стресс и это особое хроническое воспаление влияют не только на органы дыхания, но и оказывают общее системное воздействие, вовлекая в процесс так называемые органы-мишени: скелетные мышцы, кости, эндотелий сосудов, органы кроветворения и др.

Клиническая картина

На **первом этапе диагностического поиска** обнаруживают основные симптомы ХОБЛ: хронический кашель, выделение мокроты и (или) одышку. Изучая анамнез, большое внимание уделяют определению факторов риска развития ХОБЛ (курение и табачный дым, промышленная пыль и химикаты, дым домашних отопительных приборов и гарь от приготовления пищи). Это связано с тем, что болезнь начинает развиваться задолго до возникновения выраженных симптомов и длительное время протекает без ярких клинических признаков. По мере развития клинические симптомы начинают становиться все более яркими, а ХОБЛ — неуклонно прогрессировать.

Оценивая характер и интенсивность курения, необходимо определить индекс курящего человека, который подсчитывают следующим образом: количество выкуриваемых сигарет в день умножают на стаж курения (в годах) и делят на 20 (количество сигарет в пачке). Если этот индекс превышает 10 пачка/лет, то его следует считать достоверным фактором риска развития ХОБЛ.

Выраженность основных симптомов зависит от степени тяжести заболевания и фазы течения (стабильное или обострение). Стабильным считают состояние, когда прогрессирование заболевания можно обнаружить при длительном динамическом наблюдении за больным (6–12 мес), а выраженность симптомов существенно не меняется в течение недель и даже месяцев. Обострение характеризуется ухудшением состояния больного, усилением симптомов и функциональными расстройствами, возникающими внезапно или постепенно и продолжающимися не менее пяти дней.

Основные причины обострения — трахеобронхиальная инфекция и (или) агрессивное воздействие аэрополлютантов (загрязнение окружающего воздуха). В зависимости от преобладания каждого из этих факторов выделяют два типа обострения. Одно может характеризоваться усилением воспалительного синдрома и манифестировать повышением температуры тела, увеличением количества и вязкости мокроты, а также ее трансформацией в гнойную. Другой тип обострения манифестирует нарастанием одышки и усилением внелегочных симптомов заболевания (слабость, усталость, головная боль, плохой сон, депрессия).

На первом этапе диагностического поиска проводят тщательный анализ жалоб, предъявляемых пациентом. В тех случаях, когда он недооценивает свое состояние и самостоятельно не предъявляет жалоб, врач в беседе с ним должен активно определять существование кашля и выделения мокроты.

Кашель (необходимо установить частоту его возникновения и интенсивность) — наиболее ранний симптом, возникающий в возрасте 40–50 лет. Его регистрируют ежедневно или он носит характер перемежающегося (чаще возникает днем, редко ночью).

Мокрота (необходимо выяснить характер и ее количество), как правило, выделяется в небольшом количестве утром (редко более 50 мл/сут) и имеет

слизистый характер. Образование гнойной мокроты и увеличение ее количества — признаки обострения заболевания. Присутствие в ней крови может указывать на иную причину кашля (рак легких, туберкулез или бронхоэктазы), хотя прожилки крови в мокроте могут появиться у больного ХОБЛ в результате упорного надсадного кашля.

Хронический кашель и избыточная продукция мокроты в большинстве случаев задолго предшествуют возникновению вентиляционных расстройств, приводящих к развитию одышки.

Одышка (необходимо оценить ее выраженность, связь с физической нагрузкой) — кардинальный признак ХОБЛ, по поводу которого большинство больных обращаются к врачу, так как она — основной фактор, ограничивающий их физическую активность. Довольно часто диагноз ХОБЛ устанавливают именно на этой стадии течения заболевания. Одышка, ощущаемая при физической нагрузке, возникает в среднем на 10 лет позже кашля. Крайне редко дебют заболевания может начинаться с одышки. Это может быть связано с эмфиземой, которая развивается в тех ситуациях, когда человек контактирует на производстве с мелкодисперсными (менее 5 мкм) поллютантами, а также при наследственном дефиците α_1 -антитрипсина, приводящем к раннему развитию панлобулярной эмфиземы.

По мере ухудшения легочной функции одышка становится все более выраженной и может варьировать в очень широких пределах: от ощущения нехватки воздуха при привычных физических нагрузках до тяжелой дыхательной недостаточности. Пациенты описывают по-разному: нарастание усилий при дыхании, тяжесть, воздушное голодание, затрудненное дыхание. Одышка при ХОБЛ характеризуется: прогрессированием (постоянное нарастание), постоянством (каждый день), усилением при физической нагрузке и респираторных инфекционных заболеваниях.

Кроме основных жалоб, больного могут беспокоить утренняя головная боль, дневная сонливость и ночная бессонница вследствие гипоксии и гиперкапнии, развивающихся на поздних стадиях заболевания.

При сборе анамнеза достаточное внимание следует уделить изучению факторов, провоцирующих обострение заболевания, — бронхолегочной инфекции, повышенному воздействию экзогенных повреждающих факторов, чрезмерной физической нагрузке и др. Необходимо также оценить частоту обострений и госпитализаций по поводу ХОБЛ. По мере прогрессирования заболевания промежутки между обострениями становятся короче, а при нарастании тяжести — приобретают практически персистирующий характер.

Уточняют существование сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистой системы, ЖКТ), регистрируемых более чем у 90% больных ХОБЛ и оказывающих влияние на тяжесть ее течения и характер комплексного медикаментозного лечения. Уточняют эффективность и переносимость ранее применяемой терапии и регулярность выполнения назначений пациентом.

На **втором этапе диагностического поиска** наибольшую информацию можно получить на стадии развернутых клинических признаков заболевания и развития осложнений. На ранних стадиях заболевания клинические симптомы могут отсутствовать. Патологические симптомы, возникающие по мере прогрессирования болезни, зависят от степени выраженности бронхиальной об-

струкции, эмфиземы и тяжести легочной гиперинфляции (перерастяжения легких), а также развития таких осложнений, как дыхательная недостаточность и хроническое легочное сердце.

Осматривая пациента, оценивают его внешний вид, поведение, реакцию дыхательной системы на разговор и движение по кабинету. Губы, собранные «трубочкой», и вынужденное положение свидетельствуют о тяжело протекающей ХОБЛ. Оценивают окраску кожного покрова: центральный серый цианоз обычно служит признаком гипоксемии; обнаруживаемый в это же время акроцианоз обычно возникает вследствие сердечной недостаточности. Следует обязательно определить индекс массы тела (ИМТ), так как этот показатель позволяет прогнозировать выживаемость больного: ИМТ <21 кг/м² ассоциируют с увеличением смертности. Осматривая грудную клетку, обращают внимание на ее форму. Бочкообразная деформация, малоподвижность при дыхании, парадоксальное втягивание (западение) нижних межреберных промежутков на вдохе (признак Хувера), участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры грудной клетки, брюшного пресса, значительное расширение грудной клетки в нижних отделах — симптомы тяжело протекающей ХОБЛ. При перкуссии грудной клетки определяют коробочный перкуторный звук и опущенные нижние границы легких — признаки эмфиземы. Аускультативная картина легких зависит от преобладания эмфиземы или бронхиальной обструкции. Так, при эмфиземе дыхание обычно ослабленное везикулярное, а у больных с выраженной бронхиальной обструкцией, как правило, — жесткое. Основным аускультативным симптомом в последнем случае — сухие, преимущественно свистящие хрипы, усиливающиеся при форсированном выдохе, имитации кашля и в положении лежа на спине.

При необратимой бронхиальной обструкции преобладают признаки дыхательной недостаточности, нарастает легочная гипертензия, формируется хроническое легочное сердце. Обнаружить признаки компенсированного легочного сердца при физикальном обследовании затруднительно, тоны сердца слышны плохо, но возможно обнаружение акцента II тона над легочной артерией. Можно определить пульсацию в эпигастральной области, связанную с правым желудочком. По мере прогрессирования заболевания возникает диффузный цианоз. В дальнейшем формируется декомпенсированное легочное сердце: увеличиваются размеры печени, возникает пастозность, а затем и отеки голеней и стоп.

У пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением заболевания выделяют две клинические формы ХОБЛ — эмфизематозную (панацинарная эмфизема, «розовые пыхельщики») и бронхитическую (центроацинарная эмфизема, «синие одутловатики»). Их основные различия представлены в табл. 1-5. В практической деятельности чаще всего обнаруживают смешанную форму заболевания.

На этих стадиях заболевания особенно ярко манифестируют системные эффекты ХОБЛ: слабость и дисфункция скелетных мышц с потерей мышечной массы, усиливается остеопороз, нарастает дисфункция эндотелия, повышающая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно ярко нервно-психические нарушения (депрессия, нарушение памяти, сна), усугубляющиеся тканевой гипоксией и малоподвижным образом жизни, выражены у больных III и IV стадией заболевания.

Таблица 1-5. Клиническая характеристика хронической обструктивной болезни легких при тяжелом и очень тяжелом течении

Симптомы	Бронхитическая форма	Эмфизематозная форма
Соотношение основных симптомов	Кашель выражен больше одышки	Одышка выражена больше кашля
Обструкция бронхов	Выражена	Выражена
Гиперинфляция* легких	Слабо выражена	Сильно выражена
Цвет кожи и видимых слизистых оболочек	Диффузный синий	Розово-серый
Кашель	С гиперсекрецией мокроты	Малопродуктивный
Изменения на рентгенограмме	Диффузный пневмосклероз	Эмфизема легких
Легочное сердце	В среднем и пожилом возрасте, более ранняя декомпенсация	В пожилом возрасте, более поздняя декомпенсация
Полицитемия, эритроцитоз	Часто выражена, вязкость крови повышена	Не характерны
Кахексия	Не характерна	Часто
Масса тела больного	Тучные больные	Снижение массы тела
Функциональные нарушения	Признаки прогрессирующей ДН и ЗСН	Уменьшение DLCO. Преобладание ДН
Нарушения газообмена	$PaO_2 < 60$, $PaCO_2 > 45$	$PaO_2 < 60$, $PaCO_2 < 45$
Смерть	В среднем возрасте	В пожилом возрасте

* Гиперинфляция — повышенная воздушность, обнаруживаемая при рентгенографии; ДН — дыхательная недостаточность, ЗСН — застойная сердечная недостаточность, DLCO — диффузионная способность легких по СО; PaO_2 и $PaCO_2$ — парциальное давление кислорода и углекислого газа, соответственно, в артериальной крови.

Чувствительность физических методов обследования пациентов в диагностике ХОБЛ и определении степени ее тяжести невелика. Они дают ориентиры для дальнейшего направления диагностического поиска с применением инструментальных и лабораторных методов.

Третий этап диагностического поиска считают определяющим в диагностике ХОБЛ.

Исследование функции внешнего дыхания служит важнейшим методом диагностики ХОБЛ и ее дифференциальной диагностики с хроническим бронхитом. Его проведение с целью обнаружения ХОБЛ на ранних этапах развития заболевания требуется всем пациентам с хроническим кашлем и продукцией мокроты, а также с указаниями в анамнезе на существование факторов риска (даже при отсутствии одышки). Это исследование выполняют не только для установления диагноза, но и для определения степени тяжести заболевания, индивидуального подбора лечения, оценки его эффективности, уточнения прогноза течения заболевания и экспертизы трудоспособности.

Оценивают следующие основные показатели: $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (модифицированный индекс Тиффно).

Наиболее важный параметр диагностики ограничения воздушного потока — соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Этот показатель считают определяющим, и его

значение при всех степенях тяжести ХОБЛ не превышает 70%, даже при сохранении $ОФВ_1 \geq 80\%$ должной величины (легкое течение ХОБЛ). Величина $ОФВ_1$ в постбронходилатационной пробе отражает степень тяжести заболевания.

Обструкцию считают хронической, если ее, несмотря на проводимое лечение, регистрируют минимум 3 раза в течение одного года.

Пикфлоуметрия (ПСВ — определение объема пиковой скорости выдоха) — самый простой и быстровыполнимый метод оценки состояния бронхиальной проходимости, тем не менее обладающий низкой чувствительностью и специфичностью при ХОБЛ. Пикфлоуметрию можно использовать для оценки эффективности проводимого лечения. Ее выполнение также рекомендуют для исключения бронхиальной астмы, при которой отмечают высокую вариабельность значений ПСВ (более 20% в случае, если диагноз остается до конца не ясным). Кроме этого пикфлоуметрию можно применять в качестве скринингового метода для определения группы риска развития ХОБЛ и установления негативного влияния различных поллютантов. При ХОБЛ определение ПСВ считают методом контроля в период обострения заболевания.

Бронходилатационный тест выполняют при первичном обследовании, а также при динамическом наблюдении. Тест проводят с короткодействующими ингаляционными бронхолитиками: β_2 -агонистами и М-холинолитиками. После назначения этих препаратов оценивают изменение величины $ОФВ_1$. Бронхиальную обструкцию считают обратимой, если прирост $ОФВ_1$ составляет $\geq 15\%$ должного показателя.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки. При легкой степени ХОБЛ существенные рентгенологические изменения, как правило, не обнаруживают.

Первичное рентгенологическое исследование органов грудной клетки помогает исключить или обнаружить другие заболевания (рак легких, туберкулез и др.), сопровождающиеся аналогичными с ХОБЛ клиническими симптомами. При установленном диагнозе в период обострения заболевания рентгенография органов грудной клетки позволяет исключить пневмонию, спонтанный пневмоторакс, плевральный выпот и др. При развитии легочного сердца можно обнаружить выбухание ствола легочной артерии на левом контуре тени сердца, расширение прикорневых артерий с их последующим конусообразным сужением и уменьшением диаметра периферических разветвлений. Рентгенография органов грудной клетки помогает диагностировать эмфизему, но ее более уточненную характеристику может дать только КТ (особенно высокого разрешения), которая обладает более высокой чувствительностью и специфичностью. КТ позволяет идентифицировать специфический анатомический тип эмфиземы (панацинарный, центриацинарный или парасептальный) и обнаружить ее в тех случаях, когда при обычном рентгенологическом обследовании ее не определяют.

При бронхитическом варианте ХОБЛ КТ помогает диагностировать бронхоэктазы и четко установить их локализацию.

Бронхоскопия позволяет оценить состояние слизистой оболочки бронхов, а также помогает в дифференциальной диагностике ХОБЛ с другими бронхообструктивными заболеваниями, в первую очередь — с раком бронхов.

ЭКГ обнаруживает признаки гипертрофии правых отделов сердца, нарушения ритма и проводимости. При возникновении иных изменений она позволяет установить кардиальное происхождение респираторных симптомов.

ЭхоКГ помогает обнаружить и оценить признаки и степень выраженности легочной гипертензии, а также дисфункции правых (а при существовании изменений — и левых) отделов сердца.

Особое место в диагностических исследованиях у больных ХОБЛ отводят пробе с физической нагрузкой. Ее проводят в тех случаях, когда выраженность одышки не соответствует снижению значений $ОФВ_1$, для контроля за эффективностью проводимого лечения и отбора больных на реабилитационные программы. Предпочтение отдают выполнению тесту с 6-минутной ходьбой. Этот метод — наиболее простое средство индивидуального наблюдения и мониторинга течения заболевания, который можно использовать в амбулаторных условиях.

Лабораторные исследования помогают оценить активность воспалительного процесса и уточнить степень дыхательной недостаточности.

В клиническом анализе крови при обострении заболевания обычно обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и увеличение СОЭ. С развитием гипоксемии формируется полицитемический синдром: повышается число эритроцитов, увеличивается концентрация гемоглобина, снижается СОЭ, повышаются гематокрит (более 47% — у женщин, более 52% — у мужчин) и вязкость крови. У ряда больных (до 15%) в результате хронического воспаления в рамках системных симптомов ХОБЛ развивается анемия. Системная воспалительная реакция приводит к ускоренному распаду эритроцитов, угнетению кроветворения и нарушению регуляции обмена железа. Анемия может быть причиной развития одышки на ранних стадиях ХОБЛ или фактором, усиливающим ее на более поздних стадиях заболевания.

У больных с дефицитом α_1 -антитрипсина обнаруживают отсутствие α_1 -глобулинового пика при электрофорезе белков крови.

Исследование мокроты (цитологический анализ) дает информацию о характере воспалительного процесса и его выраженности, а также позволяет обнаружить атипичные клетки (учитывая пожилой возраст большинства больных ХОБЛ, всегда должна присутствовать онкологическая настороженность). Окраска по Граму дает возможность для ориентировочного определения групповой принадлежности (грамположительной, грамотрицательной) возбудителя. Более детальную информацию об особенностях последнего получают при бактериологическом исследовании мокроты.

Пульс-оксиметрия позволяет измерить и контролировать насыщение крови кислородом (SaO_2), но дает возможность регистрировать лишь степень оксигенации и не позволяет следить за изменениями $PaCO_2$. Если показатель SaO_2 составляет менее 91%, то рекомендовано исследование газов крови. Его проводят пациентам при нарастании ощущения одышки, снижении значений $ОФВ_1$ менее 50% должного показателя или при клинических признаках дыхательной недостаточности или недостаточности правых отделов сердца. $PaO_2 < 8,0$ кПа (60 мм рт.ст.) или SaO_2 менее 90% в сочетании или без $PaCO_2 > 6,0$ кПа (45 мм рт.ст.) — объективный критерий дыхательной недостаточности.

Осложнения

Острая или хроническая дыхательная недостаточность, вторичная полицитемия, хроническое легочное сердце, застойная сердечная недостаточность, пневмония, спонтанный пневмоторакс, пневмомедиастинум.

Диагностика

Для правильного установления диагноза ХОБЛ необходимо опираться на ключевые положения определения заболевания. Диагноз ХОБЛ следует предполагать у каждого человека с кашлем, избыточной продукцией мокроты и (или) одышкой при условии существования в анамнезе факторов риска развития болезни (курение и табачный дым, промышленная пыль и химикаты, дым домашних отопительных приборов и гарь от приготовления пищи). При клиническом обследовании определяют удлиненную фазу выдоха в дыхательном цикле, над легкими при перкуссии — легочный звук с коробочным оттенком, при аускультации легких — ослабленное везикулярное или жесткое дыхание и рассеянные сухие хрипы. Приведенные признаки не считают диагностически значимыми в отдельности, но присутствие нескольких из них повышает вероятность заболевания.

В установлении диагноза ХОБЛ наиболее важными и определяющими считают результаты исследования функции внешнего дыхания. Обязательный признак — постбронходилатационное значение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$. Этот показатель постоянен для всех стадий течения заболевания и служит наиболее ранним признаком ограничения скорости воздушного потока, даже при сохранении $ОФВ_1 \geq 80\%$. В процессе обследования больного необходимо исключить другие заболевания (бронхиальную астму, недостаточность левого желудочка (отек легкого), тромбоэмболию легочной артерии, обструкцию верхних дыхательных путей, рак легкого, туберкулез, пневмоторакс), манифестирующие бронхообструктивным синдромом.

Согласно новым рекомендациям GOLD (2011, 2013гг.), оценка тяжести заболевания проводится комплексно: не только учитывается значение $ОФВ_1$, но и рассматривается клиническая картина ХОБЛ с использованием значений шкалы MRS и валидизимированного опросника САТ, а также частота обострений заболевания в предыдущий год. Показатель постбронходилатационного значения $ОФВ_1$ отражает лишь степень нарушения бронхиальной проходимости. Степень тяжести оценивается буквами от А до D (по нарастающей).

Формулировка развернутого клинического диагноза ХОБЛ включает указание:

- тяжести течения заболевания — легкое (I стадия), среднетяжелое (II стадия), тяжелое (III стадия) и крайне тяжелое (IV стадия) течение;
- фазы процесса — обострение или ремиссия;
- осложнений (дыхательная недостаточность, легочное сердце, недостаточность кровообращения).

При тяжелом течении заболевания рекомендуют указывать клиническую форму ХОБЛ (эмфизематозная, бронхитическая или смешанная).

Лечение

Направлено на предупреждение прогрессирования заболевания, повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение симптомов, улучшение качества жизни, профилактику и лечение обострений и осложнений.

Первый и самый важный шаг в программе лечения ХОБЛ — ослабление влияния факторов риска и в первую очередь — прекращение курения. Это единственный и пока наиболее эффективный метод, позволяющий уменьшить риск развития и прогрессирования ХОБЛ. Разработаны специальные программы лечения табачной зависимости.

Выбор лечения зависит от степени тяжести (стадии) заболевания и его фазы (стабильное состояние или обострение), а также от существования или отсутствия осложнений.

Ведущее место в комплексном лечении больных ХОБЛ занимают бронхолитические препараты. Показано, что все виды бронхолитиков повышают толерантность к физической нагрузке даже при отсутствии изменений $ОФВ_1$. Предпочтение отдают ингаляционным препаратам.

Лечение ХОБЛ при стабильном состоянии. При легком течении ХОБЛ применяют ингаляционные бронходилататоры короткого действия по требованию (β_2 -агонисты и М-холинолитики). Ипратропия бромид назначают по 40 мкг (две дозы) 4 раза в день, сальбутамол — в дозе 100–200 мкг до 4 раз в сутки, фенотерол — в дозе 100–200 мкг до 4 раз в сутки. При применении короткодействующих бронходилататоров предпочтение отдают их бесфреоновой форме. М-холинолитические средства — препараты первого ряда в лечении ХОБЛ, и их назначение обязательно при всех степенях тяжести заболевания. При среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении приоритетным считают длительное и регулярное лечение бронхолитиками. Преимущество отдают бронхолитикам длительного действия (GOLD, 2008): тиотропия бромид (в дозе 18 мкг 1 раз в сутки через хендихалер), салметерол (по 25–50 мкг 2 раза в сутки), формотерол (по 4,5–9 мкг 2 раза в сутки или по 12 мкг 2 раза в сутки). Получены убедительные данные в пользу раннего (со II стадии заболевания) начала лечения ХОБЛ бронхолитическими препаратами длительного действия, в первую очередь — тиотропия бромидом.

У больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ бронходилатационное лечение осуществляют с помощью специальных растворов (ипратропия бромид, фенотерол, ипратропия бромид + фенотерол) через небулайзер. Небулайзерная терапия также предпочтительна, как и применение дозированного аэрозоля со спейсером у пожилых людей и больных с ментальными нарушениями.

Из препаратов ксантинового ряда применяют только пролонгированные теофиллины (теопэк[▲], теотард[▲] и др.), но с учетом их потенциальной токсичности они могут быть только препаратами второй линии.

У пациентов с $ОФВ_1 < 50\%$ должной величины (тяжелая и крайне тяжелая стадия ХОБЛ) и повторяющимися обострениями (3 раза и более за последние три года) наряду с бронходилататорами применяют ингаляционные глюкокортикоиды (беклометазон (так называемое легкое дыхание), флутиказон и будесонид). Наиболее эффективна комбинация ингаляционных глюкокортикоидов с β_2 -агонистами длительного действия (салметерол + флутиказон (серетид[▲]) и формотерол + будесонид (симбикорт[▲])). Фиксированная комбинация формотрол + будесонид (симбикорт[▲]) благодаря эффекту формотерола вызывает быстрое улучшение самочувствия больных при использовании утром, сразу встав с постели. Это особенно важно для пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, так как утро для них — самое тяжелое время суток.

У больных II–IV стадией ХОБЛ для повышения эффективности лечения можно использовать тройную комбинированную терапию, включающую фиксированную комбинацию ингаляционных глюкокортикоидов и β_2 -агониста длительного действия с тиотропия бромидом.

Назначение муколитиков (мукорегуляторов, мукокинетиков) рекомендовано очень ограниченному контингенту больных стабильной ХОБЛ. Их применяют при вязкой мокроте, но на течение заболевания они существенно не влияют.

Для профилактики обострения ХОБЛ считают перспективным длительное применение муколитика ацетилцистеина, одновременно обладающего антиоксидантной активностью.

Для профилактики обострения ХОБЛ антибактериальные препараты использовать не рекомендовано. С этой целью проводят ежегодную вакцинацию во время эпидемических вспышек гриппа (однократно в октябре–первой половине ноября).

Помимо лекарственных средств, при стабильном течении ХОБЛ применяют немедикаментозное лечение. Больным с хронической дыхательной недостаточностью проводят постоянную многочасовую малопоточную (более 15 ч/сут) кислородотерапию, которая пока остается единственным методом, способным снизить летальность при крайне тяжелой стадии ХОБЛ. На всех стадиях течения процесса высокой эффективностью обладают физические тренирующие программы, повышающие толерантность к физической нагрузке и уменьшающие одышку и усталость.

В последние годы стали применять хирургические методы лечения, и в первую очередь — буллэктомию, которая приводит к уменьшению одышки и улучшению легочной функции. Оперативную коррекцию легочного объема, достигаемую с помощью буллэктомии, считают паллиативной хирургической процедурой.

Лечение обострения заболевания. В связи с тем что все обострения ХОБЛ следует рассматривать как фактор прогрессирования, их лечение должно быть более интенсивным. В первую очередь это относят к бронхолитической терапии. При лечении обострения увеличивают дозы препаратов и модифицируют способы их доставки. Предпочтение отдают небулайзерному лечению. В зависимости от тяжести течения и обострения ХОБЛ, лечение можно проводить в амбулаторных (легкое или среднетяжелое обострение у больных с легким течением ХОБЛ) или стационарных условиях.

Для купирования обострения наряду с бронхолитической терапией применяют антибиотики и глюкокортикоиды, а в условиях стационара — контролируемую оксигенотерапию и неинвазивную вентиляцию легких.

При обострении ХОБЛ, сопровождающемся снижением $ОФВ_1 < 50\%$ должного показателя, отдают предпочтение системным глюкокортикоидам (преднизолон в дозе 30–40 мг на протяжении 10–14 дней). В дальнейшем при достижении клинического эффекта больных переводят на ингаляционное введение этих препаратов. Альтернативой системному применению глюкокортикоидов (особенно у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом, обострением язвенной болезни, высокой артериальной гипертензией (АГ), слабостью дыхательных мышц) может быть назначение суспензии будесонида через небулайзер (по 2–4 мг 2 раза в сутки).

При усилении одышки, увеличении количества мокроты и ее гнойном характере назначают антибактериальную терапию. В большинстве случаев обострения ХОБЛ антибиотики можно принимать внутрь. Продолжительность антибактериальной терапии — от 7 до 14 дней. При неосложненном обострении препаратом выбора считают амоксициллин (в качестве альтернативы можно использовать респираторные фторхинолоны или амоксициллин + клавулановую кислоту, а также новые макролиды — азитромицин и кларитромицин). При осложненных обострениях препаратами выбора служат респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) или цефалоспорины II–III поколения, в том числе с антисинегнойной активностью.

Показания для парентерального введения антибиотиков: тяжелое обострение, нахождение больного на искусственной вентиляции легких, отсутствие формы антибиотика для приема внутрь, нарушения со стороны ЖКТ.

Для лечения тяжелого инфекционного обострения ХОБЛ рекомендовано применение через небулайзер раствора, содержащего муколитик (ацетилцистеин) и антибиотик, — тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат.

Обязательный метод лечения ХОБЛ при обострении — оксигенотерапия. При неосложненных обострениях быстро достигают оптимального уровня оксигенации — $PaO_2 > 8,0$ кПа (> 60 мм рт.ст.) или $CO_2 > 90\%$. После начала оксигенотерапии через назальные катетеры (скорость потока — от 1 до 2 л/мин) или маску Вентури (содержание кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси — от 24 до 28%) газовый состав крови следует контролировать через 30–45 мин (полноценность оксигенации, исключение ацидоза и гиперкапнии).

При отсутствии эффекта через 30–45 мин ингаляции кислорода необходимо решить вопрос о применении неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением. Если у больного с тяжелым обострением ХОБЛ последняя оказывается неэффективной (недоступной), то проводят инвазивную вентиляцию легких.

Прогноз

Прогноз в отношении выздоровления неблагоприятен. Болезнь характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, приводящим к инвалидизации. В оценке прогноза определяющую роль играют следующие параметры: возможность устранения провоцирующих факторов, приверженность больного к лечению и социально-экономические условия. Неблагоприятные прогностические признаки: тяжелые сопутствующие заболевания, сердечная и дыхательная недостаточность, пожилой возраст больных.

Применение длительно действующего холинолитика (тиотропия бромид) и комбинации ингаляционного глюкокортикоида в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами открывает перспективу для улучшения прогноза заболевания.

Профилактика

Ведущее значение для профилактики имеет ранняя диагностика заболевания и устранение факторов риска. Особое место занимает отказ от курения и профилактика инфекционных заболеваний дыхательных путей.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма (БА) — хроническое заболевание, в основе которого лежит воспалительный процесс в дыхательных путях с участием разнообразных клеточных элементов, включая тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. У предрасположенных лиц этот процесс приводит к развитию генерализованной бронхиальной обструкции разной степени выраженности, полностью или частично обратимой спонтанно или под влиянием лечения. Хроническое воспаление вызывает гиперреактивность дыхательных путей, приводящую к возникновению повторных эпизодов свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля (особенно ночью или ранним утром).

Это определение дано в международных рекомендациях «Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы» (GINA) пересмотра 2006 г. В отличие от предшествующих, оно стало возможным в связи с тем, что за последние годы значительно изменилось представление о сути БА, ее этиологии, патогенезе, клинической картине, лечении и профилактике.

В основе БА (независимо от степени тяжести) лежит хронический воспалительный процесс в дыхательных путях. Гиперреактивность бронхов, изменяющаяся со временем бронхиальная обструкция и связанные с этим клинические симптомы болезни — следствие персистирующего воспаления в бронхах.

Этиология

БА — распространенное заболевание (распространенность колеблется от 3 до 8%). Резкий рост заболеваемости БА произошел во второй половине XX в., когда за период с 30-х по 80-е годы отмечено десятикратное увеличение ее распространенности как среди детского, так и среди взрослого населения. В настоящее время в мире живет около 300 млн больных БА.

В возникновении БА имеет значение наследственная предрасположенность. Установлена связь некоторых антигенов гистосовместимости (HLA) с тяжестью течения БА. Увеличение последней особенно часто отмечают у носителей антигенов A2, B7, B12, B13, B27, B35, DR2, DR5 и их комбинации. Показано увеличение распространенности БА среди кровных родственников больных, страдающих этим заболеванием (20–25% по сравнению с 4% в общей популяции), что может свидетельствовать об участии в его развитии генетических факторов. Их вклад в формирование болезни составляет от 35 до 70%.

В развитии заболевания играют роль внутренние и внешние факторы.

Внутренние (генетические) факторы — биологические дефекты иммунной, эндокринной, вегетативной нервной систем, чувствительности и реактивности бронхов, мукоцилиарного клиренса, эндотелия сосудов легких, системы быстрого реагирования (тучные клетки и др.), метаболизма арахидоновой кислоты и т.д. Среди них особо выделяют гены, предрасполагающие к атопии, и гены, предрасполагающие к бронхиальной гиперреактивности. В международных рекомендациях GINA (2006) к внутренним факторам, влияющим на развитие и манифестацию БА, относят ожирение и пол (женщины чаще болеют БА, чем мужчины).

Внешние факторы, способствующие клинической реализации биологических дефектов, включают:

- аллергены (пыльцевые, пылевые, пищевые, лекарственные, производственные, клещей, насекомых, животных и др.);
- возбудителей инфекционных заболеваний (главным образом, вирусы, грибы и некоторые виды бактерий);
- механические и химические раздражители (металлическая, древесная, силикатная, хлопковая пыль, пары кислот и щелочей, дымы и др.);
- метеорологические и физико-химические факторы (изменение температуры и влажности воздуха, колебания барометрического давления, магнитного поля земли, физические усилия и др.);
- стрессовые нервно-психические воздействия и физическую нагрузку;
- фармакологические воздействия (β -адреноблокаторы, НПВС и т.д.);
- курение табака (активное и пассивное).

У больных БА курение табака сопровождается ускоренным ухудшением функций легких и увеличением степени тяжести заболевания. Курение может приводить к снижению ответа на применение глюкокортикоидов, а также уменьшать вероятность достижения контроля за БА.

Инфекционные агенты, помимо алергизирующего действия, могут также:

- снижать порог чувствительности организма к неинфекционным (атопическим) аллергенам и повышать проницаемость слизистой оболочки дыхательных путей для них;
- неиммунологическим путем формировать изменение реактивности клеток-мишеней (тучные клетки, базофилы, моноциты и др.) и эффекторных систем.

Известно, что некоторые вирусы и бактерии оказывают β -адреноблокирующее действие и способны воздействовать на эфферентные зоны вагусного бронхоконстриктивного механизма. Различные вирусные инфекции (респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа), перенесенные в младенческом возрасте, способствуют формированию астматического фенотипа.

Как правило, при БА у одного и того же больного можно заподозрить или обнаружить сочетание нескольких этиологических факторов. Вместе с тем важнейшим идентифицируемым предрасполагающим фактором развития заболевания служит атопия, т.е. выработка избыточного количества IgE как реакция на воздействие аллергенов окружающей среды.

При продолжительном течении болезни большее значение приобретают различные неспецифические раздражения и психогенные факторы. Аллерген, первоначально вызвавший развитие БА, со временем может утратить свое значение, исчезнув из зоны окружения больного; собственно обострения болезни обусловлены иными причинами.

Патогенез

Центральное звено патогенеза БА — неинфекционный воспалительный процесс в бронхах, вызванный воздействием различных воспалительных клеток и выделяемых ими биологически активных веществ — медиаторов. В свою очередь, воспаление бронхов ведет к развитию их гиперчувствительности и гиперреактивности, предрасполагая, таким образом, бронхиальное дерево к сужению в ответ на действие различных стимулов (рис. 1-6).

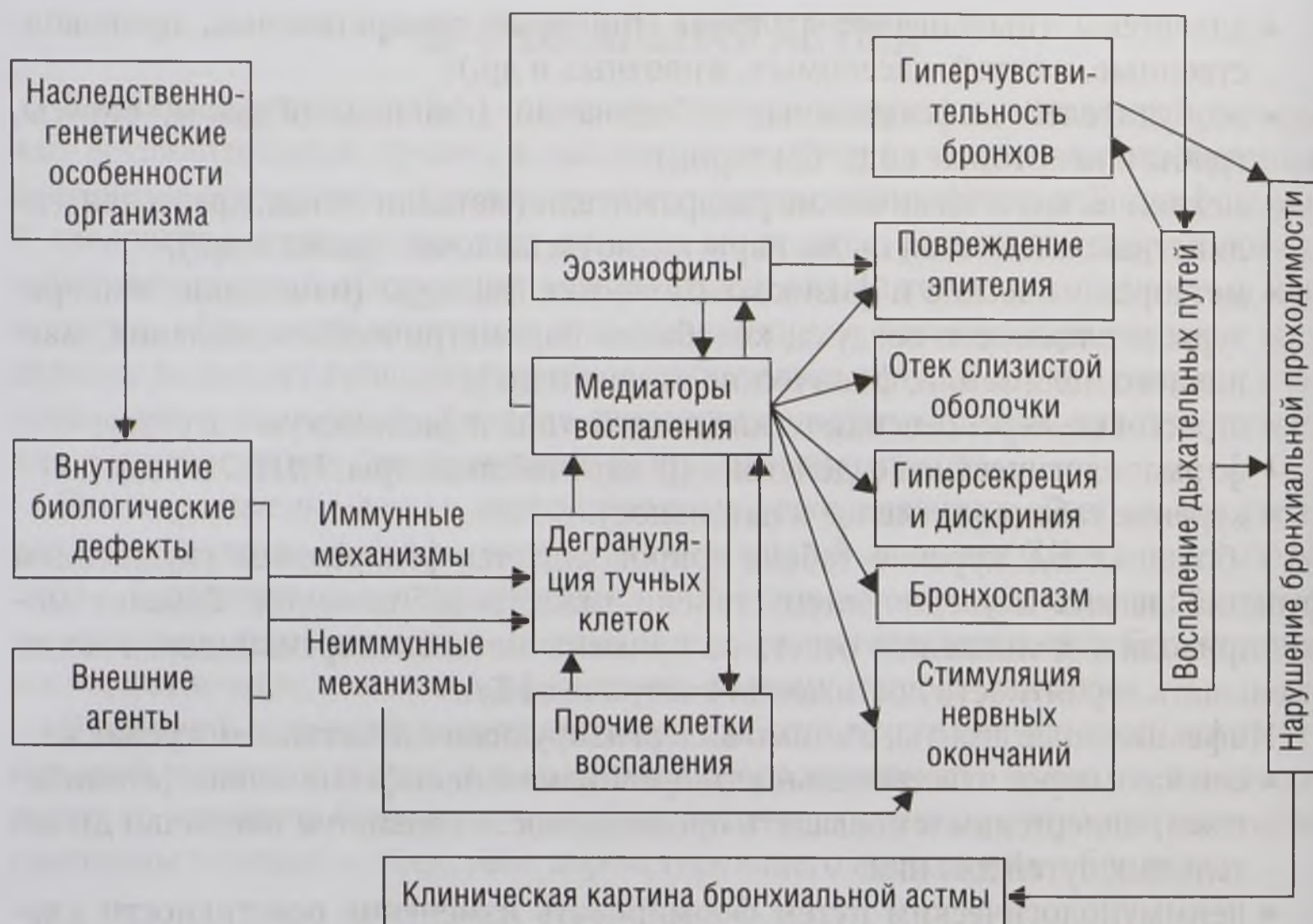


Рис. 1-6. Патогенез бронхиальной астмы

Иммунные механизмы. В подавляющем большинстве случаев БА — аллергическое заболевание, поэтому главным механизмом формирования патологического процесса служит иммунный. Согласно классификации R. Coombs и P. Gell, у значительной части больных БА нарушения иммунокомпетентной системы протекают по I, III и IV типу реакций гиперчувствительности. Развитие реакций II (цитотоксического) типа при БА пока не описано.

Чаще других основную роль играют механизмы гиперчувствительности I (анафилактического или атопического) типа. К этому типу аллергии относят немедленные реакции, развивающиеся вследствие взаимодействия аллергена (антигена) со специфическим IgE. Реакция происходит преимущественно на поверхности субмукозных тучных клеток дыхательных путей и базофилов, циркулирующих в крови. В результате происходит их дегрануляция с высвобождением биологически активных молекул, среди которых преобладают медиаторы воспаления. Уже через несколько секунд после реакции дегрануляции клетки секретируют ранее синтезированные вазоактивные амины — гистамин и серотонин. Более отдаленным последствием активации тучных клеток служит запуск продукции метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов, лейкотриенов), тромбоксанов и цитокинов, которые участвуют в поддержании воспалительной реакции в тканях (ИЛ-3, -4, -5, -8; нейтрофильный хемотаксический фактор, фактор агрегации тромбоцитов, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.).

Секретируемые тучными клетками медиаторы и цитокины вызывают интенсивный приток эозинофилов и других клеток воспаления (гранулоцитов,

моноцитов, Т-лимфоцитов) к месту проникновения аллергена. Через 6–12 ч развивается поздняя стадия аллергической реакции, при которой доминирует клеточная инфильтрация. Эозинофил рассматривают в качестве ключевой клетки в повреждении эпителия дыхательных путей, что связано с продукцией и секрецией им эозинофильного катионного белка, а также выделения фактора активации тромбоцитов и так называемого большого основного протеина. В свою очередь, повреждение эпителия бронхов эозинофильным большим основным протеином приводит к развитию неспецифической гиперреактивности и гиперчувствительности.

Медиаторы тучных клеток привлекают в зону воспаления нейтрофилы и способствуют выделению ими активных форм кислорода. Активированные нейтрофилы стимулируют дегрануляцию тучных клеток, что замыкает «порочный круг».

В развитии хронического воспаления в бронхах велика роль лимфоцитов, выделяющих интерлейкины, с последующей активацией тучных клеток и эозинофилов. Кроме того, макрофаги и моноциты вырабатывают вещества, обладающие мощным бронхоспастическим действием и потенцирующие воспаление.

Под влиянием всех вышеописанных изменений повышается проницаемость микроциркуляторного русла, развиваются отек, гипер- и дискриния, бронхоспазм и прочие признаки неинфекционного воспаления дыхательных путей. Клинически это выражается острым нарушением проходимости бронхов и развитием приступа БА.

В возникновении реакции I типа большую роль отводят избыточному синтезу реактинов, дефициту секреторного IgA и, главное, снижению Т-супрессорной функции лимфоцитов.

Реакция III типа (иммунокомплексный тип или феномен Артюса) происходит в зоне избытка антигена с участием преципитирующих антител. Она развивается под воздействием экзоаллергенов (микроорганизмы, ферменты, пыль, антибиотики и др.) и эндоаллергенов (инфекционное и/или аллергическое воспаление, различные раздражители и другие факторы могут приводить к денатурации белков бронхиол и альвеол с последующим формированием эндоаллергенов — аутоаллергенов).

При иммунокомплексных реакциях III типа образуются антитела, принадлежащие преимущественно к иммуноглобулинам класса G и M. Повреждающее действие образованного комплекса «антиген–антитело» реализуется, главным образом, через активацию комплемента и освобождение лизосомных ферментов. Происходят повреждение базальных мембран, спазм гладких мышц бронхов, расширение сосудов и повышение проницаемости микроциркуляторного русла.

Тип IV (клеточный), при котором повреждающее действие оказывают сенсибилизированные лимфоциты, относят к гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Основные медиаторы аллергической реакции IV типа — интерлейкины. Это лимфокины, действующие на макрофаги и эпителиальные клетки, и лизосомные ферменты. Не исключена роль активации кининовой системы. Под влиянием этих веществ развиваются отек, набухание слизистой оболочки, бронхоспазм и гиперпродукция вязкого бронхиального секрета. Выделяемые лимфоцитами

интерлейкины способствуют привлечению к месту аллергической реакции других клеток воспаления с развитием персистирующей воспалительной реакции. Все это приводит к длительному нарушению бронхиальной проходимости.

В патогенезе БА определенная роль принадлежит местной «поломке» иммунной защиты: отмечают уменьшение концентрации секреторного IgA и изменение системы фагоцитоза, действие которой в органах дыхания в основном обеспечивают альвеолярные макрофаги. При нарушении их функции (воздействие лимфокинов и др.) резко снижается противовирусная защита организма, что связано со снижением продукции интерферона. Воспаление приобретает персистирующий характер.

Основные этапы развития аллергической реакции включают:

- нарушение соотношения субпопуляций лимфоцитов (Th_1 – Th_2 -лимфоцитов), приводящее к поляризации Th_2 -лимфоцитов;
- синтез Т-лимфоцитами цитокинов (ИЛ-4, -5, -10);
- стимуляция интерлейкинами внутриклеточной продукции IgE, индукция под их влиянием активности и пролиферации эозинофилов, а также созревания тучных клеток;
- вовлечение в аллергическую реакцию других клеток (базофилы, макрофаги, эпителиальные клетки, фибробласты);
- высвобождение активированными клетками провоспалительных медиаторов — гистамина, цистеиниловых лейкотриенов, эйкозаноидов, активных форм кислорода и др.;
- высвобождение нейротрансмиттеров и активация афферентных нервов.

Воспалительный процесс, возникший в результате аллергической реакции, затрагивает все структуры стенки бронхов, включая эпителиальный покров, базальную мембрану, ассоциированные с бронхами лимфоидные узелки (так называемую БАЛТ-систему), сосуды и гладкие мышцы. Это приводит к целому ряду патоморфологических изменений:

- спазму гладких мышц (острая бронхоконстрикция);
- гипертрофии слизистых желез, гиперсекреции слизи и образованию слизистых пробок в просвете бронхов;
- отеку слизистой оболочки и ее инфильтрации активированными клетками;
- дилатации и пролиферации сосудов, а также повышению их проницаемости;
- перестройке (ремоделированию) морфологических структур легочной ткани (гибели эпителиального покрова, утолщению стенок бронхов, изменению размеров базальной мембраны, васкуляризации слизистых оболочек дыхательных путей).

Неиммунные механизмы. Известно, что помимо антигензависимой дегрануляции тучных клеток существует большое количество неспецифических факторов (токсины, ферменты, лекарственные средства, различные макромолекулы и др.), вызывающих дегрануляцию тучных клеток неиммунным путем. Различные физические, механические и химические раздражители (например, дым, двуокись серы, пыль, холодный воздух и др.), инфекционные агенты (без сенсibilизации и алергизации) провоцируют рефлекторный бронхоспазм путем стимуляции рецепторов в дыхательных путях. Ранее полагали, что такая реакция осуществляется посредством повышения активности парасимпатиче-

ской нервной системы. В настоящее время этот механизм не считают основным. Обнаружена распространенная сеть нервных волокон неадренергической нехолинергической регуляции бронхов, содержащих мощные нейропептиды (нейрокин А и В, субстанцию Р, вазоактивный интестинальный пептид и др.), которые имеют отношение к развитию большинства признаков обострения бронхиальной астмы.

В формировании нестабильного метаболизма тучных клеток предполагают участие глюкокортикоидной недостаточности, нарушений функционирования яичников (гиперэстрогемия и гипопрогестеронемия) и нервно-психических нарушений.

Глюкокортикоидная недостаточность способствует развитию гиперреактивности тучных клеток, снижению синтеза катехоламинов, активации простагландинов F_{2α}, а также нарушению иммунокомпетентной системы (комплексное участие в патогенезе БА, иммунологических и неиммунологических механизмах).

Гиперэстрогемия и гипопрогестеронемия воздействуют главным образом на α- и β-адренорецепторы, повышая активность первых и снижая активность последних.

При нарушении бронхиальной проходимости, обусловленном любыми другими механизмами, также отмечают адренергический дисбаланс, выражающийся в преобладании системы гуанилатциклазы над системой аденилатциклазы. Кроме того, изменяется содержание внутриклеточного фермента фосфодиэстеразы, усиливается поступление ионов кальция в клетку и нарушается обмен простагландинов.

Преобладание того или иного механизма в патогенезе БА позволяет выделить ее различные патогенетические варианты (Г.Б. Федосеев, 1982; А.Г. Чучалин, 1985).

Классификация

Единой классификации БА до настоящего времени не существует. В 1982 г. Г.Б. Федосеев предложил классификацию, подчеркивающую многообразие патогенетических механизмов развития БА. Она не отменяет таковую, разработанную А.Д. Адо и П.К. Булатовым (1969), но развивает ее с учетом результатов новых исследований.

Классификация бронхиальной астмы (Г.Б. Федосеев, 1982)

- Этапы развития БА:

- состояние предастмы;

- клинически оформленная БА.

К предастме относят все состояния, которые могут привести к возникновению БА (острый и хронический бронхит, а также пневмония с элементами бронхоспазма, в сочетании с вазомоторным ринитом, крапивницей и другими состояниями, при которых обнаруживают эозинофилию в крови и увеличенное содержание эозинофилов в мокроте). После первого приступа или сразу возникшего астматического статуса БА считают клинически оформленной.

- Формы БА:

- иммунологическая;

- неиммунологическая (не включают в формулировку клинического диагноза).

- Патогенетические механизмы (клинико-патогенетические варианты) БА:
 - атопический;
 - инфекционно-зависимый;
 - аутоиммунный;
 - дисгормональный;
 - нервно-психический дисбаланс;
 - адренергический дисбаланс;
 - первично измененная реактивность бронхов.

Чаще всего обнаруживают атопический и инфекционно-зависимый варианты БА. Возможно их сочетание; в таких случаях говорят о смешанной БА.

Разделение БА по патогенетическим механизмам и выделение основного из них представляют трудную и часто неразрешимую задачу, особенно для врачей поликлиник. Тем не менее во всех случаях такая попытка оправдана, так как каждый из патогенетических механизмов предполагает определенный, свойственный только ему характер медикаментозного лечения.

У одного больного возможно сочетание нескольких клинико-патогенетических вариантов. В такой ситуации на момент обследования необходимо выделить основной вариант для конкретного больного, так как это важно для проведения полноценного лечения. При длительном течении БА возможна смена патогенетического механизма.

- Тяжесть течения БА:

- легкое;
- средней тяжести;
- тяжелое.

При легком течении БА обострения не длительные, возникают 2–3 раза в год. Приступы удушья купируют, как правило, приемом внутрь различных бронхолитических препаратов. В межприступном периоде признаки бронхоспазма, как правило, отсутствуют.

Среднетяжелое течение характеризуется более частыми обострениями (3–4 раза в год). Приступы удушья протекают тяжелее; их купируют инъекциями лекарственных препаратов.

При тяжелом течении БА обострения возникают часто (5 раз в год и более) и отличаются длительностью. Приступы тяжелые и нередко переходят в астматическое состояние.

В ряде случаев разделение БА по тяжести течения бывает условным. Так, при легком течении БА больной может погибнуть от внезапно развившегося астматического статуса. В то же время при довольно тяжелом течении болезни возможна спонтанная ремиссия.

- Фазы течения БА:

- обострение;
- стихающее обострение;
- ремиссия.

Фаза обострения характеризуется выраженными признаками заболевания и, прежде всего, повторно возникающими приступами БА или астматическими состояниями.

В фазе стихающего обострения приступы становятся более редкими и нетяжелыми. Физикальные и функциональные признаки заболевания выражены меньше, чем в фазе обострения.

В фазе ремиссии исчезают типичные признаки БА: приступы удушья не возникают; полностью или частично восстанавливается проходимость бронхов.

- Осложнения:

- легочные (эмфизема легких, дыхательная недостаточность, ателектаз, пневмоторакс, астматический статус и др.);
- внелегочные (дистрофия миокарда, легочное сердце (компенсированное и реже декомпенсированное с развитием правожелудочковой недостаточности при сочетании БА и хронического бронхита) и др.).

Примечания к классификации

- Первично измененная реактивность бронхов может быть врожденной и приобретенной, манифестирует приступами удушья при физической нагрузке, воздействии холодного воздуха, лекарственных средств, возбудителей инфекционных заболеваний и др.
- При инфекционно-зависимом варианте БА необходимо указывать характер инфекционной зависимости: стимуляция атопической реакции, инфекционная аллергия, формирование первично измененной реактивности бронхов. В тех случаях, когда инфекционный агент служит аллергеном, БА определяют как инфекционно-аллергическую.

Предлагаемая классификация, как и все остальные, не лишена недостатков, но более прогрессивна по сравнению с более ранними вариантами. Тем не менее и она не нашла широкого распространения. Неоднократно предпринимали попытки классифицировать БА на основе этиологии (особенно с учетом сенсibiliзирующих внешних факторов) и предлагали называть ее экзогенной. Вместе с тем возможности такой классификации ограничены, так как для ряда больных не удастся обнаружить четкие внешние факторы, способствующие развитию заболевания. Выделение аллергической БА, по мнению экспертов ВОЗ, нецелесообразно, так как причиной ее возникновения редко бывает единственный специфический аллерген.

В тех случаях, когда определяющую роль в развитии БА выполняют внутренние факторы, заболевание предлагали называть эндогенным.

В версии международного руководства (*GINA*, 2002) предложено ограничиваться классификацией БА по степени тяжести, разделив ее на интермиттирующую и персистирующую, выделив легкую, среднетяжелую и тяжелую персистирующую БА. Признаки, на которых основано определение степени тяжести БА, включают частоту дневных и ночных симптомов, значение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и его вариабельность, показатели объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁) и их вариабельность, а также потребность в β_2 -агонистах.

Оценка тяжести БА по этим степеням позволяет осуществить так называемый ступенчатый подход к лечению больных: объем лечения должен увеличиваться при повышении степени тяжести болезни.

Кроме того, предложение экспертов ВОЗ классифицировать БА по степени тяжести базируется на том, что нередко другие рубрики вышеприведенной классификации невозможно достоверно определить у всех больных. Классификация БА, основанная на степени тяжести, наиболее важна, когда нужно принять решение о выборе лечения.

Классификация бронхиальной астмы по тяжести течения

- Интермиттирующая (эпизодическая) БА:
 - кратковременные симптомы, возникающие реже 1 раза в неделю;
 - короткие обострения (от нескольких часов до нескольких дней);
 - ночные симптомы, возникающие реже 2 раз в месяц;
 - отсутствие симптомов и нормальная функция внешнего дыхания между обострениями;
 - ПСВ и ОФВ₁ $\geq 80\%$ должных значений;
 - вариабельность (суточный разброс) показателей ПСВ или ОФВ₁ менее 20%.

- Легкая персистирующая БА:
 - симптомы возникают от 1 раза в неделю до 1 раза в день;
 - обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон;
 - ночные симптомы возникают более 2 раз в месяц;
 - ПСВ и $ОФВ_1 \geq 80\%$ должных показателей;
 - вариабельность (суточный разброс) показателей ПСВ или $ОФВ_1$ не превышает 30%.
- Среднетяжелая персистирующая БА:
 - ежедневное возникновение симптомов;
 - обострения могут приводить к ограничению физической активности и сна;
 - ночные симптомы возникают чаще 1 раза в неделю;
 - ПСВ и $ОФВ_1$ составляют 60–80% должных значений;
 - вариабельность (суточный разброс) показателей ПСВ или $ОФВ_1$ превышает 30%.
- Тяжелая персистирующая БА:
 - постоянное присутствие симптомов;
 - частые ночные симптомы;
 - ограничение физической активности вследствие возникновения симптомов;
 - ПСВ и $ОФВ_1 \leq 60\%$ должных значений;
 - вариабельность (суточный разброс) показателей ПСВ или $ОФВ_1$ превышает 30%.

Классификацию БА по степени тяжести целесообразно использовать при первичной диагностике и выборе начального лечения. Вместе с тем очень важно помнить, что степень тяжести заболевания зависит и от ответа на проводимое лечение. Основной недостаток этой классификации состоит в том, что с ее помощью трудно прогнозировать объем лечения, в котором будет нуждаться пациент, и ответ больного на него. Для этой цели в новой редакции *GINA* (2006) предложено оценивать степень контроля БА, что больше подходит для оценки ответа на лечение.

Предлагают выделять следующие степени контроля: контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая БА (табл. 1-6).

Полного контроля БА можно добиться с помощью лечения, направленного на его достижение и длительное поддержание. При этом следует учитывать безопасность лечения, риск развития побочных эффектов и стоимость лекарственных средств, необходимых для достижения этой цели.

Таблица 1-6. Степени контроля бронхиальной астмы (*GINA*, 2006)

Характеристика	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (2 раза в неделю или реже)	Чаще, чем 2 раза в неделю	Три признака частично контролируемой бронхиальной астмы на протяжении любой недели или более
Ограничение физической активности	Нет	Есть	
Ночные симптомы (пробуждения)	Нет	Есть	

Окончание табл. 1-6

Потребность в препаратах, купирующих приступ	Нет (2 раза в неделю или реже)	Чаще, чем 2 раза в неделю	
Показатели ПСВ или ОФВ ₁ **	Нормальные	Менее 80% должных или лучших индивидуальных (если известно)	
Обострения	Нет	Одно или более в год*	Одно в любую неделю*

* По определению, обострение на любой неделе делает ее неделей неконтролируемой бронхиальной астмы.

** Функция легких — недостоверный тест для детей в возрасте младше 5 лет.

Любое обострение требует анализа поддерживающего лечения, позволяющего убедиться в том, что его выбор правильный.

Клиническая картина

Наиболее характерный признак БА — приступы удушья. Клинический диагноз БА ставят с учетом оценки результатов всех трех этапов диагностического поиска, так как удушье может быть симптомом других заболеваний. Кроме того, у ряда больных вместо приступа удушья БА может манифестировать его эквивалентом — приступообразным надсадным кашлем, сопровождающимся острым нарушением бронхиальной проходимости. В связи с этим возникает необходимость на каждом из трех этапов диагностического поиска дифференцировать БА от заболеваний, составной частью которых служит бронхообструктивный синдром с развитием приступов удушья или их эквивалентов.

На **первом этапе диагностического поиска** определяют:

- существование приступов удушья (их эквивалентов), их особенности и связь с определенными факторами;
- аллергический анамнез (наследственную предрасположенность, непереносимость пищевых и лекарственных веществ);
- указания на заболевания легких в анамнезе;
- влияние метеорологических факторов, физических усилий, нарушений функций яичников и других причин на возникновение приступов удушья;
- эффективность ранее проводимого лечения;
- течение болезни, существование осложнений.

Больные жалуются на приступы удушья (затрудненное дыхание, преимущественно на выдохе), одышку и кашель. Характер последнего может быть разнообразным: чаще кашель сухой, надсадный, приступообразный или с выделением вязкой, трудноотделяемой мокроты. При развитии легочной недостаточности одышка беспокоит и в межприступном периоде. Повышение температуры тела может свидетельствовать об активной бронхолегочной инфекции. Затрудненное носовое дыхание, как правило, служит признаком аллергической риносинусопатии (вазомоторный ринит, полипоз) — частого спутника или предшественника БА. При расспросе больного необходимо уточнить частоту возникновения симптомов БА в неделю, обратив особое внимание на ночные симптомы. Эти данные особенно важны для оценки тяжести течения болезни на момент обследования больного.

Данные анамнеза помогают установить связь развития приступов с воздействием определенных аллергенов и других факторов. Причиной развития обострения, наряду с воздействием аллергена, может служить инфекционное поражение (особенно вирусное или вирусно-бактериальное) дыхательных путей. Уточняют влияние физических усилий (быстрая ходьба, смех и др.), изменений метеорологических факторов (холод, повышенная влажность и др.) и нарушений функций яичников на возникновение приступов удушья. Знакомство с условиями труда позволяет диагностировать профессиональную БА.

Изучение аллергологического анамнеза способствует диагностике атопического варианта БА. В подобных случаях можно получить сведения о поллинозе: обострения болезни имеют сезонный характер (чаще — весной и летом), сопровождаются ринитом и конъюнктивитом. У таких больных нередко возникают крапивница и отек Квинке, обнаруживают непереносимость пищевых продуктов и ряда лекарственных веществ, отмечают наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям.

Ориентируясь на данные анамнеза, можно предположительно, а в ряде случаев и с уверенностью высказаться о так называемой аспириновой астме. Такие больные не страдают наследственной формой аллергических заболеваний. Их беспокоит нарушенное носовое дыхание (полипозные разрастания). Самый распространенный симптом у таких больных — непереносимость НПВС (ацетилсалициловая кислота, индометацин и др.), вызывающих возникновение астматических приступов. Уже на этом этапе можно предположить простагландиновый механизм развития БА.

Указание в анамнезе на прием системных глюкокортикоидов свидетельствует о тяжести болезни.

Данные о развитии в прошлом астматического статуса могут указывать на тяжесть течения заболевания и необходимость проведения лечения глюкокортикоидами. Предшествующие заболевания органов дыхания (хронический бронхит, ХП) обычно определяют тяжесть течения БА и отсутствие «светлых» промежутков.

БА может протекать монотонно, с постоянно нарушенным дыханием и потребностью в ежедневном приеме противоастматических средств.

Другой тип течения БА характеризуется периодическими обострениями с заметно усиливающимися признаками бронхиальной обструкции и ремиссиями, когда нарушения бронхиальной проходимости резко уменьшаются или исчезают. Такое течение БА наиболее характерно для атопического варианта заболевания.

Значение первого этапа диагностического поиска особенно велико для диагностики БА в начальном периоде заболевания, когда все симптомы БА имеют эпизодический характер, а физикальное исследование не дает достаточной информации для установления диагноза.

На **втором этапе диагностического поиска** в развернутой стадии болезни обнаруживают:

- внелегочные признаки аллергии;
- признаки бронхообструктивного синдрома;
- осложнения БА;
- другие заболевания, сопровождающиеся бронхоспазмом.

При обследовании кожного покрова иногда можно обнаружить изменения, характерные для аллергических заболеваний: крапивницу, папулезные и эритематозные высыпания. Они могут свидетельствовать об иммунологическом варианте БА. При аллергических формах заболевания возможно возникновение конъюнктивита (особенно часто — у больных поллинозами). Сочетание БА с экземой, нейродермитом и псориазом предрасполагает к тяжелому течению первой. Грибковое поражение кожи и ногтей может сопровождаться гиперчувствительностью к грибковым аллергенам.

Часто можно обнаружить нарушение носового дыхания. Риниты и полипоз рассматривают как предастму. Гаймориты и другие синуситы служат очагом инфекции, который может провоцировать удушье. При физикальном обследовании можно обнаружить признаки эмфиземы.

Аускультация легких помогает определить признаки бронхиальной обструкции, для которой характерны удлиненный выдох и сухие, преимущественно свистящие хрипы. Иногда при обследовании вне приступа удушья сухих хрипов может быть немного или их не выслушивают. Форсированный выдох позволяет обнаружить скрытый бронхоспазм (возникновение или нарастание сухих хрипов).

При аускультации легких в положении больного лежа количество сухих хрипов увеличивается (при вагусном механизме их возникновения).

Постоянно выслушиваемые на определенном участке влажные звонкие («трескучие») мелкопузырчатые хрипы могут свидетельствовать о развившемся пневмосклерозе.

При астматическом статусе, несмотря на резкое нарастание удушья и одышки, отмечают уменьшение числа сухих хрипов при аускультации вплоть до развития «немного» легкого.

Объективное обследование больного помогает обнаружить симптомы других заболеваний («бабочка» на коже лица, лимфаденопатия в сочетании с увеличением печени и селезенки, стойкое повышение артериального давления (АД), упорная лихорадка и др.), при которых возникают приступы бронхиальной обструкции, манифестирующие удушьем (системная красная волчанка, узелковый периартериит, реже — другие диффузные заболевания соединительной ткани). В таких случаях диагноз БА маловероятен.

На третьем этапе диагностического поиска определяют:

- нарушение бронхиальной проходимости;
- измененную реактивность бронхов;
- существование очагов инфекции и признаков воспаления;
- осложнения БА.

Основной метод функциональной диагностики, позволяющий оценить состояние бронхиальной проходимости, — спирометрия. Это самый простой и распространенный метод, который можно рассматривать в качестве первого, начального этапа диагностики вентиляционных нарушений при оценке функции внешнего дыхания. Снижение $ОФВ_1$, уменьшение коэффициента Тиффно (соотношение $ОФВ_1$ и ЖЕЛ, выраженное в процентах) и процентного соотношения $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ (модифицированный коэффициент Тиффно) — характерные признаки нарушения бронхиальной проходимости по обструктивному типу, характерному для БА. При обострении заболевания значительно возрас-

тает остаточный объем легких (на 100% и более по сравнению с исходным показателем) и функциональная остаточная емкость. Анализ спирограммы позволяет обнаружить признаки трахеобронхиальной дискинезии (зазубрина в верхней части нисходящего колена спирограммы — симптом Колбета–Висса).

Спирометрия с построением кривой «поток–объем» позволяет диагностировать нарушение бронхиальной проходимости отдельно на уровне верхних, средних и нижних отделов дыхательных путей (крупных, средних и мелких бронхов) по данным экспираторного потока при легочном объеме, равном 25, 50, 75% ФЖЕЛ. Для периферической обструкции характерно значительное снижение кривой «поток–объем» на участке 50–75% ФЖЕЛ (максимальная объемная скорость (МОС) 50–75).

По увеличению мощности выдоха и приросту показателей МОС25, МОС50, МОС75 после предварительного вдыхания больным бронхолитических (симпатомиметических или холинолитических) веществ определяют роль бронхоспазма в нарушении бронхиальной проходимости и степень его выраженности.

С помощью этих же методов подбирают наиболее активный для конкретного больного ингаляционный бронхолитический (симпатомиметический или холинолитический) препарат.

Повышенное бронхиальное сопротивление, зарегистрированное по данным исследования функции внешнего дыхания, в ответ на физическую нагрузку, вдыхание холодного воздуха, раздражающих газов, пылей и метахолина⁹, свидетельствует об измененной реактивности бронхов.

Пикфлоуметрия — определение ПСВ — неременное условие контроля состояния больного. Ее проводят утром (до приема лекарственных средств) и вечером с помощью индивидуального карманного прибора — пикфлоуметра. Желательно, чтобы разброс утренних и вечерних значений ПСВ не превышал 20%.

Аллергологическое тестирование осуществляют только вне обострения заболевания и проводят с помощью набора разнообразных неинфекционных и инфекционных аллергенов.

Выполняют кожные аллергические пробы (аппликационный, скарификационный и внутрикожный способ нанесения аллергена). Для оценки провоцирующего действия обнаруженный аллерген можно наносить на конъюнктиву глаза и слизистую оболочку носа. Наиболее достоверный метод специфической диагностики БА — определение специфической гиперреактивности бронхов с помощью ингаляционных провокационных тестов. С большой осторожностью ингаляционно вводят аллерген, так как такой путь введения может спровоцировать развитие тяжелого приступа БА или астматического статуса. Определение аллергена и уточнение его провоцирующего действия — прямое доказательство аллергической этиологии БА.

Для специфической диагностики заболевания также применяют радиоиммуноаллергосорбентный тест, позволяющий количественно оценить содержание IgE к различным группам аллергенов. Повышение концентрации специфического IgE при соответствующих данных анамнеза подтверждает atopический механизм развития БА (этот тест применяют при невозможности проведения аллергологического тестирования).

При указаниях в анамнезе на ранее диагностированную БА, при отсутствии клинических признаков заболевания и сохранной бронхиальной проходимости проводят провокационный тест с метахолином⁴⁹.

Лабораторные исследования помогают подтвердить предполагаемый диагноз, оценить эволюцию заболевания и эффективность проводимого лечения.

Обнаружение эозинофилов в мокроте — один из основных диагностических критериев БА. Кроме того, диагностическое значение имеет определение в ней спиралей Куршмана и кристаллов Шарко–Лейдена. Эозинофильный лейкоцитоз — неспецифический признак, который может быть проявлением общей аллергической реакции организма.

Лабораторные исследования помогают решать вопрос о существовании активного воспалительного процесса и степени его выраженности (увеличение острофазовых показателей).

При обострении БА и астматическом статусе особое значение имеет исследование кислотно-основного состояния и газового состава крови, изменяющихся при усилении дыхательной недостаточности.

Рентгенологическое исследование помогает обнаружить очаги инфекции в придаточных пазухах, зубах и желчном пузыре, а также установить существование острого (пневмония) или обострения хронического воспалительного процесса в легких, эмфиземы легких и пневмосклероза.

На ЭКГ можно определить признаки развития компенсированного легочного сердца — гипертрофию его правых отделов (подробнее см. «Легочное сердце»). При подозрении на симптоматический характер бронхоспазма проводят дополнительное обследование по программе, определяемой предполагаемым заболеванием.

Астматический статус. Его развитие практически всегда служит результатом неправильного лечения:

- бесконтрольный прием симпатомиметических средств и глюкокортикоидов;
- резкое прерывание длительно проводимого лечения глюкокортикоидами;
- обострение хронического или возникновение неэффективно леченного острого воспалительного процесса в бронхолегочной системе;
- неудачно проведенная специфическая гипосенсибилизация;
- злоупотребление снотворными и седативными средствами.

Критерии астматического (метаболического) статуса:

- прогрессирующее нарушение дренажной функции бронхов;
- развернутая клиническая картина удушья, которая может осложняться легочной обструкцией, гипоксемической комой и острым легочным сердцем;
- резистентность к симпатомиметическим и бронхолитическим препаратам;
- гиперкапния;
- гипоксия тканей.

Классификация астматического статуса:

- I стадия — затянувшийся приступ удушья, сформировавшаяся резистентность к симпатомиметикам;
- II стадия — нарастание дыхательной недостаточности по обструктивному типу;
- III стадия — гипоксемическая, гиперкапническая кома.

Стадия I клинически характеризуется затаившимся приступом удушья, вынужденным положением больного, учащенным дыханием, приступообразными кашлем со скудной, трудно отделяемой мокротой, тахикардией, часто — повышением АД.

Из физических симптомов отмечаются несоответствие между интенсивностью дыхательных шумов, выслушиваемых дистанционно, и данными непосредственной аускультации легких («скудность хрипов, участки ослабленного дыхания»).

Стадия II характеризуется умеренной артериальной гипоксемией (PaO_2 составляет 60–70 мм рт.ст.) и нормо- или гипокapнией (показатели $PaCO_2$ нормальные или уменьшены в результате гипервентиляции и составляют менее 35 мм рт.ст.).

Для II стадии характерно очень тяжелое состояние больного: бледно-серый влажный кожный покров, учащенное поверхностное дыхание, при аускультации — «немое легкое» (хрипы почти не слышны), частый пульс малого наполнения, аритмия и снижение АД. Периоды безразличия у больного сменяются возбуждением.

III стадия характеризуется более выраженной гипоксемией (PaO_2 50–60 мм рт.ст.) и нарастающей гиперкапнией вследствие снижения эффективной (альвеолярной) вентиляции ($PaCO_2$ 50–70 мм рт.ст. и даже несколько выше).

В III стадии сознание отсутствует, отмечают тахипноэ, часто — разлитой «красный» цианоз и коллапс. Летальность на высшем астматическом статусе достигает 5–20%. Наиболее частые причины смерти — асфиксия вследствие позднего проведения реанимационных мероприятий и невозможность восстановления эффективной вентиляции легких.

III стадия характеризуется тяжелой артериальной гипоксемией (PaO_2 40–55 мм рт.ст.) и резко выраженной гиперкапнией ($PaCO_2$ около 80–90 мм рт.ст. и выше) с компенсированным респираторным ацидозом.

При своевременном начале интенсивного лечения прогноз астматического статуса может быть благоприятным.

Все вышеизложенное касалось так называемого метаболического (медленно развивающегося) астматического статуса. Кроме этого существует немедленно развивающийся (анафилактический) астматический статус, обусловленный развитием гиперергической анафилактической реакции немедленного типа с множественным высвобождением медиаторов аллергии и воспаления, что приводит к тотальному бронхоспазму и асфиксии в момент контакта с аллергеном.

Диагностика

Диагностику БА осуществляют на основании обнаружения определенных признаков.

Основные признаки

- Существование приступов удушья или их эквивалентов.
- Генерализованная обратимая бронхиальная обструкция.
- Обнаружение эозинофилов в мокроте.
- Отсутствие заболеваний, сопровождающихся бронхиальными или бронхообструктивным синдромом (одни из симптомов болезни).

Дополнительные признаки

- Клинико-аллергологический анамнез.
- Результаты аллергологического тестирования:
 - для определения аллергена — кожные пробы (аппликационные, внутрикожные, скарификационные);
 - для уточнения специфичности аллергена — назальные, ингаляционные, конъюнктивальные пробы (проводят в стадии стойкой ремиссии) и радиоаллергосорбентный тест;
 - провокационные пробы (с метахолином^{sp}) — при сомнительном диагнозе.
- Повышение содержания IgE в крови.
- Эозинофилия.

Формулировка развернутого клинического диагноза БА должна учитывать:

- основной клинико-патогенетический вариант БА (наиболее распространен атопический и инфекционно зависимый);
- тяжесть течения (легкое, среднетяжелое, тяжелое);
- уровень контроля (контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая);
- фазу течения (обострение, стихающее обострение, ремиссия);
- осложнения (дыхательная недостаточность (степень), сердечная недостаточность (степень), астматический статус (стадия), другие осложнения).

Примечание. При инфекционно зависимой БА рекомендуют указывать:

- характер хронического поражения легких, на фоне которого развилась БА или которому она сопутствует;
- характер инфекционной зависимости — инфекционный возбудитель, играющий роль аллергена, способствующий манифестации атопических реакций или же формирующий первично измененную реактивность бронхов;
- уровень контроля (в качестве оценки эффективности проводимого лечения).

Лечение

Основные цели ведения больных БА эксперты ВОЗ сформулировали следующим образом:

- достижение и поддержание контроля за симптомами болезни;
- предотвращение обострений БА;
- поддержание функции легких, близких к нормальным величинам (по возможности);
- поддержание нормальной активности (в том числе физической);
- исключение побочных эффектов противоастматических лекарственных препаратов;
- предотвращение развития необратимой бронхиальной обструкции;
- предотвращение смерти, связанной с БА.

Основные направления лечения больных БА для достижения поставленных целей можно представить в виде пяти взаимосвязанных компонентов:

- развитие сотрудничества между пациентом и врачом;
- определение факторов риска и уменьшение их воздействия;
- оценка состояния лечения и мониторинг течения БА;
- лечение обострений;
- соблюдение пациентом рекомендаций врача (личный вклад больного в достижение и поддержание контроля БА).

Содержание этих компонентов представлено ниже.

Цель сотрудничества больного с врачом — дать возможность пациенту с БА приобретать знания, навыки и уверенность в его личном участии в лечении заболевания. Реализации этой цели можно добиться посредством обучения пациентов (занятия в астма-школе, чтение журнала для больных «Астма и аллергия», разработка индивидуальных планов медикаментозного лечения для длительного ведения больных и др.).

Уменьшение воздействия на пациента факторов риска некоторых категорий позволяет улучшить контроль за БА и снизить потребность в принимаемых лекарственных препаратах. Устранение воздействия известного аллергена позволяет избежать обострения заболевания.

Лекарственные препараты для лечения БА делят на средства, контролирующее течение БА (поддерживающее лечение), и средства неотложной помощи (облегчающее течение).

Препараты для поддерживающего лечения принимают ежедневно и длительно, так как благодаря противовоспалительному действию они обеспечивают контроль за БА. Средства для облегчения симптомов принимают по потребности. Эти лекарственные препараты действуют быстро, устраняя бронхоспазм и купируя связанные с ним нарушения.

Если у больного развивается приступ БА, то проводят неотложное лечение, а при развитии астматического статуса — интенсивную терапию. Лечение приступа БА проводят с учетом возраста пациента и тяжести приступа.

Легкий приступ больные, как правило, могут купировать самостоятельно. Используют лекарственные вещества в таблетках (аминофиллин) или ингаляторах (сальбутамол, фенотерол — β_2 -адреностимуляторы; ипратропия бромид + фенотерол, сочетающий β_2 -адреностимулирующий и холинолитический эффект). При отсутствии ингаляторов приступ купируют подкожным введением 5% раствора эфедрина (в дозе 0,5 мл) в сочетании с 2% раствором папаверина (в дозе 1 мл) и антигистаминного препарата (дифенгидрамин или хлоропирамин в дозе 1 мл).

Приступы средней тяжести у молодых пациентов с недлительным анамнезом купируют ингаляционным введением симпатомиметических средств. При отсутствии эффекта внутривенно вводят аминофиллин. Возможно введение растворов бронхолитических средств через небулайзер. Иногда приступ прекращается только после внутривенного введения преднизолона в дозе 60 мг.

Пожилым больным среднетяжелый и тяжелый приступ (особенно при длительном анамнезе) купируют с помощью введения бронхолитических средств через небулайзер (прибор, позволяющий распылять лекарственные вещества до мельчайших частиц, — 1–5 мкм, которые проникают в дыхательные пути). При отсутствии эффекта внутривенно вводят преднизолон.

При тяжелых приступах, помимо внутривенного введения преднизолона и его приема внутрь (в дозе 40–50 мг), возможной альтернативой может быть

небулайзерная терапия бронхолитическими средствами с последующим (через 30 мин) введением глюкокортикоидов (суспензия будесонида в дозе 2 мг). При отсутствии небулайзера прибегают к повторному введению преднизолона. При тяжелом приступе рекомендована бронхолитическая терапия в сочетании с мукокорегуляторами (амброксол, ацетилцистеин). Существенное значение имеет выравнивание измененного кислотно-основного состояния, в связи с чем проводят инфузионную терапию натрия гидрокарбонатом и изотоническим раствором хлорида натрия (особенно в тех случаях, когда приступ затягивается и мокрота отходит очень плохо). Больного в обязательном порядке госпитализируют.

Обычно для быстрого купирования приступа назначают кислородотерапию. Чтобы достичь сатурации крови кислородом более 90%, вдыхание кислорода следует проводить через интраназальный зонд (канюлю) или маску. Для поддержания удовлетворительной сатурации кислородотерапию следует титровать с помощью пульсоксиметрии.

При затянувшихся тяжелых приступах БА резко возрастает угроза развития астматического статуса.

Лечение астматического статуса заключается в проведении интенсивной терапии, которую необходимо начинать в максимально ранние сроки. Она включает следующие мероприятия.

- Оксигенотерапия в виде непрерывной подачи кислородно-воздушной смеси с относительно небольшим содержанием кислорода (35–40%).
- Инфузионная терапия, при которой внутривенно вводят декстраны, дектразу, препарата инсулина, гепарин натрия в дозе 20 тыс. ЕД, натрия гидрокарбонат (под контролем показателей кислотно-основного состояния). Общий объем инфузии должен быть не менее 3–3,5 л в первые сутки. Это позволяет восполнить дефицит жидкости, устранить гемоконцентрацию и добиться разжижения бронхиального содержимого.
- Небулайзерная терапия бронходилататорами и глюкокортикоидами (суспензия будесонида).

В качестве бронхорасширяющих средств используют небулайзерную терапию β_2 -агонистами или ипратропия бромидом + фенотеролом, несмотря на то, что ранее больной мог в больших дозах использовать β_2 -агонисты (фенотерол, сальбутамол) через дозированный аэрозольный ингалятор без выраженного эффекта.

- При отсутствии небулайзера назначают прием глюкокортикоидов внутрь (однократно преднизолон в дозе 40–60 мг) в сочетании с внутривенным введением гидрокортизона в дозе 1 мг/кг массы тела или преднизолона в дозе 60–90 мг каждые 2–4 ч (при I стадии статуса). Во II стадии суточную дозу преднизолона доводят до 1000–1500 мг. После выведения из астматического статуса дозу глюкокортикоидов ежедневно уменьшают на 25% до достижения минимальной.

Для разжижения мокроты используют щелочное питье и парокислородные ингаляции. Применение мочегонных средств рекомендовано лишь при увеличении центрального венозного давления до 150 мм вод.ст. и более.

Для усиления отделения содержимого бронхов активно используют перкуссионный и вибрационный массаж грудной клетки.

Прогрессирующее нарушение легочной вентиляции, не поддающееся консервативному лечению, — показание к применению неинвазивной или искусственной вентиляции легких и лечебной бронхоскопии, а также к проведению бронхоальвеолярного лаважа с отмыванием и удалением бронхиального содержимого.

Лечение анафилактического варианта астматического статуса требует проведения немедленного парентерального введения лекарственных средств: 0,1% раствора эпинефрина в дозе 0,3–0,5 мл в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия и струйного внутривенного введения преднизолона в дозе 120 мг (гидрокортизона в дозе 200–400 мг) с последующим переходом на их внутривенное капельное введение. Одновременно можно добавить 0,1% раствор атропина в дозе 0,5–1 мл, вводя его струйно в 10 мл изотонического раствора.

При отсутствии эффекта от перечисленных мероприятий проводят фторотановый наркоз и переводят больного на искусственную вентиляцию легких.

После купирования приступа БА проводят плановое лечение, направленное на ликвидацию обострений заболевания.

Лечебные мероприятия, осуществляемые в период обострения и ремиссии, имеют свои особенности.

Лечение больного БА в период обострения, помимо купирования приступа, включает ряд различных мероприятий:

- устранение контакта с обнаруженным аллергеном;
- медикаментозное противовоспалительное лечение.

Глюкокортикоиды в настоящее время считают наиболее эффективными противовоспалительными средствами для лечения БА. Основной путь их введения — ингаляционный. Для доставки ингаляционных глюкокортикоидов в дыхательные пути используют различные устройства: дозированный аэрозольный ингалятор, дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером, дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом («Легкое дыхание»), и различные порошковые ингаляторы (турбухалер, хендихалер, спинхалер, дискус, аэролайзер и др.). При тяжелом обострении БА глюкокортикоиды назначают системно (внутрь или парентерально).

Предпочтительно ингаляционное введение глюкокортикоидов, оказывающее местный противовоспалительный эффект и обладающее минимумом побочных реакций. Применяют производные беклометазона дипропионата (беклометазон), которые следует использовать не менее 3 раз в день. Такие препараты как флутиказон, будесонид турбухалер и будесонид характеризуются большей продолжительностью действия, что позволяет использовать их 2 раза в сутки для надежного контроля за течением БА. В настоящее время считают желательным применение всех дозированных аэрозольных ингаляторов вместе со специальной пространственной насадкой (спейсером), что облегчает больному пользование аэрозолем, увеличивает его поступление в нижние дыхательные пути, а также дополнительно снижает риск развития местных и системных побочных эффектов. Наиболее эффективное устройство для ингаляционного введения глюкокортикоидов — небулайзер, но его чаще применяют для купирования тяжелого обострения.

Если высокие дозы ингалируемых глюкокортикоидов (более 1000 мкг/сут) не обеспечивают надежный контроль за течением БА, то добавляют их прием

внутри. При выраженной эозинофилии местное введение сочетают с приемом этих препаратов внутрь в виде так называемых толчков: три дня по 20–25 мг преднизолона (другого глюкокортикоида в соответствующей дозе). Большую часть суточной дозы рекомендуют принимать в утренние часы, а заканчивать прием не позднее 5–6 ч вечера.

За 30–40 мин до ингаляции глюкокортикоидов вдыхают коротко действующие бронхолитики.

Бронхолитическая терапия

Симпатомиметические и (или) холинолитические препараты короткого действия назначают в виде дозированного аэрозоля, как правило, при возникновении предвестников приступа удушья. Не рекомендуют плановое применение этих средств в ингаляторах чаще 4 раз в сутки во избежание развития побочных эффектов (тахикардия, повышение АД, нарушения ритма сердца). При БА, вызываемой физической нагрузкой, эффективны β_2 -адреностимуляторы, как и блокаторы медленных кальциевых каналов (А.Г. Чучалин, 1985). При тяжелом обострении БА эти препараты (специальные растворы фенотерола, ипратропия бромида или ипратропия бромида + фенотерола) можно вводить с помощью небулайзера.

В настоящее время наряду с ингаляционными β_2 -агонистами короткого действия — фенотеролом и салбутамолом, длительность бронхолитического действия которых составляет 4–6 ч, — применяют пролонгированные β_2 -агонисты с продолжительностью действия более 12 ч, в частности салметерол и формотерол. Отличительная черта производных формотерола — не только их длительное действие, но и очень быстрый эффект, свойственный β_2 -агонистам короткого действия. Он обеспечивает их преимущество перед салметеролом.

Такие длительно действующие β_2 -агонисты, как салметерол и формотерол, помимо бронхолитического эффекта оказывают и слабое противовоспалительное действие.

Симпатомиметики длительного действия также применяют в форме таблеток (вольмакс[®] и др.). Их можно применять внутрь перед сном при ночных приступах БА только у лиц молодого возраста (у пожилых больных их применение нежелательно).

В настоящее время внутривенное введение аминофиллина не рекомендовано. Используют пролонгированные формы теофиллина.

Ингаляционные холинолитики (например, ипратропия бромид) имеют определенные преимущества перед β_2 -агонистами у лиц пожилого возраста. Ипратропия бромид также применяют в комбинации с фенотеролом (ипратропия бромид + фенотерол). Его использование особенно оправдано при лечении обострения БА, индуцированного вирусной инфекцией, которая, с одной стороны, снижает активность β_2 -агонистов, а с другой стороны, активирует холинергический механизм бронхиальной обструкции.

С учетом тяжести течения БА, определяемой согласно критериям GINA (2002), предложена следующая ступенчатая схема лечения заболевания с применением вышеописанных средств (табл. 1-7)

Таблица 1-7. Ступенчатый подход к лечению бронхиальной астмы (GINA, 2002)*

Степень тяжести	Ежедневный прием препаратов для контроля заболевания	Другие варианты лечения
Степень 1. Интермиттирующая БА**	Нет необходимости	—
Степень 2. Легкая персистирующая БА	Ингаляционные глюкокортикоиды (беклометазон в дозе ≤ 500 мкг или эквивалент)	Теofilлин замедленного высвобождения, или кромоны, или антилейкотриеновый препарат
Степень 3. Персистирующая БА средней степени тяжести	Ингаляционные глюкокортикоиды (в дозе 200–1000 мкг БДП или эквивалент) в сочетании ингаляционным введением β_2 -агониста длительного действия	Ингаляционные глюкокортикоиды (в дозе 500–1000 мкг БДП или эквивалент) в сочетании с теofilлином замедленного высвобождения, или ингаляционные глюкокортикоиды (в дозе 500–1000 мкг БДП или эквивалент) в сочетании с приемом внутрь β_2 -агониста длительного действия, или ингаляционные глюкокортикоиды (в дозе не менее 1000 мкг БДП или эквивалента), или ингаляционные глюкокортикоиды (в дозе 500–1000 мкг БДП или эквивалент) в сочетании с антилейкотриеновым препаратом
Степень 4. Тяжелая персистирующая БА	Ингаляционные глюкокортикоиды (беклометазон в дозе > 1000 мкг или эквивалент) в сочетании с ингаляционным β_2 -агонистом длительного действия и одним или более из следующих препаратов (если это необходимо): теofilлин замедленного высвобождения; антилейкотриеновый препарат; β_2 -агонист длительного действия (внутри); глюкокортикоид (внутри)	—

* Для всех ступеней: помимо ежедневного приема препаратов для контроля заболевания, для купирования острых симптомов по потребности следует применять ингаляционный β_2 -агонист быстрого действия, но не чаще 3–4 раз в день. После достижения контроля за БА и его сохранения в течение, по крайней мере, 3 мес следует попытаться постепенно уменьшать поддерживающее лечение, чтобы установить его минимальный объем, требующийся для поддержания контроля.

** Пациенты с интермиттирующей БА, но с тяжелыми обострениями должны получать лечение соответственно персистирующей БА средней степени тяжести.

Кромоны (кромоглициевая кислота или недокромил) играют ограниченную роль в длительном лечении БА у взрослых. Они обладают слабым противовоспалительным действием и менее эффективны, чем низкие дозы ингаляционных глюкокортикоидов.

Теофиллины замедленного высвобождения (длительного действия), являясь бронхолитиками, обладают и небольшим противовоспалительным эффектом, но не могут в полной мере обеспечить лечебное воздействие в монотерапии. Кроме того, побочные эффекты теофиллина, особенно при его применении в высоких дозах, могут быть значительными, что ограничивает применение препарата.

Антилейкотриеновые препараты (антагонисты лейкотриеновых рецепторов — зафирлукаст и монтелукаст) обладают слабым бронхорасширяющим эффектом, уменьшают активность воспаления в дыхательных путях, могут снижать частоту обострений и выраженность симптомов. С учетом вышеизложенного, эти средства можно использовать в качестве препаратов второго ряда для лечения взрослых пациентов с легкой персистирующей БА. Кроме этого антилейкотриеновые препараты можно рекомендовать для лечения больных БА в сочетании с аллергической риносинусопатией (в том числе — полипозным риносинуситом), «аспириновой» БА и БА физического усилия.

В настоящее время наиболее современными препаратами, обеспечивающими выраженный противовоспалительный эффект, считают фиксированные комбинации длительно действующего β_2 -агониста (салметерол или формотерол) с ингаляционными глюкокортикоидами (флутиказон или будесонид).

Комбинация салметерола с флутиказоном, называемая серетидом^а и выпускаемая в дозе 25/250 мкг или 50/250 мкг, как и комбинация будесонида с формотеролом, называемая симбикортом турбухалером^а и выпускаемая в дозе 80/4,5 мкг или 160/4,5 мкг, по своей эффективности превышает сумму эффектов каждого из компонентов. Этот эффект обусловлен синергизмом их действия.

Поскольку БА — хроническое заболевание, основной целью его лечения считают не излечение самого заболевания, а достижение полноценного контроля над его течением. Для решения этой задачи в новой редакции *GINA* (2006, 2008) ступенчатый подход к лечению БА с учетом достижений последних лет и внедрения новых лекарственных препаратов выглядит несколько иначе (табл. 1-8) и состоит из пяти ступеней.

В новых рекомендациях повышена роль антилейкотриеновых препаратов: их можно использовать уже на второй ступени лечения в качестве монотерапии. На пятой ступени лечения рекомендовано добавить к терапии, назначаемой на четвертой ступени, минимально возможные дозы глюкокортикоидов для приема внутрь и (или) антитела к IgE. Применение анти-IgE (омализумаб) ограничено назначением пациентам с повышенным содержанием IgE в крови при тяжелой аллергической БА, контроля за которой не могут достичь с помощью применения ингаляционных глюкокортикоидов в оптимальных дозах.

Принцип использования бронхолитических препаратов с быстрым началом действия на каждой ступени лечения больных БА остается и в новых рекомендациях. Их применение возможно не чаще 3–4 раз в день на протяжении не более 3 сут подряд. Регулярное использование этих средств в указанных дозах делает необходимым переход лечения на более высокую ступень и требует увеличения объема противовоспалительной терапии до тех пор, пока не

Таблица 1-8. Ступени лечения бронхиальной астмы (GINA, 2006)

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов				
Элиминационные мероприятия				
β_2 -Агонисты короткого действия — по потребности				
Нет поддерживающего лечения	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или более
	Низкие дозы ингаляционных глюкокортикоидов	Низкие дозы ингаляционных глюкокортикоидов + β_2 -агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов + β_2 -агонист длительного действия	Минимально возможная доза глюкокортикоидов для приема внутрь
	Антилейкотриеновые препараты	Средние или высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов	Антилейкотриеновые препараты	Анти-IgE
	—	Низкие дозы ингаляционных глюкокортикоидов + антилейкотриеновые препараты	Теofilлин замедленного высвобождения	—
	—	Низкие дозы ингаляционных глюкокортикоидов + теofilлин замедленного высвобождения	—	—

будет достигнут контроль за БА. Для его поддержания требуется постоянное мониторирование симптомов и значений ПСВ. С учетом того, что БА — переменное заболевание, возникает потребность в периодической коррекции лечения. Подчеркивают, что применение β_2 -агонистов длительного действия, обладающих способностью оказывать быстрый бронхорасширяющий эффект (формотерол), возможно лишь при использовании их по потребности и только в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами (будесонид + формотерол).

Если же достигнут стойкий контроль за БА, то не ранее чем через 3 мес можно уменьшить объем медикаментозного лечения, доведя его со временем до минимального, обеспечивающего контроль за заболеванием.

Дополнительное лечение

- При обострении инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе у больного инфекционнозависимой БА применяют антибактериальные препараты.
- При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения у больных при сопутствующем катарально-гнойном и гнойном эндобронхите проводят лечебную бронхоскопию под наркозом. Местно вводят антибактериальные средства, предпочтение отдают 1% раствору гидроксиметилхиноксалиндиоксида. При необходимости эндобронхиально вводят глюкокортикоиды (гидрокортизон).

- При вязкой, трудно отделяемой мокроте назначают муколитические препараты в виде ингаляции (амброксол, ацетилцистеин), таблеток, сиропов или растворов (амброксол, ацетилцистеин, алтея лекарственного травы экстракт). Хорошее секретолитическое действие оказывает горячее щелочное питье. Применение йодистых препаратов (3% раствор калия йодида по одной столовой ложке 3–4 раза в день) не рекомендовано в связи с возможным развитием побочных эффектов (слезотечение, ринорея, усиление бронхоспазма). Не следует использовать настои и отвары трав в качестве муколитической терапии вследствие их возможного аллергизирующего действия.
- Противокашлевые препараты (бромгексин, преноксдиазин) назначают при упорном кашле. При сухом надсадном кашле рекомендовано применение кодеина, этилморфина и бутамирата + гвайфенезина.
- Антигистаминные препараты при лечении больных БА имеют лишь вспомогательное значение. Используют их блокирующее действие на H_1 -рецепторы, уменьшая таким образом действие гистамина на гладкую мускулатуру бронхов. Существует две генерации блокаторов H_1 -рецепторов. Препараты первого поколения (дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин, прометазин, мебгидролин) оказывают ряд нежелательных эффектов (снотворный, сухость во рту, тахикардия, задержка мочи и др.), что резко ограничивает их применение. Их применяют в острых ситуациях при развитии аллергической реакции. Препараты второго поколения — лоратадин, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин — лишены этих недостатков. Кроме того, помимо блокады H_1 -рецепторов, в высоких дозах они уменьшают выделение медиаторов из тучных клеток и базофилов. Комбинацию сосудосуживающего средства с лоратадином (псевдоэфедрин в дозе 120 мг и лоратадин в дозе 5 мг) — клариназе[®] — с успехом применяют для лечения аллергического ринита (по одной таблетке 2 раза в день). Лечение последних блокаторами H_1 -рецепторов второго поколения, как и интраназальными глюкокортикоидами (мометазон, флутиказон, беклометазон, будесонид и др.), может уменьшить симптомы БА.
- При выраженных невротических реакциях и гипервентиляционных расстройствах у больных БА можно использовать психотропные средства (тианептин, диазепам и др.).
- При БА физического усилия и в случае сочетания БА с ИБС возможно назначение блокаторов медленных кальциевых каналов (верапамил), которые ингибируют трансмембранный поток кальция, что ведет к уменьшению выхода медиаторных веществ из тучных клеток и способствует расслаблению гладких мышц как бронхов, так и сосудов.

Помимо медикаментозного лечения при БА используют физиотерапевтические методы воздействия: массаж грудной клетки и занятия ЛФК, включающие комплекс дыхательной гимнастики. Благоприятный эффект в комплексном лечении больных БА может оказать иглорефлексотерапия.

Специфическая иммунотерапия (СИТ), согласно рекомендациям *GINA* (2006), играет небольшую роль в лечении пациентов с БА. Вместе с тем результатом ее проведения может быть уменьшение выраженности симптомов, потребности в лекарственных препаратах, а также снижение аллергенспецифи-

ческой и неспецифической бронхиальной гиперреактивности. Для проведения полноценной СИТ необходимы определение и использование одного клинически значимого аллергена. При лечении его вводят в нарастающих дозах с целью выработки толерантности. Помимо этого существует множество противопоказаний к проведению СИТ, в том числе ограничение по возрасту (не более 50 лет).

Для успешного лечения больных с БА необходимо развивать сотрудничество между пациентом и медицинским работником, неотъемлемой частью которого служит обучение пациентов.

Обучение пациентов в программе лечения БА — одна из главных задач. Его цель — научить больного жить с БА, широко используя партнерство врача и больного в лечении заболевания. Пациенты проходят занятия в астма-школе, увеличивают объем знаний о сущности заболевания, принципах его лечения и самоконтроля. Знания закрепляют в процессе индивидуального общения врача и больного и составления индивидуальных планов борьбы с заболеванием. Последние помогают пациентам корректировать лечение в зависимости от уровня контроля за БА, установленного по изменению выраженности симптомов и (или) значения ПСВ. С этой целью пикфлоуметр, по которому пациент определяет значения ПСВ, измеряя их утром и вечером, и контролирует состояние бронхиальной проходимости, должен иметь каждый больной.

Прогноз

Прогноз при БА различен и зависит от многих причин, в том числе от тяжести и характера течения заболевания (при атопической БА он более благоприятный, чем при инфекционно зависимой), эффективности лечения, отношения пациента к заболеванию и соблюдения больным рекомендаций врача.

Отсутствие эффекта от лечения обычно отмечают среди молодых пациентов. Это может быть связано с небрежным отношением к приему противовоспалительных препаратов, невысокой степенью содружества с врачом или неправильной оценкой БА пациентами и медицинскими работниками.

Все больные БА должны постоянно находиться под наблюдением терапевта и врача-аллерголога.

Профилактика

Первичная профилактика БА состоит в лечении больных в состоянии предастмы и обнаружении у практически здоровых лиц с отягощенной наследственностью биологических дефектов, представляющих угрозу возникновения заболевания (повышенная чувствительность к метахолину[®] и др.).

Методы первичной профилактики должны включать устранение из окружающей больных среды потенциально опасных аллергенов, раздражителей и других факторов, которые могут привести к развитию болезни (гипоаллергенная диета, запрещение курения, прекращение контакта с производственными вредностями, занятия физкультурой и др.).

При лечении больных в состоянии предастмы необходимо санировать очаги инфекции, проводить лечение аллергической риносинусопатии, применять различные методы немедикаментозного воздействия, включая игло- и психо-

терапию, ЛФК, баротерапию и санаторно-курортное лечение. Рекомендовано проведение специфической (при определении аллергена) и неспецифической гипосенсибилизации.

ПЛЕВРИТ

«Плеврит» — термин, которым обозначают воспаление листков плевры с образованием на их поверхности фибрина или скоплением в плевральной полости экссудата того или иного характера. Этим же термином называют процессы в плевральной полости, сопровождающиеся скоплением патологического выпота, когда воспалительная этиология плевральных изменений не представляется бесспорной (карциноматозный плеврит).

Помимо плевритов, выпот обнаруживают при гидротораксе (транссудат) и хилотораксе (скопление лимфы). Эти понятия не следует подменять термином «плеврит», как неверно и употребление названия «адгезивный плеврит», включающий необратимые (спаечные, рубцовые) изменения плевры, — исход закончившегося воспаления.

Плеврит, как правило, — несамостоятельное заболевание. Это патологическое состояние осложняет течение различных процессов как в легких, так и значительно реже в прилежащих к плевре структурах (грудная стенка, средостение, диафрагма, поддиафрагмальное пространство). Иногда плеврит может быть симптомом общих (системных) заболеваний, протекающих без отчетливого поражения соприкасающихся с плеврой тканей. В связи с этим достоверных сведений о частоте возникновения плевритов и смертности от них не существует, так как плевриты в большинстве случаев регистрируют под рубриками основного заболевания (туберкулез, пневмония, рак).

Этиология

Причины, ведущие к развитию болезни, разнообразны. Все плевриты по этиологии можно разделить на две большие группы:

- инфекционные, т.е. вызванные воздействием на плевру того или иного возбудителя;
- неинфекционные (асептические), при которых воспалительный процесс в плевре возникает без прямого участия патогенных микроорганизмов.

Причины, приводящие к развитию плевритов инфекционной этиологии:

- кокковая и бактериальная микрофлора (пневмококк, стафилококк, грамотрицательные палочки и др.);
- вирусные, риккетсиозные и микоплазменные возбудители;
- грибковые (кокцидиоидоз, бластомикоз), протозойные (амебиаз) и паразитарные (эхинококкоз) возбудители;
- туберкулез (у 20% больных плевритом);
- сифилис, бруцеллез, брюшной и сыпной тиф, туляремия (крайне редко, но сопровождаются выпотом в плевральную полость).

Ниже перечислены основные причины возникновения плевритов неинфекционной этиологии.

- Опухоли (40% всех плевритов):

- первичные опухоли плевры (доброкачественные — локализованная мезотелиома и злокачественные — диффузная мезотелиома);
- метастазы злокачественных опухолей в плевру;
- лимфогранулематоз, лимфосаркома и другие лимфомы;
- синдром Мейгса (плеврит и асцит при опухолях яичников).
- Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, РА, узелковый периартериит, склеродермия, ревматизм — крайне редко).
- Травма и операционные вмешательства.
- Тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт легкого.
- Другие причины: панкреатит (так называемый ферментный плеврит), острые лейкозы, геморрагические диатезы (геморрагический плеврит), постинфарктный синдром Дресслера, периодическая болезнь и др.

Патогенез

Механизм воздействия микроорганизмов на плевру отличается разнообразием:

- непосредственное инфицирование плевры из субплеврально расположенных очагов (пневмония, абсцесс, бронхоэктазы, нагноившаяся киста, туберкулез) — контактный путь повреждения;
- лимфогенное инфицирование плевральной полости — ретроградный ток тканевой жидкости;
- гематогенное распространение микроорганизмов (имеет небольшое значение);
- прямое инфицирование плевры из внешней среды (травмы, ранения, оперативные вмешательства) — нарушение целостности плевральной полости.

Помимо микроорганизмов, на плевру оказывает воздействие и ряд других повреждающих факторов, приводящих к плевральной экссудации:

- токсичные продукты (эндотоксины, опухолевый процесс) и протеолитические ферменты (при острых панкреатитах), повышающие проницаемость кровеносных и лимфатических сосудов;
- поражение сосудов плевры (как компонент системного васкулита), повышающее проницаемость капилляров;
- нарушение циркуляции лимфы в результате блокады путей ее оттока;
- местные и общие аллергические процессы, изменение общей реактивности организма.

Характер экссудата определяется не только разнообразием этиологических факторов, но и соотношением накопления и резорбции выпота, а также длительностью его существования:

- умеренный выпот и сохранившаяся способность к его резорбции — фибринозный или сухой плеврит;
- скорость экссудации превышает возможности всасывания экссудата — серозный или серозно-фибринозный плеврит;
- инфицирование экссудата гноеродной микрофлорой — серозно-гнойный или гнойный плеврит (эмпиема плевры);

- скорость резорбции превышает скорость экссудации — образование шварт при рассасывании;
- карциноматоз и туберкулез плевры, инфаркт легкого и травма, панкреатит и цирроз печени, болезнь Верльгофа и передозировка антикоагулянтов — геморрагический выпот;
- преобладание аллергических процессов — эозинофильный выпот;
- хроническое многолетнее присутствие экссудата — холестериновый плеврит.

Классификация

Общепринятой классификации плевритов не существует. В различных классификациях учитывают этиологию, характер патологического процесса (сухой, экссудативный) и выпота (серозный, серозно-фибринозный, гнойный, гнилостный, геморрагический, эозинофильный, хилезный, холестериновый, смешанный), локализацию (диффузный и осумкованный) и остроту течения (острый, подострый и хронический).

Клиническая картина

Симптомы заболевания определяются:

- формой плеврита (сухой или экссудативный);
- характером воспалительной реакции плевры (вид экссудата);
- локализацией и распространенностью экссудата (диффузный или осумкованный);
- характером течения (острый или хронический).

Клинические симптомы плеврита можно объединить в три основных синдрома. Основным синдромом, определяющимся особенностями патологического процесса, дает название различным клиническим формам плеврита: сухой (фибринозный), негнойный (выпотной) экссудативный и гнойный выпотной плеврит (эмпиема плевры). Эти формы заболевания возникают изолированно или сменяют одна другую. Вторым синдромом отражает воспалительную реакцию организма — синдром острофазных показателей. Наконец, в клинической картине могут присутствовать симптомы (признаки) того заболевания, которое послужило причиной возникновения плеврита.

Кроме трех основных, при выпотных плевритах можно обнаружить дополнительные синдромы:

- компенсированного ателектаза легкого;
- смещения средостения;
- сдавления верхней полой вены.

Довольно часто плевральная экссудация служит первым, а иногда и единственным в течение некоторого времени признаком, маскирующим основное заболевание. При обследовании больного следует, прежде всего, определить характер поражения плевры, а затем установить этиологию болезни. Иногда это не удается даже при самом тщательном анализе клинической картины; в таких случаях говорят об идиопатическом плеврите. При отсутствии патологических процессов в легких и органах брюшной полости плеврит рекомендуют расценивать как туберкулезный.

Сухой плеврит. На первом этапе диагностического поиска обнаруживают жалобы больного на боль в груди при дыхании, повышение температуры тела, слабость и одышку. Обычно заболевание начинается остро (на фоне видимого благополучия) и главной жалобой служит боль при дыхании.

Боль при сухом плеврите, локализуясь в основном в зоне фибринозных наложений, имеет ряд особенностей:

- при диафрагмальном плеврите боль нередко иррадирует по ходу диафрагмального нерва в область шеи, а по нижним межреберным нервам — в переднюю брюшную стенку;
- при костальном плеврите отмечают острую боль в типичном месте грудной клетки, но степень ее выраженности различна и зависит от локализации и выраженности воспалительного процесса;
- междолевые и верхушечные плевриты практически не сопровождаются болями;
- боль усиливается при глубоком вдохе, а также при наклоне в противоположную сторону (симптом Шепельмана) и уменьшается в положении на больном боку.

Плеврит может сопровождаться нарушением общего состояния: недомоганием, болями в суставах и мышцах, а также повышением температуры тела. Естественно, что на первом этапе диагностического поиска существуют жалобы (кашель, выделение мокроты и др.), обусловленные заболеванием, приведшим к развитию плеврита (пневмония, туберкулез и др.).

Симптомы сухого плеврита (характерные боли) могут служить дополнительными признаками основного патологического процесса (пневмония, абсцесс легкого, системные заболевания соединительной ткани) или выступать на первый план.

На **втором этапе диагностического поиска** обнаруживают наиболее существенный признак — шум трения плевры. Этот звуковой феномен имеет ряд особенностей: его выслушивают в обе дыхательные фазы; он характеризуется прерывистостью, напоминая то скрип снега или новой кожи, то нежную крепитацию; усиливается от давления стетоскопом, может ощущаться ладонью; не исчезает после кашля.

Шум трения плевры не выслушивают при диафрагмальном плеврите. В подобных случаях обнаруживают болезненные точки между ножками грудиноключично-сосцевидной мышцы, в первых межреберных промежутках у грудины и по линии прикрепления диафрагмы к грудной стенке.

Кроме шума трения плевры, отмечают учащенное или поверхностное дыхание, причем дыхательная экскурсия грудной клетки иногда ограничена на стороне поражения. Пальпация поможет обнаружить болезненность или чувствительность трапециевидных мышц.

При этой форме плеврита **третий этап диагностического поиска** малоинформативен: рентгенологические изменения, как правило, отсутствуют; при исследовании крови можно обнаружить острофазовые показатели (чаще всего — повышение СОЭ и лейкоцитоз, иногда — со сдвигом лейкоцитарной формулы влево).

Таким образом, в диагностике сухого плеврита наиболее важными считают первый и второй этапы диагностического поиска, а из основных признаков — боль в области поражения плевры и шум ее трения.

Синдром сухого плеврита сходен с синдромом сухого перикардита, межреберной невралгии и синдромом Титце. Основным отличительным признаком — связь боли с дыханием (иногда — с кашлем) и шум трения плевры.

Экссудативный (выпотной) плеврит. На первом этапе диагностического поиска важно проследить следующую динамику процесса:

- в случаях, когда развитию воспалительного выпота предшествовал сухой (фибринозный) плеврит, болевые ощущения ослабевают, сменяются ощущением тяжести, переполнения грудной полости и нарастанием общей слабости;
- начало экссудативного плеврита может быть острым, с ознобом и повышением температуры тела;
- иногда выпот накапливается исподволь, после периода небольшого недомогания и повышения температуры тела.

Можно выделить ряд характерных жалоб:

- основная жалоба — одышка («больной сменил боль на одышку») — возникает при значительном накоплении экссудата;
- нередко отмечают сухой, вероятно, рефлекторный кашель;
- болевой синдром, не исчезающий, а иногда и нарастающий при накоплении выпота, характерен для карциноматоза плевры;
- боль в грудной клетке может беспокоить также при осумкованном костальном плеврите;
- при медиастинальном плеврите боль локализуется за грудиной и усиливается при дыхании;
- при медиастинальном осумкованном плеврите возможны дисфагия (в результате сдавления пищевода), отеки лица, шеи и рук (вследствие сдавления верхней полой вены) и осиплость голоса (сдавление возвратного нерва).

Кроме того, можно обнаружить жалобы, свойственные тем заболеваниям, симптомом которых служит выпотной плеврит (похудание при опухолях, повышение температуры тела при инфекционных, системных заболеваниях соединительной ткани, опухолях и т.д.).

Нередко плевральный выпот может быть первым и долгое время единственным симптомом основного заболевания.

На втором этапе диагностического поиска наиболее существенным считают обнаружение симптомов, обусловленных присутствием выпота в плевральной полости.

- На стороне поражения отмечают отставание дыхательной экскурсии грудной клетки, а иногда и выбухание межреберных промежутков;
- При перкуссии в нижних отделах пораженной стороны — выраженное притупление перкуторного тона с характерной верхней границей по линии Дамуазо (свободный плевральный экссудат можно определить перкуторно, если его объем превышает 300–500 мл). При осумкованном плеврите границы выпота можно не определить четко.
- Дыхательные шумы над зоной притупления ослаблены, у верхней границы экссудата часто выслушивают крепитацию и шум трения плевры.
- Органы средостения могут смещаться в здоровую сторону.
- При левостороннем выпоте исчезает пространство Траубе.
- При значительном выпоте отмечают набухание шейных вен и цианоз.

Задачи **третьего этапа диагностического поиска:**

- обнаружение достоверных критериев, позволяющих установить (или подтвердить) присутствие выпота в плевральной полости;
- оценка степени активности патологического процесса;
- выяснение характера плеврального выпота и обнаружение признаков, позволяющих отнести плевральный выпот к экссудату;
- определение происхождения экссудата;
- уточнение заболевания, приведшего к развитию плеврита.

Существенное значение для установления диагноза имеют рентгенологическое исследование и данные плевральной пункции. По специальным показаниям для уточнения диагноза проводят плевроскопию и пункционную биопсию плевры.

Рентгенологическое исследование грудной клетки позволяет достоверно обнаружить выпот, если его не менее 500 мл. При меньшем количестве выпота следует проводить латероскопию на больном боку.

На рентгенограмме при свободном выпоте обнаруживают затемнение с не вполне четкой, скошенной книзу и кнутри верхней границей. Большие выпоты затемняют легочное поле и смещают тень средостения в противоположную сторону. Небольшие затемнения занимают лишь реберно-диафрагмальный синус. В подобных случаях отмечают высокое стояние купола диафрагмы.

Рентгенологическое исследование, проведенное после эвакуации выпота, помогает обнаружить изменения в легочной ткани и лимфатических узлах средостения, а также уточнить этиологию основного заболевания. Положение органов средостения может служить дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим отличить скопление жидкости в плевральной полости от ряда болезней и синдромов, сопровождающихся сложной рентгенологической картиной:

- органы средостения не смещены — пневмония, плевральные спайки (редко);
- смещены в сторону затемнения — ателектаз, цирроз, плевральные спайки;
- смещены в сторону, противоположную затемнению, — плевральный выпот, диафрагмальная грыжа.

Осумкованные плевриты следует дифференцировать от очаговой пневмонии, опухолей легкого и средостения, эхинококковой кисты легкого, плевральной шварты, фиброторакса, цирроза легкого, высокого стояния диафрагмы и диафрагмальной грыжи. Обнаружить плевральный выпот при осумкованном плеврите помогает УЗИ грудной клетки, но решающее значение имеют результаты плевральной пункции.

Плевральная пункция позволяет:

- окончательно подтвердить существование выпота;
- получить материал для исследования, имеющего большое диагностическое значение.

Лабораторные исследования включают анализ плеврального выпота: определение относительной плотности, содержания белка, пробу Ривальты, определение активности ЛДГ и цитологическое исследование. Экссудат отличается высокой относительной плотностью (более 1,018), содержанием белка более 3%, повышением активности ЛДГ и положительной пробой Ривальты. Относительная плотность менее 1,015 и содержание белка менее 2% и низкая активность ЛДГ свидетельствуют о присутствии трансудата.

Цитологическое исследование осадка дает существенные данные для диагноза:

- преобладание лимфоцитов характерно для выпота туберкулезного или опухолевого происхождения;
- преобладание нейтрофилов — отличительная черта выпота при острых воспалительных процессах (пневмония, абсцесс), а нарастание их количества и появление среди них разрушенных клеток свидетельствуют о нагноении экссудата, т.е. о начале развития эмпиемы;
- преобладание эозинофилов характеризует аллергический плеврит лишь в случаях, если одновременно обнаруживают эозинофилию в крови.

Геморрагический выпот обнаруживают при инфаркте легкого, опухолевом или туберкулезном поражении плевры, травме грудной клетки, разрыве сосудов плевры при спонтанном пневмотораксе, аутоиммунной тромбоцитопении, циррозе печени и передозировке антикоагулянтов.

Плевральный выпот опухолевой этиологии, помимо геморрагического, бывает и хилезным (от сдавления грудного лимфатического протока), а изолированное нарушение лимфатического оттока может приводить к образованию в плевральной полости выпота со свойствами транссудата. При плевритах опухолевой этиологии в осадке можно обнаружить атипичные клетки.

В ряде случаев важным для диагностики оказывается определение в плевральной жидкости содержания глюкозы (особенно низкая концентрация характерна для РА), амилазы (высокие показатели при панкреатите), ревматоидного и антинуклеарного фактора (при системных заболеваниях соединительной ткани).

Микроскопия, посев на специальные среды, а главное, заражение морских свинок плевральным содержимым позволяют установить туберкулезную этиологию экссудата. В установлении туберкулезного происхождения экссудата помогает ПЦР-диагностика.

Другие лабораторные исследования не имеют решающего значения в диагностике плеврита, но могут помочь:

- в обнаружении основного заболевания (например, определении LE-клеток при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидного фактора (РФ) при ревматоидном артрите);
- в оценке остроты текущего процесса (обнаружение неспецифических острофазных показателей).

Эмпиема плевры. Если к плевральному экссудату присоединяется гнойная микрофлора, то развивается гнойный плеврит — эмпиема плевры. К ее возникновению приводят разнообразные причины. Они же часто определяют особенности клинической картины и характер течения (острое или хроническое) эмпиемы.

Эмпиему плевры относят к хирургическим заболеваниям, но в большинстве случаев ее диагностирует врач-терапевт.

На **первом этапе диагностического поиска** обнаруживают нарастание существующих жалоб: возобновляется (возникает) боль в груди, ухудшается общее состояние и самочувствие, вновь до высоких цифр повышается температура тела, что нередко сопровождается ознобом и потоотделением, нарастает одышка.

В анамнезе есть указания на предшествующую пневмонию, обострение бронхоэктатической болезни, прогрессирование туберкулезного процесса, субплеврально расположенный абсцесс легких или инфицирование плевральной полости во время и (или) после операционной травмы.

На **втором этапе диагностического поиска** обнаруживают объективные симптомы гнойно-резорбтивного истощения или гнойно-резорбтивной лихорадки. Часто она имеет гектический характер. Характерны бледность кожного покрова с землистым оттенком и похудание.

При массивном выпоте (распространенная или тотальная эмпиема) может возникать болезненность межреберьев, присоединяются признаки дыхательной недостаточности. Хроническое течение эмпиемы может осложниться образованием наружных, бронхоплевральных и плевромедиастинальных свищей и развитием амилоидоза внутренних органов (отеки, гепатолиенальный синдром и др.).

При ограниченной эмпиеме изменения внутренних органов выражены в меньшей степени.

На **третьем этапе диагностического поиска**, как и при экссудативном плеврите, наибольшую информацию предоставляет плевральная пункция и рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

При плевральной пункции получают мутную жидкость или типичный гной, посев которого на питательные среды позволяет поставить этиологический диагноз и определить чувствительность возбудителя к антибактериальным средствам.

Рентгенологически обнаруживают эмпиему без деструкции или с деструкцией легочной ткани. Помимо рентгенографии легких, информацию, необходимую для уточнения характера поражения, дает КТ. В ряде случаев, особенно при эмпиеме неясной этиологии, необходимо проводить торакоскопию. О тяжести течения процесса можно судить по изменению анализов крови и мочи: нарастают гипохромная анемия и лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В моче присутствует белок, возможно обнаружение цилиндров.

Диагностика

Критерии установления диагноза:

- определение характерных симптомов заболевания (боль в боку, сопровождающаяся шумом трения плевры, выпот в плевральной полости);
- уточнение характера выпота;
- определение основного заболевания, приведшего к развитию плеврита.

Формулировка развернутого клинического диагноза должна учитывать:

- этиологию плеврита (если есть точные сведения);
- клинико-морфологическую форму (сухой, экссудативный, эмпиема плевры);
- при осумкованных плевритах — локализацию (диафрагмальный, междолевой, медиастинальный и др.);
- характер течения (острый, хронический, рецидивирующий).

В формулировке диагноза допускают два варианта:

- диагноз начинают с плеврита;
- диагноз начинают с основного заболевания, а плеврит указывают в качестве осложнения.

Лечение

Лечебные мероприятия, проводимые больным плевритом, должны предусматривать:

- воздействие на основное заболевание (этиологическое лечение).
- патогенетическое лечение (с учетом характера выпота и клинкоморфологической формы плеврита);
- устранение наиболее выраженного синдрома, определяющего тяжесть состояния;
- повышение общей реактивности организма.

В подавляющем большинстве случаев плеврит бывает симптомом какого-либо самостоятельного заболевания, поэтому назначают этиологическое лечение.

При плевритах туберкулезной этиологии следует длительно (4–6 мес) проводить антибактериальную терапию. В первые 2 мес назначают противотуберкулезное лечение четырьмя препаратами: изониазидом (внутри по 10 мг/кг) + пиразинамидом (внутри по 20–25 мг/кг) + рифампицином (внутри 10 мг/кг) + стрептомицином (внутримышечно по 16 мг/кг) или этамбутолом (внутри по 20–25 мг/кг). Все препараты вводят 1 раз в сутки. Этамбутол назначают при высокой устойчивости туберкулезной палочки в регионе, где проживает больной, к стрептомицину и изониазиду. Продолжают лечение с помощью назначения двух схем: ежедневное применение изониазида в комбинации с рифампицином или их прием через день в течение 4 мес.

Начинать лечение с применения противотуберкулезных препаратов можно также при плеврите неясной этиологии.

При пневмонии антибиотики следует назначать с учетом чувствительности микрофлоры бронхиального содержимого к антибиотикам (см. раздел «Пневмония»).

Если диагностированы системные заболевания соединительной ткани и аллергические состояния, то проводят иммуносупрессивную терапию, чаще всего — с помощью глюкокортикоидов.

Патогенетическое лечение включает применение противовоспалительных и десенсибилизирующих препаратов, из которых наиболее эффективна ацетилсалициловая кислота (по 2–3 г/сут), фенилбутазон (по 0,15 г 3 раза в сутки), кальция хлорид (10% раствор по одной столовой ложке 4–5 раз в день). В ряде случаев при экссудативных плевритах, отличающихся торпидным течением с недостаточно быстрым рассасыванием выпота, с этой же целью назначают небольшие дозы преднизолона (10–20 мг/сут).

При сухих плевритах и упорном сухом кашле назначают этилморфин, кодеин и другие противокашлевые препараты.

Устранение наиболее выраженного синдрома, определяющего тяжесть состояния, заключается в эвакуации экссудата с помощью плевральной пункции, так как основные клинические симптомы обусловлены накоплением жидкости в плевральной полости. Эвакуация экссудата преследует две цели: предупреждение развития эмпиемы и устранение функциональных расстройств, связанных со сдавлением жизненно важных органов.

Плевральную жидкость следует удалять в раннем периоде при больших выпотах, вызывающих одышку и смещение сердца, или если перкуторные гра-

ницы тупости спереди доходят до II ребра. В целях предупреждения коллапса одномоментно рекомендуют эвакуировать не более 1,5 л жидкости. Разгрузочные пункции следует выполнять редко, так как при этом теряется много белка. Чтобы уменьшить накопление выпота, ограничивают питье, назначают мочегонные препараты и глюкокортикоиды.

В остальных случаях плевральную пункцию с удалением экссудата лучше проводить в фазе стабилизации или даже резорбции, так как ранняя эвакуация выпота ведет к нарастанию отрицательного давления в плевральной полости, что способствует накоплению в ней экссудата.

Небольшой по объему серозный экссудат, связанный с туберкулезом или другим инфекционным заболеванием, удалять необязательно, но при длительном отсутствии положительной динамики лучше прибегнуть к пункции и ввести внутривнутриплеврально гидрокортизон (50–125 мг).

При экссудативных плевритах, обусловленных неспецифическим инфекционным процессом, целесообразно удалять даже небольшой по объему выпот с введением в плевральную полость антибактериальных средств для профилактики эмпиемы.

В комплексе лечебных мероприятий при острой эмпиеме плевры удаление гнойного экссудата и повторное введение в плевральную полость антибиотиков наиболее эффективно проводить в сочетании с общей антибактериальной терапией.

Лечение хронической эмпиемы плевры может быть только оперативным.

Для повышения общей реактивности организма проводят гигиенические мероприятия и используют физические методы воздействия.

Больным сухим плевритом можно проводить лечение в домашних условиях. Необходимы покой, частое проветривание помещения, а при повышении температуры тела — постельный режим. Сохранили свое значение такие давние методы лечения, как согревающий компресс с тугим бинтованием нижних отделов грудной клетки, банки, смазывание кожи йодной настойкой и т.д. После исчезновения боли, нормализации температуры тела и СОЭ для предотвращения образования шварт больному рекомендуют выполнение дыхательной гимнастики.

При экссудативных плевритах имеет значение диетотерапия: богатое витаминами (особенно аскорбиновой кислотой) и белками питание, ограничение приема воды и соли. Занятия ЛФК с включением дыхательных упражнений для предупреждения образования массивных плевральных спаек необходимо проводить уже в период рассасывания экссудата. После стихания острых явлений с этой же целью и для восстановления функции легких назначают ручной и вибрационный массаж.

После курса медикаментозного лечения больных можно направлять на санаторно-курортное лечение в местные лесные санатории и курорты южного берега Крыма. Лица, перенесшие экссудативный плеврит туберкулезной этиологии, должны находиться под наблюдением в противотуберкулезном диспансере не менее двух лет.

При эмпиеме плевры очень важны средства, повышающие специфическую и неспецифическую резистентность организма (γ -глобулин, гипериммунная плазма). Для коррекции нарушений белкового и водно-солевого обмена вы-

полняют внутривенные инфузии белковых препаратов, растворов электролитов, декстрозы и т.д.

Прогноз

Сухие и экссудативные плевриты (негнойные) никогда не определяют прогноз основного заболевания. Их исход зависит от эффективности лечения основного заболевания. Прогноз при гнойных плевритах и особенно при эмпиеме плевры всегда серьезный.

Профилактика

Основное направление профилактики плевритов — полноценное лечение заболеваний, при которых развивается плеврит.

ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ

Легочное сердце (ЛС) — клинический синдром, обусловленный гипертрофией и (или) дилатацией правого желудочка, которые возникли в результате гипертензии малого круга кровообращения. Последняя, в свою очередь, развивается вследствие заболевания бронхов и легких, деформации грудной клетки или поражения легочных сосудов.

В последнее время (2003) комитет экспертов ВОЗ придерживается следующего определения: «*Cor pulmonale* (легочное сердце) — легочная АГ, служащая следствием заболеваний, нарушающих функцию и (или) структуру легких; легочная АГ приводит к развитию гипертрофии и дилатации правого желудочка и со временем может вызвать развитие правожелудочковой сердечной недостаточности». С этим определением отождествляют понятие «легочная гипертензия» (ЛГ) и ЛС.

Классификация

Б.Е. Вотчал (1964) предлагает классифицировать легочное сердце по четырем основным признакам (табл. 1-9):

- характеру течения;
- состоянию компенсации;
- преимущественному патогенезу;
- особенностям клинической картины.

Таблица 1-9. Классификация легочного сердца (Вотчал Б.Е., 1964)

Характер течения	Состояние компенсации	Преимущественный патогенез	Клиническая картина
Острое ЛС (развитие в течение нескольких часов, дней)	Декомпенсированное	Васкулярный; бронхолегочный	Массивная тромбоэмболия легочной артерии. Клапанный пневмоторакс, пневмомедиастинум. Бронхиальная астма, затяжной приступ, астматический статус. Пневмония с большой площадью поражения, экссудативный плеврит с массивным выпотом

Окончание табл. 1-9

Подострое ЛС (развитие в течение нескольких недель, месяцев)	Компенсированное; некомпенсированное	Васкулярный; бронхолегочный; торакодиафрагмальный	Повторные мелкие тромбоэмболии в системе легочной артерии. Повторные затяжные приступы бронхиальной астмы. Раковый лимфангиит легких. Хроническая гиповентиляция центрального и периферического происхождения (ботулизм, полиомиелит, миастения и др.)
Хроническое ЛС (развитие в течение ряда лет)	Компенсированное; декомпенсированное по правожелудочковому типу	Васкулярный; бронхолегочный*; торакодиафрагмальный	Первичная легочная гипертензия, артерииты, повторные эмболии, резекция легкого. Обструктивные процессы в бронхах и легких различной этиологии (хронический бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких, диффузный пневмосклероз с эмфиземой). Рестриктивные процессы — фиброзы и гранулематозы; поликистоз легких. Поражение позвоночника и грудной клетки с ее деформацией. Плевральные спайки. Ожирение (синдром Пиквика)

* При этом варианте можно использовать существующие классификации легочно-сердечной недостаточности.

Примечания

- Диагноз легочного сердца ставят после диагноза основного заболевания. При формулировке диагноза используют только первые две графы классификации. Графы 3 и 4 способствуют углубленному пониманию патофизиологической сущности процесса и выбору лечебной тактики.
- Степень недостаточности кровообращения оценивают по общепринятой классификации.

В зависимости от темпа развития легочной гипертензии различают острое, подострое и хроническое ЛС. При остром развитии ЛГ возникает в течение нескольких часов или дней, при подостром — нескольких недель или месяцев, при хроническом — в течение нескольких лет.

Острое ЛС чаще всего (около 90% случаев) регистрируют при легочных эмболиях или внезапном повышении внутригрудного давления, подострое — при раковых лимфангиитах и торакодиафрагмальных поражениях.

Хроническое ЛС в 80% случаев возникает при поражении бронхолегочной системы, причем у 90% таких пациентов заболевание связано с хроническими заболеваниями легких, сопровождающимися нарушением бронхиальной проходимости. Васкулярная и торакодиафрагмальная форма ЛС развивается в 20% случаев.

Этиология

Этиология хронического легочного сердца. Все заболевания, вызывающие хроническое ЛС, по классификации экспертов ВОЗ (1960) делят на три группы:

- первично влияющие на прохождение воздуха в легких и альвеолах;
- первично влияющие на движение грудной клетки;
- первично поражающие легочные сосуды.

К первой группе относят болезни, первично поражающие бронхолегочную систему (ХОБЛ, хронические бронхиты и пневмонии, эмфизема легких, фиброзы и гранулематозы легких, туберкулез, профессиональные заболевания легких и др.).

Вторую группу составляют заболевания, ведущие к нарушению вентиляции вследствие патологических изменений подвижности грудной клетки (кифосколиоз, патология ребер и диафрагмы, болезнь Бехтерева, ожирение и др.).

В роли этиологического фактора заболеваний третьей группы выступает первичное поражение легочных сосудов (повторные тромбоэмболии легочной артерии, васкулиты, первичная легочная гипертензия, атеросклероз легочной артерии и др.).

Несмотря на то что к настоящему времени в мировой литературе известно около ста заболеваний, приводящих к развитию хронического ЛС, самыми частыми причинами остаются хронические респираторные заболевания (в первую очередь — ХОБЛ). Перечень основных хронических респираторных заболеваний приведен в табл. 1-10.

Таблица 1-10. Хронические респираторные заболевания, приводящие к развитию легочного сердца

Группа заболеваний	Нозологическая форма
Обструктивные заболевания легких	ХОБЛ. Муковисцидоз. Бронхоэктатическая болезнь. Облитерирующий бронхиолит
Интерстициальные заболевания легких	Интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани. Идиопатические интерстициальные пневмонии (идиопатический легочный фиброз, неспецифическая интерстициальная пневмония, другие формы идиопатических интерстициальных пневмоний). Саркоидоз. Гистцицитоз Х. Лимфангиолейомиоматоз. Другие формы интерстициальных заболеваний легких
Альвеолярная гиповентиляция	Синдром ожирения-гиповентиляции. Кифосколиоз. Нейромышечные заболевания
Нарушения дыхания во время сна	Синдром ночного апноэ. Центральное апноэ во время сна. Синдром «перекреста» (сочетание ХОБЛ и синдрома ночного апноэ)
Высокогорная ЛГ	—
Неонатальные поражения легких	—

Патогенез

Основной механизм формирования ЛС — повышение давления в системе легочной артерии — ЛГ. Критерий существования ЛГ при хронических респираторных заболеваниях — повышение среднего давления в легочной артерии в покое выше 20 мм рт.ст. (в норме этот показатель составляет 9–16 мм рт.ст.).

Среди механизмов, приводящих к возникновению легочной гипертензии, различают анатомические и функциональные (рис. 1-7).

К анатомическим механизмам относят:

- закрытие просвета сосудов системы легочной артерии в результате облитерации или эмболизации;
- сдавление легочной артерии извне;
- значительное уменьшение русла малого круга кровообращения в результате пульмонэктомии.

К функциональным механизмам относят:

- сужение легочных артериол (вазоконстрикция) при низких значениях PaO_2 (альвеолярная гипоксия) и высоких величинах $PaCO_2$ в альвеолярном воздухе;
- повышение давления в бронхиолах и альвеолах;

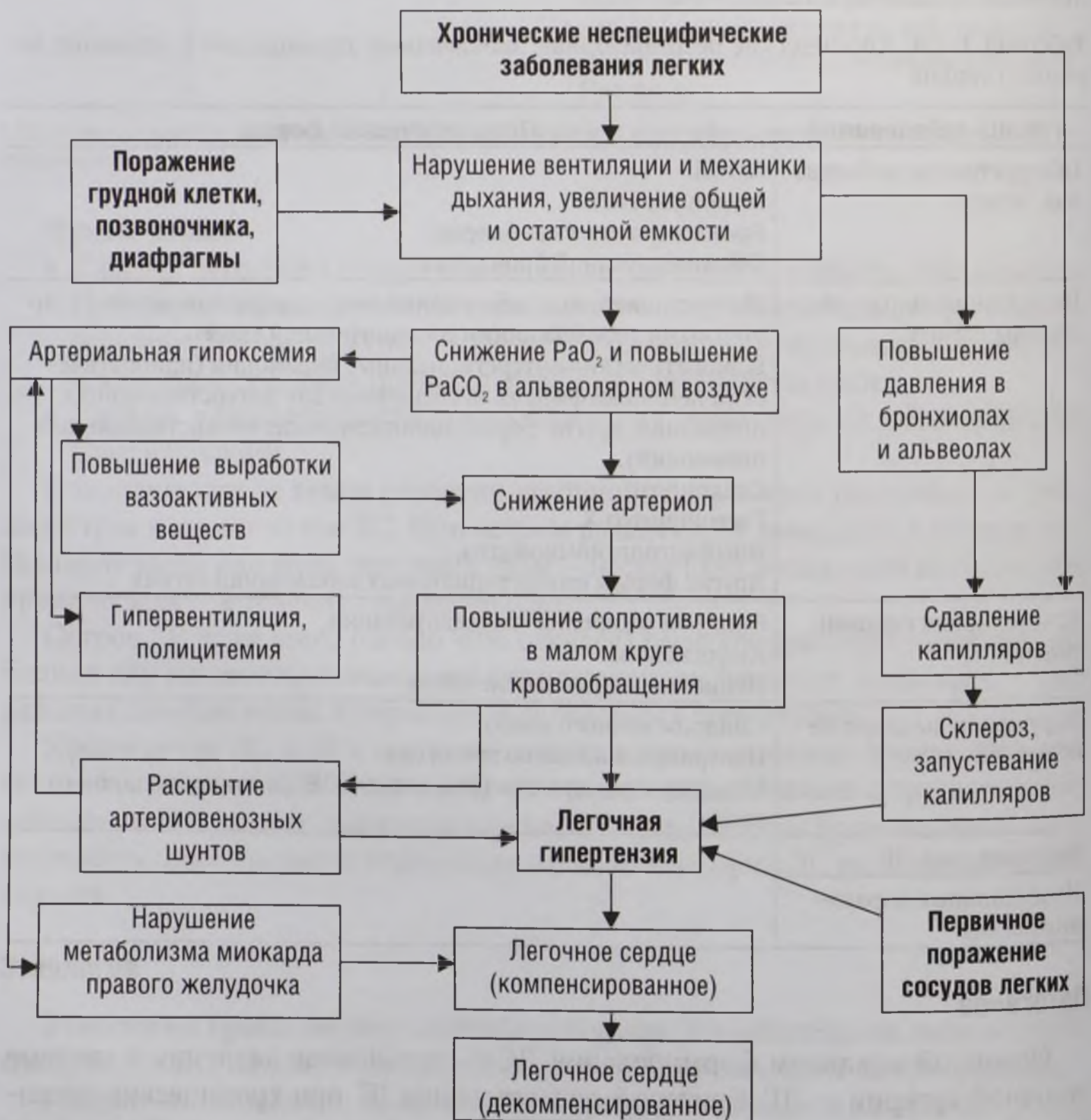


Рис. 1-7. Патогенез хронического легочного сердца

- увеличение содержания в крови веществ и метаболитов прессорного действия;
- увеличение минутного объема сердца;
- повышение вязкости крови.

Решающее значение в формировании ЛГ принадлежит функциональным механизмам. Ведущая роль среди них принадлежит вазоконстрикции легочных сосудов (артериол). Наиболее существенная причина, вызывающая сужение легочных сосудов, — альвеолярная гипоксия. Она особенно выражена при нарушениях бронхиальной проходимости. Кроме того, альвеолярная гипоксия возникает при гиповентиляции торакодифрагмального происхождения.

Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых механизмов. Прямой эффект гипоксии связан с развитием деполяризации гладкомышечных клеток сосудов и их сокращением, а также изменением функции калиевых каналов клеточных мембран. К непрямым механизмам относят воздействие на стенку сосудов таких эндогенных медиаторов, как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины. Все вышеперечисленные медиаторы относят к вазоконстрикторам; их продукция значительно усиливается в условиях гипоксии.

Освобождение указанных медиаторов сопровождается отеком эндотелия капилляров, скоплением тромбоцитов (микротромбозы) и вазоконстрикцией. Рефлекс Эйлера–Лильестранда (спазм легочных артериол при уменьшении PaO_2 в альвеолах) распространяется на сосуды, имеющие мышечный слой, в том числе и артериолы. Сужение последних также приводит к росту давления в легочной артерии.

Другие нарушения газообмена, такие, как гиперкапния и ацидоз, также приводят к развитию ЛГ, в том числе за счет увеличения сердечного выброса.

Альвеолярная гипоксия, вызывая артериальную гипоксемию, способствует повышению давления в легочной артерии, что приводит:

- к увеличению минутного объема сердца через раздражение хеморецепторов аортально-каротидной зоны;
- развитию полицитемии и увеличению вязкости крови;
- повышению содержания молочной кислоты, других метаболитов и биогенных аминов (серотонин и др.), способствующих росту давления в легочной артерии;
- резкой активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- повреждению сосудистого эндотелия и увеличению выработки вазоконстриктора — эндотелина.

Помимо этого артериальная гипоксемию приводит к уменьшению выработки сосудорасширяющих субстанций (простациклина, эндотелиального гиперполяризующего фактора, эндотелиального расслабляющего фактора), продуцируемых клетками сосудистого эндотелия легких в норме.

Давление в легочной артерии повышается при сдавлении капилляров, обусловленном:

- эмфиземой и повышением давления в альвеолах и бронхиолах (при непродуктивном надсадном кашле, интенсивной и физической нагрузке);
- нарушением биомеханики дыхания и повышением внутригрудного давления в фазе затянувшегося выдоха (при бронхообструктивном синдроме).

Сформировавшаяся ЛГ приводит к развитию гипертрофии правых отделов сердца (сначала — правого желудочка, затем — правого предсердия). В дальнейшем существующая артериальная гипоксемия вызывает возникновение дистрофических изменений в миокарде правых отделов сердца, что способствует более быстрому развитию сердечной недостаточности. Его также ускоряют токсическое влияние на миокард инфекционных процессов в легких, недостаточное снабжение миокарда кислородом, существующая ИБС, АГ и другие сопутствующие заболевания.

На основании обнаружения признаков стойкой ЛГ и гипертрофии правого желудочка при отсутствии признаков сердечной недостаточности ставят диагноз компенсированного ЛС. При регистрации признаков правожелудочковой недостаточности диагностируют декомпенсированное ЛС.

Клиническая картина

Клиническая картина хронического легочного сердца включает симптомы:

- основного заболевания, приведшего к развитию хронического ЛС;
- дыхательной (легочной) недостаточности;
- сердечной (правожелудочковой) недостаточности.

Развитию хронического ЛС (как и возникновению гипертензии малого круга) обязательно предшествует легочная (дыхательная) недостаточность. Ее относят к категории так называемой вентиляционной дыхательной недостаточности, которая развивается вследствие нарушения функции дыхательной помпы и дыхательного центра.

Дыхательная недостаточность — состояние организма, при котором невозможно поддержание нормального газового состава крови, либо это происходит в результате более интенсивной работы аппарата внешнего дыхания и повышенной нагрузки на сердце, что приводит к снижению функциональных возможностей организма.

Выделяют три степени дыхательной недостаточности.

При дыхательной недостаточности I степени одышка и тахикардия возникают лишь при повышенной физической нагрузке; цианоза нет. Показатели функции внешнего дыхания (минутный объем дыхания (МОД), ЖЕЛ) в покое соответствуют должным величинам, но при выполнении нагрузки изменяются; максимальная вентиляция легких (МВЛ) снижается. Газовый состав крови не изменен (недостатка кислорода в организме нет), функция кровообращения и кислотно-основное состояние (КОС) в норме.

При дыхательной недостаточности II степени одышка и тахикардия возникают уже при незначительном физическом напряжении. Показатели легочных объемов (МОД, ЖЕЛ) отклонены от нормы, МВЛ значительно снижена. Выражен цианоз. В альвеолярном воздухе снижается PaO_2 и увеличивается $PaCO_2$. Содержание газов в крови благодаря перенапряжению вентиляции не изменено или незначительно изменено. Определяют дыхательный алкалоз. Возможно возникновение первых признаков нарушения кровообращения.

При дыхательной недостаточности III степени одышка и тахикардия возникают в покое; резко выражен цианоз. Значительно снижена ЖЕЛ, а МВЛ невыполнима. Отмечают недостаточность кислорода в организме (гипоксемия)

и избыток углекислоты (гиперкапния). При исследовании КОС обнаруживают дыхательный ацидоз. Выражены признаки сердечной недостаточности.

Существует и иная классификация дыхательной недостаточности, степени тяжести в соответствии с которой определяют по газометрическим показателям (табл. 1-11).

Таблица 1-11. Классификация дыхательной недостаточности по степеням тяжести

Степень дыхательной недостаточности	PaO_2 , мм рт.ст.	SaO_2 , %
Норма	≥ 80	≥ 95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	< 40	< 75

Несмотря на то что эта классификация универсальна и может иметь большое практическое значение (лечение дыхательной недостаточности II степени предполагает обязательное назначение кислородотерапии, а III стадии — респираторной поддержки), ее нельзя широко использовать в амбулаторной практике в связи с невозможностью определения PaO_2 в артериальной крови.

Понятия «дыхательная недостаточность» и «легочная недостаточность» близки друг к другу, но первый термин шире, чем второй, так как в него входит не только недостаточность внешнего дыхания, но и недостаточность транспорта газов от легких к тканям и от тканей к легким, а также недостаточность тканевого дыхания, развивающаяся при декомпенсированном ЛС.

ЛС развивается на фоне дыхательной недостаточности II степени и чаще III степени. Симптомы последней сходны с таковыми сердечной недостаточности, поэтому перед врачом стоит трудная задача их дифференциальной диагностики и определения перехода компенсированного ЛС в декомпенсированное.

Компенсированное легочное сердце. На первом этапе диагностического поиска обнаружить какие-нибудь специфические жалобы невозможно, так как их нет. Жалобы больных в этот период определяются основным заболеванием, а также той или иной степенью дыхательной недостаточности.

На втором этапе диагностического поиска можно обнаружить прямой клинический признак гипертрофии правого желудочка — усиленную пульсацию, определяемую в прекардиальной области (в четвертом межреберье слева от грудины). При выраженной эмфиземе, когда сердце оттеснено от передней грудной стенки эмфизематозно расширенными легкими, обнаружить указанный признак удается редко. В то же время при эмфиземе легких эпигастральная пульсация, обусловленная усиленной работой правого желудочка, может возникать и при отсутствии его гипертрофии, в результате низкого стояния диафрагмы и опущения верхушки сердца.

Аускультативных данных, специфичных для компенсированного ЛС, нет. Предположение о существовании ЛГ становится более вероятным при обнаружении акцента или расщепления II тона над легочной артерией. При высокой степени ЛГ можно выслушать диастолический шум Грэхема Стилла. Признаком компенсированного ЛС также считают громкий I тон над трехстворчатым клапаном по сравнению с I тоном над верхушкой сердца. Значение этих аускультативных

тивных признаков относительно, так как они могут отсутствовать у больных с выраженной эмфиземой легких.

Решающим для диагностики компенсированного ЛС считают **третий этап диагностического поиска**, позволяющий обнаружить гипертрофию правых отделов сердца.

Значение различных инструментальных методов диагностики неодинаково.

Показатели функции внешнего дыхания отражают тип нарушения дыхания (обструктивный, рестриктивный, смешанный) и степень дыхательной недостаточности, но их нельзя использовать для дифференциальной диагностики компенсированного ЛС и дыхательной недостаточности.

Рентгенологические методы позволяют обнаружить ранний признак ЛС — выбухание конуса легочной артерии (лучше определять в первом косом положении) и ее расширение. В этом случае можно отметить умеренное увеличение правого желудочка.

ЭКГ — наиболее информативный метод диагностики ЛС. Существуют убедительные прямые ЭКГ-признаки гипертрофии правого желудочка и правого предсердия, коррелирующие со степенью легочной гипертензии:

- R в $V_1 \geq 7$ мм;
- R/S в $V_1 \geq 1$;
- $RV_1 + SV_5 \geq 10,5$ мм;
- время внутреннего отклонения в отведении $V_1 \geq 0,03 - 0,05$ с;
- комплекс QR в отведении V_1 (при отсутствии ИМ);
- неполная блокада правой ножки пучка Гиса при R в $V_1 > 10$ мм;
- полная блокада правой ножки пучка Гиса при R в $V_1 > 15$ мм;
- инверсия зубца T в отведении $V_1 - V_2$.

При обнаружении двух прямых признаков и более на ЭКГ диагноз ЛС считают достоверным.

Большое значение имеет обнаружение признаков гипертрофии правого предсердия: (*P-pulmonale*) во II, III, aVF и правых грудных отведениях.

Фонокардиография (ФКГ) может помочь в графическом обнаружении высокой амплитуды легочного компонента II тона и диастолического шума Грехема Стилла — признака ЛГ высокой степени. В настоящее время этот метод редко используют в диагностике ЛС.

Не используют также такие бескровные методы исследования гемодинамики, по результатам которых можно было бы судить о величине давления в легочной артерии, как реопульмонография, кинетокардиография и др.

Один из наиболее информативных неинвазивных методов оценки давления в легочной артерии — ЭхоКГ. Кроме этого она позволяет оценить размеры камер и толщину стенок сердца, сократительную и насосную функцию миокарда, динамику и форму внутрисердечных потоков. Использование М-режима, двухмерной ЭхоКГ и особенно импульсной доплерокардиографии, несмотря на легочную гиперинфляцию, затрудняющую диагностику, открывает возможность определения максимального систолического давления в легочной артерии, выраженности гипертрофии правого желудочка и др.

Относительно новый метод диагностики ЛГ — МРТ. С ее помощью можно достаточно точно оценить толщину стенки, объем полости и фракцию выброса

Иногда боли в сердце могут сочетаться с выраженным удушьем, возбуждением и резким общим цианозом, что характерно для гипертонических кризов в системе легочной артерии. Внезапный подъем давления в легочной артерии объясняют раздражением барорецепторов правого предсердия и повышенным давлением крови в правом желудочке.

Жалобы больных на отеки, тяжесть в правом подреберье и увеличение размеров живота при соответствующем (чаще всего — хроническом) легочном анамнезе позволяют заподозрить декомпенсированное ЛС.

На **втором этапе диагностического поиска** можно обнаружить симптом постоянно набухших шейных вен, так как после присоединения к дыхательной еще и сердечной недостаточности шейные вены набухают не только на выдохе, но и на вдохе. На фоне диффузного цианоза (признак легочной недостаточности) развивается акроцианоз, пальцы и кисти рук становятся холодными на ощупь. Отмечают пастозность голеней и отеки нижних конечностей.

Регистрируют постоянную тахикардию, причем в покое этот симптом более выражен, чем при нагрузке. Определяют выраженную эпигастральную пульсацию, обусловленную сокращениями гипертрофированного правого желудочка. При его дилатации может развиваться относительная недостаточность трехстворчатого клапана, что обуславливает возникновение систолического шума у мечевидного отростка грудины. По мере развития сердечной недостаточности тоны сердца становятся глухими. Возможно повышение АД вследствие гипоксии.

Следует помнить об увеличении печени как раннем признаке недостаточности кровообращения. Она может выступать из-под края реберной дуги у больных с эмфиземой и без признаков сердечной недостаточности. При развитии сердечной недостаточности на начальных стадиях обнаруживают увеличение преимущественно левой доли печени. Ее пальпация чувствительна или болезненна. По мере нарастания симптомов декомпенсации обнаруживают положительный симптом Плеша.

Асцит и гидроторакс наблюдают редко и, как правило, при сочетании ЛС с ИБС или гипертонической болезнью (ГБ) II–III стадии.

Третий этап диагностического поиска имеет меньшую значимость в диагностике декомпенсированного ЛС.

Рентгенологические данные позволяют обнаружить более выраженное увеличение правых отделов сердца и патологические изменения легочной артерии:

- усиление сосудистого рисунка корней легких при относительно светлых периферических отделах;
- расширение правой нисходящей ветви легочной артерии — важнейший рентгенологический признак ЛГ;
- усиление пульсации в центре легких и ее ослабление в периферических отделах.

На ЭКГ — прогрессирование симптомов гипертрофии правых желудочка и предсердия, часто — блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса) и нарушения ритма (экстрасистолы).

При исследовании гемодинамики обнаруживают нарастание давления в легочной артерии (выше 45 мм рт.ст.), замедление скорости кровотока и повыше-

ние венозного давления. Последнее у больных ЛС свидетельствует о присоединении сердечной недостаточности (этот симптом не считают ранним).

В крови можно обнаружить эритроцитоз (реакция на гипоксию), повышение гематокрита и увеличение вязкости крови, в связи с чем СОЭ у таких больных может оставаться нормальной даже при активности воспалительного процесса в легких.

Диагностика

При установлении диагноза компенсированного ЛС решающая роль принадлежит обнаружению гипертрофии правых отделов сердца (желудочка и предсердия) и ЛГ. В диагностике декомпенсированного ЛС основное значение помимо этого имеет обнаружение симптомов правожелудочковой сердечной недостаточности.

Формулировка развернутого клинического диагноза учитывает:

- основное заболевание, приведшее к формированию ЛС;
- дыхательную недостаточность (степень выраженности);
- ЛС (стадия) — компенсированное, декомпенсированное (указывают степень выраженности правожелудочковой недостаточности, т.е. ее стадию).

Лечение

Комплекс лечебных мероприятий включает воздействие:

- на заболевание, послужившее причиной развития ЛС (так как наиболее частая причина — хронические респираторные заболевания, то в период обострения воспалительного процесса в бронхолегочной системе особая роль принадлежит проведению антибактериальной терапии;
- на звенья патогенеза ЛС (восстановление нарушенной вентиляции и дренажной функции бронхов, улучшение бронхиальной проходимости, снижение легочной гипертензии, устранение правожелудочковой недостаточности).

Улучшению бронхиальной проходимости способствуют уменьшение воспаления и отека слизистой оболочки бронхов (антибиотики, ингаляционные глюкокортикоиды) и ликвидация бронхоспазма (симпатомиметические средства, аминофиллин, особенно его препараты пролонгированного действия, холинолитические средства и блокаторы медленных кальциевых каналов).

Бронхиальному дренажу способствуют средства, разжижающие мокроту, отхаркивающие препараты, а также постуральный дренаж и специальный комплекс ЛФК.

Восстановление бронхиальной вентиляции и улучшение бронхиальной проходимости приводят к улучшению альвеолярной вентиляции и нормализации кислородтранспортной системы крови.

Основную роль в улучшении вентиляции играет газовая терапия.

- В связи с тем что альвеолярной гипоксии принадлежит главная роль в развитии ЛГ, коррекцию гипоксии с помощью кислорода считают наиболее обоснованным методом лечения. Оксигенотерапию проводят под контролем газов крови и показателей кислотно-основного состояния (в том числе длительную ночную терапию с содержанием кислорода во вдыхаемом воз-

духе около 30%). При необходимости используют гелиево-кислородную смесь.

- Лечение вдыханием CO_2 при резком снижении его содержания в крови, что возникает при выраженной гипервентиляции. Лучший метод борьбы с гиперкапнией и респираторным ацидозом — неинвазивная респираторная поддержка.
- Обсуждают применение ингаляционного оксида азота (NO) в качестве мощного вазодилатирующего средства.

По показаниям больному назначают дыхание с положительным давлением в конце выдоха (вспомогательная искусственная вентиляция легких или регулятор искусственного дыхания — небулятор Люкевича). Применяют специальный комплекс дыхательной гимнастики, направленный на улучшение легочной вентиляции.

Не оправдало себя применение нового дыхательного аналептика — арманора®. Нормализации кислородтранспортной системы крови можно достичь:

- увеличением поступления кислорода в кровь (гипербарическая оксигенация);
- повышением кислородной функции эритроцитов с помощью экстракорпоральных методов (гемосорбция, эритроцитозитоз и др.);
- усилением отщепления кислорода в тканях (нитраты).

Для снижения давления в легочной артерии пытаются применять различные группы лекарственных средств: теофиллины, салуретики, блокаторы альдостерона, α -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и особенно антагонисты рецепторов ангиотензина II. Применение вазодилататоров — блокаторов медленных кальциевых каналов, нитратов, гидралазина, празозина, — несмотря на их способность улучшать показатели легочной гемодинамики при краткосрочном применении, при длительном использовании (3 мес и более) положительного эффекта не оказывает. Наряду с этим применение вазодилататоров резко ограничено развитием серьезных побочных эффектов. Данные об эффективности ингибиторов АПФ неубедительны. В качестве перспективных препаратов для снижения давления в легочной артерии рассматривают антагонисты рецепторов ангиотензина II.

В течение последних лет создано несколько новых перспективных препаратов, эффективность которых уже доказана в лечении больных первичной ЛГ. К числу таких лекарственных средств относят простаглицлин и его аналоги (в том числе илопрост для ингаляций), антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан) и ингибиторы фосфодиэстеразы V типа (силденафил).

Вспомогательную роль в снижении давления в легочной артерии могут играть препараты, замещающие релаксирующий фактор эндотелиального происхождения (молсидомин) и воздействие на микроциркуляторное русло, осуществляемое с помощью ксантинола нитотината, действующего на сосудистую стенку, а также гепарина натрия, дипиридамола и декстрана (ср. мол. масса 30 000–40 000), оказывающих благотворное действие на внутрисосудистое звено гемостаза. Возможно проведение кровопусканий (при эритроцитозе и других признаках плеторического синдрома). Показанием к кровопусканию (флеботомии) служит повышение гематокрита выше 65–70%. Его цель — снижение гематокрита до уровня менее 50%.

Воздействие на правожелудочковую недостаточность проводят согласно принципам лечения сердечной недостаточности: мочегонные, антагонисты альдостерона, периферические вазодилататоры (эффективны пролонгированные нитраты). Вопрос о применении сердечных гликозидов решают индивидуально. Их эффективность у больных с ЛС отмечают только при его сочетании с патологическими изменениями левого желудочка и при развитии мерцательной аритмии. Диуретики следует назначать с осторожностью, начиная с небольших доз, так как чрезмерное сокращение объема внутрисосудистой жидкости может привести к уменьшению объема наполнения правого желудочка и снижению сердечного выброса, а также к повышению вязкости крови.

Прогноз

Неблагоприятным прогноз становится при возникновении признаков декомпенсации сердца и зависит от стадии сердечной недостаточности. Он более благоприятен при положительном эффекте от внутривенного введения амиофиллина и во многом определяется этиологией ЛС.

Профилактика

С целью предупреждения развития ЛС следует проводить активное лечение основных болезней (хронических респираторных заболеваний, васкулитов, ожирения и др.), вести активную профилактику тромбоэмболии легочной артерии (полноценное лечение тромбозов вен нижних конечностей) и др.

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Острая ревматическая лихорадка (ревматизм).....	127
Инфекционный эндокардит.....	139
Неревматический миокардит (доц. О.В. Благова).....	151
Перикардит.....	168
Нарушения сердечного ритма и проводимости (проф. А.В. Недоступ, доц. О.В. Благова).....	179
Экстрасистолия.....	181
Пароксизмальная тахикардия.....	188
Мерцательная аритмия.....	195
Предсердно-желудочковая блокада.....	205
Синдром слабости синусового узла.....	210
Приобретенные пороки сердца.....	215
Пороки митрального клапана.....	216
Недостаточность митрального клапана.....	216
Митральный стеноз.....	223
Сочетание митральной недостаточности и митрального стеноза.....	229
Пороки аортального клапана.....	230
Стеноз устья аорты.....	230
Аортальная недостаточность.....	237
Сочетание стеноза устья аорты и аортальной недостаточности.....	242
Пороки трехстворчатого клапана.....	243
Недостаточность трехстворчатого клапана.....	243
Трикуспидальный стеноз.....	246
Кардиомиопатии.....	249
Гипертрофическая кардиомиопатия.....	251
Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия.....	261
Некомпактный миокард левого желудочка.....	263
Болезнь проводящей системы сердца (болезнь Ленегра).....	263
Ионные каналопатии («электрические болезни миокарда»).....	264
Синдром длинного интервала Q–T.....	265
Синдром Бругада.....	267
Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия.....	269
Синдром короткого интервала Q–T.....	270
Дилатационная кардиомиопатия.....	270
Рестриктивная кардиомиопатия.....	275
Приобретенные первичные кардиомиопатии.....	277
Миокардит (воспалительная кардиомиопатия).....	277

Стресс-индуцируемая кардиомиопатия (кардиомиопатия « <i>tako-tsubo</i> »)	277
Послеродовая кардиомиопатия	279
Вторичные кардиомиопатии	279
Нейроциркуляторная дистония	279
Гипертоническая болезнь	290
Симптоматические артериальные гипертензии (доц. А.А. Родионов).....	313
Ишемическая болезнь сердца	325
Стенокардия	326
Острые коронарные синдромы	347
Острый коронарный синдром без подъема сегмента <i>ST</i>	350
Нестабильная стенокардия	350
Инфаркт миокарда без подъема сегмента <i>ST</i>	352
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента <i>ST</i>	363
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента <i>ST</i>	363
Сердечная недостаточность (доц. Д.А. Напалков)	387

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА (РЕВМАТИЗМ)

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) — системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе, развивающееся у предрасположенных к нему лиц, главным образом молодого возраста, в связи с инфекцией β -гемолитическим стрептококком группы А.

Это определение болезни (В.А. Насонова, 1989) подчеркивает:

- преимущественное поражение сердечно-сосудистой системы;
- роль патологической наследственности;
- значение стрептококковой инфекции.

Сущность болезни заключается в поражении всех оболочек сердца, главным образом миокарда и эндокарда, с возникновением деформации клапанного аппарата (порока сердца) и последующим развитием сердечной недостаточности. Поражение других органов и систем при ревматизме имеет второстепенное значение и не определяет его тяжести и прогноза.

Пик заболеваемости приходится на детский и юношеский возраст (5–15 лет) и не зависит от пола. Первичная атака ревматизма может быть у лиц в возрасте 20–30 лет, однако после 30 лет первичный ревматизм практически не встречается. После 40 лет ревматизмом не заболевают. Можно тем не менее встретить больного и старше 60 лет, страдающего ревматическим пороком сердца, однако из этого не следует, что он заболел впервые в этом возрасте; ревматическая атака у него была в молодом возрасте.

Заболеваемость ОРЛ в России составляет 2,7 случая на 100 000 населения, ревматическими пороками сердца — 9,7 случая на 100 000 населения.

Этиология

Отмечено, что заболевшие ревматизмом 2–4 нед до начала болезни перенесли ангину, обострение хронического тонзиллита, а в крови у них определялось повышенное количество стрептококкового антигена и противострептококковых

антител. Такая связь с предшествующей стрептококковой инфекцией особенно выражена при остром течении заболевания, сопровождающемся полиартритом.

В развитии ОРЛ имеют значение социальные факторы (неблагоприятные бытовые условия, недостаточное питание), а также генетическая предрасположенность, которая состоит в гипериммунном ответе на антигены стрептококка, склонности заболевших к аутоиммунным и иммунокомплексным процессам.

Патогенез

В ответ на попадание в организм стрептококковой инфекции вырабатываются противострептококковые антитела и образуются иммунные комплексы (антигены стрептококка + антитела к ним + комплемент), циркулирующие в крови и оседающие в микроциркуляторном русле. Повреждающее действие на миокард и соединительную ткань оказывают также токсины и ферменты стрептококка (рис. 2-1).

Вследствие генетически обусловленного дефекта иммунной системы из организма больных недостаточно полно и быстро элиминируются стрептококковые антигены и иммунные комплексы. Ткани таких больных обладают повышенной склонностью фиксировать эти иммунные комплексы. Кроме того, важны перекрестно реагирующие антитела, которые, появляясь в ответ на присутствие антигенов стрептококка, способны реагировать с тканевыми, в том числе кардиальными антигенами организма. В ответ развивается воспаление на иммунной основе (по типу гиперчувствительности немедленного типа — ГНТ), при этом факторами, реализующими воспалительный процесс, служат лизосомные ферменты нейтрофилов, фагоцитирующих иммунные комплексы и разрушаю-

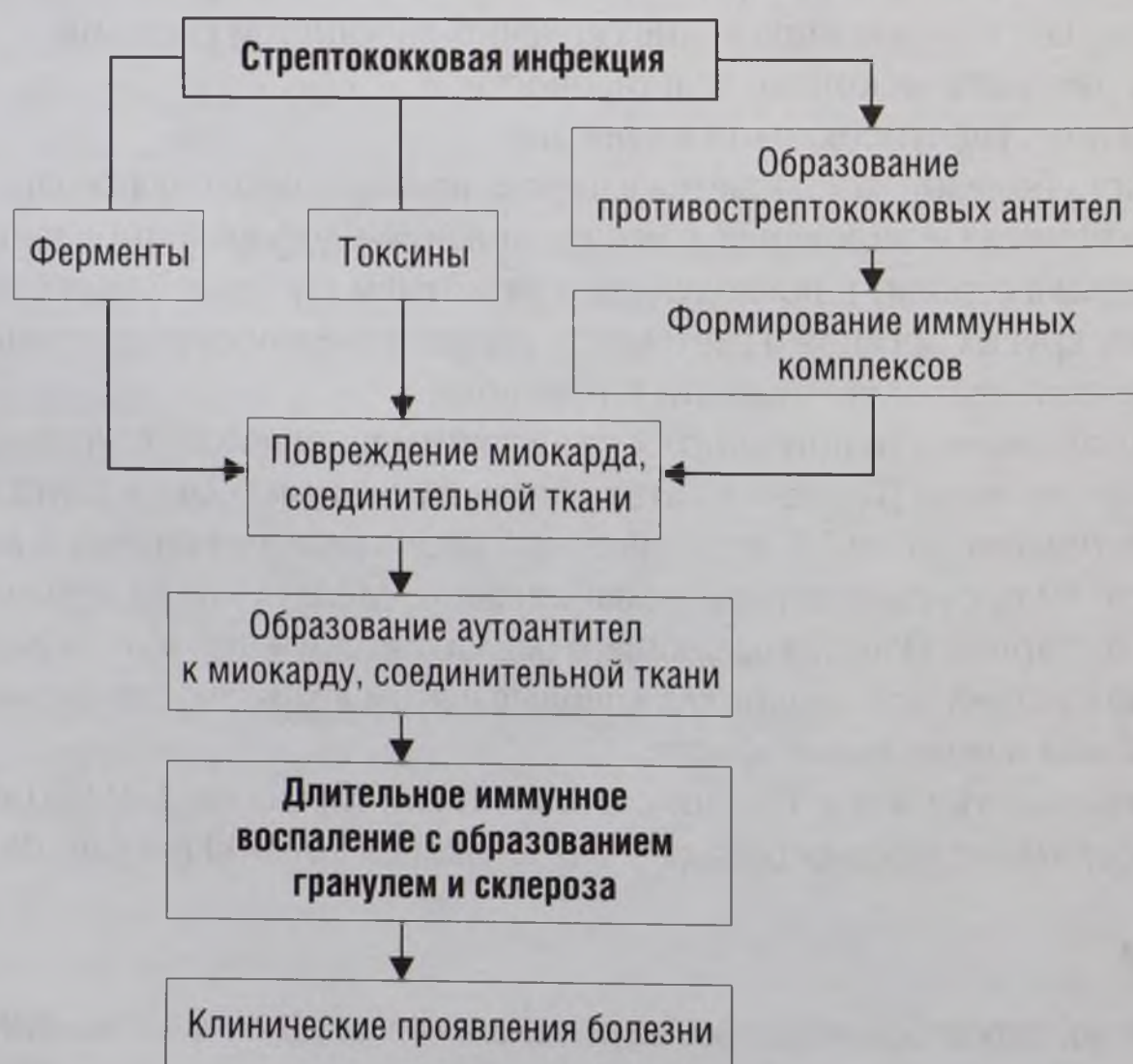


Рис. 2-1. Общая схема патогенеза ревматизма

щихся при этом. Этот воспалительный процесс локализуется в соединительной ткани преимущественно сердечно-сосудистой системы и изменяет антигенные свойства ее и миокарда. В результате развиваются аутоиммунные процессы по типу ГЗТ, и в крови больных обнаруживаются лимфоциты, реагирующие с миоцитами. Этим клеткам придается большое значение в происхождении органических поражений (прежде всего сердца). В крови выявляют также противомиокардиальные антитела, но они имеют меньшее значение в развитии поражения сердца.

Системный воспалительный процесс при ревматизме проявляется характерными фазовыми изменениями соединительной ткани (мукоидное набухание → фибриноидные изменения → фибриноидный некроз) и клеточных реакций (инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами, образование ревматической, или Ашоффа–Талалаева гранулемы). Эти клеточные реакции выступают морфологическим выражением иммунных нарушений. Патологический процесс завершается склерозированием. Патогенез ОРЛ представлен на рис. 2-1.

Другим морфологическим субстратом поражения сердца при ОРЛ служит неспецифическая воспалительная реакция, по существу аналогичная таковой в суставах и серозных оболочках. Она выражена в отеке межмышечной соединительной ткани, выпотевании фибрина, инфильтрации клеточными элементами, преимущественно нейтрофилами и лимфоцитами.

Так как патологический процесс имеет аутоиммунный характер, то и заболевание течет волнообразно, обостряясь под влиянием инфекции или неспецифических факторов (переохлаждение, физическое напряжение, эмоциональный стресс и др.).

При поражении сердца воспалительный процесс распространяется на эндокард и миокард (эндомиокардит или ревмокардит), либо на все оболочки сердца (панкардит), либо поражает только миокард (при первой, значительно реже при второй атаке). Морфологические изменения обнаруживают, прежде всего, в миокарде, поэтому именно миокардит в ранние сроки определяет клиническую картину. Воспалительные изменения в эндокарде (вальвулит, бородавчатый эндокардит), поражение сухожильных нитей и фиброзного кольца клинически выявляют в более поздние сроки атаки ревматизма — спустя 6–8 нед.

Отмечена определенная закономерность поражения клапанов сердца: чаще всего поражается митральный, затем аортальный и трехстворчатый клапаны. Клапан легочной артерии при ревматизме практически никогда не поражается.

Различные пороки сердца возникают в разные сроки после атаки ОРЛ: недостаточность митрального клапана — спустя 6 мес после начала атаки (недостаточность клапана аорты немного раньше), митральный стеноз — через 2 года после атаки; в еще более поздние сроки формируется стеноз устья аорты.

Классификация

В настоящее время принята классификация ревматической лихорадки (Ассоциация ревматологов России, 2003), отражающая клинические варианты, основные и дополнительные клинические проявления, исходы и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (табл. 2-1).

Таблица 2-1. Классификация ревматической лихорадки

Клинический вариант	Клинические проявления		Исход	Недостаточность кровообращения
	Основные	Дополнительные		
Острая ревматическая лихорадка Повторная ревматическая лихорадка	Кардит Артрит Хорея Кольцевидная эритема Ревматические узелки	Лихорадка Артралгии Абдоминальный синдром Серозиты	Выздоровление Хроническая ревматическая болезнь сердца: • без порока сердца; • с пороком сердца	Классификация Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко (стадии 0, I, II А, II Б, III) Классификация NYHA (функциональные классы 0, I, II, III, IV)

Клиническая картина

Все проявления болезни целесообразно разделить на сердечные и внесердечные и описывать клиническую картину болезни с этих позиций.

Следует иметь в виду, что клиническая картина болезни более отчетлива при первой его атаке, пока порок еще не сформирован. При рецидивах ОРЛ, когда уже сформировался порок сердца, а тем более при наличии сердечной недостаточности, клиническую симптоматику активного ревматического процесса выявить труднее, так как она обусловлена сочетанием порока сердца и нарушением кровообращения. В связи с этим ниже представлена **клиническая картина первичной атаки ОРЛ**.

На **первом этапе диагностического поиска** определяют связь болезни с перенесенной инфекцией. В типичных случаях спустя 2–4 нед после ангины или острого респираторного заболевания повышается температура тела (в 90% случаев), иногда до 38–40 °С, с суточными колебаниями 1–2 °С и сильным потом (как правило, без озноба). При повторных атаках ОРЛ рецидив болезни часто развивается вне связи с перенесенной инфекцией (имеют значение неспецифические факторы: переохлаждение, физическая перегрузка, оперативное вмешательство).

В настоящее время наиболее частым, а у большинства больных единственным признаком ревматизма служит поражение сердца — **ревмокардит** — одновременное поражение миокарда и эндокарда. Попытки дифференцировать миокардит и эндокардит не увенчались успехом.

У взрослых ревмокардит протекает легко. Больные предъявляют жалобы на слабые боли или неприятные ощущения в области сердца, легкую одышку при нагрузке, значительно реже отмечают перебои или сердцебиения. Эти симптомы не являются специфичными для ревматического поражения сердца и могут наблюдаться при других заболеваниях. Природу таких жалоб уточняют на последующих этапах диагностического поиска.

Ревмокардит у некоторых больных молодого возраста (чаще у детей) может протекать тяжело: с самого начала болезни возникают сердцебиения, сильная одышка при нагрузке и в покое, постоянные боли в области сердца. Могут появляться симптомы сердечной недостаточности в большом круге кровообращения в виде отеков и тяжести в области правого подреберья (за счет увеличения

печени). Все эти симптомы указывают на диффузный миокардит тяжелого течения.

Перикардит, так же как внесердечные проявления болезни, в настоящее время встречается редко, обычно при остром течении у детей и лиц молодого возраста.

При развитии сухого перикардита больные отмечают лишь постоянные боли в области сердца. Экссудативный перикардит, который характеризуется накоплением в сердечной сумке серозно-фибринозного экссудата, имеет свою клиническую картину: боли исчезают в связи с разъединением воспаленных листков перикарда накапливающимся экссудатом. Возникает одышка, которая усиливается при горизонтальном положении больного. Вследствие затруднения притока крови к правым отделам сердца появляются застойные явления в большом круге кровообращения (отеки, тяжесть в правом подреберье вследствие увеличения печени).

Изменения опорно-двигательного аппарата проявляются в виде **ревматического полиартрита**. Больные отмечают быстро нарастающую боль в крупных суставах (коленных, локтевых, плечевых, голеностопных, лучезапястных), невозможность активных движений, увеличение суставов в объеме.

Особенность ревматического полиартрита в быстром и полном обратном его развитии при назначении противоревматических препаратов. Иногда поражение суставов манифестирует лишь полиартралгией — болями в суставах без развития артрита (в 10% случаев).

Ревматические поражения легких в виде пневмонии или плеврита наблюдаются крайне редко, их субъективные симптомы такие же, как и при обычных поражениях (см. «Острая пневмония», «Плеврит»).

Ревматические поражения почек крайне редки, их обнаруживают лишь на третьем этапе диагностического поиска (при исследовании мочи).

Ревматические поражения нервной системы встречаются исключительно редко, преимущественно у детей. Жалобы не отличаются от жалоб при энцефалите, менингоэнцефалите, церебральном васкулите иной этиологии. Заслуживает внимания лишь «малая хорея», встречающаяся у детей (преимущественно у девочек) и проявляющаяся сочетанием эмоциональной лабильности и насильственных гиперкинезов верхней части туловища, верхних конечностей и мимической мускулатуры.

Абдоминальный синдром (перитонит) встречается почти исключительно у детей и подростков с первичной ОРЛ. Характеризуется внезапным возникновением наряду с лихорадкой, диффузных или локализованных схваткообразных болей, сопровождающихся тошнотой, рвотой, задержкой или учащением стула. Ревматический перитонит не оставляет стойких изменений и не рецидивирует.

Таким образом, на первом этапе диагностического поиска при первой атаке ОРЛ наиболее часты жалобы, связанные с поражением сердца, реже с вовлечением в патологический процесс суставов, а также жалобы общего порядка (повышенная утомляемость, потливость, повышение температуры тела).

На **втором этапе диагностического поиска** наибольшее значение имеет обнаружение признаков поражения сердца.

При первой атаке ОРЛ сердце обычно не увеличено (лишь изредка отмечается умеренное его увеличение), при аускультации выявляют приглушенный

I тон, иногда появление III тона, мягкий систолический шум над верхушкой. Эта симптоматика — не проявление поражения клапанного аппарата; она обусловлена изменениями миокарда (ревматический миокардит). Однако нарастание интенсивности шума, большая продолжительность его и стойкость могут указывать на формирование недостаточности митрального клапана. Уверенно судить о формировании порока можно спустя 6 мес после начала атаки при сохранении приведенной аускультативной картины.

В случае поражения клапана аорты может выслушиваться, а в дальнейшем нарастать по интенсивности и продолжительности протодиастолический шум в точке Боткина, при этом звучность II тона может сохраняться. Лишь спустя много лет, после формирования выраженной недостаточности клапана аорты, вместе с протодиастолическим шумом определяют ослабление (отсутствие) II тона во втором межреберье справа.

При более редко встречающемся сухом перикардите появляются характерные симптомы (подробнее см. «Перикардит») в виде шума трения перикарда, а при наличии выпота в полости перикарда — глухость тонов в сочетании со значительным расширением границ сердца во все стороны и симптомами сердечной недостаточности в большом круге кровообращения.

У больных полиартритом отмечают деформацию суставов за счет воспаления синовиальной оболочки и околосуставных тканей, болезненность при пальпации сустава. Все эти изменения бесследно исчезают после проведения противоревматической терапии.

Поражение периартикулярных тканей проявляется в виде ревматических узелков, которые располагаются в области пораженных суставов, на предплечьях и голених, над костными выступами. Это мелкие (величиной с горошину), плотные безболезненные образования, исчезающие под влиянием лечения. В настоящее время эти образования почти не встречаются.

Кольцевидная эритема — признак, патогномоничный для ревматизма и представленный образованием розовых незудящих кольцевидных элементов, располагающиеся преимущественно на коже внутренней поверхности рук, ног, живота, шеи и туловища. Эритему регистрируют исключительно редко (1–2% больных). Иногда наблюдается также узловатая эритема.

Ревматические пневмонии и плевриты имеют те же физические признаки, что и аналогичные заболевания банальной этиологии.

В целом внесердечные поражения в настоящее время наблюдают крайне редко, обычно у лиц молодого возраста при остром течении болезни (при наличии высокой активности — III степени). Они нерезко выражены, быстро поддаются обратному развитию при проведении противоревматической терапии.

На **третьем этапе диагностического поиска** данные лабораторно-инструментального исследования позволяют установить активность патологического процесса и уточнить поражение сердца и других органов. При активном ревматическом процессе лабораторные исследования выявляют неспецифические острофазовые и измененные иммунологические показатели.

К острофазовым показателям относят нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (лейкоцитоз до $12-15 \times 10^9$ /л отмечают лишь при III степени активности процесса, что обычно сочетается с ревматическим полиартритом); увеличение содержания α_2 -глобулинов, сменяющееся повышением концен-

трации γ -глобулинов; повышение содержания фибриногена, СРБ; увеличение СОЭ. В большинстве случаев изменение биохимических показателей происходит параллельно СОЭ, которая служит основным лабораторным признаком активности ревматизма.

Повышаются титры противострептококковых антител (антигиалуронидазы и антистрептокиназы более 1÷300, антистрептолизина-О более 1÷250) в 70–80% случаев. Повышение концентрации этих антител отражает реакцию организма на воздействие стрептококка и поэтому часто возникает при любой стрептококковой инфекции. Диагностическое значение имеют значительно повышенные титры антител.

Все лабораторные показатели у больных с активным ревматическим процессом и сердечной недостаточностью вследствие порока сердца изменены не резко или соответствуют норме. При уменьшении выраженности сердечной недостаточности после применения мочегонных средств можно определить лабораторные признаки активности.

При **электрокардиографическом исследовании** иногда обнаруживают нарушения ритма и проводимости, преходящую предсердно-желудочковую блокаду (чаще I (удлинение интервала P–Q), реже — II степени), экстрасистолию, предсердно-желудочковый ритм. У ряда больных регистрируют изменения зубца T в виде снижения его амплитуды вплоть до образования отрицательных зубцов (преимущественно в грудных отведениях).

Указанные нарушения ритма и проводимости нестойкие, в процессе противоревматической терапии быстро исчезают. Иногда они исчезают самостоятельно. В подобных случаях ЭКГ отражает не столько поражение миокарда, сколько изменение функционального состояния его нервного аппарата в связи с повышением тонуса блуждающего нерва. После назначения атропина изменения на ЭКГ исчезают. Если изменения на ЭКГ стойкие и остаются после ликвидации ревматической атаки, то следует думать об органическом поражении миокарда. При развитии ревмокардита на фоне уже имеющегося порока сердца на ЭКГ отражаются изменения, свойственные данному клапанному поражению (синдромы гипертрофии миокарда предсердий и желудочков, выраженные в различной степени).

При ФКГ уточняют данные аускультации: ослабление I тона, появление III тона, систолический шум. В случае формирования порока сердца на ФКГ появляются изменения, соответствующие характеру клапанного поражения. Развитие ревмокардита на фоне порока сердца на ФКГ манифестирует характерными признаками этого порока.

Рентгенологически при первой атаке ревматизма какие-либо изменения обнаружить не удастся. Лишь при тяжелом ревмокардите у детей и лиц молодого возраста можно определить увеличение сердца за счет дилатации левого желудочка.

При развитии ревмокардита на фоне уже имеющегося порока сердца рентгенологическая картина будет соответствовать конкретному пороку.

При ЭхоКГ во время первичной атаки какие-либо характерные изменения отсутствуют. Лишь при тяжелом течении ревмокардита с признаками сердечной недостаточности на эхокардиограмме (ЭхоКГ) обнаруживают признаки, указывающие на снижение сократительной функции миокарда и расширение

полостей сердца. Если ревмокардит развивается на фоне порока сердца, то обнаруживают признаки, свойственные этому поражению. Следует отметить, что примерно у 7–10% детей после перенесенного ревмокардита формируется пролапс митрального клапана.

Данные, полученные на всех трех этапах диагностического поиска, лежат в основе определения степени активности ревматического процесса (табл. 2-2).

Таблица 2-2. Клинико-лабораторная характеристика активности ревматического процесса

Степень активности	Клинические признаки	ЭКГ, ФКГ и рентгенологические признаки	Лабораторные признаки
III (максимальная)	Яркие общие и местные проявления с наличием лихорадки, экссудативного компонента в пораженных органах	В зависимости от преимущественной локализации ревматического процесса могут выявляться ярко. Умеренно или слабо выраженные признаки поражения сердца, легких, плевры	Нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ 40 мм/ч и выше. Резкое увеличение содержания фибриногена, α_2 -глобулинов. Высокие титры противострептококковых антител
II (умеренная)	Умеренные клинические проявления и лихорадка (или без нее), без выраженного экссудативного компонента в пораженных органах, меньшая тенденция к множественному вовлечению органов в патологический процесс	Признаки кардита выражены умеренно	СОЭ 20–40 мм/ч, умеренное повышение титров противострептококковых антител
I (минимальная)	Клинические симптомы выражены слабо, иногда едва выявляются. Преимущественно моносиндромный характер воспалительных поражений	Выражены слабо	Не изменены или минимально повышены

Диагностика

Диагностика первичного ревматизма представляет большие трудности, так как его такие наиболее распространенные симптомы, как полиартрит и поражение сердца, неспецифичны. В настоящее время во всем мире наибольшее распространение получили большие и малые критерии ревматизма Американской ассоциации кардиологов (1992) и модифицированные Ассоциацией ревматологов России в 2003 г. (табл. 2-3).

Свидетельства связи со стрептококковой инфекцией:

- повышенный титр противострептококковых антител (антистрептолизина-О, антигиалуронидазы и др.);
- недавно перенесенная скарлатина.

Таблица 2-3. Большие и малые критерии ревматизма

Большие критерии	Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> • Кардит • Полиартрит • Хорея • Кольцевидная эритема • Подкожные ревматические узелки 	<ul style="list-style-type: none"> • Клинические: <ul style="list-style-type: none"> – артралгии; – лихорадка. • Лабораторные: <ul style="list-style-type: none"> – острофазовые показатели (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз). • Инструментальные: <ul style="list-style-type: none"> – удлинение интервала P-Q на ЭКГ; – признаки митральной или аортальной регургитации при доплер-ЭхоКГ

Сочетание двух больших или одного большого и двух малых критериев указывает на большую вероятность ОРЛ лишь в случаях тщательно документированной предшествующей стрептококковой инфекции (недавно перенесенная скарлатина, высеивание из носоглотки стрептококков группы А, повышенные титры противострептококковых антител – антистрептолизина-О, антигиалуронидазы, антистрептокиназы).

Дифференциальная диагностика

Диагностика активного ревматического процесса у больных с ранее сформировавшимся пороком сердца не представляет особых трудностей. Первичный ревматизм, протекающий без ярких клинических признаков, весьма сходен с другими заболеваниями, что заставляет проводить дифференциальную диагностику в первую очередь с инфекционно-аллергическим миокардитом.

Для первичного ревмокардита, в отличие от инфекционно-аллергического миокардита, характерны:

- связь заболевания с носоглоточной стрептококковой инфекцией;
- латентный период с момента окончания предшествующего инфекционного заболевания до первых клинических признаков ОРЛ, составляющий 2–4 нед;
- преимущественное возникновение болезни в детском и юношеском возрасте;
- обнаружение полиартрита или острых артралгий в качестве начальных симптомов болезни;
- отсутствие жалоб на нарушения со стороны сердца или их констатация лишь при целенаправленном сборе анамнеза;
- частое обнаружение объективных симптомов поражения сердца;
- четкая корреляция выраженности клинических признаков ревматизма с лабораторными показателями активности ревматического процесса.

При ревмокардите отсутствует хронологическая связь с нестрептококковыми инфекциями, стрессовыми воздействиями; латентный период всегда присутствует и не укорочен.

Инфекционно-аллергический миокардит отмечают у лиц молодого, среднего, пожилого возраста; он характеризуется постепенным началом, отсутствием суставного синдрома в начале болезни; лабораторные признаки активности могут отсутствовать при наличии выраженных признаков кардита; отмечаются астенизация и вегетативная дисфункция.

Первичный ревмокардит следует дифференцировать от так называемых функциональных заболеваний сердца (см. «Нейроциркуляторная дистония»). Общими для обоих заболеваний служат «кардиальные» жалобы, связь ухудшения состояния с перенесенной инфекцией, субфебрилитет, молодой возраст.

Углубленный анализ симптомов показывает, что при первичном ревмокардите, в отличие от НЦД, нет связи начала болезни с разнообразными стрессорными воздействиями, отсутствуют астеноневротические «кардиальные» жалобы (ощущение остановки, замирания сердца), так называемый респираторный синдром (чувство нехватки воздуха, неудовлетворенность вдохом) и вегетативно-сосудистые кризы. В то же время при НЦД есть длительный анамнез, и больные попадают в поле зрения врача во время очередного обострения болезни. При этом не выявляются признаки поражения миокарда (увеличение размеров, глухость I тона, систолический шум, трехчленный ритм в сочетании с тахикардией), нет и лабораторных острофазовых показателей, а также измененных иммунологических показателей. Эффект седативной терапии и применения β -адреноблокаторов отчетливо выражен.

Если в клинической картине первичного ревматизма доминирует поражение суставов (выраженный полиартрит), то дифференциальную диагностику необходимо проводить с **реактивными артритами** (развивающимися в ответ на кишечную или урогенитальную неспецифическую инфекцию), а также с СКВ. Основу отличия ревматизма от этих заболеваний составляют такие признаки, как эпидемиологический анамнез, частое сочетание полиартрита с поражением сердца, быстрая динамика клинической симптоматики под влиянием противоревматической терапии.

Иногда ОРЛ необходимо дифференцировать от **антифосфолипидного синдрома**, который может манифестировать поражением клапанного аппарата и развитием хореи, при этом следует учитывать анамнестические данные и результаты определения антифосфолипидных антител.

Распознавание активного ревматического процесса у больных со сформированным пороком сердца (возвратного ревмокардита) основано на тех же диагностических критериях, но данные физикального обследования, а также инструментальные и рентгенологические показатели в гораздо большей степени будут обусловлены существующим пороком сердца, а не активным ревматическим процессом. В связи с этим при диагностике рецидива болезни следует ориентироваться на связь ухудшения состояния больного (возникновение или нарастание симптомов сердечной недостаточности) с перенесенным инфекционным заболеванием, существование артралгий, субфебрильной температуры тела и лабораторных показателей активности ревматического процесса (острофазовых и иммунологических).

Возвратный (рецидивирующий) ревмокардит на фоне того или иного порока сердца в сочетании с сердечной недостаточностью следует дифференцировать от инфекционно-аллергического (неспецифического) миокардита тяжелого течения. Основным при этом считают отсутствие «ревматического» анамнеза, признаков клапанного порока сердца и лабораторных показателей активности при миокардите.

Формулировку развернутого клинического диагноза осуществляют в соответствии с классификацией и номенклатурой ревматизма. Она должна включать следующие пункты:

- активность (степень активности) процесса или ремиссия;
- характер поражения сердца;
- существование (отсутствие) поражения других органов и систем;
- характер течения;
- состояние кровообращения.

Лечение

В настоящее время лечение ревматизма проводят в три этапа:

- лечение в активной фазе в стационаре;
- продолжение лечения больного после выписки в кардиоревматологических кабинетах поликлиники;
- последующее многолетнее диспансерное наблюдение и профилактическое лечение в поликлинике.

Лечебные мероприятия включают:

- борьбу со стрептококковой инфекцией;
- подавление активного ревматического процесса (воспаление на иммунной основе);
- коррекцию иммунологических нарушений.

На первом этапе (стационарном) рекомендовано соблюдение постельного режима в течение 2–3 нед, питание с ограничением хлорида натрия (поваренной соли) и достаточным количеством полноценных белков (не менее 1,0–1,5 г на 1 кг массы тела).

Этиотропную терапию осуществляют бензилпенициллином, оказывающим бактерицидное действие на гемолитические стрептококки группы А. Бензилпенициллин назначают в дозе 1,5–4 млн ЕД в течение 10 дней. Вместо бензилпенициллина можно использовать полисинтетические пенициллины (ампициллин, оксациллин и пр.). При индивидуальной непереносимости пенициллинов применяют макролиды: спирамицин по 6 млн МЕ в 2 приема в течение 10 дней; азитромицин в дозе 0,5 г 1 раз в день в течение 3 дней; рокситромицин по 0,3 г в 2 приема в течение 10 дней.

Активный ревматический процесс купируют различными НПВС. Преимущество отдают диклофенаку — наиболее эффективному средству, оказывающему наименее выраженное побочное действие. Суточная доза этого препарата составляет 100 мг. Его следует принимать до полной ликвидации активности ревматического процесса.

При высокой активности (III степень), тяжелом первичном ревмокардите с признаками сердечной недостаточности (что чаще встречается у лиц молодого возраста) или признаками полисерозита показаны глюкокортикоидные препараты (преднизолон в дозе 1,0–1,5 мг/кг массы тела). По достижении клинического эффекта (обычно — через 2 нед) дозу постепенно снижают с последующим назначением НПВС.

При вялотекущем процессе большего эффекта достигают от проведения иммуносупрессивной терапии (коррекция иммунного гомеостаза) с помощью

аминоинолиновых производных — гидроксихлорохина и хлорохина. Эти препараты назначают по 0,2 и 0,25 г соответственно, 1–2 раза в сутки в течение длительного времени (не менее одного года). Спустя год дозу можно уменьшить в 2 раза.

На втором этапе (поликлиническом) медикаментозное лечение следует продолжать в тех же дозах, которые больной принимал при выписке из стационара. Длительность приема противовоспалительных препаратов при остром течении обычно составляет 1 мес, при подостром — 2 мес. Как было отмечено ранее, аминоинолиновые препараты принимают длительно (1–2 года).

Поликлинический этап также предусматривает проведение после перенесенной атаки ОРЛ обязательной антибиотикопрофилактики. Назначают пенициллин пролонгированного действия — бензатина бензилпенициллин в дозе 2,4 млн ЕД внутримышечно 1 раз в 3 нед: для больных, перенесших ОРЛ без отчетливого кардита, — не менее 5 лет или до достижения возраста 18 лет; для больных с излеченным ревмокардитом без порока сердца — не менее 10 лет или до достижения возраста 25 лет; для больных со сформированным пороком сердца, в том числе и оперированным, — пожизненно.

В задачу третьего этапа входит пребывание детей и подростков в местном ревматологическом санатории, а у взрослых — направление на реабилитацию в кардиологический санаторий.

При хроническом тонзиллите хирургическое лечение проводят только при неэффективности консервативного, а также в случаях, если обострение тонзиллита приводит к рецидиву ОРЛ.

Больным с сердечной недостаточностью проводят соответствующую терапию ингибиторами АПФ, мочегонными средствами, β -адреноблокаторами (см. «Сердечная недостаточность»).

Больных, перенесших ОРЛ, ставят на диспансерный учет не только с целью проведения противорецидивного лечения, но и для своевременной диагностики рецидива ОРЛ, а при прогрессировании клапанного порока — для направления в кардиохирургический стационар.

Прогноз

Непосредственная угроза для жизни при ОРЛ возникает крайне редко. Прогноз определяет выраженность порока сердца и состояние сократительной функции миокарда.

Профилактика

Первичная профилактика состоит из комплекса общественных и индивидуальных мер, направленных на предупреждение первичной заболеваемости (повышение жизненного уровня, пропаганда здорового образа жизни, в частности закаливания, улучшение жилищных условий, борьба со скученностью в детских садах, школах, общественных учреждениях).

Важным фактором служит раннее и эффективное лечение ангин и других острых стрептококковых заболеваний верхних дыхательных путей. Это достигается назначением пролонгированных форм пенициллина. При непереносимости бензилпенициллина можно назначать эритромицин в течение 10 дней.

Любое лечение ангины должно продолжаться не менее 10 дней, что приводит к полному излечению стрептококковой инфекции.

Профилактика рецидива ревматической лихорадки (вторичная профилактика) должна назначаться в стационаре сразу после окончания 10-дневного лечения пеницилинами (макролидами). Классический режим — применение бензатина бензилпенициллина по 2,4 млн ЕД внутримышечно 1 раз в 3–4 нед. Чем меньше возраст больного при первой атаке, тем больше вероятность рецидива. После пятилетнего наблюдения частота рецидивов, как правило, снижается с возрастом. Больные, у которых во время предыдущих атак было установлено минимальное поражение сердца, должны получать противорецидивную профилактику минимум до достижения возраста 40 лет. Пациентам, перенесшим операцию на сердце по поводу ревматического порока сердца, вторичную профилактику проводят пожизненно.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — полипозно-язвенное поражение клапанного аппарата сердца или пристеночного эндокарда (реже эндотелия аорты или крупной артерии), вызванное различными патогенными микроорганизмами или грибами и сопровождающееся тромбоэмболиями, а также системным поражением сосудов и внутренних органов на фоне измененной реактивности организма.

Термин «инфекционный эндокардит» в настоящее время вытеснил ранее использовавшиеся термины «бактериальный эндокардит», «затяжной септический эндокардит», так как лучше отражает причину заболевания, вызываемого самыми различными микроорганизмами — бактериальными агентами, риккетсиями, вирусами и грибами.

Наиболее часто заболевают ИЭ лица в возрасте 20–50 лет, мужчины несколько чаще, чем женщины. Особенность «современного» ИЭ состоит в высокой частоте возникновения заболевания в пожилом и старческом возрасте (более 20% всех случаев), увеличении числа больных с первичной формой болезни (более 50%), возникновении новых клинических вариантов течения и в значительном изменении свойств возбудителя.

Этиология

Среди возбудителей, наиболее часто вызывающих ИЭ, обнаруживают кокковую микрофлору — стрептококки (зеленящий стрептококк ранее выделяли в 90% случаев), стафилококки (золотистый, белый) и энтерококки. Значительно реже причиной болезни бывает грамотрицательная микрофлора — кишечная палочка, синегнойная палочка, протей и клебсиелла. В последние годы большую роль стали играть патогенные грибы, протей, сарцины, бруцеллы, вирусы. У ряда больных истинного возбудителя заболевания не обнаруживают (частота получения отрицательного результата при посеве крови колеблется в пределах 20–50%). Обнаружение возбудителя зависит от многих факторов: качества бактериологического исследования, длительности предшествующей антибактериальной терапии и особенностей возбудителя.

Источники инфекции и бактериемии при ИЭ могут быть самыми разными.

- Операции в полости рта.
- Операции и диагностические процедуры на органах мочеполовой системы.
- Инфекционное поражение кожи.
- Оперативное вмешательство на сердечно-сосудистой системе (в том числе протезирование клапанов).
- Длительное пребывание катетера в вене.
- Частые внутривенные вливания и эндоскопические методы исследования.
- Хронический гемодиализ (артериовенозный шунт).
- Наркомания (внутривенное введение наркотиков).

ИЭ может развиваться на интактных клапанах (первичный эндокардит), а также на фоне ранее существовавших (врожденных и приобретенных) изменений сердца и его клапанного аппарата (вторичный ИЭ).

Имеет значение в развитии ИЭ и ряд медицинских манипуляций (оперативные вмешательства в полости рта, катетеризация мочевого пузыря, ректороманоскопия, установка внутривенного катетера). Наконец, имеет также значение ряд состояний, сопровождающихся снижением иммунитета: сахарный диабет, токсикомания (в том числе алкоголизм), ВИЧ-инфекция, лечение мощными иммунодепрессантами. В настоящее время приобрел большое значение ИЭ наркоманов.

Патогенез

Механизм развития заболевания сложен и изучен недостаточно, но основные моменты развития ИЭ не вызывают сомнения (рис. 2-2). При существовании в организме очага инфекции под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов, изменяющих реактивность и иммунный статус организма, развивается бактериемия.

Микроорганизмы из крови попадают на клапаны сердца, где в дальнейшем формируют вторичный очаг инфекции. Их фиксации и размножению на эндокарде, приводящем к образованию вторичного септического очага, способствуют дополнительные факторы. Вероятно, имеет значение предшествующее изменение ткани и поверхности клапана, а также присутствие на нем тромботических масс (часто — с развитием абактериального эндокардита), образующихся под влиянием прямого повреждающего действия струи крови, движущейся с большой скоростью или под большим давлением (в условиях имеющегося порока сердца). Деформация клапанов вследствие большого градиента давления, узости отверстия и изменения скорости кровотока создает условия, способствующие внедрению инфекционных агентов в эндокард с образованием инфекционного очага.

При поражении ранее интактного клапана происходят изменения, нарушающие нормальные свойства отдельных участков этого клапана в виде отека, экссудативных или пролиферативных процессов («интерстициальный вальвулит» — доклиническая фаза). Подобная ситуация возможна и при повреждении интимы крупных сосудов.

Происходит снижение иммунитета (в основном клеточного) с развитием вторичных иммунных нарушений (наряду с бактериальными антигенами существуют и антигены тканевого происхождения, что приводит к образованию

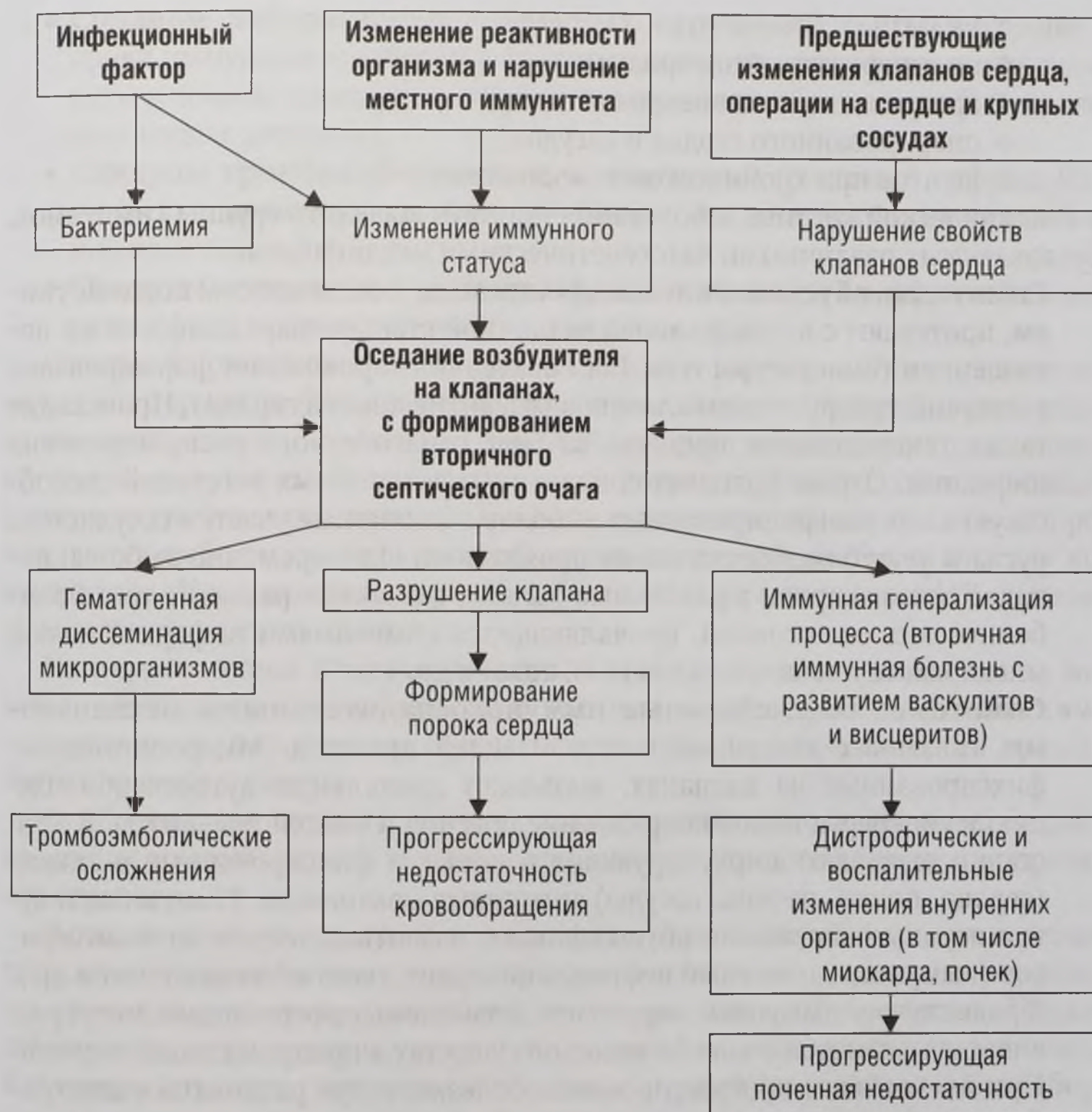


Рис. 2-2. Патогенез инфекционного эндокардита

иммунных комплексов, которые циркулируют в крови и оседают на различные органы и ткани). Патогенез представлен на рис. 2-2.

Классификация

- I. По клиническому течению:
 - острый (заболевание длится не более 1–1,5 мес);
 - подострый (заболевание длится 3–4 мес);
 - затяжной (заболевание длится многие месяцы).
- II. По клинико-морфологической форме:
 - первичный (на интактном сердце) – более 50%;
 - вторичный на фоне:
 - ✧ ревматических пороков сердца;
 - ✧ пролапса митрального клапана;
 - ✧ врожденных пороков сердца;

- ✧ ГКМП;
- ✧ постинфарктной аневризмы;
- ✧ артериовенозных аневризм;
- ✧ оперированного сердца и сосудов;
- ✧ шунтов при хроническом гемодиализе.

В клинической картине заболевания принято выделять группы симптомов, обусловленных различными патогенетическими механизмами.

- **Симптомы, обусловленные инфекционно-токсическим воздействием**, протекают с интоксикацией различной степени выраженности и с повышением температуры тела. Рост бактерий сопровождается формированием вегетаций с разрушением клапанов (развитие порока сердца). Происходит также генерализация процесса за счет гематогенного распространения инфекции. Отрыв фрагментов клапанных микробных вегетаций способствует заносу инфицированных эмболов в различные участки сосудистого русла и усугубляет септические проявления. Одновременно эмболы, попадая с током крови в различные органы, вызывают развитие тромбоэмболических осложнений, проявляющихся симптомами инфаркта почки, миокарда, селезенки, сосудов глаз, кожи и др.
- **Симптомы, обусловленные иммуновоспалительными механизмами**, связаны с иммунной генерализацией процесса. Микроорганизмы, фиксированные на клапанах, вызывают длительную аутосенсбилизацию и гиперергическое повреждение органов и тканей организма. В этой стадии выявляют циркулирующие в крови и фиксированные в тканях (сердце, почки, печень, сосуды) иммунные комплексы. Иммунные и аутоиммунные нарушения обуславливают развитие васкулитов и висцеритов (иммунокомплексный нефрит, миокардит, гепатит, капиллярит и др.). В ряде случаев иммунные нарушения, называемые вторичными, могут развиваться с самого начала болезни, по существу в продромальный период.
- При дальнейшем прогрессировании болезни могут развиваться **дистрофические изменения органов** с их функциональной недостаточностью (наибольшее значение имеют сердечная и почечная недостаточность, часто приводящая к смерти больных).

Клиническая картина

Проявления ИЭ весьма разнообразны и могут быть представлены в виде ряда синдромов.

- **Синдром воспалительных изменений и септицемии** (лихорадка, озноб, геморрагические высыпания, изменение острофазовых показателей крови: лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ, СРБ, повышение содержания фибриногена, α_2 -глобулинов, положительная гемокультура).
- **Интоксикационный синдром** (общая слабость, выраженная потливость, головные боли, миалгии и артралгии, снижение аппетита, бледность кожного покрова с желтушным оттенком).
- **Синдром клапанных поражений** (формирование порока сердца, чаще аортального или митрального, прежде не измененных клапанов или присоединение новых поражений клапанов к ранее существовавшим).

- **Синдром лабораторных иммунных нарушений** (циркулирующие в крови иммунные комплексы, фиксированные иммунокомплексные депозиты в почках, миокарде и сосудах; гипергаммаглобулинемия; РФ; противотканевые антитела).
- **Синдром тромбоэмболических осложнений** (очаговый нефрит, ИМ, селезенки, кишечника, тромбоэмболии в мозг, сетчатку глаза, сосуды нижних конечностей и т.д.).
- **Синдром иммунных поражений органов и систем** (диффузный гломерулонефрит, миокардит, гепатит, васкулит и др.).

Степень выраженности указанных синдромов различна. Она определяется не только периодом болезни, но и характером течения ИЭ, на который влияет вид возбудителя. Стафилококковый эндокардит характеризуется высокой активностью процесса, тяжелым общим состоянием, гектической лихорадкой, развитием гнойных осложнений. Грибковые эндокардиты, как правило, сопровождаются эмболической окклюзией крупных артерий, особенно нижних конечностей. «Классическая» картина заболевания характерна для ИЭ, вызванного зеленым стрептококком.

На **первом этапе диагностического поиска** обращают внимание на жалобы, обусловленные инфекцией и интоксикацией, тромбоэмболическими осложнениями, поражением сердца, вовлечением в патологический процесс других органов и систем.

Наиболее существенным для последующего диагноза следует считать одновременное наличие жалоб, указывающих на инфекционный процесс и поражение сердца.

В анамнезе обычно выявляют указания на перенесенный в прошлом ревматизм, наличие приобретенного или врожденного порока сердца, а также эпизоды «немотивированной» длительной лихорадки или субфебрилитета. Начало заболевания часто связано с острой инфекцией или обострением хронической инфекции, а также с рядом врачебных манипуляций (экстракция зубов, аборты, тонзиллэктомия, катетеризация мочевого пузыря, сосудов, операции на сердце и т.д.). Особенно характерно сочетание повышения температуры тела с ознобами и потливостью. Степень повышения температуры тела может быть различной: при остром течении отмечают повышение до 39 °С, тогда как при подостром и затяжном течении температура может быть субфебрильной. Вместе с тем у больных, длительно болеющих и имеющих сердечную или почечную недостаточность, при рецидивах болезни и несомненной активности процесса температура тела может быть нормальной.

Кроме того, можно выявить жалобы, обусловленные и сердечной недостаточностью (на фоне длительно существовавшего порока сердца), а также жалобы, связанные с тромбоэмболическими осложнениями (в особенности тромбоэмболии мелких мезентериальных сосудов, почечных артерий и селезенки).

В анамнезе больных могут быть эпизоды длительного лечения антибиотиками (это бывает при рецидиве ИЭ у больных, ранее уже подвергавшихся лечению).

В случае типичного течения болезни уже на этом этапе можно заподозрить ИЭ. У ряда больных на первом этапе характер заболевания (ИЭ или какое-то иное заболевание) остается неясным и может быть установлен в дальнейшем лишь с учетом результатов последующих этапов диагностического поиска.

На **втором этапе диагностического поиска** наибольшее значение для постановки правильного диагноза имеет обнаружение:

- поражения клапанов сердца (возникновение патогномичных для ИЭ симптомов аортальной или митральной недостаточности и дополнительных шумов, а также изменение аускультативной картины ранее существовавших пороков сердца);
- поражения кожи и слизистых оболочек: цвет кожного покрова типа «кофе с молоком», геморрагии, положительные симптомы Гехта (щипка) и Кончаловского–Румпеля–Леде (жгута), а также узелки Ослера — болезненные гиперемированные плотные узелки на ладонной поверхности и кончиках пальцев, признак Лукина–Либмана (пятна Лукина) — геморрагия на переходной складке конъюнктив;
- весьма типичный симптом ИЭ — снижение массы тела, иногда значительное, на 15–20 кг;
- увеличения селезенки и печени (спленомегалию часто обнаруживают при ИЭ и почти никогда — при ревматизме).

Пальцы в виде «барабанных палочек» — симптом, не имеющий в настоящее время большого диагностического значения, так как его регистрируют чрезвычайно редко (ранее — в 30–50% случаев). Тем не менее его обнаружение — лишний довод в пользу постановки диагноза ИЭ.

При пороке сердца (в особенности при вторичных ИЭ) можно обнаружить **признаки хронической сердечной недостаточности**. Другая причина их появления — развитие миокардита, что проявляется глухостью сердечных тонов, систолическим шумом, относительной недостаточностью митрального клапана и дилатацией полостей сердца.

В редких случаях развивается **перикардит** (нерезкий шум трения перикарда, обусловленный фибринозными наложениями).

При физическом обследовании можно выявить **повышение АД**, вызывающее подозрение на развитие диффузного гломерулонефрита. У части больных выявляют **нарушения ЦНС** (парезы, гиперкинезы, патологические рефлексы и др.) как проявление васкулитов или эмболии в мозговые сосуды. При исследовании органов дыхания можно выявить инфарктную пневмонию.

С учетом выявленных симптомов на этом этапе поиска диагноз ИЭ представляется весьма вероятным, особенно при характерном анамнезе. У лиц, не имеющих характерного анамнеза, выявленных симптомов также бывает достаточно, чтобы заподозрить ИЭ.

На втором этапе наиболее частой диагностической ошибкой служит оценка того или иного синдрома в качестве проявлений самостоятельного заболевания: например, при выраженных изменениях в анализе мочи ставят диагноз гломерулонефрита (как самостоятельного заболевания) и пр. Естественно, это возможно при недостаточном учете всей клинической картины и отсутствии связи ведущего синдрома с другими проявлениями болезни.

На **третьем этапе диагностического поиска** проводят исследования, подтверждающие предварительный диагноз ИЭ и позволяющие сформулировать окончательный развернутый диагноз.

- **Лабораторно-инструментальные исследования** предусматривают:
 - повторные попытки обнаружения возбудителя болезни при многократных посевах крови;

- подтверждение и (или) установление воспалительного характера патологического процесса (выявление острофазовых показателей крови);
- обнаружение иммунологических изменений;
- уточнение характера поражения различных органов и систем;
- получение прямых диагностических признаков инфекционного поражения эндокарда.
- Получение положительной гемокультуры — наиболее важный диагностический признак ИЭ. Для подтверждения диагноза требуется не менее 2–3 анализов. Единичная положительная гемокультура должна интерпретироваться с большой осторожностью вследствие возможности случайного загрязнения. Большое значение имеют техника забора и посева крови, время посева (желательно на высоте лихорадки), использование обогащенных сред. Отрицательная гемокультура не исключает ИЭ. Переоценивать роль посевов крови нельзя, так как имеет значение только положительный результат в сопоставлении с клинической картиной.
- В **клиническом анализе крови** наиболее важным для диагностики является повышение СОЭ до 50 мм/ч и более. В дебюте ИЭ выявляют лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, позже могут обнаруживаться лейкопения и гипохромная анемия.
- При **биохимическом анализе крови** выявляют увеличение содержания фибриногена, α_2 -глобулинов и резкое увеличение уровня γ -глобулинов — до 30–40%. Кроме гипергаммаглобулинемии, показателями иммунологических изменений служат обнаружение ЦИК, снижение титра компонента, появление ревматоидного (антиглобулинового) фактора, усиление реакции бластной трансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином и бактериальными антигенами, выявление противотканевых антител. Как правило, при ИЭ в отличие от ревматизма титры антистрептолизина-О и антигиалуронидазы соответствуют норме.
- **Анализ мочи** позволяет обнаружить гломерулонефрит, манифестирующий протеинурией, цилиндрурией и гематурией. При высокой протеинурии можно предположить развитие амилоидоза (редко встречающееся осложнение ИЭ). Повышение содержания билирубина, трансаминаз указывает на поражение печени.
- **Рентгенологическое, электро- и фонокардиографическое исследование** помогает уточнить характер клапанного поражения сердца.
- Прямой признак ИЭ — вегетации на клапанах сердца, которые можно обнаружить во время ЭхоКГ (особенно при использовании чреспищеводной регистрации с помощью специального датчика).

Таким образом, на заключительном этапе диагностического поиска у большинства больных можно с уверенностью диагностировать ИЭ. В некоторых случаях для установления окончательного диагноза требуется динамическое наблюдение.

Диагностика

Распознавание ИЭ при развитой клинической картине заболевания не представляет существенных трудностей.

В современной клинической практике применяют критерии, разработанные в 1994 г. D. Durack и модифицированные в 2000 г.

- Большие критерии:

- положительный посев крови:

- ✧ положительная гемокультура: типичные для ИЭ возбудители в двух посевах крови — зеленышые стрептококки, *Streptococcus bovis*, микроорганизмы группы НАСЕК, *Staphylococcus aureus* или внебольничные энтерококки при отсутствии первичного очага;

- ✧ или микроорганизмы, которые могут вызвать ИЭ: по крайней мере, два положительных посева крови, взятой с интервалом более 12 ч, или все три посева, или большинство из более чем четырех посевов крови (первый и последний образцы взяты с интервалом, по крайней мере, 1 ч);

- ✧ Или однократный положительный посев крови на *Coxiella burnetii* или титр IgG антител 1 фазы $>1 \div 800$;

- признаки поражения эндокарда:

- ✧ эхокардиографические признаки ИЭ — вегетации, абсцесс или частичный отрыв искусственного клапана;

- ✧ возникновение регургитации.

- Малые критерии.

- предрасположенность: заболевания сердца, предрасполагающие к развитию ИЭ, внутривенная наркомания;

- лихорадка $>38^\circ\text{C}$;

- сосудистые нарушения: артериальные эмболии, септический инфаркт легкого, микотические аневризмы, внутрочерепное кровотечение, кровоизлияния в конъюнктиву;

- иммунологические нарушения: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, РФ;

- бактериологические изменения: положительный посев крови, не соответствующий большим критериям, или серологические признаки инфицирования возможным возбудителем ИЭ.

ИЭ диагностируют при обнаружении двух больших, одного большого и трех малых или пяти малых критериев.

Диагноз ИЭ возможен при обнаружении одного большого и одного малого или трех малых критериев.

Трудности диагностики обусловлены стертым и атипичным течением ИЭ. Если вторичный септический очаг локализован не в сердце, а в интима крупных артерий, то исчезает такой важный диагностический признак, как формирование порока сердца. С учетом этого необходимо оценивать комплекс других диагностически значимых симптомов ИЭ.

Определенные сложности возникают в диагностике на ранних этапах, особенно при первичном ИЭ, начало которого очень напоминает другие заболевания.

Следует помнить о разнообразных вариантах начала ИЭ.

- Типичное постепенное начало заболевания (субфебрильная температура тела, слабость, недомогание, головная боль, артралгии). В таких случаях ИЭ следует дифференцировать от ревматизма; при развитии аортальной недостаточности — от висцерального сифилиса.

- Начало болезни по типу острого инфекционного заболевания: высокая температура тела с проливным потом и ознобом. Следует проводить дифференциальную диагностику с гриппом, брюшным тифом, малярией и другими инфекциями.
- Болезнь начинается с развития тромбоэмболии (наиболее часто в мозг, селезенку, почки). ИЭ необходимо дифференцировать от инсульта. Наиболее часто ИЭ проявляется тромбоэмболиями в мозг у пожилых людей. Дифференциальную диагностику проводят с почечной коликой при эмболии в почки.
- При возникновении симптомов острого гломерулонефрита (ОГН) в начале заболевания (гематурия, протеинурия, отеки, гипертензия) необходим учет диагностически значимых симптомов ИЭ (шум регургитации, данные ЭхоКГ, положительная гемокультура и др.).
- Гематологическая маска ИЭ, выражающаяся в анемии, увеличении селезенки, требует проведения дифференциальной диагностики с целым рядом болезней системы крови.

ИЭ наркоманов характеризуется:

- наиболее частым поражением трикуспидального клапана;
- наиболее распространенными возбудителями — белым и золотистым стафилококком, реже — грамотрицательной микрофлорой;
- картиной прогрессирующей правожелудочковой недостаточности;
- тромбоэмболией легочной артерии;
- рецидивирующим течением.

Некоторые признаки ИЭ (особенно вторичного) схожи с таковыми ОРЛ.

Признаки, позволяющие дифференцировать ИЭ и ОРЛ (О.М. Буткевич и др., 1993):

- ознобы;
- увеличение селезенки;
- положительная гемокультура;
- лихорадка выше 38 °С;
- узелки Ослера и кожный васкулит;
- вегетации на клапанах;
- анемия;
- повышение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов.

Формулировка развернутого клинического диагноза должна отражать:

- клинико-морфологическую форму ИЭ (первичный или вторичный);
- этиологию (если удастся повторно получить положительную гемокультуру);
- характер клапанного поражения;
- наиболее важные органые поражения с указанием выраженности функциональных расстройств (сердечная, почечная недостаточность, анемия и пр.);
- осложнения (тромбоэмболии и пр.).

Лечение

При лечении больных ИЭ следует руководствоваться рядом правил:

- использовать антибиотики, активные в отношении потенциальных и установленных возбудителей;

- применять бактерицидные антибиотики, так как в вегетациях микроорганизмы находятся в низкой метаболической активности;
- использовать антибиотики, обладающие синергизмом;
- вводить антибиотики парентерально для получения более высоких и предсказуемых сывороточных концентраций;
- антимикробная терапия должна быть длительной для обеспечения стерилизации вегетаций клапанов;
- антибиотическую терапию следует начинать как можно раньше.

Следует различать эмпирическую антибиотикотерапию ИЭ и антибиотикотерапию ИЭ установленной этиологии (известна бактериальная микрофлора).

- Эмпирическая антибиотическая терапия ИЭ

- ИЭ подострого течения:

- ✧ бензилпенициллин по 12–24 млн ЕД/сут в равных дозах каждые 4 ч в течение 4 нед;
- ✧ или ампициллин 175 мг/кг в сутки внутривенно в равных дозах каждые 4 ч в течение 4 нед + гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения в течение 2 нед;
- ✧ или ванкомицин по 15 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в течение 4–6 нед + гентамицин 3 мг/кг внутривенно или внутримышечно в 2–3 дозах в течение 2 нед.

- При ИЭ установленной этиологии (зеленящий стрептококк с различной вирулентностью) используют также бензилпенициллин в высоких дозах в сочетании с гентамицином или антибиотики группы цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон), аминогликозидов (тобрамицин); препараты вводят, как правило, внутривенно или внутримышечно (не менее 4 нед).

- При ИЭ нестрептококковой этиологии целесообразно применять комбинированную терапию: бензилпенициллин чаще всего комбинируют с аминогликозидами (гентамицином). Гентамицин применяют в дозе 240–320 мг/сут (по 3–5 мг/кг) в виде курсового лечения: препарат вводят в течение 8 дней, затем 5–7 дней перерыв, повторное введение препарата в течение 8 дней, снова перерыв, при необходимости проводят третий курс. Цель прерывистого лечения — предупреждение нефротоксического, гепатотоксического действия препарата. У больных пожилого и старческого возраста суточная доза не должна превышать 240 мг. Вместо гентамицина может быть применен препарат этой же группы — сизомицин (по 2 мг/кг). Все препараты этой группы противопоказаны при почечной недостаточности и заболеваниях слухового нерва. Тем не менее комбинация бензилпенициллина с аминогликозидами — одна из наиболее эффективных при лечении ИЭ.

- При ИЭ стафилококковой этиологии весьма эффективны полусинтетические пенициллины, устойчивые к ферменту пенициллиназе, продуцируемой стафилококком. Наиболее часто используют оксациллин (10–20 г/сут), а также ампициллин, ампициллин + оксациллин по 10–16 г/сут. Эти препараты сочетают с гентамицином. При отсутствии эффекта от лечения следует назначать антибиотики цефалоспоринового ряда: цефотаксим по 6–8 г внутривенно или внутримышечно равными дозами каждые 6–8 ч (в течение 6 нед) в сочетании с амикацином (по 1–1,5 г

- внутримышечно равными дозами каждые 8–12 ч в течение 14 дней с интервалом 14 дней); цефалотин в дозе 8–12 г внутривенно или внутримышечно равными дозами каждые 6 ч в течение 6 нед.
- При энтерококковой инфекции — бензилпенициллин 20–30 млн ЕД внутривенно или внутримышечно каждые 4 ч в течение 6 нед в сочетании со стрептомицином по 1 г внутримышечно равными дозами каждые 12 ч в течение 4 нед. При недостаточном эффекте от данной комбинации препаратов назначают ампициллин по 8–12 г внутримышечно равными дозами каждые 6 ч в течение 6 нед с гентамицином в обычных дозах.
 - Лечение грибкового ИЭ проводят амфотерицином (по 30–55 мг/сут). Курс — не менее 40–50 дней. Используют также флуконазол.
 - В качестве антибиотиков резерва используют доксициклин и фузидовую кислоту (по 2–3 г/сут).

К основным антибиотикам, применяемым при ИЭ, относят также рифампицин (в дозе 600–1200 мг в капсулах и внутривенно), действующий на стафилококки и стрептококки. Препарат оказывает сенсibiliзирующее действие, поэтому всегда лучше проводить один длительный курс лечения, чем повторные короткие курсы. Чаще применяется как резервный препарат при неэффективности других антибиотиков. Отмену антибиотиков производят сразу, без постепенного уменьшения дозы. После отмены антибактериальных препаратов при хорошем самочувствии и благополучных лабораторных показателях больного наблюдают в стационаре еще 7–10 дней для исключения развития ранних рецидивов. Если в процессе лечения развивается резистентность микроорганизмов к проводимой терапии (что проявляется возвратом симптомов: вновь повышается температура тела, появляются ознобы, слабость, повышается СОЭ), то следует резко повысить дозу применяемых антибиотиков либо сменить препарат.

Следует отметить, что существует ряд факторов, обуславливающих резистентность к проводимой антибиотикотерапии. Это позднее начало лечения (в связи с трудностями диагностики); особая вирулентность микрофлоры; наличие микробных ассоциаций (патологический процесс вызывается не одним микроорганизмом); пожилой возраст больных; поражение нескольких клапанов одновременно; эндокардит трехстворчатого клапана; ИЭ, развивающийся у больных, имеющих протезы клапанов или подвергающихся гемодиализу.

Глюкокортикоиды применяют в настоящее время для лечения ИЭ нечасто. Следует отметить, что при лечении ИЭ глюкокортикоиды показаны при резко выраженных иммунных сдвигах: высоком уровне ЦИК в крови, концентрации IgM и IgA, васкулите, артрите, миокардите, а также в случае высокой аллергической чувствительности к антибиотикам. Назначают обычно небольшие дозы (15–20 мг преднизолона в сутки). Лечение глюкокортикоидами необходимо проводить обязательно в сочетании с антибиотиками и заканчивать его за 1 нед до отмены антибиотиков.

Из препаратов иммунотерапии применяют противостафилококковый иммуноглобулин человека в сочетании с антибактериальной терапией (5 вливаний на курс), что может обеспечить при стафилококковом ИЭ наступление стойкой ремиссии, которую иногда не удается получить при применении одних антибиотиков. В ряде случаев эффективны сеансы плазмафереза, во время которых удаляют из крови различные иммунные комплексы.

В случае необходимости назначают симптоматическое лечение:

- при сердечной недостаточности — мочегонные средства и ингибиторы АПФ;
- при тромбоэмболии — фибринолитики и антикоагулянты, хирургическое удаление эмбола;
- при анемии — препараты железа;
- при кахексии — анаболические стероиды;
- при повышении АД — антигипертензивные препараты и т.д.

В последние годы применяют хирургическое лечение ИЭ, показаниями к которому служат:

- устойчивость к антибиотикам различных групп в течение 3–4 нед;
- прогрессирующая сердечная недостаточность вследствие клапанной деформации (но не миокардита);
- выделение возбудителей, устойчивых к антибактериальной терапии (грибы, синегнойная палочка и др.);
- эндокардит протеза;
- абсцессы миокарда, клапанного кольца, внутрисердечные гнойные фистулы;
- крупные (более 10 мм), рыхлые, подвижные вегетации на клапанах или хордах, угрожающие развитием тромбоэмболий, обнаруживаемые с помощью чреспищеводной ЭхоКГ;
- повторяющиеся эмболии.

Операция состоит в замене пораженного клапана протезом (при непрерывной антибиотикотерапии). Летальность при неотложной замене аортального клапана довольно высока (около 30%), тогда как при плановой операции она значительно ниже (9%).

Исходы и эволюция инфекционного эндокардита

- Ближайшие исходы:
 - полное выздоровление (с формированием порока сердца или реже без него) — 70–80%;
 - смерть на ранних этапах болезни от прогрессирования инфекции — 10%;
 - летальные эмболии — 10–20%;
 - переход в хроническое течение, возможны рецидивы болезни:
 - ✧ ранние рецидивы — наиболее опасны, возникают в течение первых 1–3 мес (отмечают в 10–15% случаев);
 - ✧ поздние рецидивы — возникают в более продолжительные сроки, обычно — после ремиссии патологического процесса.
- Отдаленные исходы:
 - смерть при прогрессировании сердечной недостаточности (60–65%);
 - формирование хронического нефрита и смерть от прогрессирующей почечной недостаточности (10–15%).

Прогноз

Раннее начало лечения антибиотиками в оптимальных дозах может полностью подавить воспалительный процесс. Так, выздоровление от ИЭ, вызванного зеленым стрептококком, отмечают у 80–90% больных. Однако при других

возбудителях прогноз хуже. Так, при стафилококковом и особенно грибковом ИЭ летальность достигает 70–90%, поэтому если говорить об отдаленных результатах лечения, то полное выздоровление отмечается лишь у 1/3 больных. Прогноз при аортальной локализации эндокардита хуже, чем при митральной. При врожденных пороках ближайший и отдаленный прогноз лучше, чем при приобретенных.

Профилактика

У больных пороками сердца и другими заболеваниями, которые могут осложняться ИЭ, необходима тщательная санация инфекционных очагов, раннее и энергичное лечение любой интеркуррентной инфекции. Следует профилактически использовать лечение антибиотиками короткими курсами у лиц с повышенным риском развития ИЭ (экстракция зубов, снятие зубных камней, тонзиллэктомия, удаление катетера после урологических операций, ФГДС, колоноскопия и пр.).

Согласно международным рекомендациям существует **схема профилактических мер** при разных инвазивных вмешательствах.

- При манипуляциях в полости рта (зубы, миндалины, придаточные пазухи носа), фибробронхоскопии, эзофагоскопии:
 - при отсутствии аллергических реакций к бензилпенициллину назначают внутрь амоксициллин по 2,0 г за 1 ч до предполагаемого вмешательства; если прием внутрь по каким-либо причинам невозможен, то амоксициллин или ампициллин вводят внутривенно в дозе 2,0 г за 0,5–1 ч до предполагаемого вмешательства;
 - при наличии аллергических реакций к бензилпенициллину за 1 ч до предполагаемого вмешательства назначают внутрь клиндамицин в дозе 600 мг или азитромицин, кларитромицин в дозе 500 мг).
- При манипуляциях в урогенитальной области или фиброгастроскопии (колоноскопии):
 - при отсутствии аллергических реакций к бензилпенициллину:
 - ✧ в группе больных высокого риска — ампициллин или амоксициллин по 2,0 г внутривенно + гентамицин в дозе 1,5 мг/кг внутривенно за 0,5–1 ч до вмешательства, через 6 ч после вмешательства — ампициллин или амоксициллин по 2,0 г внутрь;
 - ✧ в группе больных умеренного риска — ампициллин или амоксициллин 2,0 г внутривенно за 0,5–1 ч до вмешательства (или амоксициллин 2,0 г внутрь);
 - при аллергической реакции к бензилпенициллину:
 - ✧ в группе больных высокого риска — ванкомицин по 1,0 г более чем за 1–2 ч до процедуры + гентамицин по 1,5 мг/кг внутримышечно;
 - ✧ в группе больных умеренного риска — ванкомицин по 1,0 г более чем за 1–2 ч до процедуры без гентамицина.

НЕРЕВМАТИЧЕСКИЙ МИОКАРДИТ

Миокардит — острое, подострое или хроническое воспалительное поражение миокарда преимущественно инфекционной и (или) иммунной этиологии,

которое может манифестировать общевоспалительными, кардиальными симптомами (кардиалгия, ишемия, сердечная недостаточность, аритмия, внезапная смерть) или протекать латентно.

Для миокардита характерна большая вариабельность клинической картины; нередко он сочетается с перикардитом (так называемый миоперикардит), возможно также одновременное вовлечение в воспалительный процесс эндокарда. Для удобства разграничения ревматического и иных вариантов миокардита используется термин «неревматический миокардит».

Миокардит, сопровождающийся расширением полостей сердца и сократительной дисфункцией миокарда, включен в Американскую классификацию первичных кардиомиопатий (2006) под названием «воспалительная кардиомиопатия». Этот термин был предложен с целью выделения среди больных с выраженной дилатацией камер сердца (ДКМП), тех, у кого в основе заболевания лежит воспалительный процесс, подлежащий специфическому лечению (в отличие от больных с генетической ДКМП).

Миокардит может быть самостоятельным состоянием или компонентом другого заболевания (например, системной склеродермии, СКВ, ИЭ, системного васкулита и др.).

Эпидемиология

Истинная распространенность миокардита неизвестна в связи с трудностями верификации диагноза. По некоторым данным, частота постановки диагноза «миокардит» в кардиологических стационарах составляет около 1%, при аутопсии у молодых лиц, погибших внезапно или в результате травм — 3–10%, в инфекционных стационарах — 10–20%, в ревматологических отделениях — 30–40%.

Классификация

Классификация миокардитов, предложенная в 2002 г. Н.Р. Палеевым, Ф.Н. Палеевым и М.А. Гуревичем, построена в основном по этиологическому принципу и представлена в несколько измененном виде.

- Инфекционный и инфекционно-иммунный.
- Аутоиммунный:
 - ревматический;
 - при диффузных болезнях соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит, дерматомиозит и др.);
 - при васкулитах (узелковый периартериит, болезнь Такаясу, болезнь Кавасаки и др.);
 - при ИЭ;
 - при других аутоиммунных заболеваниях (саркоидоз и др.);
 - гиперсенситивный (аллергический), в том числе лекарственный.
- Токсический (уремический, тиреотоксический, алкогольный).
- Радиационный.
- Ожоговый.
- Трансплантационный.
- Неизвестной этиологии (гигантоклеточный, Абрамова–Фидлера и др.).

В качестве этиологического агента инфекционного миокардита могут выступать бактерии (бруцеллы, клостридии, коринебактерии дифтерии, гонококки, гемофильная палочка, легионеллы, менингококки, микобактерии, микоплазмы, стрептококки, стафилококки), риккетсии (лихорадка скалистых гор, Кулихорадка, лихорадка цуцугамуши, сыпной тиф), спирохеты (боррелии, лептоспиры, бледные трепонемы), простейшие (амебы, лейшмании, токсоплазмы, трипаносомы, вызывающие болезнь Шагаса), грибы и гельминты.

Наиболее часто причиной развития инфекционного миокардита становятся аденовирусы, энтеровирусы (Коксаки группы В, ЕСНО), вирусы герпетической группы (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6 типа, герпес зостер), ВИЧ, вирусы гриппа и парагриппа, парвовирус В19, а также вирусы гепатита В, С, эпидемического паротита, полиомиелита, бешенства, краснухи, кори и др. Возможно развитие микст-инфекции (двумя вирусами, вирусом и бактерией и др.).

Миокардит при инфекционных заболеваниях может не иметь большого клинического значения, развиваться в рамках полиорганного поражения (сыпной тиф, бруцеллез, боррелиоз, сифилис, ВИЧ-инфекция, инфекция вирусом гепатита С, цитомегаловирусом) или выходить на первый план в клинической картине и определять прогноз (миокардит при дифтерии, энтеровирусная инфекция, другие вирусные миокардиты и болезнь Шагаса).

При инфекционном (особенно вирусном) миокардите типично развитие аутоиммунных реакций, в связи с чем разграничить инфекционный и инфекционно-иммунный миокардит бывает затруднительно.

По течению выделяют три варианта миокардита:

- **острый** — острое начало, выраженные клинические признаки, повышение температуры тела, значительные изменения лабораторных (острофазовых) показателей;
- **подострый** — постепенное начало, затяжное течение (от месяца до полугода), меньшая степень выраженности острофазовых показателей;
- **хронический** — длительное течение (более полугода), чередование обострений и ремиссий.

По тяжести течения выделяют следующие варианты миокардита:

- **легкий** — слабо выраженный, протекает с минимальными симптомами;
- **средней тяжести** — умеренно выраженный, симптомы более отчетливые, возможны незначительно выраженные признаки сердечной недостаточности);
- **тяжелый** — ярко выраженный, с признаками тяжелой сердечной недостаточности;
- **фульминантный (молниеносный)**, при котором крайне тяжелая сердечная недостаточность, требующая немедленной госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации, развивается в считанные часы от начала заболевания и нередко заканчивается летально.

По распространенности поражения выделяют следующие варианты миокардита:

- **очаговый** — обычно не приводит к развитию сердечной недостаточности, может манифестировать только нарушениями ритма и проводимости, представляет значительные трудности для диагностики;
- **диффузный**.

Этиология

Из представленной классификации вытекает чрезвычайное разнообразие факторов, приводящих к развитию миокардита. Наиболее часто (до 50% случаев) причиной развития миокардита служат инфекционные заболевания, особенно вирусные.

Патогенез

Различные этиологические факторы вызывают повреждение миокарда и высвобождение (демаскирование или обнажение) его антигенов. Иммунокомпетентная система обуславливает выработку противомиокардиальных антител, которые участвуют в образовании иммунных комплексов, приводящих к дальнейшему повреждению миокарда. Наряду с этим развивается реакция замедленного типа, в результате которой Т-лимфоциты становятся агрессивными по отношению к миокарду. Таким образом, его повреждение происходит посредством нижеперечисленных механизмов:

- прямое миокардиоцитолитическое действие вследствие миокардиальной инвазии и репликации возбудителя;
- клеточное повреждение циркулирующими токсинами;
- неспецифическое клеточное повреждение в результате генерализованного воспаления;
- клеточное повреждение вследствие продукции специфическими клетками или гуморальной иммунной системой факторов в ответ на действие агента.

Эти механизмы влияют на сроки возникновения миокардита (ранний или отдаленный период развития инфекционного заболевания).

Клиническая картина

Клиническая картина миокардита очень многообразна и в значительной степени определяется не только этиологическим фактором, но и реактивностью организма, а также генетически запрограммированными особенностями иммунного ответа. При адекватной реакции организма на воздействие инфекционного агента миокардит может ограничиться инфекционной фазой и закончиться полным выздоровлением. При неспособности иммунной системы полностью элиминировать возбудителя возникает его длительная персистенция в миокарде, сопровождающаяся аутоиммунными реакциями, что ведет к хроническому и, как правило, диффузному воспалению, при котором установить связь заболевания с перенесенной инфекцией или воздействием иного этиологического фактора бывает непросто.

На **первом этапе диагностического поиска** наибольшее значение имеет определение жалоб, указывающих на возможное поражение сердца и их связи с перенесенной инфекцией. Заболевание встречается чаще в возрасте 20–40 лет, но может развиваться в любом возрасте, в том числе у пожилых больных, — в сочетании с другими заболеваниями сердца (ИБС, ГБ), что затрудняет диагностику. Вместе с тем появление симптомов миокардита у пожилых пациентов может трактоваться как ИБС без достаточных оснований.

Больные миокардитом нередко предъявляют жалобы на различного рода **болевы́е ощущения** в области сердца. Существенный признак (как правило) — это неангинозный их характер: боли длительные, не связаны с физической нагрузкой, носят самый разнообразный характер (колющие, ноющие, тупые, жгучие), при невысокой интенсивности могут описываться больным как неприятные ощущения, дискомфорт в области сердца. Однако могут встречаться и типичные ангинозные боли, обусловленные вовлечением в воспалительный процесс мелких (интрамиокардиальных) сосудов. Возможны интенсивные боли в области сердца (особенно при сопутствующем воспалении листков перикарда), которые могут потребовать введения наркотических анальгетиков и становятся источником диагностических ошибок — состояние расценивается как ИМ.

Ощущение сердцебиения, перебоев — типичны для миокардита и могут быть единственным его клиническим проявлением; их появление вместе с другими признаками указывает на «заинтересованность» сердца и направляет диагностический поиск по правильному пути. Большую роль для постановки правильного диагноза играют **симптомы сердечной недостаточности**, выраженные в различной степени: одышка при нагрузке или в покое, тяжесть в области правого подреберья вследствие увеличения печени, отеки ног, «застойный» кашель, уменьшение выделения мочи. Сами по себе эти симптомы не свидетельствуют о миокардите, так как встречаются при различных заболеваниях сердца, но их наличие и сочетание с другими симптомами указывают на тяжесть поражения сердечной мышцы. Повышенная утомляемость, слабость, субфебрилитет достаточно часто наблюдаются у больных миокардитами, однако они в значительно большей степени обусловлены постинфекционной астенией.

Таким образом, перечисленные симптомы возникают при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и их нельзя рассматривать в качестве обязательных клинических признаков миокардита, но их следует учитывать при обращении больного к врачу, особенно после перенесенного острого респираторного, кишечного или неясного лихорадочного заболевания.

Анамнез заболевания зачастую имеет решающее значение в постановке диагноза миокардита. Помимо связи кардиальных симптомов в дебюте болезни (и их обострения при хроническом течении заболевания) с перенесенной инфекцией, необходимо учитывать остроту развития болезни, которая нехарактерна для большинства других заболеваний сердца. Вместе с тем возможно длительное хроническое течение как маломанифестного, латентного, так и тяжелого миокардита в отсутствие острого начала и четкой связи заболевания с инфекцией, что создает значительные трудности в дифференциальной диагностике. При подозрении на хронический миокардит диагностическое значение имеет эффективность иммуносупрессивной, противовоспалительной и (или) противовирусной (антибактериальной) терапии в анамнезе.

Необходимо тщательно выяснять **семейный анамнез** (наличие неопределенных «заболеваний сердца», необъяснимой сердечной недостаточности у относительно молодых родственников), сведения о хронических инфекционных заболеваниях любой локализации, о частоте и тяжести течения банальных «простудных» заболеваний и ОРВИ. Особого внимания требуют ангины и хронический тонзиллит в анамнезе, поскольку, далеко не всегда приводя к развитию ОРЛ, они нередко индуцируют неревматический аутоиммунный мио-

кардит. Имеет значение постоянный профессиональный контакт пациента с инфекционными возбудителями (врачи, особенно участковые, инфекционного и хирургического профиля, сотрудники бактериологических и вирусологических лабораторий, медицинские сестры). Наконец, при сборе анамнеза необходимо обращать внимание на признаки системного иммунного поражения, на сведения о поражении других органов и систем, которые в сочетании с миокардитом могут составлять характерную картину того или иного инфекционного или системного заболевания.

Объем важной для постановки диагноза информации, которую можно получить при миокардите на **втором этапе диагностического поиска**, зависит от тяжести заболевания.

Наиболее значимым для диагноза тяжелого миокардита считают обнаружение следующих симптомов: приглушение I тона, ритм галопа, систолический шум на верхушке сердца, нарушения ритма (преимущественно экстрасистолии), а также расширение границ сердца. При значительной дилатации камер сердца может появляться видимая пульсация в прекардиальной области, при сопутствующем перикардите может выслушиваться шум трения перикарда. Однако и эти симптомы не имеют специфического диагностического значения, так как встречаются при других заболеваниях, сопровождающихся поражением миокарда со снижением его сократительной функции. Можно также обнаружить симптомы сердечной недостаточности в виде акроцианоза, желтушности кожного покрова (в результате тяжелого застойного поражения печени или сочетанного инфекционного гепатита), положения ортопноэ, отеков, набухания шейных вен, одышки, мелкопузырчатых незвонких (застойных) хрипов в нижних отделах легких, увеличения печени. Естественно, что симптомы сердечной недостаточности отражают снижение сократительной функции миокарда, и, если подтвердится диагноз миокардита тяжелого течения, они будут указывать на значительную тяжесть его течения и распространенность поражения миокарда (диффузный миокардит).

Однако на этом этапе можно не обнаружить признаков сердечной недостаточности. Тогда следует предположить легкое течение миокардита (в подобных случаях диагноз будет основываться на анамнестических данных и результатах лабораторно-инструментальных методов исследования) или наличии другого заболевания, протекающего с жалобами, сходными с предъявляемыми больными миокардитом (например, НЦД).

Следует помнить, что увеличение сердца, признаки сердечной недостаточности могут появляться не только при миокардите, но и при другой группе заболеваний (например, при клапанных пороках сердца, ИБС с развитием аневризмы сердца, болезнях «накопления» с вовлечением в процесс миокарда, идиопатической кардиомиопатии). В связи с этим поиск симптомов, отвергающих или подтверждающих наличие этих заболеваний, весьма важен (естественно, что полученные данные надо сопоставлять с анамнезом, а в дальнейшем и с данными лабораторно-инструментальных методов исследования).

На втором этапе диагностического поиска можно обнаружить симптомы заболевания, ставшего причиной развития миокардита (например, СКВ, ИЭ и др.). Их определение при несомненных признаках поражения миокарда будет свидетельствовать об этиологии миокардита.

На **третьем этапе диагностического поиска** возможно обнаружение трех групп симптомов:

- подтверждающих или исключающих поражение миокарда;
- указывающих на остроту воспалительного процесса (неспецифического или на иммунной основе);
- уточняющих диагноз заболевания, которое может привести к развитию миокардита.

Результаты лабораторного исследования обладают различной чувствительностью и специфичностью в диагностике разных по этиологии форм миокардита и должны оцениваться в комплексе с другими данными. Лабораторные показатели по значению можно разделить на несколько групп.

- Показатели, позволяющие доказать воспалительно-некротическое поражение миокарда:
 - обнаружение в крови сердечного тропонина I и T, повышения активности МВ-КФК, КФК, ЛДГ (с нарушением соотношения фракций: ЛДГ-1 > ЛДГ-2), АСТ и АЛТ (характерно лишь для тяжелого, как правило, острого миокардита);
 - повышение титра антикардиальных антител (к различным антигенам сердца) класса IgM (характерно для острого процесса) и IgG, которое может возникать и нарастать спустя некоторое время с начала болезни;
 - положительная реакция торможения миграции лейкоцитов в присутствии антигена миокарда.
- Показатели, позволяющие доказать существование перенесенного или активного инфекционного заболевания:
 - обнаружение в крови генома кардиотропных вирусов и некоторых других возбудителей (методом ПЦР);
 - в редких случаях септического миокардита — положительная гемокультура, повышение уровня прокальцитонина крови;
 - обнаружение повышенного титра противовирусных или противобактериальных антител (класса IgM или IgG);
 - острофазовые показатели:
 - ✧ увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (эозинофилия, особенно выраженная (более 1500 клеток в 1 мл) заставляет думать о гиперсенситивном (эозинофильном) варианте миокардита как о самостоятельном заболевании либо в рамках системного процесса);
 - ✧ увеличение СОЭ;
 - ✧ обнаружение СРБ;
 - ✧ диспротеинемия (увеличение содержания α_2 -глобулинов и фибриногена);
- Показатели, позволяющие доказать иммунные нарушения, которые сами по себе недостаточно специфичны, но могут отражать активность болезни:
 - уменьшение количества Т-лимфоцитов в периферической крови;
 - повышение содержания в крови Ig классов А и G;
 - обнаружение повышенного титра циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);

- повышение концентрации ИЛ-6, ФНО- α и ряда других медиаторов воспаления;
- присутствие в крови РФ в повышенном титре, антител к ДНК, кардиолипину, в редких случаях — антинуклеарного фактора (АНФ).
- Показатели, отражающие выраженность сердечной недостаточности и связанных с застойными явлениями нарушений функций печени и почек:
 - повышение содержания предсердного натрийуретического фактора;
 - лабораторные признаки синдрома холестаза, печеночно-клеточной и почечной недостаточности.
- Показатели, позволяющие подтвердить существование фонового заболевания, способствовавшего развитию миокардита.

В целом для неревматического миокардита весьма характерно отсутствие или незначительность лабораторных изменений. Стойкое повышение острофазовых показателей в сочетании с лихорадкой требует исключения бактериального миокардита.

С учетом данных всех этапов диагностического поиска диагноз миокардита можно поставить с достаточной убедительностью. Иногда, однако, необходимо использовать и другие методы исследования, включенные в дополнительную схему. К этим методам следует прибегать далеко не во всех случаях.

Методы исследования центральной гемодинамики не являются существенными и обязательными для диагностики миокардита. Выявляя ту или иную степень нарушения насосной функции сердца, они объективизируют выраженность сердечной недостаточности. Наряду с этим динамические изменения показателей центральной гемодинамики в процессе лечения позволяют оценить эффективность проводимой терапии.

ЭКГ, а также суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру обязательны в диагностике миокардита. Значение полученных данных может быть различным.

- Отсутствие каких-либо изменений на ЭКГ и по данным холтеровского мониторирования делает диагноз миокардита проблематичным.
- Изменения конечной части желудочкового комплекса (*ST* и *T*) чаще неспецифичны (отрицательные, сглаженные или двухфазные зубцы *T* преимущественно в левых грудных отведениях, редко напоминающие коронарные), но при одновременном развитии перикардита возможно появление подъема сегмента *ST*, который нередко расценивают как признак острой фазы ИМ; кроме того, может развиваться типичная «ишемическая» депрессия сегмента *ST*, связанная с поражением мелких коронарных артерий.
- Весьма характерны для миокардита нарушения ритма самого разнообразного характера, которые могут быть единственным проявлением болезни; при активном процессе аритмии нередко носят политопный характер (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, МА, трепетание предсердий (ТП), ЖТ, рецидивирующая предсердная тахикардия и др.) и отличаются устойчивостью к антиаритмической терапии.
- Типичны также нарушения проводимости, возникающие нередко на разных уровнях, — предсердно-желудочковая блокада, синусовая брадикардия, полная блокада левой ножки пучка Гиса (чаще развивается при тяжелом остром миокардите; при хроническом миокардите может носить преходящий характер) и др.

- При миокардите отмечают динамичность ЭКГ-изменений, почти полностью исчезающих после выздоровления. В то же время на протяжении суток (часов) у больных миокардитом на ЭКГ отсутствуют динамические сдвиги в отличие от ЭКГ больных НЦД, при которых ЭКГ-показатели характеризуются неустойчивостью даже в период регистрации. Лекарственные тесты (калиевая проба, проба с β -адреноблокаторами) нормализуют измененную ЭКГ у больных НЦД; при миокардите пробы оказываются отрицательными.
- При хроническом течении миокардита (обычно тяжелого или средней тяжести) изменения на ЭКГ достаточно стойкие и обусловлены развитием миокардитического кардиосклероза. Это относится не только к интервалу $S-T$ и зубцу T , но и к нарушениям предсердно-желудочковой и (или) внутрижелудочковой проводимости и нарушениям ритма. Признаком значительного уменьшения массы рабочего миокарда желудочков может быть снижение или полное исчезновение зубцов R в грудных отведениях (с формированием комплексов QS).
- Сходные изменения на ЭКГ могут наблюдаться и при других заболеваниях сердца (ИБС, приобретенные пороки сердца и ГБ). Вопрос о соответствии изменений на ЭКГ тому или иному заболеванию решают на основании совокупности прочих симптомов, обнаруживаемых на всех трех этапах диагностического поиска.

Рентгенологическое исследование, проведенное у больных миокардитом, позволяет уточнить степень общего увеличения сердца и его отдельных камер. При тяжелых диффузных миокардитах увеличены все отделы сердца, имеются признаки нарушения кровообращения в малом круге в виде усиления легочного рисунка и расширения корней легких. Для миокардитов более легкого течения характерно минимальное увеличение только левого желудочка либо нормальные размеры камер сердца. Рентгенологическое исследование позволяет исключить в качестве причины увеличения сердца экссудативный перикардит, при котором обнаруживают своеобразную круглую тень сердца при отсутствии пульсации по ее наружному контуру, а также констриктивный перикардит, для которого характерны, хотя и не обязательны, отложения кальция в листках перикарда.

ЭхоКГ при миокардитах нередко имеет большую диагностическую ценность.

- При наличии увеличенного сердца данные ЭхоКГ позволяют исключить в качестве причины кардиомегалии клапанные пороки, постинфарктную аневризму сердца, экссудативный перикардит, ГКМП. Выявление значительного утолщения стенок левого желудочка со снижением его сократительной функции требует исключения болезней накопления (амилоидоз, болезнь Фабри и др.) и противоречит диагнозу миокардита.
- Исследование позволяет более точно определить выраженность дилатации различных камер сердца (в первую очередь левого желудочка). Наиболее важными факторами в оценке ремоделирования левого желудочка и его сократимости служат конечный диастолический размер, диастолический и систолический объемы, фракция выброса (процент крови, который выбрасывается желудочком за одну систолу), систолическое давление

в легочной артерии. При значительной дилатации желудочков выявляют также относительную недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. С целью определения показаний к ресинхронизирующей терапии проводят ультразвуковую оценку наличия и выраженности межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии (неодновременности сокращения различных сегментов).

- При тяжелом миокардите обнаруживают признаки тотальной гипокинезии миокарда (в отличие от локальных зон гипокинезии при ИБС).
- У больных МА, а также выраженным падением сократимости левого желудочка могут быть выявлены внутрисердечные тромбы (как в предсердиях, так и в желудочках).
- При ЭхоКГ можно обнаружить признаки некомпактного миокарда (он расположен кнутри от компактного слоя, имеет рыхлую губчатую структуру, предрасполагает к внутрисердечному тромбозу). Заболевание это, как правило, генетически обусловлено, нередко сочетается с другими аномалиями сердца и приводит к значительному падению сократимости желудочков сердца; его обнаружение ставит под сомнение диагноз миокардита.
- Эхокардиографические изменения, характерные для тяжелого миокардита, трудно дифференцировать от первичной (генетической) ДКМП. Такая дифференциация возможна при учете всей клинической картины болезни, и в первую очередь данных анамнеза.
- ЭхоКГ, в отличие от большинства других инструментальных исследований, можно проводить повторно неограниченное число раз, что позволяет объективно оценить состояние в динамике (например, при тяжелом остром миокардите можно отметить развитие выраженного отека стенок левого желудочка с его последующим регрессом).
- При нетяжелом миокардите при ЭхоКГ не обнаруживают изменений размеров и сократимости камер сердца. Возможно определение минимальных признаков поражения миокарда и перикарда (субклиническая клапанная регургитация, уплотнение листков перикарда, небольшое количество жидкости в полости перикарда и др.).

Комплекс лабораторных обследований, ЭКГ, холтеровского мониторинга и ЭхоКГ является обязательным в диагностике миокардита; однако нередко этих методов оказывается недостаточно. Для верификации диагноза дополнительно используют различные методы (рентгенография, УЗИ, КТ) и определяют очаги хронической инфекции внекардиальной локализации, в первую очередь — поражения ЛОР-органов. Консультация оториноларинголога с проведением посева с миндалин (или из зева) обязательна при обследовании больных с подозрением на миокардит.

Радионуклидные методы (сцинтиграфия миокарда) позволяют доказать наличие очагов кардиосклероза у больных с тяжелым течением миокардита. Отсутствие крупноочагового кардиосклероза при правильно проведенной сцинтиграфии — важный довод против ИБС. Для миокардита весьма характерно диффузное, неравномерное распределение радиофармпрепарата в миокарде, что свидетельствует о некоронарогенном поражении; эти изменения выявляются при исследовании в покое и могут усиливаться при нагрузке, что свиде-

тельствует о воспалительном поражении интрамиокардиальных сосудов (миокардиальный васкулит). Обнаружение очаговых изменений перфузии также не исключает миокардита. Предложена методика томосцинтиграфии миокарда с аутолейкоцитами, мечеными ^{99}Tc -ГМПАО, которая достаточно эффективно выявляет зоны активного воспаления, однако выполнение ее достаточно трудоемко.

МРТ миокарда с гадолинием рассматривают как наиболее точный метод неинвазивного выявления очагов активного воспаления в миокарде (характерно выявления зон отсроченного накопления гадолиния); однако отсутствие изменений по данным МРТ не исключает диагноза миокардита. Косвенными признаками миоперикардита служат утолщение листков перикарда, наличие небольшого количества жидкости в его полости. МРТ позволяет также провести дифференциальную диагностику с целым рядом заболеваний сердца (сложные пороки развития, ИМ, некомпактный миокард, амилоидоз, ГКМП, аритмогенная дисплазия правого желудочка и др.).

Сходные изменения могут быть выявлены при проведении МСКТ с **внутривенным контрастированием**. Этот метод позволяет также выявить включения кальция при констриктивном перикардите, внутрисердечный тромбоз и, что очень важно, признаки атеросклеротического или воспалительного (в рамках системных васкулитов) поражения коронарных артерий и аорты.

С целью исключения коронарного атеросклероза как причины необъяснимой сердечной недостаточности, болей в области сердца, нарушений ритма в ряде случаев (когда неинвазивные методики не дают достаточной информации) проводят **коронарографию**.

Наконец, золотым стандартом диагностики миокардита служит **эндомиокардиальная биопсия**. Диагностическая ценность этого метода при миокардите весьма высока (хотя можно получить и весьма неопределенные данные при очаговом миокардите); его широкое применение ограничено инвазивным характером процедуры, небезопасностью ее выполнения недостаточно опытными специалистами и необходимостью высококвалифицированного и разностороннего морфологического исследования полученного материала.

Эндомиокардиальная биопсия состоит во введении в полость правого (через подключичную либо бедренную вену), реже — левого желудочка (через бедренную артерию) специального инструмента — биотома — с целью получения кусочков эндокарда и миокарда под контролем рентгеноскопии, ЭхоКГ или МРТ. Оптimalен забор 5–6 кусочков из различных участков сердца; проводят гистологический, электронно-микроскопический, иммуногистохимический и вирусологический (с применением ПЦР-диагностики) анализ полученного материала.

Для постановки диагноза миокардита применяют Далласские критерии.

- Активный миокардит:
 - инфильтрат (диффузный или локальный);
 - количественный подсчет иммуногистохимическим методом (не менее 14 инфильтрирующих лимфоцитов на 1 мм^2 (главным образом, CD45^+ Т-лимфоцитов или активированных Т-лимфоцитов) и до 4 макрофагов);
 - некроз или дегенерация кардиомиоцитов;
 - фиброз (его развитие не считают обязательным).

- Пограничный миокардит:
 - инфильтрат (не менее 14 лимфоцитов и до 4 макрофагов на 1 мм²);
 - некроз и дегенерация обычно не выражены;
 - учитывают фиброз.
- Отсутствие миокардита:
 - инфильтрирующих клеток нет или их количество не превышает 14 на 1 мм².

Исследование биоптатов позволяет определить геном кардиотропных вирусов, диагностировать особые формы миокардита (гигантоклеточный, эозинофильный, гранулематозный и др.), а также провести дифференциальную диагностику с другими некоронарогенными заболеваниями миокарда и определить показания к специфическому лечению.

Диагностика

Для установления диагноза тяжелого острого миокардита используют критерии Нью-Йоркской классификации хронической сердечной недостаточности (NYHA).

- Существование инфекции, доказанной лабораторно или клинически (включая выделение возбудителя, динамику титров противомикробных или противовирусных антител, наличие острофазовых показателей — увеличение СОЭ, появление СРБ).
- Признаки поражения миокарда:
 - большие признаки:
 - ✧ патологические изменения на ЭКГ (нарушения реполяризации, ритма и проводимости);
 - ✧ повышение концентрации кардиоселективных ферментов и белков (КФК, МВ-КФК, ЛДГ, тропонин Т);
 - ✧ увеличение размеров сердца по данным рентгенографии или ЭхоКГ;
 - ✧ кардиогенный шок;
 - малые признаки:
 - ✧ тахикардия (иногда брадикардия);
 - ✧ ослабление первого тона;
 - ✧ ритм галопа.

Диагноз миокардита правомочен при сочетании предшествующей инфекции с одним большим и двумя малыми признаками.

По ведущему клиническому симптому (синдрому) выделяют клинические **варианты миокардита:**

- декомпенсационный;
- аритмический;
- псевдокоронарный;
- псевдоклапанный;
- тромбоэмболический;
- смешанный;
- малосимптомный.

Все перечисленные симптомы миокардита могут быть выражены в различной степени либо полностью отсутствовать, что дает основание выделить лег-

кую, среднетяжелую и тяжелую формы заболевания. По результатам многолетнего наблюдения за больными с миокардитами Н.Р. Палеев и соавт. выделяют как наиболее типичные следующие **варианты течения миокардита**:

- Острый миокардит легкого течения.
- Острый миокардит тяжелого течения.
- Миокардит (подострый) рецидивирующего течения.
- Миокардит (подострый) с нарастающей дилатацией полостей.
- Хронический миокардит.

Выделяют **особые формы миокардита**:

- **Эозинофильный (гиперсенситивный, аллергический) миокардит** — нередко развивается в ответ на воздействие аллергена (чаще всего лекарственного препарата), характеризуется высоким уровнем эозинофилов в крови, сопутствующими эозинофильными поражениями других органов (кожи, легких, сосудов), обнаружением эозинофильных инфильтратов в миокарде и эндокарде, выраженным положительным эффектом глюкокортикоидной терапии. Кроме того, у ряда больных выраженная эозинофилия крови отсутствует, однако наличие иммунных заболеваний других органов, высокие титры антикардиальных антител, повышение неспецифических иммунных маркеров в крови в сочетании с отсутствием признаков вирусной инфекции также создают условия для эффективности глюкокортикоидной терапии.
- **Гигантоклеточный** — клинически отличается от других форм крайней тяжестью течения; диагноз может быть поставлен только с помощью эндомиокардиальной биопсии и требует проведения агрессивной иммуносупрессивной терапии, которая далеко не всегда бывает эффективна. В ряде случаев гистологическую картину гигантоклеточного миокардита выявляют при миокардите Абрамова–Фидлера.
- **Миокардит Абрамова–Фидлера** — диагностируют клинически на основании крайне тяжелого течения заболевания, которое в достаточно ранние сроки заканчивается летально. Столь тяжелое поражение сердца с быстрым (в течение 4 мес) развитием его дилатации и смертью было описано в 1897 г. С.С. Абрамовым (при морфологическом исследовании миокарда были выявлены тяжелая дистрофия кардиомиоцитов и некроз) и в 1899 г. А. Фидлером (который наблюдал инфильтраты в миокарде и выделил тяжелый миокардит в отдельную форму). Причины болезни остаются неизвестными, хотя предполагают прямое вирусное повреждение миокарда в сочетании с неадекватным иммунным ответом у предрасположенных к этому, как правило, молодых пациентов. Причиной смерти могут быть прогрессирующая сердечная недостаточность, тяжелые, опасные для жизни расстройства ритма и проводимости, эмболии разной локализации, источником которых служат внутрисердечные (межтрабекулярные) тромбы. Смерть может наступить внезапно.

Дифференциальная диагностика

В зависимости от варианта течения миокардита проводят дифференциальную диагностику с различными заболеваниями.

- При **легком (латентном, маломанифестном) миокардите**, который протекает без сердечной недостаточности, дифференциальную диагностику про-

водят с НЦД, так называемыми идиопатическими либо генетически детерминированными нарушениями ритма и проводимости сердца (при различных каналопатиях, аритмогенной дисплазии правого желудочка и др.). Постепенно прогрессирующий характер аритмий, присоединение признаков сердечной недостаточности у относительно молодых лиц требуют исключения врожденных миопатий и различных генетически детерминированных заболеваний миокарда, которые не всегда могут быть отнесены к определенному виду кардиомиопатии (гипертрофической, рестриктивной, дилатационной).

- **Острый миоперикардит** с интенсивными болями в области сердца, подъемом сегмента *ST* и появлением отрицательного зубца *T* на ЭКГ, повышением уровня тропонина крови требует дифференциальной диагностики с ИМ, стресс-индуцированной кардиомиопатией.
- **Псевдоклапанный вариант миокардита** (с развитием вальвулита, вторичной дисфункций клапанов, как правило, по типу недостаточности), а также развитие острого миокардита в сочетании с упорной лихорадкой; после стрептококковой инфекции может потребовать дифференциальной диагностики с ревмокардитом, ИЭ.
- **Миокардит тяжелого течения** наиболее сложно дифференцировать от первичной, генетически детерминированной ДКМП. В этом случае необходимо обращать внимания на отягощенный семейный анамнез, возраст дебюта заболевания и его связь с перенесенной инфекцией, остроту развития симптомов, скорость прогрессирования, наличие маркеров вирусной инфекции и иммунного воспаления, сведения об эффективности противовирусной, антибактериальной, иммуносупрессивной терапии в анамнезе. В ряде случаев помощь в диагностике ДКМП может оказать генетическое исследование, однако наиболее значимым методом исключения активного миокардита служит эндомиокардиальная биопсия.

Формулировка клинического диагноза включает следующие пункты:

- этиологический фактор (если он известен);
- клинико-патогенетический вариант (инфекционный, инфекционно-иммунный, токсический и пр.);
- тяжесть течения (легкий, средней тяжести, тяжелый);
- характер течения (острое, подострое, хроническое);
- наличие осложнений: сердечная недостаточность, тромбоэмболический синдром, нарушения ритма и проводимости, относительная недостаточность митрального и (или) трикуспидального клапана и пр.

Лечение

Лечение миокардита, особенно тяжелого и среднетяжелого, а также хронического, представляет собой довольно сложную задачу в связи с недостаточной изученностью этиологии и механизмов развития заболевания, невозможностью во многих случаях проведения эндомиокардиальной биопсии, тяжестью заболевания, отсутствием крупных исследований по изучению эффективности различных видов терапии.

В ряде случаев острый миокардит заканчивается спонтанным выздоровлением, однако предсказать такой исход довольно трудно.

При назначении лечения больным миокардитом учитывают:

- этиологический фактор;
- патогенетические механизмы;
- выраженность синдрома поражения миокарда (в частности, наличие сердечной недостаточности и нарушений ритма и проводимости).

Воздействие **на этиологический фактор** (если он известен) предусматривает следующие мероприятия.

- Больным с инфекционными и инфекционно-токсическими миокардитами (миокардиты, возникающие во время инфекции или вскоре после ее исчезновения) обычно назначают антибиотики, чаще всего бензилпенициллин в дозе 1,5–2,0 млн ЕД/сут или полусинтетические пенициллины в течение 10–14 дней. Подавление очаговой инфекции (обычно верхних дыхательных путей, бронхолегочного аппарата) способствует благоприятному исходу заболевания.
- При остром миокардите неизвестной этиологии, протекающем с лихорадкой, выраженными общевоспалительными изменениями, проводят комбинированную терапию антибиотиками широкого спектра действия.
- При установленной вирусной этиологии миокардита (в том числе при обнаружении вирусного генома в биоптатах миокарда) этиотропная терапия зависит от типа вируса: обнаружение энтеро- и аденовирусов подразумевает назначение интерферона бета; вирусов герпеса 1 и 2 типа — ацикловира; вируса герпеса 6 типа, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр — ганцикловира, парвовируса В19 — внутривенное введение иммуноглобулина в суммарной дозе 0,2–2,0 г/кг массы тела. Иммуноглобулин можно использовать и при лечении других вирусных миокардитов, поскольку он обладает одновременно противовирусным и иммуномодулирующим действием. В ряде случаев эффективность противовирусной терапии недостаточно высока, однако попытки ее проведения всегда оправданы. При хроническом миокардите, особенно тяжелого и среднетяжелого течения, элиминация вируса из миокарда приводит, по-видимому, к улучшению функционального состояния миокарда (уменьшению размеров камер, повышению сократимости миокарда), а длительная персистенция вируса ухудшает прогноз.
- Лечение заболевания, на фоне которого развился миокардит (например, СКВ), является обязательным, так как миокардит по существу — составная часть этого заболевания.
- Устранение воздействия различных внешних патогенных факторов рассматривают и как лучшее средство профилактики болезни и предупреждения его рецидивов при хроническом течении.

Патогенетическая терапия предусматривает следующие мероприятия.

- Назначение иммуносупрессивного и противовоспалительного лечения. Безусловное показание к иммуносупрессивному лечению являются эозинофильный (гиперсенситивный), гигантоклеточный миокардит, миокардит при диффузных болезнях соединительной ткани и системных васкулитах, а также миокардит с выраженными (в том числе системными) иммунными нарушениями при отсутствии маркеров вирусной инфекции. Предполагают, что вирус не только не выявлен в крови, но для исключения

персистенции вируса в миокарде проведена эндомиокардиальная биопсия, но на практике это возможно далеко не всегда. До некоторой степени об участии вирусов в развитии заболевания можно судить по концентрации противовирусных антител в крови.

- При миокардите тяжелого и среднетяжелого течения преднизолон назначают в дозе 1 мг/кг в сутки; одновременно возможно назначение азатиоприна по 2 мг/кг или циклоспорина по 5 мг/кг. Через неделю начинают постепенное снижение дозы преднизолона до поддерживающей (по 5 мг/сут); общая длительность лечения составляет не менее полугода. Возможен и более мягкий режим глюкокортикоидной терапии — назначение преднизолона в стартовой дозе 30–40 мг/сут с постепенным снижением через 1–2 мес. При легком течении миокардита стартовая доза преднизолона может составлять 20 мг/сут. Кроме того, используют (в качестве монотерапии при легком течении миокардита либо дополнительно к глюкокортикоидам — при тяжелом и среднетяжелом течении) препараты аминохинолиновых производных — гидроксихлорохин и хлорохин (по 1–2 таблетке в дозе 0,25 г или 0,2 г 1–2 раза в день в течение 6 мес и более).
 - В ситуации, когда миокардит протекает с выраженными иммунными нарушениями (в частности, значительно повышен титр антикардиальных антител) и одновременно обнаруживают маркеры вирусной инфекции, противовирусное лечение может предшествовать иммуносупрессивному либо (при тяжелом остром миокардите) его проводят одновременно.
 - Для воздействия на неспецифический компонент воспаления при острых миокардитах (или обострении хронических) любой тяжести назначают НПВС в общепринятых дозах. Наиболее часто используют индометацин (по 0,025 г 3–4 раза в сутки), диклофенак (по 100–150 мг/сут), а также мелоксикам (по 7,5–15 мг/сут) или целекоксиб (по 100–200 мг/сут в течение 4–8 нед). При миокардитах тяжелого течения НПВС можно комбинировать с преднизолоном.
 - Эффективность средств, воздействующих на отдельные звенья патогенеза (например, препарата, представленного моноклональными антителами к ФНО- α , — инфликсимаба) при миокардитах практически не изучена. Применение средств, улучшающих метаболические процессы в миокарде (триметазидин в дозе 75 мг/сут и др.) играет лишь вспомогательную роль в лечебном комплексе.
 - В качестве метода эффективного удаления избыточного количества антикардиальных антител рекомендовано проведение иммуносорбции.
- Воздействие на синдром поражения миокарда предусматривает лечение сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, а также тромбоэмболического синдрома.
- Лечение больных с **сердечной недостаточностью** проводится согласно общепринятым принципам (постельный режим, ограничение поваренной соли, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, мочегонные препараты, при необходимости — сердечные гликозиды). Эффект сердечных гликозидов в этих случаях не так ярко выражен, как при сердечной недостаточности, обусловленной гемодинамической перегрузкой тех или иных отделов сердца. У больных миокардитом быстрее возникают явления гликозидной

интоксикации, эктопические аритмии, нарушения проводимости, в связи с чем следует быть особенно внимательным при назначении этих средств. Мочегонные препараты назначают с учетом стадии сердечной недостаточности (подробнее о принципах и тактике лечения сердечными гликозидами и мочегонными средствами см. «Сердечная недостаточность»).

- Возможности назначения **антиаритмических препаратов** при тяжелом течении миокардита также ограничены: повышенный риск развития проаритмического эффекта делает нецелесообразным назначение антиаритмиков I класса и требует осторожности при назначении амиодарона. В то же время амиодарон и антагонисты кальция, а также β -адреноблокаторы могут значимо снижать сердечный выброс у больных с исходно низкой фракцией выброса. Для снижения выраженности синусовой тахикардии, которая развивается при сердечной недостаточности, может с успехом использоваться ивабрадин по 10–15 мг/сут.
- **Тромбоэмболический синдром** регистрируют у больных с тяжелым течением миокардита (чаще всего — при миокардите типа Абрамова–Фидлера). Указания на эпизоды тромбоэмболии в анамнезе и внутрисердечный тромбоз (доказанный с помощью ЭхоКГ, МРТ или МСКТ сердца) — показания к применению непрямых антикоагулянтов (особенно при низкой фракции выброса левого желудочка). Обнаружение у больных миокардитом тяжелой сердечной недостаточности и МА (любой формы), как правило, тоже служит показанием к их назначению.

При миокардитах тяжелого и особенно фульминантного течения может возникнуть необходимость в активной инотропной поддержке миокарда (внутривенное введение добутамина, допамина, левосимендана), искусственном замещении функции жизненно важных органов — проведении искусственной вентиляции легких, ультрафильтрации, гемодиализа, а также во временном использовании систем вспомогательного кровообращения. От своевременности проведения этих мероприятий нередко зависит жизнь больного.

Возможности хирургического лечения миокардита ограничены, что вытекает из особенностей самого заболевания (активный воспалительный процесс, как правило, диффузно поражающий мышцу сердца). Хирургическое вмешательство может быть направлено на устранение необратимых последствий миокардита (имплантация постоянного электрокардиостимулятора, кардиоресинхронизирующего устройства, ИКД, протезирование клапанов сердца, в ряде случаев — реконструктивные операции на сердце). Радикальным методом хирургического лечения крайне тяжелого миокардита, который применяется при полной неэффективности лекарственной терапии и вспомогательных хирургических методик, служит трансплантация сердца (при сохранении персистенции вируса в миокарде предпочтительна полная анатомическая пересадка сердца). При этом не исключен рецидив заболевания в пересаженном сердце.

Прогноз

При миокардитах легкого и среднего течения прогноз обычно благоприятен. Он значительно серьезнее при миокардите тяжелого течения, а при миокардите типа Абрамова–Фидлера неблагоприятный.

Профилактика

Профилактика миокардитов включает мероприятия по предупреждению инфекций (санитарно-гигиенические, эпидемиологические), рациональное лечение инфекционных процессов, санацию хронических очагов инфекции, рациональное и строго обоснованное применение антибиотиков, сывороток и вакцин.

ПЕРИКАРДИТ

Среди различных заболеваний перикарда основное место принадлежит воспалительным поражениям — собственно перикардитам. Другие заболевания (кисты, новообразования) регистрируют реже.

Перикардит — воспалительное заболевание околосердечной сумки и наружной оболочки сердца, являющееся чаще всего местным проявлением какого-либо общего заболевания (туберкулез, ревматизм, диффузные заболевания соединительной ткани) или сопутствующее заболевание миокарда и эндокарда.

Классификация

В настоящее время различные формы патологического процесса в перикарде подразделяют на основе клинико-морфологических признаков (Е.Е. Гогин, 1979).

- Перикардиты:
 - острые формы:
 - ◇ сухой или фибринозный;
 - ◇ выпотной или экссудативный (серозно-фибринозный и геморрагический), протекающий с тампонадой сердца или без тампонады;
 - ◇ гнойный и гнилостный;
 - хронические формы:
 - ◇ выпотной;
 - ◇ экссудативно-адгезивный;
 - ◇ адгезивный (бессимптомный, с функциональными нарушениями сердечной деятельности, отложением извести, экстраперикардальными сращениями, а также констриктивный).
- Накопление в полости перикарда содержимого невоспалительного происхождения (гидро-, гемо-, пневмо- и хилоперикард).
- Новообразования:
 - солитарные, диссеминированные, осложненные перикардитом.
- Кисты (постоянного объема, увеличивающиеся).

Этиология

Причины, ведущие к развитию болезни, весьма разнообразны.

- Вирусная инфекция (грипп А и В, Коксаки А и В, ЕСНО).
- Бактериальная инфекция (пневмококки, стрептококки, менингококки, кишечная палочка, другая микрофлора).
- Туберкулез, паразитарная инвазия (редко).

- Системные заболевания соединительной ткани (наиболее часто при ревматоидном артрите, СКВ).
- Аллергические заболевания (сывороточная болезнь, лекарственная аллергия).
- Метаболические факторы (уремия, микседема, подагра).
- Массивная рентгенотерапия (лучевое поражение).
- ИМ (в раннем и отдаленном периоде).
- Операции на сердце и перикарде.

Из представленной классификации следует, что:

- перикардит может быть самостоятельным заболеванием с определенной клинической картиной;
- перикардит может быть частью другого заболевания, и клиническая картина будет складываться из признаков, присущих этому заболеванию (например, ревматоидному артриту или СКВ), и симптомов самого перикардита;
- выраженность симптомов перикардита может варьировать: так, в клинической картине могут доминировать симптомы перикардита или перикардит будет не более как одним из прочих синдромов болезни, ни в коей мере не определяющих прогноз и особенности лечебной тактики.

Патогенез

Механизмы развития болезни неоднородны и обусловлены следующими факторами:

- непосредственным токсическим воздействием на перикард, например, при метаболическом или лучевом поражении;
- гематогенным или лимфогенным распространением инфекции;
- непосредственным воздействием патологического процесса на перикард (например, прорастание опухоли легкого или средостения, распространение гнойного процесса с плевры или прорыв в полость перикарда абсцесса легкого, влияние субэпикардального некроза миокарда на перикард при ИМ);
- аллергическим механизмом (по типу аутоагрессии — «антительный» или иммунокомплексный механизм повреждения перикарда, иммунное воспаление по механизму ГЗТ) — перикардиты при аллергических и системных заболеваниях соединительной ткани, перикардиты с невыясненной этиологией (так называемые идиопатические, хотя роль вирусной инфекции в данном случае не отрицается).

Основные механизмы патогенеза перикардита представлены на рис. 2-3.

Таким образом, существует два основных пути повреждения перикарда — непосредственное воздействие патогенного агента и развитие иммунного воспаления.

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания складывается из ряда синдромов:

- синдром поражения перикарда (сухой, выпотной, слипчивый перикард) с острым или хроническим (рецидивирующим) течением;

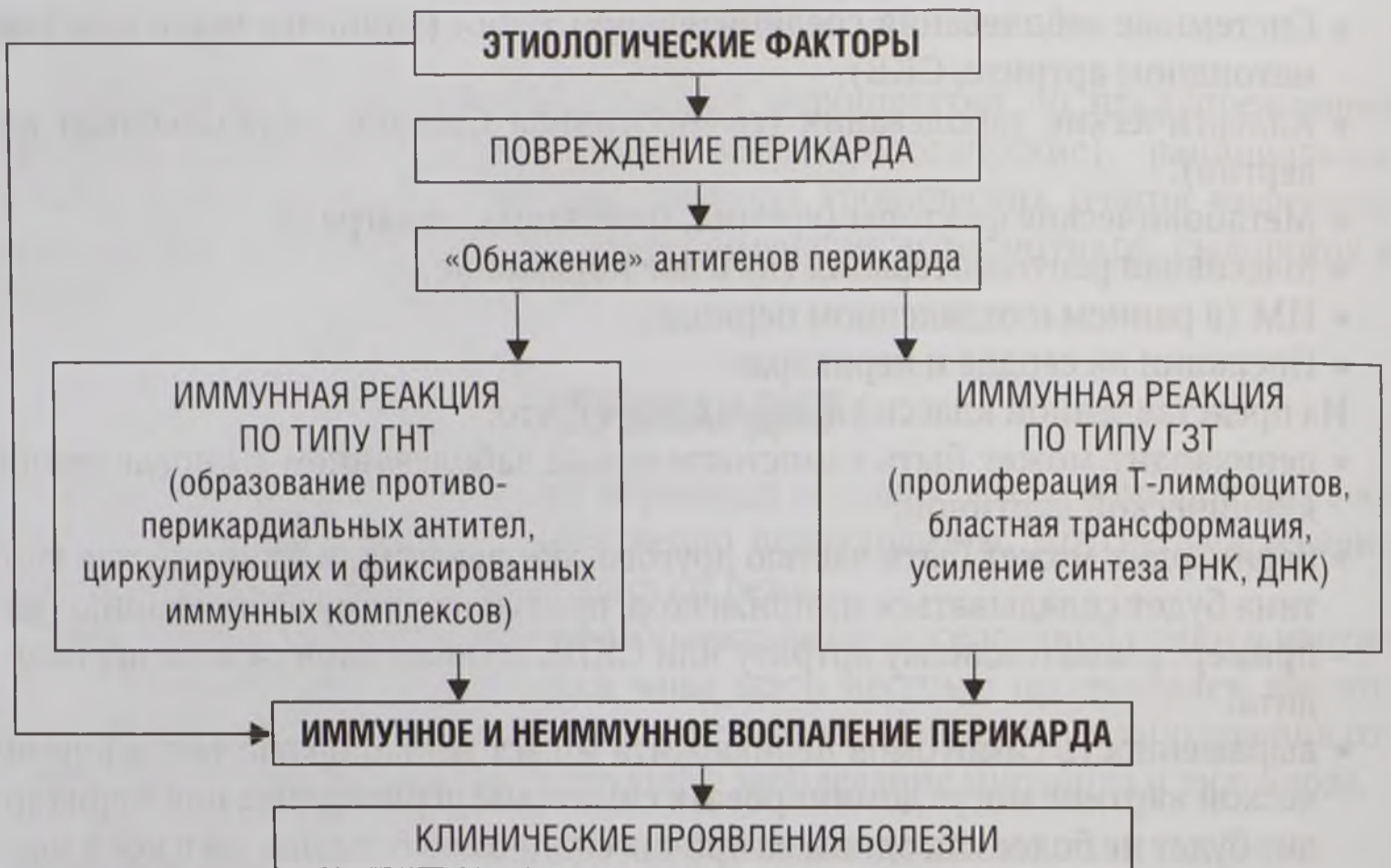


Рис. 2-3. Патогенез перикардита

- синдром острофазных показателей (отражает реакцию организма на воспалительный процесс; наблюдается при остром течении болезни, чаще при сухом или выпотном перикардите);
- синдром иммунных нарушений (при иммунном генезе поражения перикарда);
- признаки другого заболевания (являющегося фоном для поражения перикарда, например ИМ, СКВ, опухоль легкого и др.).

Сухой перикардит

На **первом этапе диагностического поиска** выявляют жалобы больного на боль в области сердца, повышение температуры тела, одышку, нарушение общего самочувствия. Боль при сухом перикардите имеет наибольшее диагностическое значение и в отличие от болей при других заболеваниях сердца (в частности, ИБС) имеет ряд особенностей:

- локализуется в области верхушки сердца, в низу грудины, непосредственно не связана с физической нагрузкой и не купируется нитроглицерином;
- иррадирует в шею, левую лопатку, эпигастральную область, однако это не является абсолютным признаком;
- интенсивность болей колеблется в широких пределах (от незначительной до мучительной);
- усиливаются боли при дыхании и ослабевают в положении сидя с некоторым наклоном тела вперед.

Симптомы общего характера, повышение температуры тела указывают лишь на переносимую (или перенесенную ранее) инфекцию. Естественно, что на первом этапе диагностического поиска могут быть выявлены также жалобы, обусловленные заболеванием, приведшим к развитию перикардита (на-

пример, боли в суставах при ревматоидном артрите со всеми характерными признаками; кашель с выделением мокроты, похудание при опухоли легкого и пр.).

На **втором этапе диагностического поиска** наиболее существенным признаком является обнаружение **шума трения перикарда**. Шум имеет ряд особенностей:

- может быть преходящим, как в первые дни после ИМ, или существовать длительное время (при уремическом перикардите);
- может быть грубым и громким, даже определяться при пальпации, или мягким;
- воспринимается как скребущий, усиливающийся при надавливании стетоскопом на прекардиальную область, чаще всего локализуется в области левого края грудины, в нижней ее части;
- может состоять из трех компонентов: первый — непосредственно перед I тоном, другой — в систоле, третий — в начале и середине диастолы (чаще всего шум определяется в систоле).

Основные задачи диагностического поиска на третьем этапе:

- выявление критериев, позволяющих установить (или подтвердить) вовлечение перикарда в патологический процесс;
- установление этиологии заболевания, а также степени активности патологического процесса;
- уточнение характера заболевания, приведшего к развитию перикардита (если перикардит является составной частью какого-то иного заболевания).

ЭКГ имеет большое значение, так как позволяет дифференцировать боли при остром перикардите от болей, обусловленных ИМ. При перикардите отмечают:

- чаще во всех трех стандартных отведениях (и в ряде грудных) подъем сегмента *ST*;
- отсутствие дискордантности в изменениях сегмента *ST*;
- отсутствие патологического зубца *Q*, что позволяет исключить ИМ.

Лабораторные исследования имеют относительное значение для диагноза и показывают обычно изменения двоякого рода:

- преходящий подъем активности кардиоспецифических ферментов (МВ-фракции КФК, «сердечных» фракций ЛДГ (ЛДГ-1 и ЛДГ-2), умеренное увеличение активности АСТ и АЛТ);
- чаще обнаруживают изменения лабораторных показателей, имеющих отношение к фоновому заболеванию, обусловливающему развитие острого перикардита (например, изменения, связанные с СКВ или ИМ, острой пневмонией или вирусной инфекцией).

Сами по себе эти лабораторные изменения не имеют значения для диагноза перикардита, но демонстрируют активность основного заболевания.

Диагностика

Клиническая картина сухого перикардита складывается из трех симптомов: боль характерной локализации, шум трения перикарда, изменения на ЭКГ.

Экссудативный перикардит

На **первом этапе диагностического поиска** больные предъявляют жалобы, сходные с теми, что наблюдаются при сухом перикардите. Можно выделить характерные особенности экссудативного перикардита:

- достаточно острая **боль** при сухом перикардите, постепенно ослабевает и становится тупой (иногда больные испытывают чувство тяжести в области сердца);
- **одышка** при физической нагрузке, которая становится слабее в положении сидя при наклоне туловища вперед, при этом экссудат скапливается в нижних отделах перикарда;
- **сухой кашель**, а иногда и рвота вследствие давления экссудата на трахею, бронхи и диафрагмальный нерв.

Эти симптомы не патогномоничны для выпотного перикардита и становятся объяснимыми при обнаружении выпота в полости перикарда. Вместе с тем скорость возникновения симптомов определяется таковой увеличения объема выпота: при медленном образовании жидкости больной может не предъявлять никаких жалоб.

Если экссудативный перикардит развивается на фоне инфекции, то могут наблюдаться такие неспецифические симптомы, как повышение температуры тела, потливость и пр.

На **втором этапе диагностического поиска** наиболее существенным считают поиск признаков присутствия жидкости в полости перикарда:

- расширение границ сердечной тупости во все стороны (это наблюдается, если количество жидкости превышает 300–500 мл), при этом может отмечаться тенденция к увеличению площади абсолютной тупости, имеющая диагностическое значение (этот симптом не выражен при наличии значительной эмфиземы легких);
- в большинстве случаев верхушечный толчок и другие пульсации в прекардиальной области не определяются;
- тоны сердца глухие и сочетаются с шумом трения перикарда: если удастся проследить эволюцию перикардита от сухого до выпотного, то можно наблюдать ослабление шума трения перикарда;
- появляется так называемый парадоксальный пульс — ослабление его наполнения на высоте вдоха;
- вследствие повышения венозного давления отмечается набухание шейных вен, особенно заметное при горизонтальном положении больного; одновременно наблюдается одутловатость лица.

На **третьем этапе диагностического поиска** существенное значение для установления диагноза имеют электрокардиографическое, рентгенологическое и ЭхоКГ.

ЭКГ отражает изменения, сходные с наблюдаемыми при сухом перикардите: подъем сегмента *ST* с последующей инверсией зубца *T* и отсутствием патологического зубца *Q*; часто отмечается сниженный вольтаж комплекса *QRS*, по мере рассасывания экссудата вольтаж возрастает.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки обнаруживают:

- расширение тени сердца, приближающейся по форме к треугольной и сочетающейся с чистыми легочными полями (подобная картина позволяет

дифференцировать изменения сердца при выпотном перикардите с кардиомегалией при развитии сердечной недостаточности);

- уменьшение пульсации по внешнему контуру сердечной тени, указывающее на возможность образования перикардального выпота (признак ненадежен, так как может возникать и при снижении сократительной функции сердца, расширенного вследствие других заболеваний).

ЭхоКГ позволяет определить даже небольшое количество жидкости в полости перикарда: появляются «эхо-пространства» между неподвижным перикардом и колеблющимся при сокращениях сердца эпикардом. Другой признак — указание на наличие жидкости над передней и задней стенками сердца (при больших выпотах) или только над задней стенкой (при меньшем количестве жидкости).

Из дополнительных инструментальных методов, позволяющих выявить наличие жидкости в полости перикарда, применяют **ангиокардиографию**. При введении контрастного вещества в полость правого сердца четко контурируемые правые отделы сердца отделены пространством от внешнего контура сердца вследствие наличия жидкости в полости перикарда. Радионуклидный метод исследования также расширяет возможности подтверждения выпотного перикардита. Радиоизотопный препарат (технеций (^{99m}Tc) сестамиби) вводят в локтевую вену, после чего проводят сканирование сердца с помощью специального счетчика и записывающего устройства. При наличии жидкости в полости перикарда между легкими и тенью сердца, а также между сердцем и печенью определяют пространство, свободное от изотопа. Оба метода в настоящее время практически не используют в связи с большей точностью и неинвазивным характером ЭхоКГ.

Лабораторное исследование включает, прежде всего, анализ перикардального выпота.

Следует знать, что для **перикардального парацентеза** существуют определенные показания:

- симптомы тампонады сердца (значительное расширение тени, резкое повышение венозного давления, снижение АД, парадоксальный пульс);
- подозрение на присутствие гноя в полости перикарда;
- подозрение на опухолевое поражение перикарда.

Первые два показания считают абсолютными.

Если перикардальная жидкость имеет воспалительное происхождение, то относительная плотность ее 1,018–1,020, содержание белка превышает 30 г/л, реакция Ривальты положительная. Среди лейкоцитов могут преобладать нейтрофилы (если перикардит возникает после перенесенной пневмонии или другой инфекции) или лимфоциты (при хроническом течении болезни туберкулезной этиологии, а также при неизвестной этиологии — идиопатический перикардит). В экссудате при опухолевых перикардитах удается обнаружить атипические клетки. Если перикардит выступает «спутником» лимфогранулематоза, то можно выявить клетки Березовского–Штернберга. При микроскопии так называемого холестерина выпота видны кристаллы холестерина, детрит и отдельные клеточные элементы в стадии жирового перерождения. Бактериологическое исследование жидкости неэффективно для обнаружения флоры.

Другую группу лабораторных данных относят к признакам основного заболевания, приведшего к развитию перикардита (например, обнаружение LE-клеток, антител к ДНК и РНК при СКВ или РФ при ревматоидном артрите).

Критериями активности текущего воспалительного процесса (любого генеза) служат неспецифические острофазовые показатели (увеличение СОЭ, содержания α_2 -глобулинов, фибриногена, СРВ и изменение лейкоцитарной формулы).

Диагностика

Выпотной перикардит диагностируют на основании следующих признаков:

- расширение границ сердца с резким ослаблением пульсации его контура;
- отсутствие верхушечного толчка (или расположение его в пределах сердечной тупости);
- глухость сердечных тонов, иногда в сочетании с шумом трения перикарда;
- парадоксальный пульс (симптом необязателен);
- повышение венозного давления;
- изменения на ЭКГ, эхокардиографические признаки присутствия жидкости в полости перикарда.

Констриктивный перикардит

Констриктивный (слипчивый) перикардит чаще диагностируют у мужчин в возрасте 20–50 лет, чем у женщин (2–5÷1). Зачастую он служит исходом выпотного перикардита. Нередко констриктивный перикардит возникает без фазы накопления жидкого выпота или после его рассасывания. Наиболее выраженные рубцовые изменения перикарда с последующим отложением извести развиваются как исход гнойного или туберкулезного перикардита, а также гемоперикарда или геморрагического перикардита любой этиологии. Менее выраженные изменения перикарда наблюдают при ревматических перикардитах. Утолщение перикарда (часто до 1 см) с отложением извести формирует ригидную оболочку вокруг сердца, препятствующую диастолическому расслаблению желудочков. Рубцовые процессы могут также распространяться на устья полых вен и фиброзную оболочку печени. В начале диастолы желудочки быстро наполняются кровью, но к концу ее приток крови в правый желудочек резко нарушается. Все это ведет к падению давления в яремных венах во время быстрого наполнения желудочков и значительному его подъему в конце диастолы. Давление в венах большого круга резко повышается, что способствует увеличению печени, асцит и отекам.

На **первом этапе диагностического поиска** при незначительных изменениях перикарда жалобы больных могут быть неспецифическими (слабость, повышенная утомляемость); иногда отмечают тяжесть в области правого подреберья за счет застоя крови в печени. Обычно не представляется возможным при расспросе выявить ранее перенесенный острый перикардит. При длительном течении болезни этиологию процесса не удается установить, при длительности до года этиология определяется более точно.

При выраженной констрикции и повышении венозного давления жалобы больных становятся более определенными:

- возникновение асцита (характерно, что отеки появляются вслед за асцитом, а не предшествуют ему, как при правожелудочковой недостаточности);
- одутловатость и чувство набухания лица в горизонтальном положении тела;
- уменьшение выделения мочи.

На **втором этапе диагностического поиска** наиболее существенным признаком считают обнаружение застойных явлений в большом круге кровообращения:

- набухание яремных вен, особенно выраженное в горизонтальном положении больного, при этом отмечается резкое спадение вен в начальный период диастолы желудочков;
- асцит различной степени выраженности;
- увеличение печени, а при длительном течении болезни — увеличение селезенки;
- желтушность кожного покрова вследствие выраженного венозного застоя в печени (иногда с формированием циркуляторного цирроза печени);
- при длительном течении болезни развивается кахексия верхней половины тела, контрастирующая с асцитом и отеками нижних конечностей.

Кроме этих диагностически важных симптомов, можно обнаружить другие, которые не считают обязательными, но их существование также обусловлено поражением сердца и особенностями гемодинамики:

- парадоксальный пульс (при вдохе наполнение пульса на лучевой артерии уменьшается);
- МА (распространение склеротического процесса на субэпикардальные слои миокарда и особенно на область синусно-предсердного узла, лежащего возле устья верхней полой вены);
- трехчленный ритм (за счет возникновения дополнительного тона в диастоле).

Размеры сердца обычно не увеличены, шумы отсутствуют, но это не считают обязательным, так как при констриктивном перикардите, развивающемся у больных ревматизмом или хроническими диффузными заболеваниями соединительной ткани, могут формироваться клапанные пороки с увеличением полостей сердца и измененной звуковой картиной.

При быстром развитии констрикции асцит и гепатомегалия развиваются быстро, однако асцит менее выражен и не сопровождается кахексией.

На **третьем этапе диагностического поиска** можно получить большое количество данных, подтверждающих первоначальную диагностическую концепцию.

Рентгенологическое исследование является наиболее значимым. Оно помогает выявить обызвествление перикарда и отсутствие застойных явлений в легких, что весьма существенно для дифференциации причин, обуславливающих выраженные застойные явления в большом круге кровообращения. Однако надо помнить, что изолированная кальцификация перикарда может не сопровождаться констриктивным синдромом, а констриктивный синдром может быть и без признаков кальцификации перикарда.

Размеры сердца у больных с констриктивным перикардитом, как правило, не увеличены, что имеет значение при дифференциальной диагностике кон-

стриктивного перикардита и других заболеваний сердца, ведущих к выраженной правожелудочковой недостаточности.

У пожилых пациентов размеры сердца могут быть увеличены (вследствие, например, АГ или в случаях развития констриктивного перикардита на фоне ревматического порока сердца; однако последнее сочетание считают редким).

Сердце может быть увеличено также в случае сочетания перикардита с тяжелым миокардитом (естественно, что такое заключение делается ретроспективно, так как с момента острого перикардита и миокардита до выявления констриктивного синдрома проходит много времени). Существенным фактором надо признать, что сердце у таких больных увеличено тотально в отличие от больных с пороками сердца, у которых отмечается изолированное (или преимущественное) увеличение отдельных камер сердца.

ЭКГ отражает неспецифические признаки, во многом сходные с наблюдаемыми у больных с выпотом в полость перикарда.

- Снижение вольтажа комплекса *QRS* и признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости.
- Увеличение и зазубренность зубца P_{II} . Зубец P_V , сходен с *P-mitrale*, так как присутствует увеличенная вторая негативная фаза зубца.
- Уплотнение или инверсия зубца *T* в различных отведениях.

Лабораторные исследования при констриктивном перикардите проводят с целью:

- установления этиологии заболевания, что оказывается возможным нечасто;
- определения вовлечения в патологический процесс печени (вследствие хронического застоя крови или утолщения фиброзной оболочки) и существования, а также выраженности ее функциональных изменений (прежде всего, следует обращать внимание на степень снижения концентрации альбумина в крови, повышение активности сывороточных ферментов АСТ и АЛТ, снижение содержания протромбина и активности холинэстеразы, а также повышение концентрации билирубина).

Диагностика

Констриктивный перикардит распознают на основании следующих признаков.

- Повышение венозного давления (обычно более 240 мм вод.ст.) при отсутствии признаков поражения сердца (в виде кардиомегалии, органических шумов, ИБС, АГ).
- Асцит и увеличение печени.
- Отсутствие пульсации по контуру сердца.
- Обнаружение обызвествления перикарда.
- Недостаточное диастолическое расслабление желудочков.

Развернутый клинический диагноз перикардита формулируют с учетом следующих компонентов:

- этиологии перикардита (если имеются точные сведения);
- клинико-морфологической формы (сухой, выпотной, слипчивой);
- характера течения (острый, рецидивирующий, хронический);
- наличия осложнений или синдромов, определяющих тяжесть заболевания (МА, асцит, отеки, гепатомегалия, псевдоцирроз печени Пика и др.).

При обследовании больного прежде всего следует определить форму поражения перикарда, а затем на основании тех или иных симптомов установить этиологию заболевания. В ряде случаев установить этиологию не удастся при самом тщательном анализе клинической картины. В таких случаях говорят об идиопатическом перикардите (все же можно предположить вирусную или туберкулезную природу, хотя это трудно доказать определенно).

Лечение

Лечебные мероприятия при перикардитах проводят с учетом:

- этиологии процесса (если ее удастся установить);
- механизмов патогенеза;
- клинико-морфологической формы (сухой, выпотной, слипчивый);
- выраженности тех или иных синдромов, определяющих тяжесть заболевания.

Воздействие на этиологические факторы предусматривает следующие мероприятия.

- **Лечение основного заболевания**, на фоне которого развился перикардит. Учитывая, что перикардит может явиться частью какого-либо другого заболевания, необходимо проводить терапию, направленную на борьбу с этим заболеванием (например, глюкокортикоидная терапия СКВ, терапия коллоидным золотом или цитостатиками ревматоидного артрита, цитостатические препараты при распространении лимфогранулематозного процесса на листки перикарда). В то же время при перикардите в остром периоде ИМ (эпистенокардитический перикардит), равно как при перикардите в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, не требуется каких-то специальных мер.
- **Воздействие на инфекцию, грибковые и паразитарные патогенные факторы.** Если в происхождении перикардита отчетливо доказана роль инфекции (например, при пневмонии, экссудативном плеврите), необходим курс антибиотикотерапии. При неспецифических перикардитах, в частности пара- и постпневмонических, целесообразно назначать антибиотики из группы пенициллина (бензилпенициллин по 2–3 млн ЕД/сут в сочетании со стрептомицином в дозе 0,5 г или полусинтетическими пенициллинами (оксациллин, ампициллин). При перикардитах туберкулезной этиологии следует длительно проводить антибактериальную терапию стрептомицином в сочетании со фтивазидом и другими противотуберкулезными препаратами (аминосалициловая кислота, метагид и др.). Недостаточный эффект антибиотиков служит основанием для перехода к другим препаратам — из группы цефалоспоринов, а также к рифампицину и др. Препараты назначают в адекватных дозах и на достаточный срок. Если доказана роль грибковых или паразитарных агентов в происхождении заболевания, то следует использовать соответствующие препараты.
- **Устранение профессиональных и прочих** внешних патогенных факторов предусматривает также и профилактику обострений болезни при склонности к хронизации.

Воздействие на механизмы патогенеза предусматривает, прежде всего, иммуносупрессивную терапию.

- Учитывая, что в большинстве случаев перикардиты имеют аллергический патогенез, особенно при экссудативных формах любой этиологии (естественно, кроме опухолевых и протекающих с нагноением), целесообразно проводить иммуносупрессивную терапию глюкокортикоидами (преднизолон в дозе 20–30 мг/сут).
- Преднизолон показан и при перикардитах туберкулезной этиологии в обязательном сочетании с противотуберкулезными препаратами (если обратное развитие процесса задерживается). Преднизолон служит и средством лечения основного заболевания (СКВ, склеродермия, дерматомиозит и пр.).
- Целесообразно использование преднизолона (в дозе 15–20 мг) в сочетании с НПВС (индометацин, диклофенак). При перикардите, служащем составной частью постинфарктного синдрома, применение преднизолона в сочетании с НПВС считают наиболее оптимальной комбинацией.
- В сочетании с НПВС преднизолон применяют при идиопатических рецидивирующих (обычно доброкачественно текущих) перикардитах. При каждом рецидиве курс сочетанной терапии дает положительный эффект.

Состояние больного может определять выраженность отдельных синдромов: болевого, отечно-асцитического, тампонады сердца выраженными сращениями листков перикарда. В связи с этим необходимо проведение специальных мероприятий:

- при сильных болях в области сердца — прием ненаркотических анальгетиков;
- отечно-асцитический синдром при развитии констриктивного перикардита или выпота в полость перикарда лечат мочегонными средствами (фуросемид, этакриновая кислота) и конкурентами альдостерона (спиронолактон);
- рекомендовано ограничение приема поваренной соли (не более 2 г/сут);
- при симптомах тампонады сердца рекомендованы срочное проведение пункции полости перикарда и извлечение жидкости;
- развитие симптомов констрикции (повышение венозного давления в яремных венах более 70–78 мм вод.ст.) служит показанием к операции перикардэктомии.

После операции также необходимо проведение этиотропного и патогенетического лечения. Учитывая, что в большинстве случаев констрикция развивается при перикардите туберкулезной этиологии, целесообразно длительное применение противотуберкулезных препаратов, иногда — в сочетании с малыми дозами глюкокортикоидов.

Прогноз

Наиболее неблагоприятен прогноз при гнойных и опухолевых перикардитах. Своевременное лечение сухого или выпотного перикардита полностью ликвидирует симптомы заболевания. Прогноз констриктивного перикардита существенно улучшается после успешно проведенной перикардэктомии.

Профилактика

Своевременное лечение заболеваний, приводящих к вовлечению в патологический процесс перикарда, существенно уменьшает вероятность развития перикардита.

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

Нарушения сердечного ритма и проводимости (аритмии) включают все нарушения, при которых изменяется ритмическая деятельность сердца. Клиническое значение аритмий весьма многообразно: одни аритмии практически не имеют клинического значения, ряд других ухудшает самочувствие и состояние больного, некоторые могут даже явиться причиной смерти.

Этиология

Аритмии возникают при многих патологических состояниях:

- **заболеваниях сердечно-сосудистой системы** (ИБС, ГБ, пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии, врожденные, генетически обусловленные нарушения в проводящей системе сердца и др.);
- **некардиальной патологии**, в условиях которой сердце подвергается патологическим нервно-рефлекторным воздействиям или страдает в результате нарушений гуморальной регуляции, электролитного баланса, кислотно-основного равновесия, эндокринных расстройств;
- **физических и химических воздействиях** (алкоголь, травма, гипоксия, гипо- и гипертермия, лекарственные средства, особенно препараты дигиталиса, мочегонные средства, симпатомиметики);
- в тех случаях, когда с помощью современных методов исследования причину аритмии установить не удастся, ее называют **идиопатической**.

Патогенез

В основе развития аритмий лежат три электрофизиологических механизма:

- эктопический автоматизм;
- круговая циркуляция волны возбуждения (re-entry);
- триггерный механизм.

Эктопическая активность миокарда возникает в случаях, если достижение пороговой величины внутриклеточного потенциала происходит раньше срока.

Круговая циркуляция волны возбуждения по миокарду возникает при наличии анатомического или функционального невозбудимого препятствия в определенном участке миокарда; импульс, распространяющийся по проводящей системе, достигает заблокированной зоны ретроградным путем и, при условии растормаживания ее к этому моменту, проходит через нее.

При мало изученном **триггерном механизме** в основе возникновения аритмий лежит наличие ранних или поздних постдеполяризаций.

Эти механизмы могут приводить к выходу отдельных участков миокарда из под контроля синусового узла. Единичные циклы возбуждения или круговой

циркуляции становятся причиной экстрасистолии. При ПТ, трепетании и мерцании предсердий (желудочков) и ряде других нарушений ритма отмечается длительный период деятельности эктопического очага автоматизма или циркуляции волны возбуждения по миокарду, которые нередко не могут спонтанно закончиться и требуют терапевтического вмешательства. Патология синусового узла и окружающей его ткани способствует появлению эктопических аритмий.

При клинической оценке каждой аритмии следует попытаться ответить на следующие вопросы.

- **Какова причина аритмии?** Это важно с точки зрения проведения этиотропной терапии, кроме того, иногда аритмия является единственным очевидным клиническим проявлением (маркером) какого-либо заболевания, установить природу которого можно при дальнейшем углубленном исследовании (безболевая форма ИБС, миокардит, маломанифестная форма гипертиреоза и т.д.).
- **В какой степени аритмия обуславливает общую клиническую картину** (например, прогрессирование недостаточности кровообращения при недавно возникшей постоянной форме МА или синкопальные состояния на фоне полной предсердно-желудочковой блокады)? Это помогает оценить важность именно антиаритмической терапии в комплексе терапевтических мероприятий у данного больного.
- **Не является ли данное нарушение ритма предвестником другой, более грозной аритмии** (например, частая групповая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), могущая предвещать фибрилляцию желудочков и смерть больного)?

Классификация

В практических целях удобно пользоваться классификацией В.Н. Орлова (1983) с небольшими изменениями (А.Н. Окорочков, 1997).

А. Аритмии, обусловленные нарушением автоматизма синусового узла.

- Синусовая тахикардия.
- Синусовая брадикардия.
- Синусовая аритмия.
- Остановка синусового узла.
- Асистолия предсердий.
- СССУ.

Б. Эктопические комплексы или ритмы.

- I. Пассивные.
 - ◇ Предсердные.
 - ◇ Из предсердно-желудочкового соединения.
 - ◇ Миграция суправентрикулярного водителя ритма.
 - ◇ Желудочковые.
- II. Активные.
 - ◇ Экстрасистолия:
 - ✓ предсердная;
 - ✓ из предсердно-желудочкового соединения;
 - ✓ желудочковая.

- ◇ Парасистолия.
- ◇ Пароксизмальная и непароксизмальная тахикардия:
 - ✓ предсердная форма;
 - ✓ из предсердно-желудочкового соединения;
 - ✓ желудочковая форма.

В. Мерцание и трепетание.

- Мерцание предсердий.
- ТП.
- Трепетание и мерцание желудочков.

Г. Нарушение функции проводимости.

- Синоаурикулярная блокада.
- Внутривентрикулярная блокада.
- Предсердно-желудочковая блокада.
- Блокада ножек пучка Гиса и ветвей левой ножки.

Д. Синдромы преждевременного возбуждения желудочков.

Далее будет рассмотрена клиническая картина, диагностика и принципы лечения наиболее распространенных аритмий: экстрасистолии, ТП, МА, предсердно-желудочковой блокады, а также СССУ.

ЭКСТРАСИСТОЛИЯ

Экстрасистолия — наиболее распространенная разновидность аритмий. Ее патогенетическая основа — усиление автоматизма отдельных участков миокарда. Возможен и механизм *re-entry*, а также триггерный механизм.

В зависимости от места возникновения экстрасистолии делят на предсердные, предсердно-желудочковые и желудочковые.

Суправентрикулярные (предсердные и предсердно-желудочковые) и желудочковые экстрасистолии могут встречаться как при органических поражениях миокарда, так и при отсутствии заболеваний сердца.

Клиническая картина

На **первом этапе диагностического поиска** у больного с несомненной экстрасистолией можно не выявить никаких жалоб, и экстрасистолия будет диагностирована на последующих этапах исследования. Большинство больных предъявляет **жалобы**, которые могут быть обусловлены:

- наличием экстрасистолии — жалобы на ощущения перебоев в работе сердца, «замирания» в груди, сильных толчков в грудную клетку, «качелей» или «воздушной ямы» и др.;
- заболеванием сердца;
- заболеванием других органов и систем, обуславливающим возникновение экстрасистолии рефлекторного характера;
- невротическими расстройствами.

Анализ анамнестических данных позволяет установить давность экстрасистолии и определить ее источник: предсердия, желудочки, предсердно-желудочковое соединение (по данным предыдущих ЭКГ), основное заболевание сердечно-сосудистой системы (ИБС, пороки сердца и пр.), являющееся

причиной экстрасистолии, проводившееся лечение и его эффективность, а также осложнения терапии.

На **втором этапе диагностического поиска** определяют признаки основного заболевания, а также саму экстрасистолию. В момент обследования экстрасистолия может не определяться, в таком случае необходимо провести «провоцирующие» ее появления тесты (изменение положения тела, глубокое дыхание, физическая нагрузка). Топику экстрасистолы при осмотре определить нельзя, хотя при длинной компенсаторной паузе можно предположить наличие ЖЭ. Однако в ряде случаев физическое исследование не выявляет несомненную экстрасистолию, и тогда она может быть зарегистрирована на ЭКГ, особенно в условиях суточного мониторирования.

На **третьем этапе диагностического поиска** идентифицируют экстрасистолию. Возможны три ситуации:

- обычное ЭКГ-исследование сразу выявляет экстрасистолы;
- для обнаружения экстрасистолии необходимы провоцирующие пробы;
- если эти пробы оказываются отрицательными, то следует провести длительное кардиомониторное наблюдение с автоматической регистрацией ЭКГ (холтеровское мониторирование).

В настоящее время для длительной (многомесячной) регистрации ЭКГ используют имплантируемое устройство (так называемый петлевой рекордер). Подробное описание электрокардиографической картины экстрасистолии и других аритмий описано в руководствах по ЭКГ.

Кроме того, на третьем этапе диагностического поиска необходимо получить более подробные данные о характере заболевания, могущего играть роль в этиологии экстрасистолии: активности воспалительного поражения миокарда (в том числе и ревматического характера), признаках гипертиреоза, выраженности ишемии миокарда и т.д. Очень важно установить наличие нарушений внутрисердечной проводимости (длина интервала *PQ*, ширина комплекса *QRS*, продолжительность интервала *QT*), так как это может ограничить возможности последующей антиаритмической терапии.

Весьма существенно оценить состояние миокарда, в частности его сократительной функции, поскольку плохое состояние сердечной мышцы делает наличие экстрасистолии прогностически более серьезным.

После проведения расспроса и осмотра больного, а также получив данные дополнительных исследований, необходимо дать общую клиническую оценку экстрасистолии в рамках ответа на 3 вопроса, приведенные в начале данного раздела.

Что касается этиологии экстрасистолии, то причиной ее развития могут быть практически все перечисленные состояния. При этом следует учитывать, что иногда экстрасистолия является единственным «стигматом» вялотекущего ревмокардита или другого воспалительного поражения миокарда, она может указывать на эндокринную миокардиодистрофию (дизовариальную, климактерическую и др.), может быть следствием неумеренного приема мочегонных (вызывающих гипокалиемию) лицами, использующими эти медикаменты для снижения массы тела и т.д.

Нередко (примерно в половине случаев) причину экстрасистолии установить не удается. При этом возможно:

- **существование органического поражения миокарда** (например, при постмиокардитическом или атеросклеротическом кардиосклерозе) или иного (воспалительного, дистрофического) процесса, выявление которых современными методами диагностики невозможно (в таких случаях может иметь диагностическое значение пункционная биопсия миокарда, однако она применяется редко ввиду своей небезопасности);
- **функциональная этиология экстрасистолии** в рамках психовегетативных нарушений, которые очень часто сопровождаются патологией сердечного ритма.

На функциональную этиологию аритмии, помимо отсутствия видимых органических изменений, могут указывать следующие факторы.

- Конституциональные особенности, в частности, признаки синдрома мезенхимальной дисплазии: астеническая конституция, пролапс митрального клапана и добавочные внутрисердечные хорды, СССУ, гипермобильность суставов, плоскостопие, удлинение и изгибы желчного пузыря, спланхноптоз и т.д. Этиология поражения вегетативной нервной системы при этом неясна; одной из возможных причин сопутствующих вегетативных расстройств могут быть изменения перинеурия, относящегося к мезенхимальным структурам организма. При этом пролапс митрального клапана и дополнительные хорды сами могут провоцировать локальное возбуждение миокарда.
- Общие признаки вегетативной дистонии (влажные ладони, стопы, подмышки, лабильность ЧСС и АД, выраженный дермографизм и др.).
- Эмоциональная лабильность.
- Возникновение экстрасистол в покое, часто при отходе ко сну или, напротив, при эмоциональном возбуждении.

Чаще функциональные экстрасистолы регистрируют у лиц молодого возраста, но функциональную этиологию аритмий нельзя исключить и у лиц более старших возрастных групп.

В повседневной клинической практике при наличии экстрасистолии, развившейся без видимых причин у лиц без выраженной психовегетативной симптоматики, если в анамнезе есть указания на частые простуды, в качестве диагноза основного заболевания ставят миокардитический кардиосклероз. Об атеросклеротическом кардиосклерозе чаще говорят у пожилых больных; при наличии экстрасистолии на фоне НЦД последнюю считают основной патологией. При этом следует учитывать известную условность такой диагностики. В связи с этим при отсутствии сколько-нибудь отягощенного анамнеза у лиц молодого и среднего возраста без видимых психоэмоциональных и вегетативных отклонений часто диагностируют идиопатическую экстрасистолию (нередко слово «идиопатическая» опускают).

Особого влияния на состояние больного (исключая тягостность субъективных ощущений) экстрасистолия сама по себе не оказывает, хотя очень частая экстрасистолия может несколько ухудшать гемодинамику.

Вместе с тем прогностическое значение экстрасистол может быть весьма серьезным; при этом надо учитывать не только характер экстрасистолии, но и состояние миокарда.

Для прогностической оценки характера желудочковой экстрасистолии используют классификацию Лауна–Вольфа (1971):

- 0 — отсутствие экстрасистол;
- 1 — редкие, монотопные (до 10 в час);
- 2 — частые, монотопные (в настоящее время признают угрожающим уже более 10 в час);
- 3 — политопные;
- 4А — спаренные;
- 4Б — залповые («пробежки» ЖТ из трех комплексов и более);
- 5 — ранние «R на T».

Экстрасистолами, имеющими серьезное прогностическое значение, признают экстрасистолы высоких градаций (со 2 по 5), наличие которых свидетельствует о перевозбуждении миокарда (2–3 градации) и опасности возникновения тахиаритмий по типу re-entry (4–5 градации), т.е. желудочковой пароксизмальной тахикардии (ЖПТ) с резким ухудшением гемодинамики или фибрилляции желудочков (смерть больного). Опасность этого в несколько раз увеличивается при плохом состоянии миокарда (в частности, при снижении фракции выброса менее 35%).

Весьма удобна в практическом отношении классификация Биггера (1984), согласно которой в зависимости от риска внезапной смерти выделяют:

- **доброкачественные желудочковые аритмии** — нет обмороков в анамнезе; заболевание сердца, как правило, отсутствует (включая постинфарктный рубец и гипертрофию миокарда), частота ЖЭ 1–10 в час, ЖТ отсутствует;
- **злокачественные** — обмороки или остановка сердца в анамнезе, имеется заболевание сердца, частота ЖЭ 10–100 в час и более, часто обнаруживают устойчивые пароксизмы ЖТ;
- **потенциально злокачественные** — отличаются от злокачественных отсутствием обмороков и остановки сердца в анамнезе, а также наличием вместо устойчивой ЖТ неустойчивой ЖТ (часто).

Для предсердной экстрасистолии подобной классификации нет. Однако, как и при желудочковой экстрасистолии, частая, политопная, групповая и ранняя («R на T») предсердная экстрасистолии могут предвещать фибрилляцию предсердий (МА), особенно у больных с плохим состоянием предсердий (при пороках сердца, ИБС, тиреотоксикозе).

Лечение

При лечении экстрасистолии необходимо учитывать следующие основные положения.

- Антиаритмическое лечение — ответственное лечебное мероприятие. Известно, что сами антиаритмические препараты в ряде случаев могут оказывать аритмогенный эффект; кроме того, они вызывают нарушения внутрисердечной проводимости.
 - Известно, что у больных с плохим состоянием миокарда (в частности, в ближайшие месяцы после перенесенного ИМ) летальность в группе лиц, получавших антиаритмические препараты I класса, оказывалась выше, чем у больных, которым такая терапия не проводилась (много-

центровые рандомизированные исследования CAST-I, CAST-II и др.), вследствие увеличения частоты развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (тахикардии типа «пируэт» и др.). В настоящее время противопоказано применение любых антиаритмических препаратов I класса у больных с плохим состоянием миокарда: перенесенным ИМ; низкой сократительной способностью миокарда (фракция выброса менее 40%) у лиц с патологией сердечной мышцы (миокардиты, кардиомиопатии и др.); при гипертрофии миокарда (толщина задней стенки левого желудочка и (или) межжелудочковой перегородки ≥ 14 мм) у лиц с АГ. Антиаритмики I класса также противопоказаны при нестабильной стенокардии, остром коронарном синдроме, ИМ.

- Больных ИБС с желудочковой экстрасистолией высоких градаций (ранняя, политопная, групповая, аллоритмическая, просто частая) следует лечить активно и упорно, особенно если экстрасистолия обнаружена впервые (используют антиаритмические препараты II и III классов).
 - Столь же упорное лечение проводят при частой, групповой, политопной и ранней предсердной экстрасистолии, особенно при пороках сердца, так как экстрасистолия может быть предвестником МА.
 - Не требует лечения редкая экстрасистолия, особенно если она носит преимущественно функциональный характер. Можно попытаться ликвидировать ее нормализацией режима труда, отдыха, питания.
 - При неприятных субъективных ощущениях даже «безобидную» экстрасистолию необходимо пытаться устранить. Не следует назначать сразу антиаритмические средства, а надо попробовать сначала нормализовать ритм общегигиеническими мероприятиями, затем при необходимости — этиотропной терапией, учащая или урежая ритм (при ваго- или симпатикотонии). В последующем назначают средства, оказывающие антиаритмическое действие и эффективные при лечении основного заболевания (например, β -адреноблокаторы, спиронолактоны). Только при отсутствии эффекта надо прибегать к собственно антиаритмической терапии.
 - При очень тягостной для больного экстрасистолии можно сразу провести активное антиаритмическое лечение, а затем поэтапно применить весь цикл терапевтических мероприятий, указанных в предыдущем пункте.
 - При лечении любой экстрасистолии, как правило, используют седативные средства.
 - При достижении положительного эффекта у больных с экстрасистолией, потенциально опасной в отношении возможности перехода в фибрилляцию желудочков или предсердий, антиаритмическая терапия должна быть продолжена на неопределенно долгий срок.
 - При других видах экстрасистолии можно ограничиться курсовой терапией. В случае рецидива аритмии приходится возобновлять лечение или назначать его профилактически (в предменструальном периоде, в дни резкой смены погоды, перед эмоциональной нагрузкой и т.д.).
- Наилучшим способом подбора препарата служит его назначение в условиях суточного мониторирования ЭКГ (на фоне короткого пробного курса лечения и до него, на 2–3 сут). Препарат считают эффективным, если удастся снизить количество монотопных экстрасистол не менее

- чем на 75%, парных — не менее чем на 80%, ранних и «пробежек» тахикардии (3–15 комплексов) — на 90%, а при продолжительности более 15 комплексов — на 100%.
- Можно подбирать препарат и в условиях «острого лекарственного теста» — однократного приема препарата в дозе, равной половине суточной, с проведением короткого мониторирования ЭКГ (непрерывная запись в течение 15–30 мин со скоростью 2–5 мм/с) перед приемом препарата и спустя 1 и 2 ч. Хорошие результаты подбора препарата в таких условиях нередко не подтверждаются при его длительном приеме.
 - Нередко препарат назначают эмпирически. При этом следует учитывать, что независимо от места возникновения экстрасистол один из самых действенных антиаритмических препаратов — амиодарон (по 0,6 г/сут с последующим снижением дозы), соталол (в дозе 80–160 мг/сут, редко — больше), пропafenон (по 600–900 мг/сут), этацизин^а (в дозе до 0,2 г/сут), аймалин (в дозе до 0,3 г/сут), а также дизопирамид^б (в дозе до 0,6 г/сут) и аллапинин^а (по 75–150 мг/сут). Последние можно применять при экстрасистолии на фоне брадикардии, так как они обладают холинолитическим (дизопирамид^б) и симпатомиметическим (аллапинин^а) свойствами.
 - При желудочковой экстрасистолии, кроме вышеперечисленных препаратов, может оказать действие прокаинамид в суточной дозе 2–4 г до 4–6 раз в сутки, морацизин (по 0,6–0,8 г/сут), фенитоин (по 0,117 г 3–4 раза в сутки). Фенитоин особенно эффективен при экстрасистолии, обусловленной гипердигитализацией. Его можно применять при брадикардии и на фоне нарушений внутрисердечной проводимости. Также используют мексилетин^б (по 0,6 г/сут).
 - Преимущественно при наджелудочковой экстрасистолии используют хинидин (по 0,2 г 3–5 раз в сутки), а также β -адреноблокаторы (например, пропранолол по 0,01–0,02 г 3–4 раза в сутки, метопролол по 25–50 мг 2 раза в сутки, верапамил по 40–80 мг 3–4 раза в сутки).
 - Остро развившаяся желудочковая экстрасистолия неблагоприятного характера требует парентерального введения лекарственных препаратов, так как непосредственно угрожает возникновением фибрилляции желудочков:
 - ✧ лидокаин — однократно в дозе 80–100 мг внутривенно, а затем по 100 мг/ч внутривенно капельно в изотоническом растворе хлорида натрия в течение суток и дольше;
 - ✧ амиодарон в дозе 300–450 мг внутривенно струйно в течение 3 мин с последующим внутривенным капельным введением в дозе 300 мг на 5% растворе декстрозы в течение 1–2 ч (при необходимости выполняют повторное введение);
 - ✧ возможно также введение 10% раствора прокаинамида в дозе 5 мл 3–4 раза в сутки внутримышечно.
 - Наилучшими (по эффективности и безопасности) для устранения наиболее опасных экстрасистол (желудочковая экстрасистолия высоких градаций), особенно на фоне ИБС, являются препараты III класса — амиодарон, соталол. «Чистые» антиаритмические препараты III класса (без

β -блокирующей активности) обладают выраженным аритмогенным эффектом. Иногда хороший антиаритмический эффект при предсердной экстрасистолии могут оказывать препараты наперстянки, однако они могут и усиливать экстрасистолию, поэтому при дигиталисной терапии необходим тщательный контроль. Лечение тем или иным препаратом лучше начинать с малых доз, убедившись в течение нескольких ближайших суток (с помощью ЭКГ-контроля) в отсутствии побочных действий (аритмогенный эффект, ухудшение внутрисердечной проводимости и др.), дозу можно увеличить до полной суточной. При отсутствии эффекта продолжить подбор препаратов (лучше в условиях тестирования). Неэффективность одного из представителей антиаритмических препаратов определенного класса (особенно I и III классов) не означает неэффективности других препаратов того же класса и не исключает их тестирования.

- Можно использовать комбинации антиаритмических препаратов, поскольку при этом происходит взаимопотенцирование антиаритмических свойств. Лучше комбинировать препараты различных классов — I и II классов, I и IV классов, при этом доза каждого препарата снижается наполовину. Проведение комбинированной антиаритмической терапии небезопасно, имеет ряд особенностей и требует клинического опыта.
 - По своей клинической важности целесообразна комбинация малых доз амиодарона (по 200–300 мг/сут) с β -адреноблокаторами (например, пропранолол в дозе 20–30 мг/сут). Такая комбинация эффективна для предупреждения внезапной смерти у больных с жизнеугрожающей желудочковой экстрасистолией, могущей перейти в фибрилляцию желудочков; при ее применении следует тщательно следить за частотой ритма и предсердно-желудочковой проводимостью. Другой пример удачной комбинации — назначение аллапинина^{*}, учащающего синусовый ритм (по 50 мг/сут), одновременно с урежающим ритм соталолом (по 80–120 мг/сут).
- В ряде случаев медикаментозно-резистентных аритмий можно попытаться провести экстракорпоральную очистку крови — гемосорбцию или плазмаферез, основанную на удалении из крови аритмогенных субстанций.
 - Метод достаточно безопасен, но дает лишь временный эффект, в связи с чем должен применяться в тех случаях, когда этого эффекта оказывается достаточно (при серьезных обострениях аритмии, подготовке к хирургическому лечению и т.п.).
- При медикаментозно-резистентной, особенно частой (свыше 10–15 тыс. в сутки) и монотопной экстрасистолии, возможно применение радиочастотной или криоабляции (катетерным методом) экстрасистолического очага (или очагов) с предварительным его (их) выявлением с помощью современных методик (электрофизиологическое исследование, электроанатомическое картирование).

Прогноз

Зависит от основного заболевания и типа аритмии. Особенно опасна желудочковая экстрасистолия высоких градаций у больных ИБС и на фоне плохого

состояния миокарда. Легче остальных протекают наджелудочковые экстрасистолии. Экстрасистолия покоя более благоприятна, чем возникающая при физическом напряжении на фоне органических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Профилактика

Основные профилактические мероприятия сводятся к активному лечению основного заболевания, приведшего к экстрасистолии, рекомендациям по нормализации режима труда и отдыха, отказу от курения, приема алкоголя, крепких кофе и чая.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ТАХИКАРДИЯ

Пароксизмальная тахикардия (ПТ) — нарушение ритма эктопического характера, клинически характеризующееся учащением работы сердца, с внезапным началом и внезапным окончанием. Как и экстрасистолия, ПТ может быть суправентрикулярного (предсердного и предсердно-желудочкового) и желудочкового происхождения.

В основе развития суправентрикулярных ПТ (СВПТ) в большинстве случаев лежат механизм re-entry (синусовая, предсердная и предсердно-желудочковая узловая реципрокная тахикардия), а также триггерный механизм и повышение автоматизма (эктопические предсердные и предсердно-желудочковые тахикардии).

Минимальная продолжительность СВПТ составляет три сердечных цикла (такие эпизоды носят названия пробежек СВПТ). Приступ длится обычно от нескольких минут до нескольких суток и способен спонтанно купироваться. Устойчивые (до года) СВПТ встречаются очень редко.

Часть нормальных анатомических структур, которые участвуют в формировании круга re-entry при СВПТ, идентифицированы. К ним относят межпредсердный пучок Бахмана, «быстрый» передний (с ретроградным проведением) и «медленный» задний (с антероградным проведением) предсердно-желудочковые узловыe входы (их пересечение ведет к прекращению предсердно-желудочковой-узловой СВПТ). Предполагают наличие «медленного» α -, «быстрого» β - и, возможно, γ -пути в составе предсердно-желудочкового соединения.

СВПТ в 2/3–3/4 всех случаев развивается у людей с отсутствием какой-либо известной патологии сердца. Возникновение СВПТ возможно при ИБС, ГБ, заболеваниях миокарда, а также при синдроме преждевременного возбуждения желудочков (Вольфа–Паркинсона–Уайта, Клерка–Леви–Кристеско), характеризующемся наличием врожденной аномалии — шунтовых предсердно-желудочковых путей (пучки Кента, Джеймса, Махейма), могущим носить семейный характер.

ЖПТ лишь изредка наблюдается у молодых людей без видимой сердечной патологии. Обычно ЖПТ появляется при ИБС; возможна также различная патология миокарда, в частности аритмогенная дисплазия сердца (чаще правого желудочка), синдром удлиненного интервала QT (врожденный и приобретен-

ный), синдром Бругада (генетически обусловленный дефект Na-каналов), тиреотоксикоз, дигиталисная интоксикация и др.

Основная причина гемодинамических нарушений при ПТ — укорочение диастолы, имеет значение также десинхронизация деятельности предсердий и желудочков (при ЖПТ). В результате уменьшается минутный объем сердца, снижается АД, ухудшается перфузия жизненно важных органов. Развивается застой крови в большом и малом круге кровообращения. Данные нарушения особенно резко выражены при ЖПТ. При СВПТ гемодинамические нарушения более заметны в случае ее предсердно-желудочкового происхождения.

Клиническая картина

На **первом этапе диагностического поиска** можно получить достаточно много информации для диагностики ПТ. Приступы сердцебиения начинаются и заканчиваются внезапно. При частоте сердечных сокращений (ЧСС) более 150 в минуту весьма вероятна ПТ. Если число сердечных сокращений менее 150 в минуту, то ПТ маловероятна.

Во время приступа ПТ может возникнуть одышка, как следствие нарушения кровообращения в малом круге. При ЖПТ и СВПТ, развивающихся на фоне органического поражения сердца, могут возникнуть острая левожелудочковая недостаточность и аритмогенный шок — резкое снижение АД. Приступ болей в области сердца часто обусловлен нарушением коронарного кровообращения, и при органических изменениях коронарных артерий может развиваться ИМ (чаще при ЖПТ). Головокружение, обмороки — следствие нарушения церебрального кровотока. Во время приступа ПТ нередко отмечают выраженные вегетативные симптомы (дрожь, потливость, тошнота, частое мочеиспускание); чаще эти явления наблюдаются при СВПТ.

Указание больного на исчезновение приступа при глубоком вдохе, натуживании, кашле и других рефлекторных пробах (см. ниже) свидетельствует о наджелудочковом характере ПТ.

Следует учитывать наличие или отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы или других органов, изменение в их течении (ухудшение), совпавшее по времени с приступами ПТ (например, ЖПТ, впервые развившаяся у больного ИБС, может стать наиболее ранним проявлением ИМ). Необходимо также выяснить, проводилось ли ранее лечение, каковы были его эффект и переносимость.

На **втором этапе диагностического поиска** при исследовании в момент приступа необходимо:

- провести ряд рефлекторных проб с целью прекращения пароксизма (см. ниже); купирование приступа свидетельствует о СВПТ, отсутствие эффекта не исключает СВПТ;
- провести физическое обследование и исследовать сердечно-сосудистую систему с целью возможного выяснения генеза ПТ и дифференциации СВПТ и ЖПТ: при ЧСС более 200 наиболее вероятна СВПТ; меняющаяся громкость тонов сердца и наполнения пульса более характерны для ЖПТ; вегетативные признаки (дрожь, потливость) — для СВПТ; при ЖПТ часто-

та пульса на лучевой артерии выше, чем частота венозного пульса (сосуды шеи), так как венозный пульс соответствует нормальному (не учащенному) ритму предсердий; при СВПТ частота венозного и артериального пульса одинакова;

- выявить возможные признаки сердечной недостаточности.

При исследовании вне приступа необходимо попытаться выявить возможные признаки того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы, могущие служить причиной приступов ПТ.

На **третьем этапе диагностического поиска**, помимо исследований, проводимых для выявления заболевания сердечно-сосудистой системы, регистрируют ЭКГ во время приступа (для идентификации ПТ). При этом обращают внимание на могущие иметь место признаки ишемии миокарда или развивающиеся очаговые изменения (наличие негативного зубца Т).

Сразу после приступа ПТ необходимо выполнить ряд лабораторных исследований (определение содержания в крови сердечного тропонина, трансаминаз, ЛДГ, КФК, количества лейкоцитов и СОЭ) с целью выявления возможного повреждения миокарда в результате приступа ПТ.

При указаниях на частые приступы сердцебиения, которые, однако, никогда не были зарегистрированы на ЭКГ, необходимо суточное мониторирование ЭКГ, во время которого могут быть зафиксированы эпизоды ПТ и другие аритмии.

Затем необходимо проведение электростимуляции предсердий (реже желудочков) для уточнения диагноза и подбора терапии (см. ниже).

При СВПТ используют метод чреспищеводной электрокардиостимуляции сердца (ЧПЭСС). Он необходим для провоцирования приступа в тех случаях, когда ранее не удавалось зарегистрировать приступ (в том числе и при суточном мониторировании ЭКГ). Возможность вызвать приступ ПТ, идентичность при этом ощущений больного с таковыми при спонтанно развившихся приступах сердцебиения указывают на наличие СВПТ. Кроме самого факта успешной провокации приступа, ЧПЭСС используют и для уточнения механизма ПТ (выявление дополнительных путей проведения, их рефрактерного периода и др.), что входит в программу электрофизиологического исследования (ЭФИ). Для более точного определения функционально-анатомических особенностей СВПТ при подготовке к хирургическому лечению используют внутрисердечную стимуляцию сердца.

Весьма существенна выявляемая при электрической стимуляции сердца возможность купировать приступ ПТ, спровоцированной стимуляцией в другом режиме — одиночным или двойным стимулом, синхронизированным с фазой сердечного цикла (программированная стимуляция) или сверхчастой стимуляцией.

При ЖПТ эти методы используют реже из-за опасности спровоцировать при электрической стимуляции желудочков их фибрилляцию.

Лечение

В связи с тем что для ПТ не характерно затяжное течение, лечение сводится к купированию приступа ПТ и последующему подбору поддерживающей анти-

аритмической терапии. При лечении ПТ следует соблюдать следующие принципы:

- При СВПТ (или неидентифицированном характере приступа) медикаментозной терапии должно предшествовать механическое раздражение блуждающего нерва:
 - глубокое дыхание;
 - проба Вальсальвы;
 - массаж каротидного синуса, лучше правого (нельзя массировать оба синуса одновременно);
 - надавливание на глазные яблоки;
 - вызывание рвоты, глотание кусков твердой пищи, холодной воды;
 - опускание лица в холодную воду (рефлекс «ныряющей собаки»);
 - присаживание на корточки;
 - при низком АД — внутривенное введение 1% раствора фенилэфрина в дозе 0,2–0,3 мл.

- При неэффективной стимуляции блуждающего нерва применяют медикаментозные средства.

А. При СВПТ:

✧ до прихода врача больной может сам попытаться купировать приступ приемом пропранолола в дозе 10–20 мг в сочетании с феназепамом[▲] в дозе 1 мг или клоназепамом в дозе 2 мг. Таблетки следует разжевать и рассосать. Их применение можно дополнить приемом 60–80 капель валокордина[▲];

✧ при отсутствии расширения комплекса QRS (должно быть известно ранее) можно применить вместо β-адреноблокаторов этацизин[▲] в дозе 50–100 мг пропafenон (в дозе 300 мг), аллапинин[▲] (по 25–50 мг), прокаинамид (в дозе 0,5–1,0 г). После этого могут оказаться эффективными повторные вагусные пробы;

✧ от назначения верапамила при неизвестной этиологии ПТ (когда нельзя исключить синдром преждевременного возбуждения желудочков) лучше воздержаться, так как он может ускорить проведение по дополнительному пути, что может оказаться опасным в случае возникновения при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW-синдром) МА (ввиду резкого увеличения числа желудочковых сокращений с опасностью перехода в фибрилляцию желудочков);

✧ затем применяют парентеральное внутривенное введение одного из следующих препаратов:

✓ трифосаденин (АТФ[▲], натрия аденозинтрифосфат[▲]) — высокоэффективен при предсердно-желудочковой узловой реципрокной ПТ, при остальных ПТ ведет к урежению ЧСС; противопоказан при СССУ и бронхиальной астме, а также спастической стенокардии; препарат вводят струйно в дозе 5–10 мг (0,5–1,0 мл 1% раствора) только при условии мониторинга ЭКГ, так как возможен «выход» из ПТ через остановку синусового узла на 3–5 с и более, а также длительная пауза на фоне синусовой реципрокной тахикардии, после чего ПТ возобновляется;

- ✓ верапамил в дозе 5–10 мг (по 2,0–4,0 мл 2,5% раствора) струйно медленно под контролем АД и частоты ритма; противопоказан больным с WPW-синдромом;
- ✓ прокаинамид в дозе 1000 мг (по 10,0 мл 10% раствора) внутривенно струйно медленно или (лучше) капельно под контролем АД, а при необходимости — одновременно с фенилэфрином в дозе 0,3–0,5 мл;
- ✓ пропранолол в дозе 5–10 мг (по 5–10 мл 0,1% раствора струйно в течение 5–10 мин под контролем АД и ЧСС) противопоказан при гипотонии и бронхоспазме;
- ✓ пропafenон (по 1 мг/кг внутривенно струйно в течение 3–6 мин); дизопирамид[®] (1% раствор ритмилена[®] в дозе 15,0 мл в 10,0 мл изотонического раствора натрия хлорида); 2,5% раствор морацизина в дозе 6,0 мл на изотоническом растворе натрия хлорида внутривенно струйно в течение 3 мин;
- ✧ после введения антиаритмического препарата, в случае отсутствия восстановления синусового ритма, следует повторить вагусные пробы;
- ✧ при отсутствии эффекта от первого введения препарата могут быть применены другой препарат первого ряда, ЧПЭСС либо использованы препараты второго ряда:
 - ✓ нибентан[^] в дозе 10–15 мг капельно (новый отечественный антиаритмический препарат III класса, высокоэффективный, но большая частота развития серьезных желудочковых аритмий делает целесообразным его использование у больных СВПТ лишь при резистентности к препаратам первого ряда);
 - ✓ амиодарон в дозе 300 мг (струйно в течение 5 мин или капельно) — эффект бывает отсрочен до нескольких часов;
- ✧ особым показанием к применению амиодарона служит развитие пароксизма СВПТ у больных WPW-синдромом и другими вариантами синдрома предвозбуждения желудочков (в случае, если пароксизм не требует экстренного купирования), так как эти препараты блокируют как anterogradное, так и retrogradное проведение по дополнительным путям;
- ✧ с успехом могут использоваться также прокаинамид (новокаинамид[^]), трифосаденин, пропранолол; anterogradное проведение по дополнительным путям блокируется внутривенным введением 50 мг аймалина;
- ✧ после испытания 1–2 препаратов дальнейший поиск эффективных препаратов следует прекратить и перейти к ЧПЭСС либо (при технической невозможности ее выполнения или неэффективности) — к электроимпульсной терапии (ЭИТ) — кардиоверсии. ЭИТ осуществляют путем трансторакального нанесения мощного электрического разряда (100–400 Дж или 3,5–7,0 кВ). Антиаритмический эффект основан на одновременном возбуждении кардиальных структур, что приводит к исчезновению функциональной гетерогенности в миокарде, в том числе и механизма re-entry. Процедуру проводят под общим обезболиванием;

- ◇ при тяжелых гемодинамических или коронарных нарушениях купирование приступа ПТ начинают сразу с применения ЭИТ или электрокардиостимуляции. ЧПЭСС (программированную или сверхчастую стимуляцию) следует использовать и в случае непереносимости антиаритмических препаратов, «выходе» из приступа с развитием серьезных нарушений проводимости (в результате СССУ и существующих предсердно-желудочковых блокад);
- ◇ ЧПЭСС может быть методом выбора и во всех остальных случаях, особенно когда установлен реципрокный характер СВПТ либо в анамнезе имеется успешный опыт применения ЧПЭСС;
- ◇ при неэффективности ЭИТ и электрокардиостимуляции используют парную электрическую стимуляцию сердца, которая не купирует приступ, но позволяет уменьшить число сердечных сокращений примерно в 2 раза в течение всего времени стимуляции. Нередко через несколько часов парной стимуляции после отключения стимулятора восстанавливается синусовый ритм.

Б. При ЖПТ применяют:

- ◇ при выраженной гемодинамической нестабильности («аритмогенный шок», отек легких) — экстренную ЭИТ, при ее неэффективности — повторение на фоне струйного внутривенного введения лидокаина (50–75 мг), амиодарона (300–450 мг), тозилата бретилия (по 5–10 мг/кг), при отсутствии эффекта — желудочковую электростимуляцию (частая, фазосинхронная и, наконец, парная);
- ◇ при отсутствии резких нарушений гемодинамики (в частности, гипотонии) — лидокаин в дозе 80–100 мг внутривенно струйно или 10% раствор прокаинамида в дозе 10 мл внутривенно струйно, медленно (под контролем АД) или амиодарон в дозе 300–450 мг внутривенно струйно, далее — по 300 мг капельно в течение 1–2 ч. Некоторые формы ЖПТ эффективно купируются трифосаденином, β -адреноблокаторами или верапамилем. При отсутствии эффекта применяют ЭИТ.

• Вторичная профилактика:

- при часто повторяющихся приступах ПТ или редких, но тяжелых приступах, кроме общих мероприятий, этиотропной и седативной терапии, назначают антиаритмические препараты;
- при СВПТ можно использовать β -адреноблокаторы, верапамил по 120–360 мг/сут (при отсутствии WPW-синдрома), соталол по 80–320 мг/сут, аллапинин^{*} (по 75–100 мг/сут), пропafenон (по 600–900 мг/сут), этацизин^{*} (по 150 мг/сут), дизопирамид[®] (по 600–900 мг/сут) и амиодарон (по 200–400 мг/сут);
- оптимальным служит не эмпирический подбор препаратов, а их назначение в условиях тестирования с применением ЧПЭСС по следующей методике: после того, как доказана возможность вызвать с ее помощью СВПТ, назначают тестируемый препарат в полной суточной дозе на 2–3 суток, затем повторяют ЧПЭСС. При отсутствии возникновения СВПТ препарат считают эффективным и начинают тестирование следующего медикамента;

— в случае ЖПТ обычно назначают наиболее действенные и безопасные препараты — амиодарон в поддерживающей суточной дозе 200–400 мг (возможно в комбинации с β -адреноблокаторами), соталол по 80–320 мг/сут.

Весьма эффективный метод лечения ПТ — кардиохирургическое вмешательство, основанное на деструкции аритмогенных зон миокарда или дополнительных проводящих путей.

В настоящее время хирургические методы лечения применяют при СВПТ в случае:

- неэффективности медикаментозной терапии;
- ее плохой переносимости;
- невозможности ее назначения по тем или иным противопоказаниям.

Более широкие показания к хирургическому лечению WPW-синдрома. Отмечена тенденция к более частому использованию хирургических методов лечения, чтобы избежать длительного превентивного приема препаратов (не гарантирующего к тому же отсутствия рецидивов СВПТ).

Наиболее часто используют радиочастотную деструкцию (аблацию) аритмогенной зоны или дополнительных проводящих путей (эффективность 80–100%). Кроме того, возможна абляция предсердно-желудочкового соединения с установкой электрокардиостимулятора (ЭКС) в режиме стимуляции желудочков.

При ЖПТ хирургическое лечение показано в случае:

- гемодинамически значимой продолжительной мономорфной ЖТ, резистентной к медикаментозной терапии;
- ЖТ, обусловленной доказанным при ЭФИ механизмом re-entry в системе ножек пучка Гиса.

Наконец, возможно использование имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), что абсолютно показано при:

- клинической смерти, обусловленной фибрилляцией желудочков, развивающейся из ЖТ, не связанной с преходящей причиной;
- спонтанных пароксизмах устойчивой ЖТ;
- синкопальных атаках неясного генеза в сочетании с ЖТ или фибрилляцией желудочков (индуцируемой ЭФИ) и неэффективностью или невозможностью использования антиаритмических препаратов;
- неустойчивой ЖТ, воспроизводимой при ЭФИ, некупируемой прокаинамидом (новокаиномидом*), сочетающейся с постинфарктным кардиосклерозом и дисфункцией левого желудочка.

Круг относительных показаний еще более широк. Имплантация ИКД — наиболее эффективный метод предупреждения внезапной смерти; к сожалению, в нашей стране ее широкое использование сдерживает высокая стоимость аппарата.

Прогноз

Приступы СВПТ опасности для жизни, как правило, не представляют. Однако длительные приступы при наличии изменений коронарных артерий способствуют ухудшению коронарного кровообращения и развитию очагов некроза в

миокарде. Наиболее плохой прогноз при ЖПТ на фоне органической патологии сердца вследствие возможности перехода тахикардии в мерцание желудочков.

Профилактика

Включает лечение основного заболевания, а также назначение препаратов, предупреждающих развитие приступа тахикардии.

МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ

Мерцательная аритмия (МА), в основе которой лежит фибрилляция предсердий (ФП), бывает пароксизмальной (до 7 сут) и постоянной (более 7 сут). По международным рекомендациям с 2001 г. постоянная форма МА делится на персистирующую форму (возможно купирование или спонтанное прекращение МА с достаточно длительным сохранением синусового ритма) и собственно постоянную (permanent) форму (купирование МА невозможно или же рецидив наступает очень быстро). Эта классификация не лишена недостатков.

Как правило, МА осложняет органические заболевания сердца: АГ, ИБС, приобретенные и врожденные пороки сердца, миокардиты и постмиокардитический кардиосклероз, кардиомиопатии, тиреотоксикоз, алкогольную и другие миокардиодистрофии, синдром преждевременного возбуждения желудочков и др. Доказана возможность генетической предрасположенности к МА. Иногда МА возникает и без видимой патологии со стороны сердца и других органов и систем (идиопатическая МА).

Патогенез МА объясняют с помощью теории *re-entry* (*microreentry* с ведущим кругом возбуждения и не более десятию «дочерними» кругами). При множественных волнах кругового движения возбуждения по предсердиям возникают фибрилляция или мерцание предсердий. У части больных выявляются постоянные эктопические очаги в устьях легочных вен, «запускающие» фибрилляцию предсердий. Частота **волн мерцания** — ff , находится в пределах 350–600 в 1 мин. Большая часть волн мерцания вследствие их множественности не может распространяться на желудочки.

При наличии одной волны циркуляции возникает ТП, которое встречается в 15–30 раз реже, чем МА. В основе его лежит механизм *macro-reentry*. Частота предсердного ритма при ТП составляет 200–350 в 1 мин. **Волны трепетания** могут распространяться на желудочки через предсердно-желудочковую систему с правильным коэффициентом проведения либо нерегулярно, поэтому и желудочковый ритм может быть правильным и неправильным.

Отрицательные последствия МА:

- прекращение активной сократительной деятельности предсердий и уменьшение количества крови, перемещающейся из предсердий в желудочки во время диастолы (примерно на 20–30%), что приводит к соответствующему снижению ударного выброса желудочков и ухудшению гемодинамики;
- тромбообразование в предсердиях и тромбоэмболии в системе большого (чаще) и (или) малого круга кровообращения (20–40% случаев);
- снижение коронарного кровотока;
- склонность к тахикардии (отсюда углубление гемодинамических расстройств);

- дефицит пульса (непродуктивная работа сердца при резко укороченной диастоле, когда систола желудочков не сопровождается выбросом крови на периферию).

Длительное существование МА может ухудшать функциональные свойства миокарда, с чем связано возникновение аритмогенной кардиомиопатии (расширение камер сердца с усугублением снижения сократительной способности).

Кроме того, возможно так называемое «электрическое ремоделирование» в миокарде предсердий с увеличением рефрактерности и закреплением процесса re-entry, делающего фибрилляцию предсердий необратимой.

Клиническая картина

Для клинической картины МА характерны:

- неприятные ощущения, вызванные беспорядочной работой сердца;
- симптомы, обусловленные прогрессированием расстройств гемодинамики и коронарного кровообращения (степень гемодинамических расстройств определяется исходным состоянием миокарда, степенью клапанного поражения при пороке сердца и т.д.);
- симптомы основного заболевания, на фоне которого развилась МА;
- особенности самой МА:
 - ✧ постоянная или пароксизмальная форма;
 - ✧ пароксизмальная форма может протекать с наличием симптомов вегетативной дисфункции (дрожь, слабость, полиурия, тошнота и др.) или без них;
- иногда можно выделить два патогенетических варианта:
 - ✧ катехоламинзависимый (чаще страдают женщины, приступы МА возникают днем при физической и эмоциональной нагрузке, после употребления алкоголя, как правило, сопровождаются вегетативной симптоматикой);
 - ✧ вагусиндуцированный (чаще страдают мужчины, характерно возникновение МА ночью, во время брадикардии, вегетативная «окраска» менее выражена).

На **первом этапе диагностического поиска** при постоянной форме МА можно не выявить жалоб или жалобы обусловлены:

- недостаточностью кровообращения;
- основным заболеванием (порок сердца, ИБС, диффузный токсический зоб, миокардит, идиопатическая кардиомиопатия и пр.);
- аритмичной работой сердца (чувством неправильного сердцебиения).

В анамнезе выясняют все, относящееся к основному заболеванию, а также факты, обусловленные самой МА (давность и обстоятельства появления МА, изменение состояния больного при возникновении МА).

Существенное значение для последующего лечения имеет выяснение попыток ликвидации МА в прошлом (с помощью лекарственных препаратов или ЭИТ), в случае успеха — длительность удерживания нормального синусового ритма.

При пароксизмальной форме МА больные предъявляют жалобы на беспорядочное сердцебиение (приступ МА или ТП с неправильным коэффициентом

проведения), однако у части больных может быть ритмичное сердцебиение, являющееся проявлением ТП с правильным коэффициентом проведения.

Во время приступа может появиться целый ряд жалоб: одышка, тяжесть в правом подреберье (признаки недостаточности кровообращения), сжимающие боли за грудиной (приступ стенокардии), головные боли и головокружение (следствие нарушения церебрального кровотока), симптомы вегетативной дисфункции.

На **втором этапе диагностического поиска** должны быть выявлены:

- симптомы основного заболевания, вызвавшего МА;
- симптомы самой МА (беспорядочная работа сердца, меняющаяся громкость тонов, неравномерность пульса, дефицит его).

На **третьем этапе диагностического поиска** обязательно проведение ЭКГ, выявляющей МА и характер волн *ff*: при крупноволновом мерцании более вероятен порок сердца, при мелковолновом — кардиосклероз.

Целесообразно проведение суточного мониторирования ЭКГ, которое выявляет:

- суточные (циркадные) особенности ритма, в том числе при физической нагрузке;
- нередкое наличие одновременной желудочковой экстрасистолии;
- паузы (периоды асистолии) в работе сердца;
- частотозависимую депрессию сегмента *ST* (указание на ишемию миокарда).

У больных с недоказанной электрокардиографически МА (при приступообразной форме) суточное мониторирование ЭКГ позволяет зафиксировать короткие эпизоды МА в течение суток.

Иногда у больных с жалобами на приступы беспорядочного сердцебиения, но при отсутствии указаний на МА на ЭКГ, в том числе и в период холтеровского мониторирования, проводят ЧПЭСС с целью индуцирования МА. Сама возможность ее индукции и особенно ощущаемое при этом чувство знакомого больному сердцебиения подтверждают предположение о наличии у больного приступообразной формы МА. Метод ЧПЭСС можно использовать в дальнейшем при подборе антиаритмической терапии. Недостатком подобного тестирования у больных МА служит невозможность прервать МА с помощью кардиостимуляции — иногда индуцированный пароксизм МА затягивается, и лишь повторным введением антиаритмических препаратов его удается купировать.

Затем необходимы исследования, подтверждающие характер основного заболевания и уточняющие его особенности. Очень важно УЗИ сердца (размеры предсердий, особенно левого). Весьма целесообразна чреспищеводная ЭхоКГ, обнаруживающая тромбообразование в предсердиях (угроза тромбоэмболий).

Лечение

При МА лечение решает три основные задачи:

- лечение основного заболевания;
- воздействие на МА, зависящее от того, постоянной или приступообразной она является;
- предупреждение тромбоэмболических осложнений (при постоянной форме МА).

Лечение основного заболевания особенно важно при тиреотоксикозе, наличие которого непосредственно провоцирует появление и поддержание МА (после устранения тиреотоксикоза достаточно часто МА спонтанно исчезает). Важными являются лечение текущего миокардита, нормализация АД, хирургическая коррекция порока сердца, хотя эти мероприятия играют положительную роль скорее в стабилизации восстановленного ритма и сами по себе, как правило, не приводят к устранению МА. В ряде случаев (кардиосклероз неясного генеза) лечение основного заболевания практически невозможно.

При пароксизмальной форме МА перед врачом стоят 2 задачи:

- купирование пароксизма МА;
- проведение превентивной антиаритмической терапии.

Купирование пароксизма мерцательной аритмии

Первый в жизни больного пароксизм МА всегда служит показанием к восстановлению синусового ритма. В остальных случаях тоже, как правило, следует проводить активные попытки восстановления ритма в первые двое суток (когда риск «нормализационных» тромбоэмболий остается минимальным). Сразу следует отказаться от купирования МА:

- при наличии у больного частых (до нескольких раз в неделю, в день) пароксизмов, которые рецидивируют, несмотря на поддерживающую антиаритмическую терапию;
- удовлетворительно переносятся и купируются самостоятельно;
- при опасных реакциях на антиаритмики в анамнезе и нежелательности ЭИТ (в пожилом возрасте, при непереносимости наркоза и др.).

Если приступ МА затягивается, показана урежающая ритм терапия в сочетании с инъекциями гепарина натрия. ЧПЭСС для купирования пароксизма МА (в отличие от ТП) неэффективна.

В течение первых 2 суток купирование МА проводят по следующим принципам:

- с профилактической целью перед купированием внутривенно струйно вводят гепарин натрия 5000 Ед;
- при сохранении МА — повторные инъекции гепарина натрия в дозе 5000 Ед 4 раза в день подкожно под контролем АЧТВ или надропарина кальция по 0,6 г 2 раза в день подкожно);
- экстренная электрическая кардиоверсия показана при выраженной гемодинамической нестабильности (коллапс, отек легких, нарушения сознания); ЭИТ проводится также при наличии противопоказаний к медикаментозной терапии;
- медикаментозное восстановление синусового ритма.

Первое в жизни больного введение любого антиаритмического препарата должно проводиться под постоянным мониторным контролем с возможностью экстренной дефибрилляции (в блоке интенсивной терапии). При отсутствии монитора необходимы повторные записи ЭКГ (до и после введения). Если в анамнезе был успешный опыт применения какого-либо препарата для купирования МА, ему отдают предпочтение.

Для купирования приступа используют амиодарон по 300–450 мг внутривенно капельно, прокаинамид по 1000 мг внутривенно медленно, лучше капельно; новый отечественный препарат нибентан[▲] (антиаритмический препарат

III класса) в дозе 10–15 мг внутривенно капельно (под постоянным мониторингом ЭКГ ввиду возможных желудочковых аритмий); ибутилид[®] (по 1 мг/кг внутривенно медленно); пропafenон (по 2 мг/кг внутривенно в течение 5 мин).

Нередко приступ пытаются купировать приемом внутрь хинидина по 0,2 г через каждые 2 ч под контролем ЭКГ (не следует с этой целью принимать пролонгированные формы типа хинидина-дурулес[®], предназначенные для поддерживающей терапии).

При сохранении МА к концу вторых суток должен ставиться вопрос о проведении ЭИТ. При первом в жизни больного пароксизме, редких пароксизмах (1 в несколько месяцев) и отсутствии противопоказаний к проведению наркоза отказ от ЭИТ служит ошибкой.

Частые, но нетяжелые приступы МА больной должен пытаться купировать сам, например приемом хинидина (в дозе 0,4 г внутрь, а спустя 2 ч — еще 0,2 г) или пропafenона в дозе 0,3 г, затем — по 0,15 г. Если это не помогает и в то же время известно, что обычно приступ заканчивается сам, следует рекомендовать больному во время приступа принимать пропранолол по 0,01–0,02 г 3–4 раза в сутки, седативные средства для уменьшения тягостного чувства сердцебиения. Если такой приступ затягивается, то при предшествующем длительном упорном течении и инкурабельности приступов следует воспользоваться этим случаем для «перевода» МА в постоянную форму (с этой целью назначают сердечные гликозиды и седативные средства).

Принципы купирования приступа ТП аналогичны. Однако, как было сказано, при ТП возможно использование ЧПЭСС, с которого целесообразно начинать попытки восстановления синусового ритма.

Медикаментозная профилактика пароксизмов ТП проводится также по принципам лечения пароксизмальной формы МА. Однако при пароксизмальной форме ТП гораздо большее значение приобретает интервенционная методика лечения — абляция так называемого «перешейка» в правом предсердии (при типичной форме ТП). Этот метод, обладая высокой эффективностью (более 90%), достаточно надежно предупреждает рецидивы ТП и сегодня признается предпочтительным при этом виде аритмии.

Профилактика

После успешного купирования МА (ТП) или спонтанного восстановления синусового ритма должна быть начата (скорректирована) поддерживающая антиаритмическая терапия. После первого в жизни больного пароксизма, с учетом высокой вероятности сохранения фактора, вызвавшего МА (и условий к рецидивам МА) показан курс лечения в течение как минимум 3–4 нед. Затем (при отсутствии рецидивов) можно продолжить наблюдение за больным без терапии; при возобновлении МА в ходе лечения следует сменить терапию и продолжать ее постоянно. После повторного эпизода МА поддерживающую терапию следует проводить не менее 1–1,5 лет (при отсутствии рецидивов МА). Подбор эффективного антиаритмического препарата проводится эмпирически или тестированием препаратов с помощью ЧПЭСС, как это описано выше.

С целью предупреждения приступов МА и ТП назначают какой-либо из следующих препаратов: амиодарон (по 0,6 г/сут с последующим уменьшением дозы), этацизин^а (до 0,2 г/сут), пропafenон (по 450–600 мг/сут), аллапинин^а (по 75–100 мг/сут), дизопирамид^б (по 0,3–0,6 г/сут), хинидин (по 0,6–1,0 г/сут), дофетилид^б (по 500–1000 мкг/сут), флекаинид^б (по 200 мг/сут), соталол (по 80–160 мг/сут), дронедазон^б (по 200–400 мг/сут).

Возможны комбинации указанных препаратов с антиаритмическими препаратами II или IV классов.

Кроме собственно антиаритмической терапии, при профилактике приступов МА используют следующие возможности:

- коррекцию вегетативного статуса с учетом патогенетического варианта МА — назначение стабилизатора вегетативных реакций клоназепама в дозе 0,5–1 мг на ночь, дополнительно 0,5 мг утром;
- коррекцию психических расстройств, провоцирующих и сопровождающих МА;
- у больных с умеренной дилатацией предсердий, без пороков сердца, с ишемическим и алкогольным генезом МА, с сопутствующей гиперлипидемией — использование гемосорбции или плазмафереза в случае высокой значимости антиаритмического эффекта в ближайшие месяцы (например, перед операцией);
- при подтверждении так называемого «эктопического» (индуцируемого экстрасистолами из устьев легочных вен) варианта МА — аблацию аритмогенных зон (эффективность процедуры около 60–80%, в последующем нередко продолжается антиаритмическая терапия с хорошим эффектом); наиболее серьезное осложнение процедуры — стеноз легочной вены — развивается редко (в некоторых центрах нет осложнений совсем);
- неэффективность превентивной медикаментозной терапии при частых, плохо переносимых пароксизмах МА и отсутствии возможности аблации эктопических зон в устьях легочных вен служат основанием для проведения аблации предсердно-желудочкового соединения (создание искусственной полной предсердно-желудочковой блокады) с одновременной установкой ЭКС.

При постоянной форме МА лечение может быть радикальным (устранение МА) или консервативным (урежение желудочкового ритма, терапия расстройств гемодинамики и пр.).

Устранение постоянной формы МА не показано (ввиду быстро наступающего рецидива) при:

- сроке ее существования свыше 3 лет;
- *cor bovinum*;
- недостаточности кровообращения III степени;
- частых и непредотвращаемых медикаментами приступами МА, перед ее переходом в постоянную форму;
- гипертиреозе;
- перед хирургической коррекцией порока сердца.

Постоянная форма МА может быть устранена (всегда только в условиях стационара) медикаментозно и с помощью ЭИТ.

Медикаментозное лечение МА менее эффективно, чем ЭИТ, и чаще дает осложнения. Наиболее часто с целью фармакологической кардиоверсии ис-

пользуют хинидин. В больших (и небезопасных) дозах у больных с недавней МА хинидин может давать достаточно хороший эффект (75–80%). С увеличением продолжительности данного эпизода МА эффект хинидина снижается, составляя менее 50%. Разнообразные осложнения (токсическое действие на сердце, органы пищеварения, зрения, слуховой нерв, систему кроветворения) встречаются у 40% больных.

Хинидин назначают в нарастающих дозах — от 0,6 г до 3–4 г/сут (необходим постоянный контроль ЭКГ, так как одной из опасностей лечения хинидином служит кардиотоксический эффект, вплоть до остановки сердца). Предлагают также восстановление ритма с помощью амиодарона, пропафенона, других антиаритмических препаратов, но все они уступают электрической кардиоверсии. Лишь немного уступает по результативности ЭИТ при постоянной форме МА введение нибентана^{*}, однако, как уже сказано, этот отечественный препарат нередко вызывает желудочковые аритмии и должен применяться с осторожностью.

ЭИТ эффективна у 90–95% больных, занимает 30–40 мин, осложнения при ее проведении редки. Однако ее проведение требует известных навыков. В настоящее время пользуются обоими методами, но более предпочтительным является ЭИТ.

Независимо от метода устранения МА при восстановлении ритма должны соблюдаться некоторые определенные принципы.

- Попытке восстановления синусового ритма должен предшествовать период лечения основного заболевания (стабилизация гемодинамики, нормализация АД и т.д.).
- Перед проведением ЭИТ всем больным необходима чреспищеводная ЭхоКГ, позволяющая визуализировать наличие или отсутствие тромба в предсердиях. При отсутствии тромба возможно проведение ЭИТ (при этом больному назначают антикоагулянтную терапию — если он не получал ее ранее). При наличии тромба больному также назначают антикоагулянтную терапию. Спустя несколько недель (не менее 3) повторяют чреспищеводную ЭхоКГ. При лизировании тромба возможно проведение ЭИТ. При сохранении тромба ЭИТ не проводят ввиду реальной угрозы «нормализационной» тромбоэмболии (возникает в 1,5–2% случаев), связанной с фрагментацией (разламыванием) тромба после восстановления функции предсердий и заносом фрагментов тромба в сосуды большого и (реже) малого круга кровообращения.
- При отсутствии возможности проведения чреспищеводной ЭхоКГ антикоагулянтная подготовка (при впервые назначенных антикоагулянтах) должна продолжаться не менее 3 нед (как это делали до недавнего времени). При этом следует помнить о сохранении угрозы «нормализационной» тромбоэмболии.

В настоящее время кроме ЭИТ и медикаментозной терапии для устранения постоянной МА, рефрактерной к медикаментозной терапии и сопровождающейся симптомами хронической сердечной недостаточности, ишемией миокарда и тяжелой субъективной симптоматикой, используют радиочастотную (или крио) абляцию эктопических центров в области устьев легочных вен (см. выше). Эффективность метода (стойкое прекращение МА) колеблется

в пределах 60–80%. При наличии внутрипредсердного тромбоза аблацию не проводят.

После восстановления ритма больному продолжают антикоагулянтную терапию с учетом постепенного восстановления сократительной функции предсердий, возможности рецидива МА и наличия коротких, незамечаемых больным, эпизодов МА, которые могут способствовать тромбообразованию в предсердиях. Кроме того, проводят длительную профилактическую антиаритмическую терапию, используя следующие препараты: амиодарон по 200–400 мг/сут, хинидин по 600 мг/сут, дизопирамид[®] в дозе 200–600 мг/сут, этацизин[▲] по 150 мг/сут, пропafenон по 450–900 мг/сут, дофетилид[®] по 500–1000 мкг/сут, дронедазон[®] по 200–400 мг/сут.

При невозможности восстановления ритма или отсутствии показаний для его восстановления с целью урежения желудочкового ритма и уменьшения признаков сердечной недостаточности применяют терапию препаратами дигиталиса. Дополнительно назначают β -адреноблокаторы в небольших дозах или антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем). Лечение препаратами дигиталиса при тахиаритмической форме МА наиболее целесообразно, поскольку он урежает желудочковый ритм благодаря двум механизмам:

- учащению волн *ff*, приводящих к затруднению их проведения на желудочки;
- непосредственному торможению предсердно-желудочковой проводимости (наступает позднее).

Сочетание обоих механизмов дает уникальный брадикардический эффект; к этому следует добавить кардиотоническое действие дигиталиса; β -адреноблокаторы и верапамил действуют лишь на предсердно-желудочковую проводимость и используются как дополнительные средства при недостаточном урежении ритма на фоне препаратов наперстянки или для снижения их дозировки (предупреждения перенасыщения). Кроме того, препараты дигиталиса, урежая ритм, не вызывают резкой аритмии (чередования коротких и длинных сердечных циклов, тягостное для больного), что, напротив, характерно для β -адреноблокаторов.

Вместе с тем препараты дигиталиса, хорошо урежая ритм в состоянии покоя, хуже контролируют его при физической нагрузке. В этом отношении лучше действуют β -адреноблокаторы. В целом, очевидны достоинства комбинации сердечных гликозидов и β -адреноблокаторов (или верапамила). Кроме того, при наличии желудочковой экстрасистолии на фоне МА рациональна комбинация сердечных гликозидов с соталолом (соталексом[▲]) или амиодароном.

Следует подчеркнуть, что терапию, урежающую ритм, при постоянной форме МА проводят практически пожизненно.

В ряде случаев при постоянной форме МА показана имплантация ЭКС:

- наличие у больного периодов асистолии ≥ 3 с, или эпизодов брадикардии с частотой ритма ≤ 35 в минуту, или полной предсердно-желудочковой блокады (синдром Фредерика), что выявляют обычно при холтеровском мониторингировании ЭКГ (при отмене урежающих ритм препаратов);
- возникновение перечисленных нарушений на фоне приема препаратов при необходимости проводить урежающую ритм терапию или подавлять сопутствующую желудочковую эктопию; в таких случаях становится труд-

ным или невозможным адекватный медикаментозный контроль ритма сердца;

- при некорректируемой медикаментами тахиаритмии проводят деструкцию предсердно-желудочкового узла (радиочастотную аблацию) с одновременной имплантацией ЭКС и навязыванием ритма посредством желудочкового электрода.

Хирургическая модификация (модуляция) предсердно-желудочкового соединения, т.е. создание искусственной неполной предсердно-желудочковой блокады, а также операции типа «коридор» или «лабиринт» широкого применения пока не получили.

Тактика ведения больных с постоянной формой ТП такая же, как и при МА. Обычно ТП легко устраняют с помощью ЭИТ или ЧПЭСС (типичное ТП), после которой у многих больных синусовый ритм может сохраняться в течение длительного времени. Иногда эффект бывает нестойким, и быстро возобновляется исходная аритмия. В таких случаях назначают консервативное лечение.

При стойком, не поддающемся изменению под влиянием препаратов дигиталиса и β -адреноблокаторов, коэффициенте проведения $2\div 1$ (следствием чего служит стойкая тахикардия) или частой смене коэффициента проведения, субъективно тягостных для больного с постоянной формой ТП, надо попытаться дигитализацией или стимуляцией предсердий перевести трепетание в МА, но это удается не всегда. В части случаев возникшая МА быстро сменяется ТП. У таких больных можно попытаться создать искусственным путем (радиочастотная аблация) полную поперечную блокаду с одновременной имплантацией искусственного водителя ритма, стимулирующего желудочки.

В последние годы с успехом (свыше 90% эффективности) применяют катетерную радиочастотную аблацию определенных зон правого предсердия (перешейка и др.), аномальное проведение через которые лежит в основе механизма *macroentry*, приводящего к появлению ТП. Этот метод, вероятно, станет основным при терапии ТП.

Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией и трепетанием предсердий

Образование внутрипредсердных тромбов, связанное с выпадением сократительной функции предсердий, замедлением внутрипредсердного кровотока, а также, вероятно, протромботическими изменениями в крови — одно из самых серьезных осложнений МА, поскольку угрожает тромбоэмболиями в жизненно важные органы (мозг, почки, селезенку, легкие, артерии нижних конечностей и др.). При ТП риск тромбообразования несколько меньше в связи с сохранением упорядоченного (хотя и частого) сокращения предсердий, однако профилактику тромбоэмболий проводят по тем же принципам, что и при МА.

О принципах назначения антикоагулянтов при плановом восстановлении синусового ритма (медикаментозном, с помощью ЭИТ или радиочастотной аблации) сказано выше. Важно помнить, что принципы профилактики тромбоэмболических осложнений едины как для постоянной, так и для пароксизмальной формы МА. Агрессивность антитромботической терапии определяется соотношением риска тромбоэмболий, с одной стороны, и геморрагических осложнений — с другой.

Наличие клапанного порока сердца (в первую очередь митрального стеноза), протезированных клапанов сердца в сочетании с МА, а также доказанный с помощью чреспищеводной ЭхоКГ внутрисердечный тромбоз делают показания к назначению не прямых антикоагулянтов абсолютными.

У больных с **неклапанной этиологией МА**, согласно международным рекомендациям по лечению МА (2010), выбор антитромботической терапии проводят по следующим принципам.

- Для оценки риска тромбоэмболий при МА применяется балльная шкала CHADS₂: наличие у пациента сердечной недостаточности, АГ, диабета, а также возраст старше 75 лет оценивают в 1 балл (каждый признак), эпизоды тромбоэмболии в головной мозг в анамнезе (с развитием инсульта или транзиторной ишемической атаки) — в 2 балла. При сумме баллов 2 и выше риск тромбоэмболий высок, что требует постоянной терапии непрямыми антикоагулянтами с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0–3,0. МНО отражает активность плазменных факторов свертывания, оно обратно более традиционному протромбиновому индексу (ПТИ) и рассчитывается с учетом индекса чувствительности реактива, который используют в конкретной лаборатории. Значения МНО, таким образом, не зависят от лаборатории, в которой выполнено исследование.
- При наличии у пациента 1 балла по шкале CHADS₂ (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke — шкала для определения риска сосудистого заболевания) оценивают дополнительные факторы риска — наличие сосудистых заболеваний в анамнезе (ИМ, сочетание атеросклероза аорты и периферических артерий), возраст 65–74 года, женский пол склоняют выбор в пользу не прямых антикоагулянтов.
- Пациентам моложе 65 лет с единственным фактором риска или больным моложе 75 лет без факторов риска профилактику тромбоэмболий проводят с помощью ацетилсалициловой кислоты в дозе 100–300 мг/сут (предпочтительно использование специальных лекарственных форм, покрытых оболочкой, растворяющейся в кишечнике, — аспирин-кардио[®], тромбо-АСС[®] и др.).

Кроме того, следует учитывать наличие таких факторов, как тиреотоксикоз, выраженная дилатация предсердий, выявление при ЭхоКГ признаков так называемого некомпактного миокарда (двуслойного миокарда), которые также повышают риск тромбообразования.

При редких (один раз в несколько месяцев или лет) пароксизмах МА или ТП у больных без факторов риска антитромботическая терапия может назначаться лишь на несколько дней при развитии очередного пароксизма аритмии (ацетилсалициловая кислота в дозе 0,5 г в сочетании с прямыми антикоагулянтами). То же касается пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, имеющих не более одного фактора риска тромбоэмболий.

Одновременно учитывают противопоказания (абсолютные и относительные) к назначению антитромботических препаратов: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения или нестойкой ремиссии (ФГДС проводят в обязательном порядке), неспецифический язвенный колит, болезнь Крона (БК) или геморрой в фазе обострения, злокачественные опухо-

ли, лейкозы, геморрагические диатезы, кровоизлияние в мозг или в сетчатку в анамнезе, подозрение на расслаивающуюся аневризму аорты.

С осторожностью следует назначать антикоагулянты больным с плохо корригируемой АГ, печеночной и почечной недостаточностью, хронической алкогольной интоксикацией, геморрагическими осложнениями антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в анамнезе, а также пациентам с любым тяжелым заболеванием (особенно при неясном диагнозе).

У больных старше 75 лет одновременно с повышением риска развития тромбозов (особенно у женщин) возрастает риск развития геморрагических осложнений терапии, в связи с чем МНО необходимо поддерживать на уровне 2,0.

Лечение антикоагулянтами или антиагрегантами при МА и ТП проводят пожизненно.

При высоком риске как тромбозов, так и геморрагических осложнений альтернативой назначению не прямых антикоагулянтов может стать имплантация в ушко левого предсердия специального устройства, которое закрывает его (подобно зонтику) и препятствует выходу тромбов в системный кровоток. Риск тромбозов также значительно снижается в том случае, если во время операции на открытом сердце (как правило, это протезирование митрального клапана) проведены ушивание или полная резекция ушка левого предсердия.

Прогноз

Прогноз при пароксизмальной форме МА зависит от частоты возникновения и длительности приступов, которые на фоне органического поражения сердца могут привести к появлению признаков нарушения кровообращения (вплоть до приступа сердечной астмы). Короткие пароксизмы мерцания прогностически не являются неблагоприятными. При постоянной форме МА прогноз обуславливается влиянием аритмии на кровообращение: у ряда лиц нарушения гемодинамики не происходит и они могут выполнять физическую работу, однако чаще развивается выраженная в различной степени сердечная недостаточность.

Большую опасность представляют тромбозовые осложнения, в связи с чем необходимо обязательное соблюдение рекомендаций по их антикоагулянтной профилактике, приведенных выше.

Первичная профилактика МА сводится, помимо соблюдения режима труда и отдыха, отказа от алкоголя и курения, к назначению антиаритмических препаратов при упорной предсердной экстрасистолии у больных с увеличенным левым предсердием (при пороках сердца, ИБС, кардиомиопатиях и др.). При пороках сердца следует своевременно решать вопрос о хирургическом лечении.

ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВАЯ БЛОКАДА

Этиология

Предсердно-желудочковая блокада возникает у больных с воспалительными, дегенеративными и инфильтративными заболеваниями миокарда, при ИМ

или кардиосклерозе, при болезни Ленегра и болезни Лева (прогрессирующий склероз и обызвествление кольца митрального клапана, мембранозной части межжелудочковой перегородки, основания клапана аорты). Определенную роль играет повышение тонуса блуждающего нерва (рефлекторное и медикаментозное).

Патогенез

Ухудшение предсердно-желудочковой проводимости может происходить на уровне предсердно-желудочкового узла и ствола предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса) (интранодальный блок) и ниже его, в системе ножек пучка Гиса (инфранодальный блок).

При интранодальном блоке может происходить простое замедление предсердно-желудочковой проводимости (неполная предсердно-желудочковая блокада I степени); в более далеко зашедших случаях не все импульсы доходят до желудочков (неполная предсердно-желудочковая блокада II степени).

При предсердно-желудочковой блокаде II степени наблюдают следующие изменения ЭКГ:

- тип Мобитц I — прогрессирование парабриотического торможения в предсердно-желудочковой системе с нарастающим удлинением интервала *PQ* и, наконец, блокировкой очередного импульса и отсутствием возбуждения желудочков (выпадение желудочкового комплекса *QRS*), затем следует пауза, в течение которой проводимость в предсердно-желудочковой системе улучшается, величина интервала *PQ* возвращается к норме, а затем цикл повторяется (периоды Самойлова–Венкебаха);
- тип Мобитц II — после проведения одного импульса через предсердно-желудочковую систему последняя «погружается» в состояние торможения, так что следующий импульс (или два следующих импульса) не проходит к желудочкам — неполная предсердно-желудочковая блокада с коэффициентом проведения $2\div 1$ или $3\div 1$. Наконец, возможна полная предсердно-желудочковая блокада III степени, которая, однако, при интранодальном блоке наблюдается нечасто и бывает, как правило, нестойкой.

При инфранодальном блоке синусовый импульс проходит через предсердия, предсердно-желудочковую систему (предсердно-желудочковый узел и ствол пучка Гиса) и блокируется в системе ножек пучка Гиса.

В момент возникновения полной предсердно-желудочковой блокады может наступить остановка сердца (преавтоматическая пауза) до тех пор, пока функцию водителя ритма не возьмет на себя какой-либо центр автоматизма третьего порядка, лежащий ниже места блока, — гетеротопный водитель ритма.

Если преавтоматическая пауза затягивается, больной может погибнуть. Чем ниже располагается гетеротопный водитель ритма, тем медленнее идиовентрикулярный ритм (от 50 до 30–25, при его локализации в нижних отделах желудочков).

Редкий ритм влечет за собой гемодинамические расстройства, снижение перфузии жизненно важных органов. Кроме того, при полной предсердно-желудочковой блокаде возможна одновременная активация не одного, а нескольких центров желудочкового автоматизма; интерференция их деятельно-

сти может привести к фибрилляции желудочков и смерти больного. Возможна остановка одиночного водителя ритма, что приводит к асистолии и даже к смерти больного. В обоих случаях возникает картина так называемого синдрома Морганьи–Адамса–Стокса (соответственно гипердинамического и гиподинамического характера).

Клиническая картина

При предсердно-желудочковой блокаде I и II степени с периодами Самойлова–Венкебаха никаких клинических проявлений обычно не наблюдается. Врач должен, однако, следить за больным и его ЭКГ, так как возможны углубление блокады и переход ее в полную блокаду.

На **первом этапе диагностического поиска** при полной предсердно-желудочковой блокаде (и неполной блокаде II степени с коэффициентом проведения $2\div 1$, $3\div 1$) выявляют жалобы на редкое сердцебиение, головокружение, слабость, головные боли, иногда приступы стенокардии, одышку. Эти жалобы обусловлены нарушением кровоснабжения мозга и сердца. Больные могут отмечать эпизоды потери сознания (синдром Морганьи–Адамса–Стокса).

В анамнезе следует выявлять признаки основного заболевания, а также все относящиеся к предсердно-желудочковой блокаде: давность появления редкого пульса, прямые признаки блокады (ранее регистрировавшиеся ЭКГ), проводившееся лечение и его эффективность.

На **втором этапе**, кроме данных, обусловленных основным заболеванием, выявляют симптомы, обусловленные самой предсердно-желудочковой блокадой:

- при аускультации определяют брадикардию с правильным или неправильным ритмом; «пушечные» тоны сердца (при совпадении предсердных сокращений с желудочковыми);
- возможен резкий подъем систолического АД (иногда до 200–300 мм рт.ст.) при атеросклерозе аорты, связанный с увеличением ударного выброса, объясняемым большой диастолической паузой и гемодинамическим «ударом» (не компенсируемым растяжением аорты вследствие потери ею эластических свойств).

Может наблюдаться сердечная недостаточность, обусловленная как основным заболеванием, так и самой предсердно-желудочковой блокадой (обычно сердечная недостаточность развивается при значительном снижении ЧСС — ниже 30 в минуту).

Окончательный диагноз предсердно-желудочковой блокады ставят на **третьем этапе**, после проведения ЭКГ. Суточное мониторирование ЭКГ позволяет:

- оценить максимальную степень предсердно-желудочковой блокады, брадикардии;
- зафиксировать эпизоды преходящей предсердно-желудочковой блокады, оценить их связь с приемом медикаментов, временем суток, другими факторами;
- уточнить показания к установке ЭКС.

Весьма важно выявление желудочковой эктопии (экстрасистолии), которая может стать предшественником фибрилляции желудочков.

Кроме ЭКГ проводят лабораторно-инструментальные исследования, позволяющие уточнить диагноз основного заболевания.

Наиболее серьезным осложнением полной предсердно-желудочковой блокады служит синдром Морганьи–Адамса–Стокса: внезапная потеря сознания, остановка сердечной деятельности и дыхания, цианоз, судороги. На ЭКГ отмечается фибрилляция желудочков или асистолия. Приступ может закончиться спонтанным восстановлением ритма или смертью больного. Приступу Морганьи–Адамса–Стокса может предшествовать желудочковая экстрасистолия на фоне полной предсердно-желудочковой блокады или прогрессирующее замедление идиовентрикулярного ритма.

Лечение

Возможно консервативное (медикаментозное) и хирургическое (имплантация ЭКС) лечение.

При консервативном лечении применяют холинолитики (атропин, белладонна*), β -адреномиметики (норэпинефрин, эфедрин), нифедипин, теofilлин. Холинолитики и симпатомиметики могут улучшать предсердно-желудочковую проводимость, учащать идиовентрикулярный ритм, однако действие их обычно слабое и недостаточно эффективное, в связи с чем в настоящее время их используют на этапе перед имплантацией ЭКС.

Необходима также этиотропная терапия, если есть основание предполагать, что блокада вызвана каким-либо заболеванием сердца (чаще миокардит, ИМ).

Учащающая стимуляция сердца с помощью ЭКС может быть временной (путем трансвенозного введения электрода в сердце) или постоянной (установка ЭКС на длительный срок с подшиванием аппарата в мышечном ложе или подкожной клетчатке и фиксацией электродов в сердце).

Во всех современных стимуляторах предусмотрен режим работы «по требованию» (включение ЭКС при возникновении асистолии или снижении ЧСС ниже заданного предела), это очень важно, если учесть возможность спонтанного восстановления ритма и нежелательность интерференции двух ритмов — собственного и стимулятора, что чревато возникновением серьезных осложнений вплоть до фибрилляции желудочков. Предпочтительна имплантация двухкамерного стимулятора с расположением электродов в правом предсердии и желудочке, что обеспечивает сохранность естественной последовательности сокращения камер сердца и сохранность гемодинамики.

Предсердно-желудочковая блокада I степени, даже остро возникшая, не требует специальной терапии. Проводят лечение основного заболевания и более осторожно назначают медикаменты, угнетающие предсердно-желудочковую проводимость (контроль ЭКГ).

Предсердно-желудочковая блокада II степени типа Мобитц I (с периодами Самойлова–Венкебаха) требует в случае острого развития назначения прежде всего этиотропной терапии. С целью профилактики ее дальнейшего углубления возможно применение холинолитиков и симпатомиметиков: атропин по 8–10 капель 0,1% раствора 4–6 раз в сутки, изопреналин по 2,5 мг

4–6 раз в сутки. В случаях остро возникшей блокады можно назначать преднизолон 20–30 мг/сут и более. Иногда эти средства устраняют и периоды Самойлова–Венкебаха при остро возникшей блокаде. При хроническом течении специальной терапии не требуется, показано наблюдение.

«Свежая» предсердно-желудочковая блокада II степени типа Мобитц II требует срочной госпитализации ввиду вероятных нарушений гемодинамики и опасности прогрессирования (перехода в полную блокаду); может встать вопрос об имплантации ЭКС. Хроническое течение таких блокад встречается редко, чаще вскоре развивается полная предсердно-желудочковая блокада, в связи с чем, не дожидаясь ее появления, больным имплантируют ЭКС.

При предсердно-желудочковой блокаде III степени, обнаруженной впервые, необходима госпитализация и, как правило, срочная имплантация ЭКС.

Полная предсердно-желудочковая блокада на уровне АВ-системы (интранодальная) с относительно частым ритмом из ствола пучка Гиса нередко проходит сама (при ИМ, интоксикации сердечными гликозидами). В случае ее сохранения показано внутривенное введение β -адреномиметиков: изопреналин (изадрин^а), эфедрин. Атропин обычно неэффективен. В острых случаях назначают преднизолон по 20–30 мг/сут и более внутрь (или внутривенно 90–180–300 мг и более). Вопрос об имплантации постоянного ЭКС решают индивидуально.

При остро возникшей блокаде возможна временная (трансвенозная) установка наружного ЭКС. Временную стимуляцию налаживают и при угрозе возникновения полной предсердно-желудочковой блокады (прогрессирующая предсердно-желудочковая блокада; предсердно-желудочковая блокада III степени с ЧСС менее 40 в минуту; предсердно-желудочковая блокада II степени типа Мобитц II; предсердно-желудочковая блокада II степени типа Мобитц I при переднем ИМ; остро развившаяся двухпучковая блокада).

Асимптомная хроническая предсердно-желудочковая блокада III степени с ЧСС выше 40 в минуту служит относительным показанием к установке постоянного ЭКС, однако пытаться устранять ее медикаментозно не следует, так как ее неизбежный возврат может сопровождаться длительной преавтоматической паузой.

Следует отметить, что выраженная дисфункция миокарда с застойной сердечной недостаточностью, некорригированные пороки сердца служат относительным противопоказанием к установке постоянного ЭКС, который сам по себе способствует развитию сократительной дисфункции миокарда (синдром кардиостимулятора). Это связано с нарушением естественной последовательности возбуждения при работе ЭКС (с развитием систолы желудочков при открытых предсердно-желудочковых клапанах и ретроградным забросом крови).

Среди других проявлений синдрома — быстро возникающая усталость при физической нагрузке, обусловленные низким минутным объемом неврологические расстройства (головные боли, головокружения), аритмии, ощущение пульсации. Путем перепрограммирования ЭКС часть симптомов устраняют.

При инфранодальной блокаде с целью учащения ритма используют β -адреномиметики: изопреналин (изадрин^а) по 2,5 мг 5–6 раз в день.

Имплантацию ЭКС производят по следующим показаниям:

- приступы Морганьи–Адамса–Стокса;
- снижение ЧСС ниже 40 в минуту;
- наличие периодов асистолии ≥ 3 с, даже одиночных (выявляются обычно при холтеровском мониторировании ЭКГ);
- прогрессирующие нарушения гемодинамики или коронарного кровообращения;
- признаки активации конкурентных идиовентрикулярных центров;
- высокое систолическое АД, приводящее к тягостной субъективной симптоматике (сильные головные боли);
- расширение комплекса QRS — более 0,14 с;
- бифасцикулярная блокада, обусловленная сочетанием полной блокады правой ножки пучка Гиса и задней ветви левой ножки пучка Гиса;
- предсердно-желудочковая блокада II или III степени с нарушениями ритма, требующими назначения антиаритмиков, которое ввиду предсердно-желудочковой блокады невозможно.

В реальной клинической практике всем больным с предсердно-желудочковой блокадой II степени типа Мобитц II и предсердно-желудочковой блокадой III степени имплантируют ЭКС.

Приступы Морганьи–Адамса–Стокса служат показанием к реанимационным мероприятиям: непрямой массаж сердца, искусственное дыхание, срочная дефибриляция или стимуляция сердца (в зависимости от причины приступа) с последующим внутривенным введением 5% раствора гидрокарбоната натрия, изопrenalина (изадрин^а), установкой пейсмекера и т.д.

Прогноз

При предсердно-желудочковой блокаде I степени прогноз благоприятный. При предсердно-желудочковой блокаде II–III степени прогноз при своевременной диагностике и установке ЭКС относительно благоприятен и определяется основным заболеванием.

Профилактика

Основное направление профилактики — активное лечение заболевания, приводящего к нарушению проводимости.

СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Понятие «синдром слабости синусового узла» (СССУ) впервые введено в 1965 г. американским кардиологом В. Lown.

СССУ объединяет в себе целый ряд нарушений сердечного ритма, патогенетически обусловленных:

- снижением функциональной способности синусового узла с брадикардией или брадиаритмией;
- наличием сопутствующих эктопических аритмий.

СССУ может быть вызван:

- органическим поражением синусового узла и окружающих его тканей;

- угнетением активности синусового узла, обусловленным нарушением регуляции его деятельности, к чему приводят обычно нарушения вегетативного тонуса с превалированием вагусных реакций; при этом обычно говорят о вегетативной дисфункции синусового узла (ВДСУ).

Этиология

Органическое поражение синусового узла бывает обусловлено склеротическими и фибротическими процессами, в основе которых лежат:

- ИБС (атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, ишемическая миокардиодистрофия);
- миокардиты и постмиокардитический кардиосклероз;
- кардиомиопатии;
- миокардиодистрофии (эндокринные, алкогольная, токсические);
- болезни накопления (амилоидоз, гемохроматоз);
- идиопатическая дегенеративная болезнь с заменой миокарда предсердий фиброзной тканью.

Возможно и повреждение ткани синусового узла во время кардиохирургических операций. Острое развитие СССУ может быть проявлением тромбоза или эмболии артерии синусового узла.

ВДСУ возникает при психовегетативных нарушениях, нередко в рамках НЦД у больных, конституционально стигматизированных — в частности, при синдроме мезенхимальной дисплазии (см. выше).

Патогенез

Угнетение функции синусового узла или нарушение синоатриальной проводимости приводит к брадикардии, остановкам ритмической деятельности синусового узла (периодам асистолии). Уже одно это (при значительной выраженности брадикардии) приводит к гипоперфузии тканей (кардиальной, церебральной, почечной и т.д.) с симптомами их недостаточности. Кроме того, нередко на фоне брадиаритмии активизируются гетеротопные очаги автоматизма, что приводит к экстрасистолии, возникновению так называемых «заместительных» ритмов (предсердному, предсердно-желудочковому, идиовентрикулярному), миграции водителя ритма по предсердиям. Иногда эта активация приводит к появлению тахиаритмий — приступов МА или ТП, ПТ. В этих случаях говорят о синдроме брадикардии–тахикардии. Наконец, на смену брадиаритмии может приходиться постоянная форма МА.

СССУ может возникать в любом возрасте. ВДСУ чаще встречается у подростков и в юности, органическое поражение синусового узла более свойственно людям среднего, пожилого и старческого возраста.

Можно выделить следующие **клинические варианты** СССУ:

- минимальные клинические проявления (на ЭКГ не выявляются длительные паузы и тахиаритмии, течение относительно благоприятное);
- брадиаритмический вариант (появляются клинические симптомы, перечисленные выше и обусловленные гипокинетическим состоянием кровообращения, вплоть до приступов Морганьи–Адамса–Стокса);

- тахи-брадиаритмический вариант:
 - с преобладанием тахикардий (преимущественно наджелудочковых) и наличием пауз «на входе» в тахикардию и «на выходе» из нее;
 - с одинаковой выраженностью тахи- и брадиаритмий (тахикардии приобретают затяжной характер в связи с опасностью их купирования);
- с исходом в постоянную форму МА, которая носит характер замещающего ритма (не всегда характерна брадисистолия при МА, СССУ выявляется по данным анамнеза).

По мере прогрессирования СССУ у больных с его органическим поражением один вариант может сменяться другим: первый — вторым — четвертым, второй — третьим — четвертым. При ВДСУ прогрессирования клинических проявлений обычно не происходит.

Клиническая картина

На первом этапе диагностического поиска уточняют варианты клинического течения, что характеризуются соответствующей клинической картиной.

- Для I варианта СССУ обычно характерны клинические проявления психовегетативных расстройств; сам СССУ у этих больных не дает клинической симптоматики. Отмечающиеся у таких больных слабость, обмороки, неприятные ощущения в области сердца связаны с вегетативной дисрегуляцией (вазовагальными реакциями) и устраняются соответствующей терапией. Как при этом, так и при других вариантах обращают внимание на семейный анамнез (аналогичная симптоматика и конституциональные особенности).
- При II варианте СССУ жалобы в основном обусловлены органной гипоперфузией: церебральной (астения, слабость, головокружение, снижение памяти, ощущение дурноты и «обмороки»), кардиальной (одышка и другие признаки хронической сердечной недостаточности, стенокардия), гастроинтестинальной (вздутие живота, запор), почечной (олигурия), периферической (тяжесть в ногах, боли в икрах). Сама брадиаритмия обычно не ощущается. При асистолии характерны эпизоды «провалов в памяти», «проглатывания слов» и далее вплоть до эпизодов полной потери сознания на фоне асистолии (синдром Морганьи–Адамса–Стокса) с падением, ушибами, травмами.
- При III варианте течения СССУ к указанным жалобам и особенностям анамнеза присоединяются указания на приступы сердцебиения. Для III А варианта типичны лишь жалобы на эти приступы, однако больные могут указывать (иногда при направленном опросе) на чувство «замирания» в груди, потемнения в глазах при «входе» в приступ или сразу после его окончания. Иногда они прямо говорят о чувстве остановки сердца в этих обстоятельствах. При III Б варианте одна (брадиаритмическая) тягостная симптоматика сменяется другой (тахикардитической).
- IV вариант СССУ характеризуется жалобами и анамнезом, свойственными МА; указание на брадиаритмию до появления МА бывает далеко не всегда. Как и при других аритмиях, следует расспрашивать больного о динамике заболевания, лечении, его эффективности и переносимости. Иногда больные

прямо указывают на рекомендации предыдущих врачей имплантировать ЭКС. Всегда достаточно тщательно расспрашивают о заболеваниях сердца в анамнезе, перенесенных инфекциях (дифтерии, гриппе, ангинах и т.п.).

На **втором этапе диагностического поиска**, как правило, выявляются брадиаритмия той или иной степени выраженности, нередко экстрасистолия; в какой-то момент возможна фиксация приступа тахикардии. Естественно, при осмотре особое внимание обращают на признаки заболевания, могущего быть фоном для развития СССУ.

В целом, результаты второго этапа обследования дают немного информации. К попыткам спровоцировать в целях диагностики быстрое усугубление брадиаритмии (проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса) не следует прибегать — это небезопасно для больного.

Третий этап диагностического поиска, как правило, является решающим для верификации диагноза и определения терапевтической тактики. Уже обычная ЭКГ может выявить характерные признаки СССУ. Нередко обнаруживают нарушения внутрисердечной проводимости — предсердно-желудочковую блокаду, блокаду ножек пучка Гиса, что объясняют при воспалительно-дегенеративных процессах антигенно-тканевой однородностью всей проводящей системы с иммунным поражением на всем ее протяжении, а при ИБС — единством васкуляризации синусового и предсердно-желудочкового узла.

Однако наиболее информативно суточное мониторирование ЭКГ, при котором обычно фиксируют «набор» сочетаний нарушения ритма и проводимости, характерный для СССУ.

Диагностически информативны:

- постоянная синусовая брадикардия с ЧСС менее 45–50 в минуту;
- интервалы между синусовыми *P* более 2,0–2,5 с (синусовые паузы), в том числе после экстрасистолы, приступа тахикардии;
- повторные эпизоды СА-блокады II степени.

Одновременно могут фиксироваться «замещающие» ритмы, миграция водителя ритма, эпизоды тахиаритмий. Важно соотнести периоды особенно выраженной брадиаритмии (в частности, паузы более 3 с) с жалобами больного на потемнение в глазах, дурноту.

Иногда, при отсутствии на суточном мониторировании ЭКГ признаков СССУ, у больных с обмороками неясного генеза признаки дисфункции синусового узла выявляются лишь с помощью петлевого рекордера (многomesячная регистрация ЭКГ).

После выявления ЭКГ-признаков СССУ следует исключить (или подтвердить) их вегетативную обусловленность. Самым простым, но и малоинформативным тестом служит физическая нагрузка с неадекватным (менее 90 в минуту) учащением ЧСС; можно попытаться участить ритм введением ваголитика — атропина (у здоровых людей ритм учащается на 30% и более).

Более информативной, однако, служит ЧПЭСС, с помощью которой проводят ЭФИ функции синусового узла. Учитывают время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) после отключения кардиостимулятора вслед за периодом навязанной стимулятором тахикардии (обычно около 150 сердечных сокращений в минуту). ВВФСУ не должно превышать 1500 мс. Более информативно скорректированное ВВФСУ (разница между ВВФСУ и средним

интервалом RR до стимуляции), которое не должно превышать 560–540 мс. С помощью ЧПЭСС можно определить также время синоатриальной проводимости.

Весьма информативны для исключения органической природы СССУ результаты пробы с медикаментозной денервацией. После обычной ЧПЭСС больному вводят внутривенно пропранолол в дозе 0,2 мг/кг массы тела со скоростью 1 мл/мин и спустя 10 мин — атропин в дозе 0,04 мг/кг массы тела за 2 мин. Полная вегетативная блокада наступает спустя 2 мин и удерживается 30 мин. Частота синусового ритма в это время отражает степень автоматизма синусового узла вне вегетативных влияний. В эти полчаса повторяют ЧПЭСС; при нормализации ВВФСУ и корригировании ВВФСУ очевидна вегетативная природа СССУ в рамках ВДСУ, что делает прогноз более благоприятным и дает возможность отказаться от имплантации ЭКС.

Как и при всех нарушениях ритма и проводимости, при СССУ на третьем этапе диагностического поиска проводят весь комплекс лабораторно-инструментальных исследований, направленный на выявление характера и особенностей основного заболевания.

Лечение

Терапия СССУ может быть консервативной и хирургической.

При **I варианте течения** СССУ лечение должно быть направлено у большинства больных на нормализацию состояния нервной системы, особенно вегетативного тонуса. Назначают (непостоянно) седативные средства, вегетотропные препараты (эффективен клоназепам по 0,5–1 мг 1–2 раза в сутки); иногда достаточно назначения препарата белладонны по 1 драже 3 раза в день. Специальной учащающей ритм терапии, как правило, не требуется.

При **II варианте течения** СССУ учащение ритма необходимо. При маломанифестных, начальных формах, когда брадиаритмия не достигает критических значений, назначают атропин в каплях 4–5 раз в день, изопреналин (изадрин[▲]) в таблетках (по 2,5 мг 4–6 раз в день), аминофиллин (эуфиллин[▲]) по 0,15 г 2 раза в сутки (лучше теофиллин (теопэк[▲])), нифедипин (коринфар[▲]) 30–40 мг/сут, используя их тахикардитический эффект. При выраженной клинической симптоматике, особенно церебральной («обмороки» в момент асистолии), тем более при приступах Морганьи–Адамса–Стокса, показана имплантация ЭКС. Показанием к этому служат также наличие на ЭКГ пауз $\geq 2,5$ –3 с, а при ЧПЭСС — продолжительность ВВФСУ ≥ 3500 мс, корригированное ВВФСУ ≥ 2300 мс. Более оправдана предсердная электростимуляция (при сохранении предсердно-желудочковой проводимости), а при невозможности ее осуществления — двухкамерная или желудочковая.

При **III варианте течения** СССУ показана имплантация ЭКС. Консервативная терапия у таких больных малоэффективна, тем более что средства, учащающие ритм (теофиллин (теопэк[▲]), нифедипин, изопреналин (изадрин[▲]), белладонна), могут спровоцировать усугубление тахиаритмий, и напротив, антиаритмическая терапия может усугублять брадикардию. Иногда до имплантации ЭКС такую сочетанную терапию назначают (в качестве антиаритмических препаратов применяют аллапинин[▲] или дизопирамид[®], учащающие синусовый

ритм), используя небольшие («половинные») дозы, однако эффект ее, как было указано, оказывается недостаточным.

При **IV типе течения СССУ** (постоянная форма МА) восстановление синусового ритма не показано, если известно, что МА развилась на фоне предшествующего СССУ — рецидив МА при этом неизбежен в ближайшее время. В случае если сведений о характере ритма до появления МА нет (что бывает гораздо чаще) и наличие СССУ становится очевидным уже после устранения МА, проводят терапию антиаритмическими препаратами в малых дозах, избегая назначения антиадренергических средств (амиодарон, соталол), одновременно назначая малые дозы теofilлина, нифедипина. Обычно вскоре МА рецидивирует. Ее лечение проводят обычными средствами, избегая назначения амиодарона, соталола (возможность, хотя и минимальная, ненужного восстановления синусового ритма). Обязательно назначение антикоагулянтов.

Предсказать эволюцию СССУ до устранения МА (не имея анамнестических данных) очень трудно. Наличие у больных с предшествующим СССУ редкого желудочкового ритма на фоне МА (ввиду предполагаемого «содружественного» поражения предсердно-желудочкового узла, плохо пропускающего предсердные волны к желудочкам) на деле наблюдаются редко. Вообще же появление МА на фоне СССУ до известной степени может рассматриваться как мера «самоизлечения», освобождающая больного от необходимости имплантации ЭКС, хотя, конечно, с возникновением МА развиваются и все свойственные ей отрицательные клинические проявления.

Терапия основного заболевания при СССУ, конечно, необходима, но к обратной динамике симптоматики СССУ она не приводит.

Прогноз при СССУ благоприятен при I варианте течения, при II–IV вариантах прогноз серьезен, особенно при тяжелом поражении сердца.

Имплантация ЭКС улучшает качество жизни, предупреждает внезапную смерть от асистолии или фибрилляции желудочков, однако в целом прогноз определяется основным заболеванием.

Первичная профилактика СССУ — своевременное и адекватное лечение заболеваний, предрасполагающих к его развитию.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Порок сердца — давнее, сохранившееся до настоящего времени обозначение врожденного или приобретенного морфологического изменения клапанного аппарата, перегородок сердца и отходящих от него крупных сосудов. В данной главе будут рассмотрены приобретенные пороки сердца — состояния, развившиеся в течение жизни больного в результате заболеваний или травматических повреждений сердца.

Сущность заболевания состоит в том, что в результате укорочения створок клапана (недостаточность) или сужения отверстия (стеноз), часто сочетающихся с изменениями подклапанного аппарата (укорочение и деформация сухожильных хорд и сосочковых мышц), возникают расстройства внутрисердечной гемодинамики с последующим развитием компенсаторной гиперфункции и гипертрофии соответствующих камер сердца. В дальнейшем в результате нарушения сократительной функции миокарда возникают расстройства в том

или ином круге кровообращения. Таким образом, при прогрессировании клапанного поражения пороки сердца закономерно проходят несколько стадий. В связи с этим клиническая картина болезни при одном и том же пороке сердца у разных больных будет существенно различаться.

Наиболее часто встречаются пороки митрального клапана (50–70%, по данным различных авторов), несколько реже — аортального (8–27%).

Изолированные пороки трехстворчатого клапана встречаются не чаще чем в 1% случаев, однако в комбинации с пороками других клапанов поражение данного клапана отмечено примерно у половины больных.

Характер поражения клапана (недостаточность или стеноз отверстия) накладывает отпечаток на течение болезни. Причины развития приобретенных пороков сердца весьма разнообразны, однако наиболее частой из них является ОРЛ у лиц молодого возраста, а также дегенеративные изменения ткани клапана и подклапанного аппарата с включением солей кальция (преимущественно у лиц пожилого возраста).

Название порока включает название пораженного клапана и отражает характеристику самого порока (недостаточность или стеноз отверстия). Перед названием порока указывают его происхождение (этиология), после названия — осложнения и стадию сердечной недостаточности (если она развивается).

В клинической картине заболевания выделяют 2 группы симптомов:

- прямые признаки порока, обусловленные нарушением функционирования клапанного аппарата (так называемые клапанные признаки);
- косвенные признаки порока, обусловленные компенсаторной гипертрофией и дилатацией соответствующих камер сердца, а также нарушением кровообращения в различных сосудистых областях.

Прямые (клапанные) признаки выступают критериями наличия того или иного порока сердца. Их обнаружение позволяет поставить диагноз поражения клапана. Наличие косвенных признаков указывает на тяжесть поражения клапана и степень расстройства гемодинамики. Однако наличие лишь косвенных признаков не дает оснований для постановки диагноза порока сердца.

ПОРОКИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Недостаточность митрального клапана

Недостаточность митрального клапана (митральная недостаточность) — патологическое состояние, при котором створки двустворчатого клапана не закрывают полностью митральное отверстие, и во время систолы желудочков происходит обратный ток крови из левого желудочка в левое предсердие (так называемая митральная регургитация). Это возможно в двух ситуациях.

Во время систолы желудочков происходит неполное смыкание створок митрального клапана вследствие органического их изменения в виде укорочения, сморщивания, что часто сочетается с отложением солей кальция в ткань клапана, а также вследствие укорочения сухожильных хорд. В этом случае говорят о клапанной недостаточности.

Митральная регургитация возникает вследствие нарушения слаженного функционирования митрального «комплекса» (фиброзное кольцо, сухожиль-

ные хорды, сосочковые мышцы) при неизмененных створках клапана. В этом случае говорят об относительной митральной недостаточности.

Относительная митральная недостаточность возникает вследствие разнообразных причин:

- при расширении полости левого желудочка створки митрального клапана не могут полностью закрыть предсердно-желудочковое отверстие;
- створки митрального клапана во время систолы левого желудочка могут прогибаться в полость левого предсердия — синдром пролабирования митрального клапана;
- при дисфункции сосочков мышц в результате их ишемии, кардиосклероза;
- вследствие разрыва сухожильных хорд, соединяющих клапаны с сосочковыми мышцами;
- при кальцинозе клапанного фиброзного кольца, затрудняющем его сужение во время систолы желудочков.

Изолированная митральная недостаточность встречается редко. Значительно чаще она комбинируется со стенозом левого предсердно-желудочкового отверстия (митральным стенозом).

Этиология

Митральная недостаточность может быть вызвана:

- ОРЛ;
- ИЭ;
- дегенеративными изменениями ткани клапана с отложением солей кальция;
- диффузными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный полиартрит, СКВ, склеродермия);
- травматическим отрывом створки клапана.

В последние годы роль ОРЛ как причины развития митральной недостаточности неуклонно падает. Так, по данным Европейского исследования по порокам сердца (2001), ревматическое происхождение митральной недостаточности отмечено в 14,2%, тогда как дегенеративный кальциноз был причиной в 61,3% случаев.

Патогенез

Неполное смыкание створок митрального клапана приводит к возврату части крови из левого желудочка в левое предсердие во время систолы желудочков. В левом предсердии накапливается большее количество крови, в результате чего развивается его дилатация. В левый желудочек также поступает увеличенное количество крови, что обуславливает его дилатацию и компенсаторную гипертрофию. Дополнительное растяжение кровью предсердия ведет к повышению давления в его полости и гипертрофии миокарда. Порок длительное время компенсируется за счет работы мощного левого желудочка. В дальнейшем при ослаблении сократительной функции левого желудочка в полости левого предсердия повышается давление, ретроградно передающееся на легочные вены, капилляры, артериолы. Возникает так называемая венозная («пассивная») легочная гипертензия, приводящая к умеренной гиперфункции и гипертрофии правого желудочка. С ростом давления в малом круге кровообращения и раз-

витием дистрофических изменений в миокарде правого желудочка снижается его сократительная функция, и возникают застойные явления в большом круге кровообращения.

Клиническая картина

Наличие и выраженность признаков определяют клиническую картину порока.

- Прямые или «клапанные» признаки, обусловленные нарушением функции митрального клапана.
- Косвенные или «левосердечные» признаки, обусловленные компенсаторной гиперфункцией левого желудочка и левого предсердия с последующим развитием дилатации и гипертрофии.
- Признаки «пассивной» легочной гипертензии.
- Признаки застойных явлений в большом круге кровообращения.

На **первом этапе диагностического поиска** в период компенсации порока у больного может не быть никаких жалоб. Больные могут выполнять большую физическую нагрузку, и порок у них часто обнаруживают совершенно случайно (например, во время профилактического осмотра).

При снижении сократительной функции левого желудочка, принимающего участие в компенсации порока и развитии легочной гипертензии, больные жалуются на одышку при физической нагрузке и на сердцебиение. Нарастание застойных явлений в малом круге кровообращения может вызвать приступы сердечной астмы, а также одышку в покое.

У некоторых больных при развитии хронических застойных явлений в легких появляется кашель, сухой или с небольшим количеством мокроты, часто с примесью крови (кровохарканье). При нарастании правожелудочковой недостаточности отмечаются отеки и боль в правом подреберье вследствие увеличения печени и растяжения ее капсулы.

Часто у больных наблюдаются боли в области сердца. Характер болей различен: ноющие, колющие, давящие; связь их с физической нагрузкой не всегда удается обнаружить.

При достаточном количестве жалоб можно сделать вывод лишь о наличии нарушения кровообращения в малом круге, однако о причине этих нарушений (т.е. о наличии порока) можно судить только на следующем этапе диагностического поиска.

На **втором этапе диагностического поиска** следует, прежде всего, выявить прямые признаки, на основании которых можно поставить диагноз митральной недостаточности: систолический шум над верхушкой сердца в сочетании с ослаблением I тона. Эти симптомы непосредственно связаны с нарушением функционирования митрального клапана: ослабление (иногда полное отсутствие) I тона объясняется отсутствием «периода замкнутых клапанов»: систолический шум возникает вследствие прохождения обратной волны крови (волна регургитации) из левого желудочка в левое предсердие через относительно узкое отверстие между неплотно сомкнутыми створками митрального клапана. Интенсивность систолического шума варьирует в широких пределах и обусловлена обычно выраженностью дефекта клапана. Тембр шума различный: мягкий, дующий или грубый, что может сочетаться с пальпаторно ощутимым

систолическим дрожанием на верхушке. Лучше всего выслушивается шум в области верхушки сердца и более отчетливо в положении больного на левом боку при задержке дыхания в фазе выдоха, а также после физической нагрузки. После приема нитроглицерина шум ослабевает. Систолический шум может занимать часть систолы или всю систолу (пансистолический шум).

При аускультации в случаях резко выраженной митральной недостаточности над верхушкой сердца можно услышать III тон, который появляется вследствие колебаний стенок левого желудочка при поступлении увеличенного количества крови из левого предсердия. Этот III тон всегда сочетается со значительным ослаблением I тона и выраженным систолическим шумом. Иногда III тон может выслушиваться у молодых здоровых людей, но в этом случае I тон звучный, а при наличии систолического шума (обычно функционального происхождения) он нерезко выражен, короткий, мягкого тембра и обычно исчезает при физической нагрузке.

Иногда III тон принимают за «тон открытия митрального клапана» при стенозе митрального отверстия, однако тон открытия митрального клапана обязательно сочетается с усилением I тона и диастолическим шумом (т.е. клапанными признаками митрального стеноза). При незначительно выраженной недостаточности митрального клапана III тон не выслушивается.

На втором этапе диагностического поиска также определяют косвенные признаки, указывающие на выраженность порока сердца и нарушение кровообращения в различных сосудах. К ним относят гипертрофию и дилатацию левого желудочка и левого предсердия, признаки легочной гипертензии и застойных явлений в большом круге кровообращения. Степень увеличения левого желудочка и левого предсердия соответствует степени митральной регургитации. Увеличение левых отделов сердца может быть выявлено при осмотре и пальпации области сердца: смещение верхушечного толчка влево (при значительной дилатации левого желудочка) и вниз, а также при перкуссии (смещение левой границы латерально за счет расширения левого желудочка, а верхней границы вверх за счет дилатации левого предсердия).

При снижении сократительной способности левого желудочка и развитии легочной гипертензии выявляют соответствующие симптомы: акцент II тона над легочной артерией в сочетании с его расщеплением (это объясняется небольшим запаздыванием легочного компонента тона, а также более ранним закрытием аортального клапана вследствие того, что левый желудочек опорожняется через два отверстия). Легочная гипертензия приводит к развитию компенсаторной гиперфункции и гипертрофии правого желудочка, что может обусловить появление пульсации в эпигастральной области (усиливается на высоте вдоха). При выраженных нарушениях кровообращения в малом круге может отмечаться акроцианоз вплоть до развития типичного *facies mitralis*.

В случае снижения сократительной функции правого желудочка обнаруживаются признаки застоя в большом круге кровообращения: увеличение печени, набухание шейных вен, отеки на стопах и голенях. Пульс и АД обычно не изменены.

На **третьем этапе диагностического поиска** уточняют прямые и косвенные признаки.

ФКГ дает подробную характеристику систолического шума и измененных тонов. Систолический шум возникает вместе с начальными осцилляциями I тона и

занимает всю систолу или большую ее часть, амплитуда кривой шума тем больше, чем более выражена недостаточность клапана. При записи с верхушки сердца в выраженных случаях порока амплитуда I тона значительно уменьшается, I тон может полностью сливаться с систолическим шумом. Интервал Q–I тон может оказаться увеличенным до 0,07–0,08 с в результате увеличения давления в левом предсердии и некоторого запаздывания закрытия створок митрального клапана.

Лучше записывается III тон с верхушки сердца — в виде 2–4 редких осцилляций. Следует подчеркнуть, что интервал между записью II и III тонов не менее 0,12 с. Это очень важный признак для дифференциации III тона и тона открытия, наблюдаемого при митральном стенозе.

На ЭКГ при данном пороке выявляют весьма различные признаки в зависимости от выраженности клапанного дефекта и степени повышения давления в малом круге кровообращения.

При незначительно и умеренно выраженном пороке ЭКГ может остаться неизменной. В более выраженных случаях наблюдают **признаки гипертрофии левого предсердия:**

- появление двухвершинного зубца *P* в отведениях I, aVL, V_4-V_6 , причем вторая вершина, отражающая возбуждение левого предсердия, превышает первую, обусловленную возбуждением правого предсердия;
- в отведении V_1 резко увеличивается по продолжительности и амплитуде вторая (негативная) фаза зубца *P*;
- по мере увеличения степени гипертрофии зубец *P* удлиняется и превышает 0,10 с.

Признаки гипертрофии левого желудочка:

- увеличение амплитуды зубца *R* в отведениях V_4-V_6 и зубца *S* в отведениях V_1-V_2 ;
- в отведениях V_4-V_6 , реже в V_1 и aVL сегмент *ST* снижается, а зубец *T* изменяет свою форму (его амплитуда снижается, затем он становится изоэлектричным и, наконец, двухфазным и негативным).

При развитии выраженной легочной гипертензии на ЭКГ появляются признаки гипертрофии правого желудочка в виде увеличения амплитуды зубца *R* в отведениях V_1-V_2 , и ЭКГ становится характерной для гипертрофии обоих желудочков.

ЭхоКГ выявляет увеличение полости левого предсердия и левого желудочка. Этот метод также выявляет кальциноз митрального клапана. При доплер-ЭхоКГ определяют прямые признаки порока — заброс струи крови из левого желудочка в левое предсердие во время систолы желудочков. По величине струи регургитации выделяют 4 степени выраженности порока.

- I степень — незначительная — длина струи регургитации до 4 мм (от основания створок митрального клапана).
- II степень — умеренная, струя регургитации равна 4–6 мм.
- III степень — средняя, струя регургитации равна 6–9 мм.
- IV степень — выраженная, струя регургитации более 9 мм.

Наконец, этот метод выявляет величину трансмитрального градиента давления.

При рентгенологическом обследовании обнаруживают увеличение левого предсердия (смещение контрастированного пищевода предсердием по дуге

большого радиуса, выбухание третьей дуги на левом контуре сердца), а также левого желудочка (закругление четвертой дуги на левом контуре сердца, уменьшение ретрокардиального пространства). В случае развития легочной гипертензии отмечается расширение корней легких с нечеткими контурами, сосудами, прослеживаемыми до периферии легочных полей. Увеличение правого желудочка как реакции на повышение давления в легочной артерии выражено обычно нерезко, так как легочная гипертензия при данном пороке не достигает больших степеней.

Течение

Течение недостаточности митрального клапана отличается большим разнообразием. Ни при одном другом пороке не бывает такой variability клинической картины: часть больных, страдающих пороком на протяжении многих лет, переносят большую физическую нагрузку, а другая часть больных страдают выраженной одышкой и тяжелой правожелудочковой недостаточностью. При умеренно выраженной регургитации и отсутствии серьезного поражения миокарда в результате повторных атак ОРЛ больные могут длительное время оставаться трудоспособными. Резко выраженная митральная недостаточность быстро приводит к развитию сердечной недостаточности. В течение порока можно выделить три периода.

- **Первый период:** компенсация «клапанного» дефекта усиленной работой левого предсердия и левого желудочка. Это длительный период хорошего самочувствия больных и отсутствия симптомов сердечной недостаточности.
- **Второй период:** развитие «пассивной» (венозной) легочной гипертензии вследствие снижения сократительной функции левых отделов сердца. В этот период появляются характерные симптомы нарушения кровообращения в малом круге в виде одышки (при нагрузке и в покое), кашля, иногда кровохарканья и приступов сердечной астмы. Этот период длится относительно недолго, так как застойные явления в малом круге кровообращения быстро прогрессируют и правый желудочек не успевает приспособиться к новым условиям функционирования.
- **Третий период:** правожелудочковая недостаточность со всеми характерными симптомами в виде увеличения печени, отеков, повышения венозного давления.

Осложнения

Основные осложнения порока связаны с развитием легочной гипертензии и дилатацией левого предсердия. К ним относятся:

- кровохарканье и отек легких;
- нарушения сердечного ритма в виде фибрилляции предсердий (МА) и суправентрикулярной экстрасистолии;
- тромбоэмболические осложнения (тромбоз левого предсердия с эмболией в почки, мезентериальные сосуды и сосуды головного мозга).

Диагностика

Диагноз митральной недостаточности может быть поставлен при обнаружении прямых (клапанных) признаков порока, подкрепляемых косвенными (при

этом аускультативные симптомы — наиболее важные). Увеличение левого желудочка и левого предсердия — менее яркие симптомы, особенно в начальной стадии порока; они становятся выраженными лишь при прогрессировании порока и длительном его существовании. Значительную помощь оказывает доплеровская ЭхоКГ.

Дифференциальная диагностика

При дифференциальной диагностике митральной недостаточности необходимо иметь в виду следующее.

- У здоровых может выслушиваться функциональный систолический шум над верхушкой сердца, но чаще он определяется над основанием. В отличие от больных с пороком сердца у таких лиц не изменены тоны сердца, нет косвенных признаков порока (увеличение левого предсердия и левого желудочка), шум мягкого тембра изменчив по интенсивности. На ФКГ амплитуда шума невелика, шум начинается позднее, чем при пороке сердца, менее продолжителен, I тон имеет нормальную амплитуду.
- При «митрализации» в течение заболеваний, сопровождающихся резким расширением полости левого желудочка и растяжением фиброзного кольца митрального отверстия (ГБ, постинфарктная аневризма левого желудочка, диффузный миокардит тяжелого течения, ДКМП и пр.), над верхушкой выслушивается систолический шум, обусловленный относительной митральной недостаточностью. Однако, в отличие от порока сердца, при этих заболеваниях отмечают умеренное увеличение левого предсердия, не соответствующее гораздо большей степени увеличения левого желудочка. Кроме того, дифференциации помогает анализ всей клинической картины.
- Систолический шум на верхушке сердца может выявляться при синдроме пролапса митрального клапана. Этот синдром состоит в выбухании створок клапана в полость левого предсердия, что обуславливает регургитацию крови. В отличие от митральной недостаточности, при пролапсе I тон не изменен, в период систолы определяется добавочный тон (мезосистолический щелчок), систолический шум приходится на вторую половину систолы, что отчетливо выявляется на ФКГ; шум этот регистрируется между мезосистолическим щелчком и II тоном. При переходе больного в вертикальное положение или после приема нитроглицерина шум усиливается, в то время как прием β -адреноблокаторов приводит к ослаблению шума. ЭхоКГ окончательно разрешает диагностические трудности, выявляя пролапс митрального клапана.
- Систолический шум над верхушкой сердца может выслушиваться и при других пороках (стеноз устья аорты, трикуспидальная недостаточность).

Лечение

Специальных методов консервативного лечения больных с данным пороком сердца не существует. При развивающейся сердечной недостаточности, а также нарушении сердечного ритма лечение проводят согласно общепринятым методам.

Хирургическое лечение (протезирование митрального клапана) показано при недостаточности митрального клапана III и IV степеней (даже при удовлет-

ворительном состоянии больного), а также при признаках дисфункции левого желудочка (падение сердечного выброса, конечном систолическом размере более 45 мм).

Митральный стеноз

Стеноз левого предсердно-желудочкового отверстия (митральный стеноз) — патологическое состояние, характеризующееся уменьшением площади отверстия митрального клапана в 2–14 раз, что создает препятствие движению крови из левого предсердия в левый желудочек. Митральный стеноз может наблюдаться изолированно или в сочетании с митральной недостаточностью, а также с пороками других клапанов (аортального, трехстворчатого).

Этиология

Чаще всего митральный стеноз выступает следствием ОРЛ. Достаточно часто в анамнезе больных (до 30–50% случаев) не наблюдают явных ревматических «атак», тем не менее сомнений в ревматическом происхождении порока не должно быть.

В последние годы увеличилось количество больных, митральный стеноз у которых служит следствием дегенеративного изменения клапанного аппарата с включением в него солей кальция. Так, по данным Европейского исследования пороков сердца (2001), доля ревматического происхождения митрального стеноза составила 85,4%, митральный стеноз был дегенеративным в 12,5% (причем это ранее не было известным). Две трети больных данным пороком составляют женщины.

Изолированный митральный стеноз регистрируют в 40% случаев среди всех пациентов с ревматическим пороком сердца. В остальных случаях он сочетается с недостаточностью митрального клапана и поражением других клапанов.

Патогенез

Площадь отверстия митрального клапана в норме составляет около 4,5–6 см². Когда развивается митральный стеноз, кровоток через митральный клапан из левого предсердия в левый желудочек уменьшается и сердечный выброс падает.

При уменьшении площади митрального отверстия давление в левом предсердии увеличивается, чтобы облегчить изгнание крови. Когда площадь митрального отверстия достигает 1 см², давление в левом предсердии возрастает до 25 мм рт.ст. (в норме не более 5 мм рт.ст.). Подъем давления в левом предсердии ведет к повышению давления в легочных венах и капиллярах. Развивается «пассивная» (венозная) легочная гипертензия, при которой давление в легочной артерии обычно не превышает 50–60 мм рт.ст., поэтому гипертрофия правого желудочка выражена нерезко. Однако у части больных (преимущественно молодых), имеющих «чистый» митральный стеноз, отмечают иной тип легочной гипертензии. В ответ на прогрессирующий рост давления в левом предсердии (часто более 25 мм рт.ст.) и легочных венах возникает активный спазм легочных артериол (рефлекс Китаева). В результате этого давление в легочной артерии возрастает непропорционально повышению давления в левом предсердии — развивается так называемая активная, или легочная, АГ. Легоч-

ные капилляры вследствие спазма легочных артериол как бы «предохранены» от переполнения протекающей кровью, однако это ведет к тому, что в легочной артерии давление возрастает значительно и может в 2–3 раза превышать давление в аорте. В ответ на значительный подъем давления в легочной артерии развивается выраженная гипертрофия правого желудочка. В дальнейшем при снижении его сократительной функции наблюдаются застойные явления в большом круге кровообращения.

Клиническая картина

Клиническую картину заболевания определяют наличие и выраженность следующих признаков:

- прямые («клапанные») признаки, обусловленные нарушением функции митрального клапана. К прямым относят также «левопредсердные» признаки, отражающие реакцию левого предсердия на затруднение кровотока в митральном отверстии;
- косвенные признаки:
 - «легочные», обусловленные наличием легочной гипертензии;
 - «правожелудочковые», обусловленные реакцией правого сердца на наличие легочной гипертензии;
- признаки застойных явлений в большом круге кровообращения.

На **первом этапе диагностического поиска** можно не получить значимой для диагноза информации; как правило, компенсация порока обусловлена усиленной работой левого предсердия. Больные не предъявляют никаких жалоб, могут справляться с достаточной физической нагрузкой, внешне производят впечатление вполне здоровых людей.

При повышении давления в малом круге кровообращения (особенно при «пассивной» легочной гипертензии) можно выявить жалобы на одышку при физической нагрузке. Увеличенный приток крови к сердцу при физической нагрузке приводит к переполнению легочных капилляров кровью (митральный стеноз препятствует нормальному оттоку крови из малого круга) и затрудняет нормальный газообмен. При резком подъеме давления в капиллярах возможно развитие приступа сердечной астмы (резкая одышка с выделением пенистой мокроты). У некоторых больных в таких случаях отмечается кашель, сухой или с выделением небольшого количества слизистой мокроты, часто с примесью крови (кровохарканье).

При развитии высокой легочной гипертензии больные предъявляют жалобы на быстро возникающую слабость, повышенную утомляемость. Это обусловлено отсутствием возрастания минутного объема сердца при физической нагрузке (так называемая фиксация минутного объема). Отмечают также усиленные сердцебиения при физической нагрузке.

Значительно реже наблюдаются разнообразные болевые ощущения в области сердца, не имеющие диагностического значения. Чаще всего это ноющие или колющие боли, связи их с физической нагрузкой не отмечено.

При развитии нарушений сердечного ритма (экстрасистолия, фибрилляция предсердий) больные предъявляют жалобы на перебои, приступы сердцебиений.

На основании указанных жалоб больного может возникнуть лишь предположение о пороке сердца, сопровождающемся нарушением легочного крово-

обращения (особенно если речь идет о больном молодого возраста с указаниями в анамнезе на перенесенную ОРЛ).

На **втором этапе диагностического поиска** следует, прежде всего, выявить прямые признаки, на основании которых можно поставить диагноз митрального стеноза. К ним относятся определяемые при аускультации усиление I тона, диастолический шум, тон открытия митрального клапана. Шум прямо связан с затруднением кровотока через суженный митральный клапан; усиленный I тон обусловлен быстрым сокращением недостаточно наполненного левого желудочка; «тон открытия митрального клапана» объясняют резким движением уплотненных створок митрального клапана в начале диастолы.

При выраженном стенозировании выслушивается шум, занимающий всю диастолу и усиливающийся в пресистоле. В начале диастолы (протодиастола) шум обусловлен усиленным кровотоком через митральное отверстие вследствие увеличенного градиента давления «левое предсердие – левый желудочек», в конце диастолы усиление кровотока объясняется активной систолой левого предсердия.

При развитии фибрилляции предсердий и выпадении активной систолы предсердий пресистолический шум исчезает.

Для умеренного митрального стеноза характерно наличие шума только в начале диастолы (протодиастолический) или в конце ее (пресистолический). Лучше выслушивается «митральная мелодия» над верхушкой сердца; звуковые симптомы значительно усиливаются при положении больного на левом боку с задержкой дыхания в фазе выдоха. Надо иметь в виду, что в этом случае эпицентр шума смещается латерально, поэтому следует искать место наилучшего звучания, а не ограничиваться традиционными местами аускультации. Диастолический шум усиливается при ускорении кровотока через митральное отверстие, что достигается с помощью специальных приемов: подъем нижних конечностей или физическая нагрузка, увеличивающие приток крови к сердцу. Прием нитроглицерина или вдыхание амилнитрита также усиливают диастолический шум, так как эти препараты уменьшают спазм легочных артериол, что способствует увеличению притока крови в левое предсердие.

Диастолический шум имеет эквивалент в виде пальпаторно определяемого «кошачьего мурлыканья» (диастолическое дрожание) над верхушкой сердца.

«Левопредсердные» признаки проявляют себя в виде смещения верхней границы относительной тупости сердца вверх (за счет расширения ушка левого предсердия).

Косвенные признаки («легочные») позволяют диагностировать легочную гипертензию. К ним относят цианоз; акцент II тона над легочной артерией; диастолический шум по левому краю грудины, обусловленный относительной недостаточностью клапана легочной артерии (шум Стилла). Если легочная гипертензия существует продолжительное время, то выявляют «правожелудочковые» признаки: пульсацию в эпигастрии за счет правого желудочка, «сердечный горб», пульсацию в третьем – четвертом межреберьях слева от грудины, при перкуссии правую границу относительной тупости определяют латеральнее (за счет правого предсердия, смещаемого расширенным правым желудочком).

При развитии одного из осложнений — фибрилляции предсердий — во время исследования пульса выявляют соответствующие изменения.

АД обычно не изменено, однако при резко выраженном митральном стенозе отмечается тенденция к гипотензии.

При развитии правожелудочковой недостаточности можно выявить соответствующие симптомы в виде увеличения печени, набухания шейных вен, отеков нижних конечностей.

На **третьем этапе диагностического поиска** уточняют прямые и косвенные признаки.

«Клапанные» признаки могут быть уточнены с помощью ЭхоКГ, выявляющего изменения движения створок митрального клапана, их утолщение, а также увеличение размеров левого предсердия.

Метод также позволяет определить величину градиента «левое предсердие-левый желудочек», что важно для определения выраженности митрального стеноза. При «легком» митральном стенозе (площадь митрального отверстия $>1,5 \text{ см}^2$) трансмитральный градиент менее 5 мм рт.ст., при «умеренном» митральном стенозе (площадь митрального отверстия $1,0-1,5 \text{ см}^2$) трансмитральный градиент равен 5–10 мм рт.ст., при «тяжелом» (митральное отверстие $<1,0 \text{ см}^2$) трансмитральный градиент — более 10 мм рт.ст.

Рентгенологическое исследование помогает определить выраженность изменений сосудов малого круга, обусловленных развитием легочной гипертензии. При «пассивной» (венозной) гипертензии отмечают расширение корней легких в виде гомогенной ткани с нерезкими контурами. Иногда от корней в разные стороны отходят линейные тени, прослеживающиеся до периферии легочных полей. При «активной» легочной АГ отмечают выбухание дуги легочной артерии в сочетании с расширением ее ветвей. Это проявляется расширением тени корней с четкими контурами. Мелкие ветви легочной артерии сужены, поэтому наблюдается как бы внезапный обрыв расширенных ветвей вместо постепенного их перехода в более мелкие ветви — симптом «ампутации» корней. При значительной легочной гипертензии развивается аневризма легочной артерии. Рентгенологическое исследование выявляет также увеличение правого желудочка и левого предсердия (контрастированный пищевод отклоняется по дуге малого радиуса).

ЭКГ при митральном стенозе выявляет синдром гипертрофии левого предсердия, аналогичный наблюдаемому при митральной недостаточности. По мере прогрессирования легочной гипертензии появляются **признаки гипертрофии правого желудочка**:

- отклонение электрической оси сердца вправо в сочетании с депрессией сегмента *ST* и изменением зубца *T* в отведениях II, III, aVF в виде двухфазности (\pm) или негативности;
- в правых грудных отведениях возрастает зубец *R* ($R/S >1,0$), а в левых грудных отведениях возрастает зубец *S* ($R/S <1,0$).

ФКГ при митральном стенозе детализирует аускультативные данные: при регистрации ФКГ в области верхушки сердца выявляют увеличение амплитуды I тона, а также добавочный тон в диастоле — тон открытия митрального клапана. Длительность интервала от начала II тона до тона открытия составляет 0,08–0,12 с. Этот интервал (II–QS) укорачивается при прогрессировании стеноза. Другой интервал (Q–I тон) удлиняется по мере роста давления в левом предсердии и достигает 0,08–0,12 с. По мере возрастания степени стеноза, а также

снижения сократительной функции левого предсердия пресистолический шум исчезает, уступая место прото- и мезодиастолическому.

Течение

Характер изменений клинических проявлений митрального стеноза соответствует эволюции гемодинамических расстройств.

- **Первый период:** компенсация клапанного дефекта осуществляется за счет усиленной работы левого предсердия. В этих случаях порок часто выявляют случайно (во время профилактических осмотров или при обращении к врачу по какому-либо иному поводу). Больные не предъявляют жалоб, однако при обследовании выявляют «клапанные» признаки и несколько менее отчетливо «левопредсердные». Косвенных симптомов («легочных» и «правожелудочковых») не наблюдается, так как нарушений в малом круге кровообращения еще нет.
- **Второй период:** легочная гипертензия и гиперфункция правого желудочка. Больные предъявляют жалобы на одышку, сердцебиения. При значительной физической нагрузке в результате быстрого повышения давления в легочных капиллярах появляются приступы сильной одышки, кровохарканье и даже отек легких. В этой стадии клиническая картина митрального стеноза наиболее ярко выражена.
- **Третий период:** правожелудочковая недостаточность с застойными явлениями в большом круге кровообращения. Снижение давления в легочной артерии вследствие правожелудочковой недостаточности приводит к некоторому изменению субъективных ощущений; одышка уменьшается, но появляются жалобы, связанные с застоем в большом круге кровообращения (тяжесть в правом подреберье, отеки, олигурия). Значительное расширение полости правого желудочка при легочной гипертензии может привести к появлению относительной недостаточности трехстворчатого клапана. В подобных случаях отмечают расширение сердца вправо (за счет дилатации правого предсердия), набухание шейных вен, у основания мечевидного отростка выслушивают самостоятельный систолический шум, усиливающийся на высоте вдоха (симптом Риверо-Корвальо). При значительной недостаточности трехстворчатого клапана отмечается пульсация печени.

Осложнения

При митральном стенозе осложнения определяются:

- нарушением кровообращения в малом круге;
- дилатацией некоторых отделов сердца.

К первой группе осложнений относят кровохарканье и сердечную астму.

Вторую группу осложнений составляют фибрилляция или ТП, тромбоэмболические осложнения, медиастинальный синдром. Фибрилляция или ТП — следствие развития дистрофических и склеротических процессов в миокарде левого предсердия. Присоединение нарушений ритма ухудшает состояние компенсации, так как из сердечного цикла выпадает активная систола предсердий.

— Тромбоэмболические осложнения связаны с образованием тромбов в левом ушке, чему способствует фибрилляция предсердий. Эмболы по-

падают в сосуды головного мозга, в мезентериальные сосуды, сосуды почек, нижних конечностей.

- Тромбоэмболические явления в сосудах малого круга кровообращения — следствие флеботромбоза вен нижних конечностей, чему способствуют застойные явления в большом круге кровообращения и малая физическая активность больных.
- Значительное расширение в размерах левого предсердия может привести к сдавлению расположенных вблизи образований:
 - ✧ сдавление левого возвратного нерва вызывает паралич голосовой связки и осиплость голоса;
 - ✧ сдавление левой подключичной артерии обуславливает различие в наполнении пульса на левой и правой руке;
 - ✧ давление на симпатический нерв может стать причиной анизокории.

Диагностика

Диагноз митрального стеноза может быть поставлен при обнаружении прямых («клапанных») признаков порока, подкрепленных «левопредсердными» признаками. Аускультативные симптомы наиболее важные, именно они позволяют поставить правильный диагноз. Косвенные симптомы («легочные» и «правожелудочковые») не являются обязательными признаками митрального стеноза. Их наличие указывает лишь на существование легочной гипертензии и ее выраженность. Существенную помощь оказывает грамотно проведенное ЭхоКГ.

Трудности в диагностике митрального стеноза возникают в следующих случаях:

- На **ранних стадиях течения**, когда косвенные симптомы отсутствуют, порок часто не распознается. Такие лица не производят впечатления больных людей, не предъявляют жалоб, поэтому врач ограничивается аускультацией лишь в положении больного стоя. Подозрение на митральный стеноз возникает, если при аускультации (даже при вертикальном положении больного) выявляют усиленный I тон и добавочный тон в диастоле (тон открытия). Эта аускультативная картина заставляет применить весь комплекс приемов, способствующих лучшему выслушиванию диастолического шума (физическая нагрузка, положение больного на левом боку с задержкой дыхания в фазе выдоха, лекарственные пробы).
- При сочетании митрального стеноза с АГ любого происхождения симптоматика в большей степени определяется именно гипертензией (головные боли, головокружения, шум в ушах). Кроме того, при АГ изменяются аускультативные симптомы: уменьшается интенсивность диастолического шума, появляется акцент II тона во втором межреберье справа от грудины. Развивается гипертрофия левого желудочка, выявляемая физическими и инструментальными методами исследования. Подозрение на наличие митрального стеноза возникает при выслушивании усиленного I тона и тона открытия митрального клапана. Диагноз устанавливают при последующей тщательной аускультации с соблюдением всех необходимых правил, а также при ЭхоКГ.
- При **недостаточности клапана аорты** в небольшом числе случаев диастолический аортальный шум выслушивают только над верхушкой серд-

ца. Однако в отличие от митрального стеноза при аортальной недостаточности не определяется тон открытия, сам шум имеет более нежный тембр (никогда не бывает «рокошущим»), всегда начинается после II тона (тогда как при митральном стенозе — после тона открытия), сочетается с ослаблением II тона. В случае значительного увеличения левого желудочка у больных с аортальной недостаточностью отмечают весьма умеренное увеличение левого предсердия (или оно не изменено).

- У больных с митральным стенозом может наблюдаться **патология органов дыхания**: хронические неспецифические заболевания с развитием пневмосклероза и эмфиземы легких. В таких случаях одышку, увеличение правых отделов сердца, симптомы правожелудочковой недостаточности расценивают как проявление хронического легочного сердца. Выраженная эмфизема легких затрудняет выслушивание сердца, однако аускультация с соблюдением указанных приемов обеспечивает выявление необходимых симптомов порока.
- Митральный стеноз, осложненный фибрилляцией предсердий, приходится дифференцировать **от атеросклеротического кардиосклероза**, также протекающего с нарушениями ритма. Однако в последнем случае одновременно имеются и другие проявления атеросклероза: поражение периферических сосудов, сосудов мозга и аорты, кроме того, отсутствует увеличение левого предсердия и, что самое главное, нет прямых («клапанных») признаков порока.
- Наиболее трудно дифференцировать митральный стеноз **от миксомы левого предсердия** — доброкачественной опухоли, периодически закрывающей левое предсердно-желудочковое отверстие, что приводит к появлению аускультативной картины, почти неотличимой от митрального стеноза. Однако при миксоме наблюдается резкое изменение аускультативных данных после перемены положения тела. Окончательный диагноз устанавливают с учетом данных ЭхоКГ.

Лечение

Специфических методов консервативного лечения нет. При сердечной недостаточности, а также активной ревматической «атаке» лечение проводят согласно общепринятым принципам.

Митральный стеноз может быть ликвидирован оперативным путем. Операция показана больным с выраженным митральным стенозом («чистым» или преобладающим) при наличии симптомов, ограничивающих физическую активность (одышка при физической нагрузке, начальные и более выраженные признаки правожелудочковой недостаточности). Комиссуротомию следует делать по жизненным показаниям, если у больного имеется выраженная легочная гипертензия с приступами сердечной астмы, кровохарканьем и развитием в ряде случаев отека легкого.

Сочетание митральной недостаточности и митрального стеноза

Существует 3 различных варианта сочетания митральной недостаточности и митрального стеноза.

- Площадь митрального отверстия больше 2 см^2 — преобладает митральная регургитация.
- Площадь митрального отверстия $1,5\text{--}2 \text{ см}^2$ — оба порока выражены в равной степени. Эта ситуация не является частой.
- Площадь митрального клапана менее $1,5 \text{ см}^2$ и даже 1 см^2 — преобладает митральный стеноз.

В случае преобладания митральной недостаточности выражены признаки увеличения левого желудочка и левого предсердия (при рентгенологическом, ЭхоКГ- и ЭКГ-исследовании). Доминируют «клапанные» признаки митральной недостаточности. Лишь при тщательном выслушивании больного в положении на левом боку с задержкой дыхания в фазе выдоха определяют короткий протодиастолический шум, указывающий на одновременное наличие митрального стеноза.

При равной выраженности обоих пороков отчетливо определяется «синдром регургитации»: систолический шум типичен по локализации, верхушечный толчок усилен, смещен влево и вниз, рентгенологически выявляют увеличение левого желудочка; систолическое расширение левого предсердия. На ЭКГ синдром гипертрофии левого желудочка выражен отчетливо. Наряду с этим выявляют симптомы митрального стеноза в виде длительного протодиастолического шума с типичным тембром и графической конфигурацией на ФКГ; I тон в преобладающем большинстве случаев ослаблен.

Для больных данной группы характерно частое возникновение МА. Легочная гипертензия обычно не выражена.

Если преобладает митральный стеноз, то у больных выражены почти все прямые («клапанные») признаки порока, а также симптомы легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка. Однако в клинической картине имеются признаки, не укладывающиеся полностью в картину митрального стеноза. К ним относятся систолический шум над верхушкой (умеренно выраженный), отсутствие хлопающего I тона. При рентгенологическом обследовании определяют умеренно выраженные признаки увеличения левого желудочка. На ЭКГ — картина гипертрофии обоих желудочков.

Для определения показаний к хирургическому лечению и выбора операции (митральная комиссуротомия или протезирование клапана) проводят инвазивные исследования: зондирование сердца с определением градиента давления «левое предсердие–левый желудочек» и конечного диастолического давления в левом желудочке. Градиент давления увеличен при митральном стенозе, тогда как при митральной недостаточности выявляют увеличение конечного диастолического давления в левом желудочке.

ПОРОКИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Стеноз устья аорты

Стеноз устья аорты (аортальный стеноз — АС) — патологическое состояние, при котором имеется препятствие на пути тока крови из левого желудочка в аорту. Различают 3 формы стеноза устья аорты: клапанный, подклапанный, надклапанный.

- Клапанный стеноз устья аорты обусловлен сращением створок аортального клапана.
- При подклапанном (субаортальном) стенозе клапаны аорты интактны, а препятствие кровотоку создается за счет выраженной гипертрофии выходного отдела левого желудочка. Этот тип порока относится к группе идиопатических кардиомиопатий и рассматривается в соответствующем разделе.
- Наиболее редкая форма порока — надклапанный стеноз, при котором сужение создается циркулярным тяжем или мембраной, располагающейся дистальнее устья коронарных артерий.

Стеноз устья аорты (в данном разделе будет рассматриваться клапанная его форма) может наблюдаться в изолированном виде или в сочетании с аортальной недостаточностью, а также с пороками других клапанов (преимущественно митрального).

Этиология

Стеноз устья аорты у взрослых пациентов может быть обусловлен:

- ОРЛ (ревматизмом);
- врожденным поражением;
- дегенеративными изменениями ткани клапана с включением солей кальция (чаще встречается у лиц старше 60 лет).

Иногда вызывает значительные затруднения решение вопроса об этиологии изолированного стеноза устья аорты с обызвествлением створок клапанов в пожилом возрасте. Длительное течение порока (даже ревматического по происхождению) с последующим кальцинозом створок и наслоением атеросклеротических изменений не позволяет нередко даже при микроскопии выяснить истинную природу поражения. Если стеноз устья аорты сочетается с поражением митрального клапана, то это всегда указывает на его ревматическую этиологию. Тем не менее в последние десятилетия в числе причин стеноза устья аорты доминирует дегенеративный кальциноз (81,9%, по данным Европейского исследования клапанных пороков сердца, 2001), тогда как ОРЛ — всего лишь в 11,2%, а врожденное поражение отмечено в 5,4% случаев.

Патогенез

Стеноз устья аорты создает значительные препятствия для кровотока из левого желудочка в аорту. В связи с этим значительно повышается давление в полости левого желудочка, что приводит к гипертрофии этого отдела сердца. Ни при каком ином приобретенном пороке сердца не развивается столь выраженной гипертрофии миокарда, как при стенозе устья аорты.

В компенсации аортального стеноза принимает участие мощный левый желудочек, поэтому порок длительное время протекает без расстройств кровообращения, при этом показатели сердечного выброса остаются нормальными даже при физической нагрузке (за счет более интенсивной систолы левого предсердия, обеспечивающей хорошее наполнение левого желудочка). При ослаблении сократительной функции левого желудочка развивается его дилатация, что приводит к гемодинамической перегрузке левого предсердия. Повышенное давление из левого предсердия ретроградно передается на легочные

вены и другие сосуды малого круга кровообращения (развивается пассивная легочная гипертензия). Значительной гипертрофии правого желудочка обычно не наблюдают. В дальнейшем появляются застойные явления в большом круге кровообращения.

Клиническая картина

Характерны наличие и выраженность следующих признаков:

- прямые («клапанные») признаки, обусловленные нарушением кровотока через устье аорты;
- косвенные признаки:
 - «левожелудочковые», обусловленные компенсаторной гипертрофией;
 - «сосудистые», обусловленные снижением сердечного выброса и нарушением кровотока в различных сосудистых областях;
- признаки застойных явлений в малом и большом круге кровообращения.

На **первом этапе диагностического поиска** в стадии компенсации порока можно не получить никакой важной для диагноза информации: больные не предъявляют жалоб и могут выдержать большую физическую нагрузку, не производя впечатления больных людей. При более выраженном стенозе возможны жалобы, обусловленные нарушением кровотока в разных сосудистых областях: головокружения, головные боли, склонность к обморокам, чувство дурноты (при ухудшении мозгового кровообращения), сжимающие и давящие боли за грудиной (следствие снижения коронарного кровотока и повышения потребности гипертрофированного миокарда в кислороде).

Все эти жалобы обычно появляются при физической нагрузке различной интенсивности, когда необходимо повышенное кровоснабжение функционирующих органов, но наличие стеноза препятствует увеличению сердечного выброса.

При снижении сократительной функции левого желудочка появляется одышка при физической нагрузке, могут развиваться приступы сердечной астмы. Застоем в большом круге кровообращения объясняют жалобы на уменьшение количества мочи, отеки ног, тяжесть в правом подреберье (вследствие увеличения печени).

При возникновении указанных жалоб у лиц молодого возраста можно предположить наличие порока сердца, а у лиц среднего и пожилого возраста — скорее ИБС, тем более, если заболевание проявляется сжимающими и давящими болями в области сердца. Церебральные жалобы позволяют предположить наличие АГ или атеросклероза сосудов головного мозга. Если же у больных в анамнезе были четкие указания на перенесенную ревматическую атаку, то первые симптомы порока обычно возникают через много лет (до 10–15 и более) после нее (в отличие от митрального порока).

На **втором этапе диагностического поиска** следует, прежде всего, выявить прямые признаки, на основании которых можно поставить диагноз стеноза устья аорты. К ним относится определяемый при аускультации систолический шум во втором межреберье справа от грудины, а также в точке Боткина в сочетании с ослаблением (или исчезновением) II тона; I тон также ослаблен. Систолический шум связан с затруднением кровотока через устье аорты, ослабление II тона обусловлено малой подвижностью ригидных (часто с отложени-

ем солей кальция), сращенных между собой створок клапана аорты. Систолический шум интенсивный, имеет грубый (скребущий или «рокочущий») тембр, хорошо проводится на сосуды шеи. Шум лучше слышен при положении больного на правом боку и задержке дыхания в фазе выдоха, а также после приема нитроглицерина. В области максимальной интенсивности шума тоны наиболее ослаблены.

При умеренно выраженном стенозе в точке Боткина или на верхушке сердца может выслушиваться добавочный тон в систоле — так называемый систолический щелчок (**тон «изгнания»**). Этот признак указывает на сохранившуюся подвижность створок клапана аорты. Интенсивный шум имеет свой эквивалент в виде систолического дрожания.

Косвенные признаки («левожелудочковые») позволяют судить о степени выраженности стеноза устья аорты. При выраженном стенозе можно определить усиление верхушечного толчка. В периоде компенсации он обычно не смещен или незначительно смещен влево. По мере развития сердечной недостаточности верхушечный толчок увеличивается по площади и смещается влево и вниз, что отражает дилатацию левого желудочка. При перкуссии левая граница сердца смещается кнаружи. Степень увеличения сердца, определяемая перкуторно, прямо зависит от стадии порока: чем больше увеличено сердце, тем более выражен порок и более выражено снижение сократительной функции левого желудочка.

«Сосудистые» симптомы обусловлены снижением сердечного выброса, что выражается в бледности кожных покровов, снижении систолического АД, малом медленном пульсе. Чем выраженнее порок, тем значительнее изменены АД и пульс. Однако у части больных может быть АГ как следствие включения ренин-ангиотензинового механизма в связи с уменьшением почечного кровотока в условиях сниженного сердечного выброса.

При развитии правожелудочковой недостаточности можно выявить соответствующие симптомы в виде увеличения печени, набухания шейных вен, цианоза, отеков нижних конечностей.

После второго этапа диагностического поиска диагноз стеноза устья аорты может быть поставлен с большой уверенностью.

На **третьем этапе диагностического поиска** уточняют прямые и косвенные признаки порока, а также исключают ряд заболеваний, сходных по своей симптоматике со стенозом устья аорты.

При рентгенологическом исследовании в периоде компенсации порока размеры сердца не увеличены или же незначительно увеличен левый желудочек. С развитием сердечной недостаточности происходит увеличение левого желудочка, затем левого предсердия и, наконец, правого желудочка. Изменения аорты выражаются в постстенотическом расширении ее начальной части. Сильные вихревые движения крови вызывают выбухание стенки аорты, при этом часто наблюдаемые повреждения эластических элементов стенки аорты усиливают аневризматическое выпячивание. В месте расширения аорты выявляют усиленную пульсацию. Она может быть обнаружена и при пальпации в яремной ямке. Отложение извести в ткань клапана можно обнаружить при рентгенографии.

Изменения сосудов малого круга в виде признаков венозной легочной гипертензии выявляют лишь при развитии сердечной недостаточности.

При электрокардиографическом исследовании определяют различной степени выраженности синдром гипертрофии левого желудочка: при умеренно выраженном стенозе и в начальных стадиях болезни ЭКГ может быть не изменена или на ней отмечаются начальные признаки гипертрофии в виде увеличения амплитуды комплекса *QRS* в отведениях V_5-V_6 . При выраженном пороке появляются изменения конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента *ST* и негативного зубца *T* в отведениях V_5, V_6, I, aVL . В далеко зашедших случаях на ЭКГ определяют полную блокаду левой ножки пучка Гиса.

При ЭхоКГ обнаруживают утолщение миокарда (задней стенки и межжелудочковой перегородки), деформацию створок клапана аорты и нарушение их подвижности. При дегенеративных изменениях клапана аорты выявляют кальциноз створок, часто сочетающийся с кальцинозом аортального кольца.

ЭхоКГ и доплеровский метод позволяют оценить степень тяжести стеноза устья аорты.

- При легкой выраженности порока (площадь аортального клапана $>1,5 \text{ см}^2$) средний градиент давления между левым желудочком и аортой $<25 \text{ мм рт.ст.}$
- При умеренном стенозе (площадь аортального клапана $1,0-1,5 \text{ см}^2$) градиент составляет $25-40 \text{ мм рт.ст.}$
- При тяжелом стенозе (площадь аортального клапана $<1,5 \text{ см}^2$) градиент составляет $>40 \text{ мм рт.ст.}$

ФКГ уточняет данные аускультации, выявляя уменьшение амплитуды II тона, а также I тона и систолический шум ромбовидной формы. Систолический шум начинается через небольшой интервал после I тона и заканчивается до начала II тона. Если максимальная амплитуда шума регистрируется во второй половине систолы, то стеноз устья аорты выражен значительно. Аортальный компонент II тона ослаблен, чего не наблюдается при стенозе устья аорты атеросклеротического происхождения. При выраженном пороке регистрируют парадоксальное расщепление II тона: легочный компонент появляется раньше аортального, интервал между ними на высоте вдоха уменьшается. У части больных на ФКГ регистрируют IV тон сердца — признак гемодинамической перегрузки левого желудочка.

Коронароангиографию проводят лишь при показаниях к хирургическому лечению порока. Цель этого исследования — выяснение состояния коронарного русла, так как у пожилых пациентов, помимо вмешательства на клапане аорты, может возникнуть необходимость в операции на коронарных артериях (стентирование или шунтирование коронарных артерий).

Течение

Динамика клинических проявлений стеноза устья аорты соответствует эволюции гемодинамических расстройств.

- **Первый период** — компенсация порока усиленной работой левого желудочка. В этих случаях порок иногда выявляют случайно, так как такие больные не предъявляют жалоб. Однако при выраженном стенозе могут быть жалобы, связанные со сниженным сердечным выбросом и нарушением кровотока в отдельных сосудистых областях. У всех больных определяются «клапанные» признаки порока, наличие и выраженность «ле-

вожелудочковых» и «сосудистых» признаков обуславливаются степенью стенозирования устья аорты.

- **Второй период** — нарушения сократительной функции левого желудочка. Проявляется приступами одышки (часто по ночам в виде сердечной астмы) или приступами стенокардии, также часто возникающими по ночам.
- **Третий период** — правожелудочковой недостаточности с развитием застойных явлений в большом круге кровообращения. В этот период одышка может несколько уменьшаться за счет «перемещения» застойных явлений в большой круг. Обычно период сердечной недостаточности длится относительно короткое время (1–2 года). Устойчивость нарушений кровообращения — весьма характерный признак данного порока.

Осложнения

Все осложнения порока связаны с нарушением сократительной функции левого желудочка и относительной недостаточностью коронарного кровообращения (в условиях повышенной потребности гипертрофированного миокарда в кислороде). Развивающаяся левожелудочковая недостаточность, по сути, является этапом в развитии порока. Коронарная недостаточность может обусловить развитие ИМ. Нарушения ритма нетипичны для стеноза устья аорты, однако иногда может развиваться фибрилляция предсердий.

Часть больных со стенозом устья аорты умирают внезапно. Это больные с бессимптомным течением, а также лица с приступами стенокардии, обмороками, левожелудочковой недостаточностью и выраженными признаками гипертрофии левого желудочка или блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ.

Стеноз устья аорты — порок, на фоне которого может развиваться ИЭ.

Диагностика

Диагноз стеноза устья аорты может быть поставлен при обнаружении прямых («клапанных») признаков. Левожелудочковые и сосудистые признаки не обязательны для постановки диагноза, однако их наличие и степень выраженности указывают на выраженность стенозирования устья аорты.

Трудности в диагностике обусловлены возможностью бессимптомного течения порока сердца и схожестью симптоматики стеноза устья аорты с другими заболеваниями. Они усугубляются еще тем обстоятельством, что при данном пороке косвенные симптомы наблюдаются лишь у 25% больных, а у остальных отсутствуют либо нерезко выражены. В связи с этим врач, не выявляя гипертрофии левого желудочка, изменений пульса и АД, не склонен считать больным человека, не предъявляющего никаких жалоб, несмотря на наличие у него систолического шума и ослабления II тона во втором межреберье справа от грудины и в точке Боткина.

Можно выделить **ряд типичных ситуаций, при которых диагностика порока проводится несвоевременно.**

- В начальных стадиях порок сердца не диагностируют, так как больные не предъявляют жалоб и не производят впечатления больных людей. Систолический шум во втором межреберье расценивают как функциональный,

а на ослабление II тона не обращают внимания. Однако функциональный систолический шум имеет мягкий, дующий тембр, занимает лишь середину систолы. Второй тон не ослаблен. Шум обычно проводится к верхушке сердца. Возможная причина такого шума — систолическая вибрация растянутого корня аорты.

- У лиц среднего возраста шум расценивают как выражение атеросклероза аорты и диагноз порока сердца не ставится. Ослабление II тона (а тем более его отсутствие) помогает поставить правильный диагноз.
- При сильных загрудинных болях и изменениях на ЭКГ в виде появления негативных зубцов *T* в левых грудных отведениях у лиц среднего и пожилого возраста ставят диагноз ИБС (стенокардия покоя или напряжения). Однако стенокардия у таких больных — лишь один из симптомов, а не главное проявление болезни. Обнаружение прямых («клапанных») признаков позволяет правильно интерпретировать жалобы больных. Развивающиеся у больных со стенозом устья аорты мелкоочаговые ИМ также следует расценивать как осложнение порока сердца, но не как самостоятельное заболевание (ИБС).
- У части больных со стенозом устья аорты может наблюдаться АГ, что в сочетании с «сосудистыми» признаками (головные боли, головокружения, склонность к обморокам) можно расценить как проявление ГБ. Основой дифференциации служит правильный учет первичных симптомов порока (данные аускультации и ЭхоКГ).
- В стадии тотальной сердечной недостаточности яркие симптомы правожелудочковой недостаточности, признаки относительной недостаточности митрального и трехстворчатого клапанов, значительное увеличение сердца, фибрилляция предсердий настолько впечатляют врача, что он не обращает внимания на грубый систолический шум и резкое ослабление II тона. Между тем учет анамнестических данных, анализ особенностей систолического шума, очень часто наблюдаемый на ЭКГ синдром гипертрофии левого желудочка или блокады левой ножки пучка Гиса, позволяют правильно диагностировать стеноз устья аорты.

Лечение

Больных с сердечной недостаточностью, развивающейся при стенозе устья аорты, лечат по общепринятым принципам.

При выраженном ангинальном болевом синдроме следует назначать пролонгированные β -адреноблокаторы в небольших дозах, оказывающие антиангинальный эффект. Они сокращают конечный систолический и конечный диастолический объем левого желудочка, вследствие чего потребность миокарда в кислороде уменьшается, улучшается его сократительная функция.

Кроме этих препаратов антиангинальным действием обладает верапамил.

Хирургическое лечение (имплантация искусственного клапана) показано больным с выраженными признаками заболевания (особенно если в V_5-V_6 имеется негативный зубец *T*), а также определяется градиент давления «левый желудочек–аорта», равный 50 мм рт.ст. и более, давление в левом желудочке 200 мм рт.ст. и выше или если площадь аортального отверстия $0,75 \text{ см}^2$ и менее.

Аортальная недостаточность

Недостаточность клапана аорты (аортальная недостаточность) — патологическое состояние, при котором в период диастолы створки клапана не закрывают полностью просвет аорты, и вследствие этого происходит обратный ток крови из аорты в левый желудочек (так называемая аортальная регургитация). При данном пороке имеется дефект створок клапана в виде их укорочения и сморщивания, что иногда сочетается с перфорацией створок. Поражение клапана может сочетаться с поражением корня аорты и расширением клапанного кольца, что усугубляет аортальную регургитацию. Встречается также неполное смыкание клапана (при анатомической целостности) вследствие резкого расширения аортального клапанного кольца (атеросклероз аорты, стойкая высокая АГ, воспалительные изменения аорты).

Этиология

Недостаточность клапана аорты может быть вызвана:

- ОРЛ (ревматизмом);
- ИЭ;
- сифилитическим аортитом;
- дегенеративными изменениями ткани клапана с включением солей кальция;
- тупой травмой грудной клетки;
- диффузными заболеваниями соединительной ткани (болезнь Бехтерева, ревматоидный полиартрит, системная склеродермия, дерматомиозит);
- врожденными поражениями (двустворчатый клапан, сочетание недостаточности клапана аорты с другими врожденными пороками).

По данным Европейского исследования пороков сердца (2001), дегенеративный кальциноз как причина аортальной недостаточности отмечен в 50,3%, ревматизм — в 15,2%, ИЭ — в 7,5%, врожденное поражение — в 15,2%.

Патогенез

Основные гемодинамические сдвиги вызваны значительным обратным током крови из аорты в левый желудочек («аортальная регургитация») в период его диастолы в результате неполного смыкания створок клапана аорты. Объем возвращающейся крови зависит в основном от площади незакрытой части аортального отверстия. Для сохранения нормальной гемодинамики систолический выброс увеличивается на такое же количество крови, какое возвращается в левый желудочек во время его диастолы. Вследствие такой гемодинамической перегрузки происходят дилатация и гипертрофия левого желудочка.

Более полноценному кровоснабжению органов и тканей способствуют следующие компенсаторные механизмы: тахикардия, снижение периферического сосудистого сопротивления, удлинение систолы и укорочение фазы изометрического сокращения. Компенсация длится долгое время за счет мощного левого желудочка. При снижении сократительной функции последнего возникает гиперфункция левого предсердия. Если давление в полости левого предсердия превысит 25 мм рт.ст., то возникает легочная гипертензия (венозная, «пассивная») с реакцией правых отделов сердца. В дальнейшем возможно развитие правожелудочковой недостаточности.

Клиническая картина

Определяют клиническую картину наличие и выраженность следующих признаков:

- прямые («клапанные») признаки, обусловленные нарушением функционирования клапана аорты;
- косвенные признаки:
 - левожелудочковые, обусловленные компенсаторной гиперфункцией и гипертрофией левого желудочка;
 - сосудистые, обусловленные нарушением кровотока в различных сосудистых областях вследствие увеличения сердечного выброса и резкого колебания давления в артериальном русле;
- признаки застойных явлений в малом и большом круге кровообращения.

На **первом этапе диагностического поиска** в стадии компенсации порока больные не предъявляют жалоб и активно к врачу не обращаются. Выявить порок сердца можно случайно при обращении больного к врачу совершенно по другому поводу. При выраженном пороке и значительных изменениях гемодинамики (даже до развития сердечной недостаточности) часть больных предъявляют жалобы, обусловленные значительным выбросом крови из левого желудочка и резкими колебаниями давления в артериальной системе. К ним относятся ощущение усиленной пульсации сосудов шеи, сердцебиения, усиливающиеся при физической нагрузке, когда выброс сердца еще более увеличивается. У некоторых больных могут появиться боли в грудной клетке типа стенокардии, головокружения, дурнота, склонность к обморокам, которые, как и у больных со стенозом устья аорты, зависят от нарушения мозгового и коронарного кровотока. Эти явления наблюдаются при выраженном дефекте клапана, когда большая часть крови из аорты попадает опять в левый желудочек и в артериальной системе во время диастолы давление значительно падает.

Одышка развивается лишь при снижении сократительной функции левого желудочка вначале при физической нагрузке, а затем в покое, принимая характер приступов сердечной астмы.

Указанная симптоматика лишь привлекает внимание врача к неблагополучию в сердечно-сосудистой системе, не давая четких опорных пунктов для диагностики порока. Как и при других поражениях клапана, диагноз порока сердца может быть поставлен после второго этапа диагностического поиска.

На **втором этапе диагностического поиска** следует, прежде всего, выявить прямые признаки, на основании которых можно поставить диагноз недостаточности клапана аорты. К ним относится диастолический шум, обусловленный обратным током крови из аорты в левый желудочек. Этот шум имеет ряд характерных особенностей: он возникает сразу после II тона, постепенно уменьшаясь в своей интенсивности к концу диастолы. Шум отличается мягким, дующим тембром, длительность его различна и зависит от выраженности поражения клапана. Шум грубого тембра наблюдается как исключение.

Лучше всего шум выслушивается в третьем–четвертом межреберьях у левого края грудины, т.е. по току крови из аорты в левый желудочек. Такую локализацию шума отмечают при пороке ревматического происхождения. При сифилитическом пороке шум более грубого тембра и лучше выслушивается во

втором межреберье справа от грудины (в «классической» точке выслушивания клапана аорты). По-видимому, это обусловлено лучшим проведением шума в данную область вследствие значительного уплотнения стенки аорты.

Диастолический шум выслушивают лучше в горизонтальном положении больного при задержке дыхания в фазе выдоха. Однако в начальных стадиях болезни при нерезком дефекте клапана приходится использовать специальные приемы: больного выслушивают в коленно-локтевом положении или в положении сидя с наклоном вперед. Эпицентр шума в этих случаях расположен в точке Боткина.

Второй главный признак — ослабление или полное исчезновение II тона в результате сморщивания створок клапана аорты. Степень ослабления звучности II тона пропорциональна выраженности дефекта клапана. Однако этот признак не всегда характерен для порока сердца сифилитического происхождения, при котором створки могут быть поражены нерезко, а регургитация обусловлена резким расширением корня аорты. Уплотненная стенка аорты хорошо проводит звук, возникающий при закрытии умеренно измененных клапанов. Кроме этих патогномоничных признаков, часто отмечают и другие, но не обязательные аускультативные признаки. К ним относятся ослабление I тона вследствие отсутствия периода замкнутых клапанов во время систолы левого желудочка, а также систолический шум во втором межреберье справа от грудины. Этот шум обусловлен относительным стенозом устья аорты (ширина устья нормальная, однако сердечный выброс значительно увеличен) или сопутствующим клапанным стенозированием. Систолический шум проводится на сонные артерии и в яремную ямку.

Косвенные признаки («левожелудочковые») появляются при достаточно выраженном пороке. Они служат реакцией левого желудочка на измененную внутрисердечную гемодинамику и выражаются в усиленном и разлитом верхушечном толчке, смещенном влево и вниз, смещении влево левой границы сердца.

«Сосудистые» признаки достаточно разнообразны. К ним относится бледность кожных покровов, обусловленная быстрым оттоком крови из мелких артериол. Пульсация сонных артерий («пляска каротид»), подключичных артерий, пульсация в яремной ямке, височных и плечевых артерий обнаруживаются при выраженном дефекте клапанов. Сюда же относится и так называемый капиллярный пульс: синхронное с пульсом изменение в интенсивности окраски ногтевого ложа и участка гиперемии на коже лба, вызванного путем трения кожи. В действительности это пульсируют не капилляры, а мельчайшие артериолы.

К «сосудистым» симптомам относится изменение АД и пульса. При выраженном пороке систолическое давление повышается, а диастолическое снижается, так что амплитуда пульсового давления возрастает. Пульс высокий и скорый, что зависит от быстрого подъема давления в артериальной системе и такого же быстрого его снижения. При выслушивании периферических артерий выявляют ряд характерных симптомов: двойной тон Траубе и двойной шум Виноградова–Дюрозье (значительно реже). Шум появляется, если фонендоскопом надавливать на выслушиваемую артерию, создавая тем самым условия стеноза. Появление тонов над периферическими артериями объясняется сильными колебаниями стенки артерии.

При развитии легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности обнаруживают соответствующие симптомы.

На **третьем этапе диагностического поиска** уточняют прямые и косвенные признаки, а также исключают ряд заболеваний, сходных по своей симптоматике с аортальной недостаточностью, окончательно решают вопрос об этиологии порока.

При рентгенологическом исследовании в период компенсации порока размеры сердца незначительно увеличены. При выраженной аортальной недостаточности сердце значительно расширено за счет дилатации левого желудочка. Тень аорты обычно диффузно расширена, амплитуда ее пульсации, как и пульсации левого желудочка, увеличена.

При развитии сердечной недостаточности появляются признаки легочной гипертензии, а в дальнейшем — увеличение правого желудочка.

ЭхоКГ выявляет расширение полости левого желудочка и корня аорты, нарушение движения створок клапана. При доплеровской ЭхоКГ выявляют струю регургитации из аорты в левый желудочек. В зависимости от длины струи регургитации выделяют 3 степени недостаточности аорты (I степень — длина струи не более 5 мм от створок аортального клапана; II степень — 5–10 мм; III степень — более 10 мм, струя регургитации продолжается дальше створок митрального клапана к верхушке левого желудочка).

Эффективная площадь регургитационного отверстия при легкой степени тяжести аортальной регургитации $<0,10 \text{ см}^2$; при средней степени тяжести — $0,10\text{--}0,219 \text{ см}^2$; при тяжелой степени $\geq 0,30 \text{ см}^2$.

Данные электрокардиограммы имеют большое значение как в оценке тяжести порока, так и в определении выраженности изменений миокарда. При нерезком пороке ЭКГ может быть неизменной. Если порок выраженный, на ЭКГ обнаруживают признаки гипертрофии левого желудочка, которые отличаются от таковых на ЭКГ больных со стенозом устья аорты. Эти признаки состоят в следующем: увеличивается амплитуда зубца *R* в отведениях $V_5\text{--}V_6$ и *S* в отведениях $V_1\text{--}V_2$, появляются высокие заостренные зубцы *T* в отведениях $V_5\text{--}V_6$. При развитии сердечной недостаточности отмечают характерные изменения конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента *ST* в отведениях $V_5\text{--}V_6$, в этих же отведениях зубец *T* становится двухфазным или негативным.

На ФКГ выявляют типичные признаки: диастолический шум, начинающийся вслед за II тоном и убывающий по интенсивности. Часто регистрируют усиление III и IV тонов, обусловленное объемной гемодинамической перегрузкой левого желудочка. Амплитуда II тона снижена, в ряде случаев регистрируют «сопутствующий» систолический шум, убывающий по интенсивности и занимающий не более половины (реже двух третей) систолы.

Течение

Клинические проявления порока отличаются значительным разнообразием. Сердечная недостаточность может отсутствовать длительное время, однако, возникнув, симптомы декомпенсации держатся стойко и, несмотря на интенсивное лечение, почти никогда полностью не исчезают.

Причина сердечной недостаточности — дистрофия миокарда в условиях длительной гемодинамической перегрузки, а также повреждение его повторными ревматическими «атаками».

Условно выделяют **3 периода течения порока**.

- Первый период — усиленная работа левого желудочка.
- Второй период — нарушение сократительной функции левого желудочка и более или менее острое развитие легочной гипертензии. В этот период возникают приступы сердечной астмы, может наступить смерть.
- Третий период — развитие правожелудочковой недостаточности, может уменьшиться одышка за счет снижения давления в легочной артерии. Период сердечной недостаточности у больных с аортальным пороком длится недолго (2–3 года) в отличие от больных митральными пороками.

Осложнения

У больных аортальной недостаточностью осложнений, типичных только для этого порока, не отмечено. Развивающаяся левожелудочковая недостаточность служит этапом в развитии порока, так же как и коронарная недостаточность. Нарушения ритма сердца (в частности, фибрилляция предсердий) наблюдаются нечасто и обычно лишь в стадии тотальной сердечной недостаточности.

Недостаточность клапана аорты — порок сердца, на фоне которого может развиваться ИЭ.

Диагностика

Диагноз порока ставят на основании прямых («клапанных») признаков. Признаки увеличения левого желудочка, выявляемые различными методами, а также симптомы, обусловленные увеличенным сердечным выбросом и колебанием давления в артериальном русле, не являются обязательными. Их наличие и степень выраженности указывают лишь на степень поражения клапанного аппарата. Существенную помощь оказывает ЭхоКГ.

Трудности в диагностике обуславливаются схожестью симптоматики аортальной недостаточности и других болезней сердца и возможностью бессимптомного течения порока.

В начальных стадиях при незначительной выраженности повреждений клапана можно не выявить порок, так как типичный диастолический шум небольшой интенсивности локализуется на ограниченной площади (точка Боткина), ослабления II тона может не быть. Кроме того, пациенты не предъявляют никаких жалоб, а аускультацию, к сожалению, часто проводят недостаточно тщательно.

Иногда диастолический шум выслушивают только на верхушке сердца, на основании чего делают заключение о наличии у больного митрального стеноза. Однако, в отличие от этого порока, при аортальной недостаточности нет тона открытия митрального клапана, не определяется увеличение левого предсердия. Кроме того, шум при недостаточности клапана аорты имеет мягкий тембр («дующий»), в то время как при митральном стенозе диастолический шум более грубого тембра («рокочущий»). Громкость I тона не имеет большого значения в подобной дифференциации, так как при аортальной недостаточности он может быть усилен (так называемый тон «изгнания»). Наконец, у части больных с тяжелой недостаточностью клапана аорты над верхушкой сердца может определяться пресистолическое усиление диастолического шума. Для дифференци-

ции от митрального стеноза учитывают наличие тона открытия митрального клапана, увеличения левого предсердия, данные ЭхоКГ.

У больных митральным стенозом с высокой легочной гипертензией по левому краю грудины может выслушиваться диастолический шум относительной недостаточности клапана легочной артерии (шум Грэма Стилла), который может быть принят за шум аортальной недостаточности. Отличие состоит в отсутствии ослабления II тона во втором межреберье справа, резком усилении II тона во втором межреберье слева от грудины, наличии сопутствующего систолического шума (шум изгнания). Кроме того, при шуме Грэма Стилла имеется яркая картина митрального стеноза, а при рентгенологическом исследовании выявляют аневризматическое расширение легочной артерии.

Относительная аортальная недостаточность (не являющаяся пороком сердца в истинном смысле слова) наблюдается при расширении атеросклеротической аорты или высокой АГ. Она сопровождается усиленным II тоном во втором межреберье справа от грудины.

Гипердиагностика аортальной недостаточности основана на переоценке диагностической значимости периферических («сосудистых») симптомов: пульс, АД, пульсация периферических артерий. Высокий скорый пульс, понижение диастолического давления, усиление пульсации периферических артерий наблюдают при состояниях, характеризующихся увеличением выброса крови и снижением периферического сопротивления (анемия, тиреотоксикоз, лихорадочное состояние). Однако внимательная аускультация, не выявляющая типичного диастолического шума, позволяет отвергнуть предположение о наличии порока сердца.

Лечение

При сердечной недостаточности, развивающейся при пороке сердца, проводят лечение общепринятыми методами.

Пролонгированные нитраты в небольших дозах, антагонисты ионов кальция (верапамил) назначают при выраженном сердечном болевом синдроме. При выраженном гиперкинетическом типе кровообращения (при условии достаточной сократительной функции миокарда) могут быть назначены небольшие дозы β -адреноблокаторов, уменьшающих ощущение усиленной пульсации.

Замена пораженного клапана протезом показана больным с увеличенным левым желудочком (при наличии выраженных признаков его гипертрофии на ЭКГ), снижении диастолического давления ниже 40 мм рт.ст., даже если у таких больных нет субъективных ощущений.

Эхокардиографические критерии (даже при хорошем самочувствии больного):

- регургитация $>50\%$ ударного объема;
- снижение сократительной функции левого желудочка (фракция выброса $<40-50\%$);
- конечный диастолический размер левого желудочка >70 мм;
- конечный систолический размер левого желудочка >50 мм.

Сочетание стеноза устья аорты и аортальной недостаточности

Многие больные со стенозом устья аорты имеют легкую, клинически незначимую недостаточность клапана аорты. С другой стороны, у многих боль-

ных с аортальной регургитацией выявляют легкий, клинически малозначимый стеноз устья аорты. Однако при наличии значительного стеноза устья аорты и аортальной недостаточности определяются систолический градиент между левым желудочком и аортой, равный 25 мм рт.ст., и, кроме того, значительная регургитация через аортальный клапан в левый желудочек. Такое сочетанное поражение имеет течение, сходное с таковым при изолированном стенозе устья аорты.

У этих больных определяют типичный систолический и ранний диастолический шумы. Записанный графически пульс сонной артерии обычно нормален, в отличие от такового при изолированном стенозе устья аорты. При рентгенологическом и ЭхоКГ может определяться кальцификация клапана. На ЭКГ обнаруживают выраженные признаки гипертрофии левого желудочка, на ЭхоКГ — признаки стеноза устья аорты.

Преобладание аортальной недостаточности при сочетанном поражении определяют на основании выраженности периферических сосудистых симптомов: снижения диастолического давления, высокого скорого пульса.

Более точные сведения о преобладании того или иного поражения можно получить при измерении давления в аорте и левом желудочке и по данным ЭхоКГ.

ПОРОКИ ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА

Среди пороков трехстворчатого (трикуспидального) клапана недостаточность клапана диагностируется наиболее часто, однако в изолированном виде встречается крайне редко: обычно недостаточность трехстворчатого клапана сочетается с пороками митрального или аортального клапана.

Недостаточность трехстворчатого клапана

Различают органическую (клапанную) и относительную недостаточность трехстворчатого клапана.

- При органической недостаточности выявляются морфологические изменения клапанного аппарата: створок, хорд, сосочковых мышц. Однако, в отличие от пороков митрального и аортального клапанов, обызвествление створок клапана и подклапанные сращения обычно отсутствуют.
- Относительная недостаточность не проявляется морфологическими изменениями клапанов. Створки клапана не полностью перекрывают правое предсердно-желудочковое отверстие, так как сухожильное кольцо (место прикрепления створок клапана) резко растянуто. Это наблюдается при значительном расширении правого желудочка и увеличении его полости у больных с правожелудочковой недостаточностью.

Этиология

Наиболее частая причина трикуспидальной недостаточности — ревматизм, значительно реже — ИЭ. Врожденная недостаточность трехстворчатого клапана в изолированном виде не встречается и обычно комбинируется с другими аномалиями клапанного аппарата.

Патогенез

Во время систолы правого желудочка возникает обратный ток крови из его полости в правое предсердие. Эта кровь вместе с кровью, поступающей из полых вен и коронарного синуса, переполняет правое предсердие, вызывая его дилатацию. В период систолы предсердий увеличенный объем крови поступает в правый желудочек, обуславливая его дальнейшие дилатацию и гипертрофию. В правое предсердие впадают полые вены, поэтому застой крови в его полости сразу передается на систему полых вен. При резко выраженной слабости правого предсердия (фибриляция предсердий) оно представляет вместе с полыми венами как бы один резервуар, растягивающийся при систоле желудочков, а во время диастолы опорожняющийся далеко не полностью.

Снижение сократительной функции правого желудочка приводит к резкому уменьшению количества крови, поступающей в легочную артерию, тем самым уменьшая застой крови в сосудах малого круга, обычно обусловленный декомпенсированным митральным или аортальным пороком сердца. С другой стороны, недостаточность трехстворчатого клапана способствует прогрессированию признаков застоя в большом круге кровообращения.

Клиническая картина

Проявления трикуспидальной недостаточности зависят от наличия клапанных признаков порока, обусловленных ретроградным током крови из желудочка в предсердие, а также симптомов застоя в большом круге кровообращения.

На **первом этапе диагностического поиска** жалобы больных нехарактерны для данного порока. Они связаны с основным пороком сердца (митральным или аортальным) и значительным застоем в большом и малом круге кровообращения. Больные жалуются на одышку, однако умеренную, так как застой в малом круге с появлением трикуспидальной недостаточности уменьшается, а часть крови депонируется в правых отделах сердца и печени. Физическая активность больных ограничена в основном не усилением одышки, а резкой слабостью. Нередки боли в правом подреберье и эпигастрии, тошнота, снижение аппетита. Присоединение асцита обуславливает чувство тяжести и боли по всему животу. Таким образом, на первом этапе можно составить представление лишь о выраженных расстройствах кровообращения.

На **втором этапе диагностического поиска** можно выявить прямые («клапанные») признаки порока: систолический шум, наиболее четко выслушиваемый у мечевидного отростка грудины. Он резко усиливается при выслушивании на высоте вдоха с задержкой дыхания, что объясняется увеличением объема регургитации и ускорением кровотока через правые отделы сердца. Регургитация крови в правое предсердие обуславливает появление положительного венного пульса и систолической пульсации печени. Кроме этих симптомов, обязательно определяются прямые и косвенные признаки основного порока сердца, на фоне которого развилась трикуспидальная недостаточность. Пульс, АД без особенностей. Венозное давление, как правило, повышено. Внешний вид больного определяется наличием выраженной недостаточности кровообращения. При длительно существующей трикуспидальной недостаточности и развитии гепатомегалии возможно появление небольшой желтушности кожных покровов.

Таким образом, на втором этапе можно поставить диагноз трикуспидальной недостаточности, а также диагноз основного порока сердца.

На **третьем этапе диагностического поиска** подтверждаются прямые и косвенные признаки митрального или аортального порока сердца. Сам порок трикуспидального клапана также вносит свою «долю» в результаты инструментальных исследований. Рентгенологически обнаруживают значительное увеличение правого желудочка и правого предсердия, расширение верхней полой вены. Застой в малом круге кровообращения может быть выражен нерезко. На ЭКГ появляются признаки значительной дилатации правого желудочка в виде полифазного комплекса rSr в отведении V_1 и глубокого зубца S в последующих грудных отведениях. На ФКГ с мечевидного отростка регистрируется систолический шум, начинающийся сразу после I тона. ЭхоКГ выявляет различной степени увеличение правого желудочка, а доплеровская ЭхоКГ — выраженность регургитации. Флебография (кривая пульса яремной вены) позволяет обнаружить высокую волну «а» в пресистоле, если сохраняется синусовый ритм.

Диагностика

Диагноз недостаточности трехстворчатого клапана основан на обнаружении систолического шума у основания мечевидного отростка (с усилением на высоте вдоха), положительного венного пульса, систолической пульсации печени. Такие симптомы, как увеличение правого желудочка и правого предсердия (на рентгенограмме), синдром гипертрофии правого желудочка на ЭКГ, повышение венозного давления, не патогномоничны для порока и могут наблюдаться и при его отсутствии.

Следует признать характерным для данного порока такое сочетание симптомов, как заметное увеличение правых отделов сердца и отсутствие значительного застоя в малом круге.

Некоторые симптомы могут отсутствовать (положительный венный пульс, систолическая пульсация печени). В этих случаях единственным надежным признаком порока служит характерный систолический шум.

При распознавании трикуспидальной недостаточности вызывает определенные затруднения **дифференциация органической и относительной** ее форм.

- Относительная недостаточность выявляется у больных с митральным стенозом и высокой легочной гипертензией. Если митральный стеноз не сопровождается высокой легочной гипертензией, то трикуспидальная недостаточность чаще бывает органической. Имеет значение динамика систолического шума у мечевидного отростка во время лечения. Усиление шума при улучшении состояния больного может свидетельствовать об органическом поражении клапана, а ослабление шума, сочетающееся с улучшением состояния больного — об относительной недостаточности. Считается также, что более громкий и грубый шум скорее обусловлен органическим поражением клапана.
- Трикуспидальная недостаточность, выявляемая у больных с митральным или аортальным пороком при значительном увеличении сердца, симптомах выраженной правожелудочковой недостаточности, фибрилляции предсердий, чаще всего является относительной.

- Трикуспидальную недостаточность иногда приходится дифференцировать от слипчивого перикардита, при котором наблюдается выраженный застой в большом круге кровообращения. Однако слипчивый перикардит почти никогда не сочетается с пороками других клапанов, аускультативная симптоматика бедная, сердце не так увеличено, как при пороках.
- Поставить правильный диагноз помогают данные рентгенографии и ЭхоКГ, обнаруживающих обызвествление листков перикарда.
- При «чистом» митральном стенозе над верхушкой сердца может выслушиваться систолический шум, обусловленный относительной трикуспидальной недостаточностью. Эта ситуация возникает вследствие того, что при выраженной гипертрофии правого желудочка всю переднюю поверхность сердца образует именно этот отдел, а левый желудочек смещается назад. В результате такой ротации сердца смещаются точки наилучшего выслушивания клапанов: митрального — к средней или задней подмышечной линии, трехстворчатого — к левой срединно-ключичной линии. В подобных случаях систолический шум дифференцируют от шума при недостаточности митрального клапана: при относительной трикуспидальной недостаточности шум усиливается на высоте вдоха, а при митральной недостаточности — на высоте выдоха в положении больного на левом боку.

Лечение

Больным с трикуспидальной недостаточностью проводят лечение согласно общим принципам терапии сердечной недостаточности. Назначают мочегонные и особенно антагонисты альдостерона — спиронолактон.

Трикуспидальный стеноз

Стеноз правого предсердно-желудочкового отверстия (трикуспидальный стеноз) — патологическое состояние, характеризующееся уменьшением площади правого предсердно-желудочкового отверстия, что создает препятствие движению крови из правого предсердия в правый желудочек. Изолированно трикуспидальный стеноз не встречается, он всегда сочетается с пороками других клапанов.

Этиология

Наиболее частая причина трикуспидального стеноза — ревматизм. Врожденное поражение встречается крайне редко и всегда сочетается с другими аномалиями клапанов и перегородок сердца.

Патогенез

Вследствие неполного опорожнения правого предсердия через суженное отверстие при нормальном притоке крови из полых вен, объем крови в правом предсердии возрастает, давление также увеличивается. В результате возрастает градиент давления «правое предсердие—правый желудочек», что способствует прохождению крови через суженное предсердно-желудочковое отверстие в начале диастолы желудочков.

Расширение предсердия вызывает более сильное его сокращение и увеличение тока крови в правый желудочек в конце диастолы. Расширение правого

предсердия сочетается с гипертрофией его стенки, однако эти компенсаторные механизмы несовершенны и кратковременны. С увеличением давления в правом предсердии повышается давление во всей венозной системе: рано увеличивается печень, появляется асцит, в дальнейшем развивается фиброз печени.

Клиническая картина

Проявления трикуспидального стеноза зависят от наличия клапанных признаков порока, обусловленных нарушением функции трикуспидального клапана, признаков дилатации правого предсердия, а также симптомов застоя в большом круге кровообращения.

На **первом этапе диагностического поиска** жалобы не являются характерными для данного порока, так как они связаны с основным пороком (митральным или аортальным) и значительным застоем в большом круге кровообращения. Больные жалуются на быструю утомляемость и тяжесть или боли в правом подреберье, вызванные увеличенной печенью. Для трикуспидального стеноза характерно отсутствие жалоб, обусловленных застоем кровообращения в малом круге (одышка, кровохарканье, приступы отека легких), так как в правый желудочек и соответственно в легочную артерию попадает мало крови.

Таким образом, на первом этапе можно составить представление лишь о выраженных расстройствах кровообращения.

На **втором этапе диагностического поиска** можно выявить прямые («клапанные») признаки порока: диастолический шум у мечевидного отростка или у места прикрепления V ребра к грудице слева. Шум этот появляется или усиливается при задержке дыхания на высоте вдоха, что нехарактерно для диастолического шума, обусловленного митральным стенозом. На высоте вдоха часто появляется тон открытия трехстворчатого клапана (тон открытия митрального клапана не зависит от фазы дыхания и никогда не появляется на высоте вдоха, если отсутствует на высоте выдоха). Диастолический шум при синусовом ритме занимает преимущественно конец диастолы (пресистолический шум), а при фибрилляции предсердий — начало диастолы (протодиастолический шум). Все эти признаки позволяют дифференцировать аускультативную картину при трикуспидальном и митральном стенозе.

Застой крови в правом предсердии обуславливает раннее увеличение печени, набухание шейных вен, отеки. Отмечается выраженный пресистолический венный пульс на яремных венах, а также пресистолический печеночный пульс. Граница относительной тупости сердца резко смещена вправо. Кроме этих признаков, обязательно выявляются прямые и косвенные симптомы «основного» порока сердца, на фоне которого развился трикуспидальный стеноз. Пульс, АД без особенностей. Венозное давление, как правило, повышено. При длительном существовании трикуспидального порока и развитии гепатомегалии возможно появление небольшой желтушности кожных покровов.

Таким образом, на втором этапе можно поставить диагноз трикуспидального стеноза, а также диагноз основного порока сердца.

На **третьем этапе диагностического поиска** подтверждаются прямые и косвенные признаки митрального или аортального порока сердца. Сам трикуспидальный стеноз вносит свою «долю» в результаты инструментального исследования. Рентгенологически выявляется значительное увеличение правого

предсердия, верхней поллой вены, в то время как правый желудочек увеличен значительно меньше, чем при трикуспидальной недостаточности. Признаки легочной гипертензии отсутствуют.

На ЭКГ при сохраненном синусовом ритме отмечается высокий острый зубец *P* в отведениях II, III, aVF и правых грудных. Изменения желудочкового комплекса обусловлены особенностями компенсаторной гипертрофии вследствие основного порока сердца. На ФКГ регистрируется высокочастотный убывающий диастолический шум (иногда с пресистолическим усилением) у мечевидного отростка или в месте прикрепления V ребра к груди. Иногда в этой же области регистрируется тон открытия трикуспидального клапана.

ЭхоКГ помогает выявить диагностически важный признак — конкордантное движение створок трехстворчатого клапана в диастолу (этот признак обнаруживается не часто в связи с трудностью визуализации задней створки клапана). Чаще отмечается резкое уменьшение скорости движения передней створки в фазу диастолы.

Диагностика

Распознавание порока основано на обнаружении диастолического шума у мечевидного отростка, усиливающегося на высоте вдоха, часто в сочетании с там же выявляемым тоном открытия трехстворчатого клапана. При наличии синусового ритма диагноз подтверждается пресистолической пульсацией яремных вен и увеличенной печени. Другие симптомы: увеличение правого предсердия, измененные зубцы *P* во II, III, aVF и правых грудных отведениях, повышение венозного давления, увеличение печени, отеки не патогномоничны для порока.

Лечение

Наличие трикуспидального стеноза служит показанием для имплантации искусственного клапана. Если по каким-либо причинам оперативное лечение не производится, следует использовать достаточные дозы мочегонных средств и антагонистов альдостерона — спиронолактона (верошпирон[®]).

Прогноз

Прогноз определяется типом основного клапанного дефекта и его выраженностью, а также развивающейся сердечной недостаточностью. При нерезко выраженном пороке сердца и отсутствии (или незначительно выраженной) сердечной недостаточности прогноз вполне удовлетворителен, больной длительное время трудоспособен. Существенно ухудшается прогноз при выраженных изменениях клапана и нарастающей сердечной недостаточности, а также возникающих осложнениях, особенно нарушениях ритма сердца. После внедрения оперативных методов лечения (митральная комиссуротомия, протезирование клапана) прогноз улучшился, так как при своевременной и адекватно выполненной операции восстанавливаются гемодинамические характеристики, как внутрисердечные, так и внесердечные. Больных с пороком сердца (в том числе и после операции на сердце) необходимо ставить на диспансерный учет и наблюдение.

Профилактика

Предупреждение приобретенных пороков сердца сводится к первичной и вторичной профилактике рецидивов ОРЛ (ревматизма).

КАРДИОМИОПАТИИ

С середины XIX в. представления о том, что такое «кардиомиопатии», неоднократно менялись в связи с накоплением все новых и новых знаний о причинах их возникновения (в том числе и генетических), их патогенезе, клинических вариантах течения, характере морфологических и электрофизиологических изменений миокарда и др.

В 1968 г. ВОЗ определяла кардиомиопатии как «заболевания различной и часто неизвестной этиологии, преобладающими чертами которых являются кардиомегалия и сердечная недостаточность». В 1980 г. ВОЗ дала определение кардиомиопатиям как «заболеваниям мышцы сердца неизвестной причины». В одном из последних определений ВОЗ, опубликованном в 1995 г., под кардиомиопатиями понимались «заболевания миокарда, связанные с нарушением функции сердца».

В 2006 г. группой экспертов Американской ассоциации сердца (АНА) было предложено последнее из ныне существующих определений кардиомиопатий: «Кардиомиопатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний миокарда, связанных с механической и (или) электрической дисфункцией, которая обычно (но не всегда) проявляется неадекватной гипертрофией или дилатацией. Кардиомиопатии вызываются различными причинами, часто носящими генетический характер, и могут как изолированно поражать только сердце, так и быть частью генерализованного системного заболевания, они часто приводят к сердечно-сосудистой смерти или к инвалидизации, обусловленной прогрессирующей сердечной недостаточностью».

Соответственно изменениям представлений о том, что такое кардиомиопатии, изменялась и их классификация.

В 1995 г. ВОЗ предложила «функциональную классификацию» кардиомиопатий, которая используется и в настоящее время, согласно которой выделяют:

- ДКМП;
- ГКМП;
- РКМП;
- аритмогенную правожелудочковую кардиомиопатию (дисплазию).

Согласно последней классификации экспертов Американской ассоциации сердца (АНА) от 2006 г., все кардиомиопатии предлагается подразделять на первичные и вторичные.

- Под **первичными кардиомиопатиями** понимают такие их варианты, при которых поражение ограничивается исключительно (или преимущественно) мышцей сердца. Они относительно малочисленны и могут быть генетически обусловленными, смешанными, т.е. генетическими и негенетическими либо приобретенными (рис. 2-4).
- Под **вторичными кардиомиопатиями** понимают такие их варианты, при которых вовлечение миокарда в патологический процесс происходит в рамках большого спектра часто встречающихся генерализованных системных (мультиорганных) заболеваний (табл. 2-4). При этом необходимо отметить, что из данной классификации исключены такие варианты

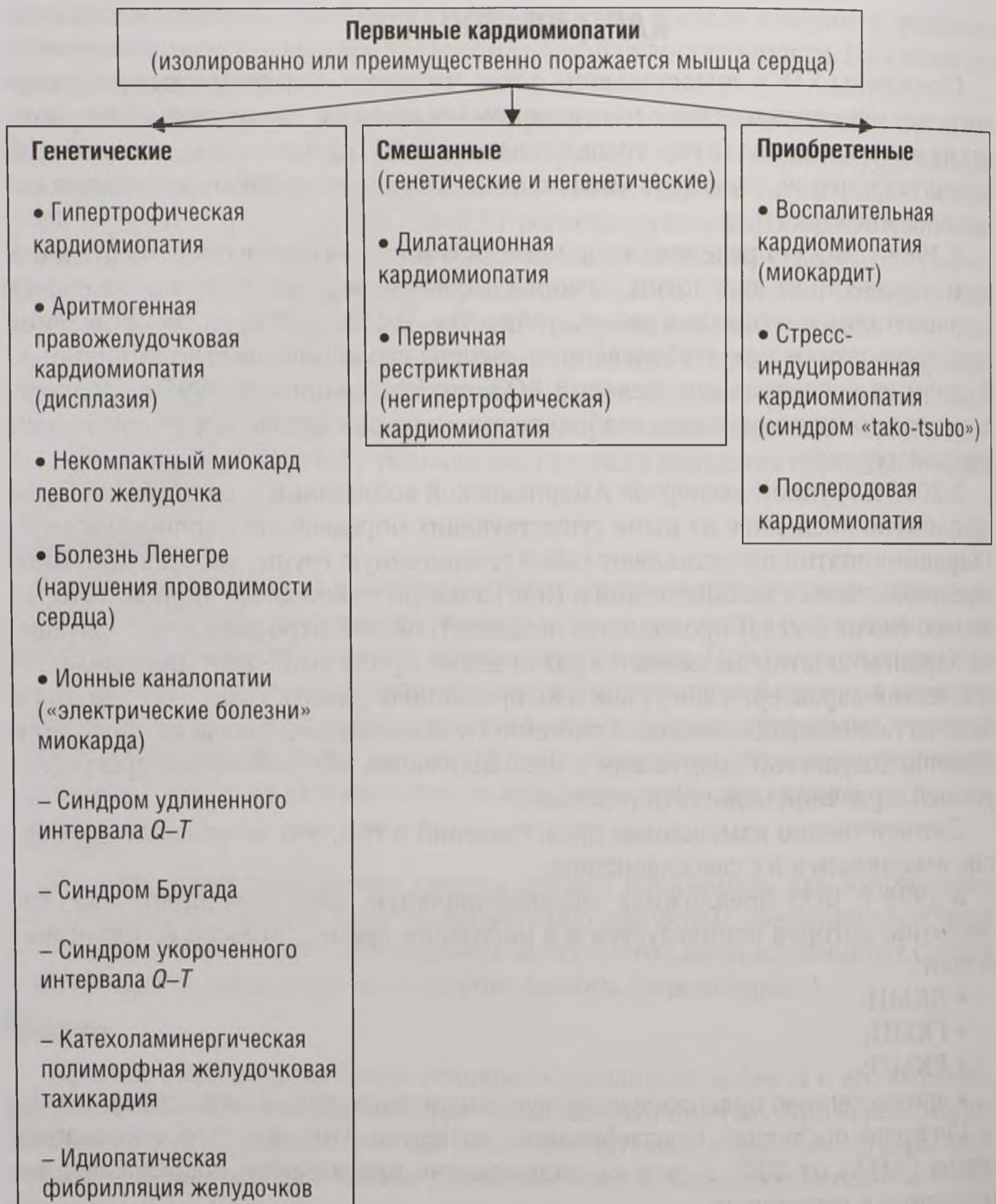


Рис. 2-4. Первичные кардиомиопатии

поражения и дисфункции миокарда, которые служат прямым следствием какого-либо другого сердечно-сосудистого заболевания (например, ГБ, врожденных заболеваний сердца, ИБС, клапанных пороков сердца и др.). Таким образом, в настоящее время считают неоправданным использовать такие термины, как «ишемическая кардиомиопатия», «ГКМП», которые ранее также относили к специфическим кардиомиопатиям.

Таблица 2-4. Вторичные кардиомиопатии

Инфильтративные кардиомиопатии (накопление аномальных субстратов между кардиомиоцитами, экстрацеллюлярно)	Амилоидоз (первичный, вторичный, старческий, семейный) Болезнь Гоше (Gaucher) Болезнь Хурлера (Hurler) Болезнь Хантера (Hunter)
Болезни накопления (накопление аномальных субстратов внутри кардиомиоцитов, интрацеллюлярно)	Гемахромахроматоз Болезнь Фабри (Fabry) Болезнь накопления гликогена (болезнь Помпе; Pompe) Болезнь Ниманна–Пика (Niemann–Pick)
Токсические кардиомиопатии	Лекарственные препараты Тяжелые металлы Химические вещества
Эндомиокардиальные кардиомиопатии	Эндомиокардиальный фиброз Гиперэозинофильный синдром (эндокардит Леффлера; Loeffler)
Воспалительные кардиомиопатии	Саркоидоз
Эндокринные кардиомиопатии	Сахарный диабет Гипертиреоз Гипотиреоз Гиперпаратиреоз Феохромоцитома Акромегалия
Нейромышечные или неврологические кардиомиопатии	Атаксия Фридриха (Friedreich) Мышечная дистрофия Дюшенна–Беккера (Duchenne–Becker) Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфус (Emery–Dreifuss) Нейрофиброматоз
Аутоиммунные кардиомиопатии	Системная красная волчанка Дерматомиозит Ревматоидный артрит Склеродермия Узелковый периартериит

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — наиболее часто встречающаяся кардиомиопатия. Это генетически детерминированное заболевание сердца, характеризующееся значительной гипертрофией миокарда левого желудочка, равной или превышающей 15 мм по данным ультразвукового исследования сердца. При этом отсутствуют какие-либо заболевания сердечно-сосудистой системы, способные вызвать такую выраженную гипертрофию миокарда (АГ, аортальный порок сердца и др.).

Для ГКМП характерны сохранение сократительной функции миокарда левого желудочка (нередко даже ее повышение), отсутствие расширения его полости и наличие выраженного нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка.

Гипертрофия миокарда может быть симметричной (увеличение толщины стенок всего левого желудочка) либо асимметричной (увеличение толщины

одной лишь стенки). В ряде случаев наблюдается только изолированная гипертрофия верхней части межжелудочковой перегородки непосредственно под фиброзным кольцом клапана аорты.

В зависимости от наличия или отсутствия градиента давления в выходном тракте левого желудочка различают обструктивную (сужающую выходную часть левого желудочка) и необструктивную ГКМП. Обструкция выходного тракта может локализоваться как под аортальным клапаном (субаортальная обструкция), так и на уровне середины полости левого желудочка.

Встречаемость ГКМП в популяции составляет 1÷500 человек, чаще в молодом возрасте; средний возраст больных в момент диагностики около 30 лет. Однако заболевание может быть выявлено и значительно позднее — в возрасте 50–60 лет, в единичных случаях ГКМП выявляют у лиц старше 70 лет, что является казуистикой. Позднее выявление заболевания связано с нерезкой выраженностью гипертрофии миокарда и отсутствием значительных изменений внутрисердечной гемодинамики. Коронарный атеросклероз встречается у 15–25% больных.

Этиология

ГКМП — генетически обусловленное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному принципу. ГКМП вызывается мутацией одного из 10 генов, каждый из которых кодирует определенные белковые структуры саркомеров, состоящих из тонких и толстых филаментов, обладающих сократительной, структурной и регуляторной функциями. Наиболее часто ГКМП вызывается мутациями в 3 генах, кодирующих β -миозин тяжелых цепей (ген локализован в хромосоме 14), сердечный тропонин С (ген локализован в хромосоме 1) и миозинсвязывающий белок С (ген локализован в хромосоме 11). Мутации в 7 других генах, ответственных за регуляторный и эссенциальный миозин легких цепей, титин, α -тропомиозин, α -актин, сердечный тропонин I и α -миозин тяжелых цепей встречаются значительно реже.

Необходимо отметить отсутствие прямых параллелей между характером мутации и клиническими (фенотипическими) проявлениями ГКМП. Далеко не все лица, имеющие данные мутации будут иметь клинические проявления ГКМП, а также признаки гипертрофии миокарда на ЭКГ и по данным ультразвукового исследования сердца. В то же время известно, что выживаемость больных ГКМП, возникающей вследствие мутации гена тяжелой цепи β -миозина, существенно ниже, нежели при мутации гена тропонина Т (в этой ситуации болезнь проявляется в более позднем возрасте).

Тем не менее пробанды больного ГКМП должны быть информированы о наследственном характере заболевания и об аутосомно-доминантном принципе его передачи. Более того, родственники первой линии должны быть тщательно обследованы клинически с использованием ЭКГ и УЗИ сердца.

Наиболее точный метод подтверждения ГКМП — анализ ДНК, позволяющий выявить непосредственно мутации в генах. Однако в настоящее время, в связи со сложностью и высокой стоимостью этой методики, она пока широкого распространения не получила.

Патогенез

При ГКМП отмечается 2 основных патологических механизма — нарушение диастолической функции сердца и у части больных — обструкция выходного

тракта левого желудочка. В период диастолы в желудочки, вследствие плохой их растяжимости, поступает недостаточное количество крови, что приводит к быстрому подъему конечного диастолического давления. В этих условиях компенсаторно развиваются гиперфункция, гипертрофия, а затем и дилатация левого предсердия, а при его декомпенсации — легочная гипертензия («пассивного» типа).

Обструкция выходного отдела левого желудочка, развивающаяся во время систолы желудочков, обусловлена двумя факторами: утолщением межжелудочковой перегородки (миокардиальный) и нарушением движения передней створки митрального клапана. Сосочковая мышца укорочена, створка клапана утолщена и прикрывает пути оттока крови из левого желудочка вследствие парадоксального движения: в период систолы она приближается к межжелудочковой перегородке и соприкасается с ней. Именно поэтому субаортальная обструкция нередко сочетается с митральной регургитацией, т.е. с недостаточностью митрального клапана. Вследствие обструкции левого желудочка в период систолы желудочков возникает градиент давления между полостью левого желудочка и восходящей частью аорты.

С патофизиологической и прогностической точки зрения значимым является градиент давления в состоянии покоя, превышающий 30 мм рт.ст. У одних больных с ГКМП градиент давления может повышаться только при физических нагрузках, а в покое быть нормальным. У других больных градиент давления повышен постоянно, в том числе и в покое, что прогностически менее благоприятно. В зависимости от характера и степени повышения градиента давления больных с ГКМП подразделяют на:

- пациентов с постоянной обструкцией выходного отдела, у которых градиент давления постоянно, в том числе в покое, превышает 30 мм рт.ст. (2,7 м/с при доплеровском ультразвуковом исследовании);
- пациентов с латентной обструкцией выходного отдела, у которых в покое градиент давления составляет менее 30 мм рт.ст., а во время проведения провокационных проб с физической (тредмилтест, велоэргометрия) либо фармакологической (добутамин) нагрузкой градиент давления превышает 30 мм рт.ст.;
- пациентов без обструкции выходного отдела, у которых и в покое, и во время проведения провокационных проб с физической либо фармакологической нагрузкой градиент давления не превышает 30 мм рт.ст.

При этом необходимо учитывать, что градиент давления у одного и того же больного может варьировать в широких пределах в зависимости от различных физиологических условий (покой, физическая нагрузка, прием пищи, алкоголя и др.).

Постоянно существующий градиент давления приводит к чрезмерному напряжению миокарда левого желудочка, возникновению его ишемии, гибели кардиомиоцитов и замещению их фиброзной тканью. В результате, помимо выраженных нарушений диастолической функции вследствие ригидности гипертрофированного миокарда левого желудочка, развивается и систолическая дисфункция миокарда левого желудочка, что в конечном итоге приводит к возникновению хронической сердечной недостаточности.

Клиническая картина

Для ГКМП характерны следующие варианты клинического течения:

- стабильное состояние больных на протяжении длительного времени, при этом около 25% больных ГКМП имеют нормальную продолжительность жизни;
- внезапная сердечная смерть вследствие фатальных желудочковых аритмий (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), риск которой у больных ГКМП достаточно высок;
- прогрессирование клинических проявлений заболевания при сохраненной систолической функции левого желудочка: одышка при физических нагрузках, боли в области сердца ангинозного или атипичного характера, нарушения сознания (обмороки, предобморочные состояния, головокружения);
- возникновение и прогрессирование хронической сердечной недостаточности вплоть до терминальной (IV функциональный класс по NYHA) стадии, сопровождающейся систолической дисфункцией и ремоделированием левого желудочка сердца;
- возникновение фибрилляции предсердий и характерных для нее осложнений (ишемический инсульт и другие системные тромбоэмболии);
- возникновение ИЭ, который осложняет течение ГКМП у 5–9% больных (при этом характерно атипичное течение ИЭ с более частым поражением митрального, чем аортального клапана).

Для больных с ГКМП характерно чрезвычайное разнообразие симптомов, что служит причиной ошибочной диагностики. Нередко им ставят диагноз ревматического порока сердца и ИБС в результате сходства жалоб (боли в области сердца и за грудиной) и данных исследования (интенсивный систолический шум).

В типичных случаях **клиническую картину** составляют:

- жалобы на одышку при физических нагрузках и снижение толерантности к ним, боли в области сердца как ангинозного, так и другого характера, эпизоды головокружения, пресинкопальные либо синкопальные состояния;
- признаки гипертрофии миокарда желудочков (преимущественно левого);
- признаки нарушения диастолической функции желудочков;
- признаки обструкции выходного тракта левого желудочка (не у всех больных);
- нарушения ритма сердца (чаще всего фибрилляция предсердий).

Следует учитывать определенную стадийность течения ГКМП. Вначале, когда градиент давления в выходном тракте левого желудочка не превышает 25–30 мм рт.ст., жалобы обычно отсутствуют. При возрастании градиента давления до 35–40 мм рт.ст. появляются жалобы на снижение толерантности к физическим нагрузкам. Когда градиент давления достигает 45–50 мм рт.ст. у больного с ГКМП появляются жалобы на одышку, сердцебиения, стенокардию, обморочные состояния. При очень высоком градиенте давления (≥ 80 мм рт.ст.) нарастают гемодинамические, цереброваскулярные и аритмические расстройства.

В связи со сказанным, информация, получаемая на различных этапах диагностического поиска, может быть весьма различной.

Так, на **первом этапе диагностического поиска** может не быть никаких жалоб. При выраженных расстройствах сердечной гемодинамики больные предъявляют следующие жалобы:

- на одышку при физической нагрузке, обычно умеренно выраженную, но иногда и тяжелую (в первую очередь она обусловлена диастолической дисфункцией левого желудочка, проявляющейся в нарушении его диастолического расслабления вследствие повышенной жесткости миокарда и, как следствие, приводящей к снижению наполнения левого желудочка в период диастолы, что, в свою очередь, приводит к повышению давления в левом предсердии и конечно-диастолического давления в левом желудочке, застою крови в легких, появлению одышки и снижению толерантности к физическим нагрузкам);
- на боли в области сердца как типичного ангинозного характера, так и нетипичного:
 - типичные ангинозные боли за грудиной сжимающего характера, возникающие при физической нагрузке и реже в покое, являются проявлениями ишемии миокарда, возникающей как следствие диспропорции между увеличенной потребностью гипертрофированного миокарда в кислороде и сниженным кровотоком в миокарде левого желудочка вследствие его плохого диастолического расслабления;
 - помимо этого в развитии ишемии миокарда определенную роль может играть и гипертрофия меди мелких интрамуральных коронарных артерий, приводящая к сужению их просвета при отсутствии атеросклеротического поражения;
 - наконец, у лиц старше 40 лет, имеющих факторы риска развития ИБС, нельзя исключить сочетание увеличения коронарного атеросклероза и ГКМП;
- головокружение, головные боли, склонность к обморочным состояниям — следствие внезапного снижения сердечного выброса или пароксизмов аритмий, также уменьшающих выброс из левого желудочка и приводящих к временному нарушению церебрального кровообращения;
- нарушения ритма сердца, чаще всего пароксизмы мерцания предсердий, желудочковая экстрасистолия, ПТ.

Указанная симптоматика отмечается у больных с выраженной ГКМП. При нерезкой гипертрофии миокарда, незначительном снижении диастолической функции и отсутствии обструкции выходного отдела левого желудочка жалоб может не быть, и тогда ГКМП диагностируют случайно. Однако у части больных с достаточно выраженными изменениями сердца симптоматика бывает неопределенной: боли в области сердца ноющие, колющие, достаточно длительные.

При нарушениях ритма сердца появляются жалобы на перебои, головокружения, обморочные состояния, преходящую одышку. В анамнезе не удается связать появление симптомов заболевания с интоксикациями, перенесенной инфекцией, злоупотреблением алкоголем или какими-либо иными патогенными воздействиями.

На **втором этапе диагностического поиска** наиболее существенным служит обнаружение систолического шума, измененного пульса и смещенного верхушечного толчка.

Аускультативно обнаруживают следующие особенности:

- максимум звучания систолического шума (шум изгнания) определяется в точке Боткина и на верхушке сердца;
- систолический шум в большинстве случаев усиливается при резком вставании больного, а также при проведении пробы Вальсальвы;
- II тон всегда сохранен;
- шум не проводится на сосуды шеи.

Пульс примерно у 1/3 больных высокий, скорый, что объясняется отсутствием сужения на путях оттока из левого желудочка в самом начале систолы, но затем, за счет сокращения мощной мускулатуры, появляется «функциональное» сужение путей оттока, что и приводит к преждевременному снижению пульсовой волны.

Верхушечный толчок в 34% случаев имеет «двойной» характер: вначале при пальпации ощущается удар от сокращения левого предсердия, затем от сокращения левого желудочка. Эти свойства верхушечного толчка лучше выявляются в положении больного лежа на левом боку.

На **третьем этапе диагностического поиска** наибольшее значение имеют данные ЭхоКГ:

- гипертрофия стенки миокарда левого желудочка, превышающая 15 мм, при отсутствии других видимых причин, способных ее вызвать (АГ, клапанные пороки сердца);
- асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, более выраженная в верхней трети;
- систолическое движение передней створки митрального клапана, направленное вперед;
- соприкосновение передней створки митрального клапана с межжелудочковой перегородкой в диастолу;
- малый размер полости левого желудочка.

К неспецифическим признакам относят увеличение размеров левого предсердия, гипертрофию задней стенки левого желудочка, уменьшение средней скорости диастолического прикрытия передней створки митрального клапана.

Изменения ЭКГ зависят от выраженности гипертрофии левого желудочка. При незначительной гипертрофии на ЭКГ не обнаруживается каких-либо специфических изменений. При достаточно развитой гипертрофии левого желудочка на ЭКГ могут появляться ее признаки. Изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки обуславливает появление зубца Q увеличенной амплитуды в левых грудных отведениях (V_5-V_6), что осложняет дифференциальную диагностику с очаговыми изменениями вследствие перенесенного ИМ. Однако зубец Q неширокий, что позволяет исключить перенесенный ИМ. В процессе эволюции кардиомиопатии и развития гемодинамической перегрузки левого предсердия на ЭКГ могут появляться признаки синдрома гипертрофии левого предсердия: уширение зубца P более 0,10 с, увеличение амплитуды зубца P, появление двухфазного зубца P в отведении V_1 с увеличенной по амплитуде и продолжительности второй фазой.

Для всех форм ГКМП общим симптомом служит частое развитие пароксизмов фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий (экстрасистолия и ПТ). При суточном мониторинговании (холтеровское мониторирование) ЭКГ эти нарушения ритма сердца хорошо документируются. Наджелудочковые аритмии выявляют у 25–50% больных, у 25% — обнаруживают желудочковую тахикардию.

При рентгенологическом обследовании в развитой стадии болезни могут определяться увеличение левого желудочка и левого предсердия, расширение восходящей части аорты. Увеличение левого желудочка коррелирует с высотой давления в левом желудочке.

На ФКГ амплитуды I и II тонов сохранены (и даже увеличены), что отличает ГКМП от стеноза устья аорты, обусловленного сращением створок клапана (приобретенный порок), а также выявляется систолический шум различной степени выраженности.

Кривая каротидного пульса, в отличие от нормы, двухвершинная, с дополнительной волной на подъеме. Такая типичная картина наблюдается лишь при градиенте давления «левый желудочек–аорта», равном 30 мм рт.ст. При большей степени стеноза вследствие резкого сужения путей оттока на каротидной сфигмограмме определяют только одну пологую вершину.

Инвазивные методы исследования (зондирование левых отделов сердца, контрастная ангиография) в настоящее время не обязательны, так как ЭхоКГ дает вполне достоверную для постановки диагноза информацию. Она позволяет выявить все признаки, характерные для ГКМП.

Сканирование сердца (с радиоизотопом таллия) помогает обнаружить утолщение межжелудочковой перегородки и свободной стенки левого желудочка.

Поскольку у 15–25% больных диагностируют коронарный атеросклероз, то у немолодых лиц с приступами типичных ангинозных болей следует проводить коронарографию, так как эти симптомы, как уже упоминалось, при ГКМП обычно обусловлены самим заболеванием.

Диагностика

Диагноз основан на выявлении типичных клинических проявлений и данных инструментальных методов исследования (в основном УЗИ и ЭКГ).

Для ГКМП наиболее характерны последовательно обнаруживаемые следующие симптомы:

- систолический шум с эпицентром по левому краю грудины в сочетании с сохраненным II тоном; сохранение I и II тонов на ФКГ в сочетании с мезосистолическим шумом;
- выраженная гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ;
- типичные признаки, обнаруживаемые при ЭхоКГ.

В диагностически трудных случаях показаны коронарография и МСКТ сердца с контрастированием. Диагностические сложности обусловлены тем, что отдельно взятые симптомы ГКМП могут встречаться при самых разнообразных заболеваниях. Поэтому окончательный диагноз ГКМП возможен лишь при обязательном исключении следующих заболеваний: стеноза устья аорты (клапанного), недостаточности митрального клапана, ИБС, ГБ.

Лечение

В задачи лечения больных с ГКМП входят:

- обеспечение симптоматического улучшения и продления жизни пациентам путем воздействия на основные нарушения гемодинамики;
- лечение возможной стенокардии, тромбоэмболических и неврологических осложнений;
- уменьшение выраженности гипертрофии миокарда;
- профилактика и лечение аритмий, сердечной недостаточности, предотвращение внезапной смерти.

Вопрос о целесообразности лечения всех пациентов остается дискуссионным. Больным с неотягощенным семейным анамнезом, без выраженных проявлений гипертрофии левого желудочка (по данным ЭКГ и ЭхоКГ), жизнеопасных аритмий показано диспансерное наблюдение с систематическим проведением ЭКГ и ЭхоКГ. Им необходимо избегать значительной физической активности.

Современные возможности лечения больных ГКМП включают медикаментозную терапию (β -адреноблокаторы, блокаторы Са-каналов, антиаритмические препараты, препараты, применяемые для лечения сердечной недостаточности, профилактики тромбоэмболических осложнений и др.), хирургическое лечение у больных с выраженной обструкцией выходного тракта левого желудочка (септальная миэктомия, алкогольная абляция межжелудочковой перегородки) и использование имплантируемых устройств (ИКД и двухкамерные кардиостимуляторы).

Медикаментозное лечение

Препаратами первого ряда в лечении больных с ГКМП выступают β -адреноблокаторы, которые снижают градиент давления (возникающий или усиливающийся при физической нагрузке) и потребность миокарда в кислороде, удлиняют время диастолического наполнения и улучшают наполнение желудочков. Эти препараты могут быть признаны патогенетическими, так как обладают еще и антиангинальным и антиишемическим действиями. Могут использоваться различные β -адреноблокаторы как короткого, так и длительного действия: пропранолол в дозе 40–200 мг/сут, метопролол (метопролол тартрат[▲]) в дозе 100–200 мг/сут, бисопролол в дозе 5–10 мг/сут.

У ряда больных, у которых β -адреноблокаторы оказались не эффективны либо их назначение невозможно (выраженная бронхообструкция), могут назначаться антагонисты кальция короткого действия — верапамил в дозе 120–360 мг/сут. Они улучшают расслабление миокарда левого желудочка, увеличивают его наполнение в период диастолы, кроме того, их применение обусловлено отрицательным инотропным действием на миокард желудочков, что приводит к антиангинальному и антиишемическому эффекту.

При наличии нарушений желудочкового ритма и недостаточной антиаритмической эффективности β -адреноблокаторов назначают амиодарон (кордарон[▲]) в дозе 600–800 мг/сут в 1-ю нед, затем по 200–400 мг/сут (под контролем холтеровского мониторирования).

При развитии сердечной недостаточности назначают мочегонные препараты (гидрохлоротиазид, фуросемид, торасемид) и антагонисты альдостерона: верошпирон[▲], спиронолактон (альдактон[▲]) в необходимых дозах.

При обструктивной ГКМП следует избегать применения сердечных гликозидов, нитратов, симпатомиметиков.

Хирургическое лечение

Оно показано примерно 5% всех больных с ГКМП, при наличии выраженной обструкции выходного отдела левого желудочка, когда пиковый градиент давления, по данным доплеровского ультразвукового исследования, превышает 50 мм рт.ст. в покое и сохраняется выраженная клиническая симптоматика (синкопальные состояния, одышка, стенокардия, сердечная недостаточность), несмотря на максимально возможную медикаментозную терапию.

- При выполнении **септальной миэктомии** резецируют небольшой участок миокарда (5–10 г) проксимального отдела межжелудочковой перегородки, начиная от основания аортального фиброзного кольца до дистального края створок митрального клапана. При этом расширяют выходной отдел левого желудочка, устраняют его обструкцию и одновременно ликвидируют относительную недостаточность митрального клапана и митральную регургитацию, что приводит к уменьшению конечно-диастолического давления в левом желудочке и уменьшению застоя в легких. Операционная летальность при выполнении данного хирургического вмешательства невелика, составляет 1–3%.

- **Чрескожная транслюминальная алкогольная абляция миокарда** межжелудочковой перегородки была предложена в 1995 г. в качестве альтернативы септальной миэктомии. Показания к ее применению такие же, как и для септальной миэктомии. В основе этого метода лежит создание окклюзии одной из септальных ветвей передней межжелудочковой коронарной артерии, кровоснабжающей те отделы межжелудочковой перегородки, которые ответственны за возникновение обструкции выходного отдела левого желудочка и градиента давления. С этой целью в выбранную септальную артерию, используя технику чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), вводят небольшое (1,0–3,0 мл) количество этанола. Это приводит к возникновению искусственного некроза, т.е. ИМ участка межжелудочковой перегородки, ответственного за формирование обструкции выходного отдела левого желудочка. В результате степень гипертрофии межжелудочковой перегородки уменьшается, выходные отделы левого желудочка расширяются, и градиент давления снижается. Операционная летальность примерно такая же, как и при миэктомии (1–4%), однако у 5–30% больных требуется имплантация кардиостимулятора в связи с развитием предсердно-желудочковой блокады II–III степени.

- Еще один метод хирургического лечения больных с ГКМП — **имплантация двухкамерного (предсердно-желудочкового) электрокардиостимулятора**. При осуществлении электрической стимуляции из верхушки правого желудочка изменяется нормальная последовательность сокращения различных отделов сердца: первоначально происходят активация и сокращение верхушки сердца и лишь затем с определенной задержкой — активация и сокращение базальных отделов левого желудочка. У части больных с обструкцией выходного отдела левого желудочка это может сопровождаться уменьшением амплитуды движения базальных отделов межжелудочковой перегородки и приводить к уменьшению гради-

ента давления. При этом необходима очень тщательная индивидуальная настройка кардиостимулятора, включающая в себя поиск оптимального значения предсердно-желудочковой задержки. Имплантация двухкамерного кардиостимулятора не является методом первого выбора в лечении больных с ГКМП. Его используют достаточно редко у избранных больных старше 65 лет, с выраженной клинической симптоматикой, резистентных к медикаментозной терапии, у которых невозможно выполнить миэктомию либо чрескожную транслюминальную алкогольную аблацию миокарда межжелудочковой перегородки.

Профилактика внезапной сердечной смерти

Среди всех больных с ГКМП имеется относительно небольшая группа пациентов, характеризующаяся высоким риском внезапной сердечной смерти, обусловленной желудочковыми тахикардиями (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия). К ней относятся следующие пациенты с ГКМП:

- переносившие ранее остановку кровообращения;
- имевшие ранее эпизоды спонтанно возникающей и устойчивой (длительностью более 30 с) желудочковой тахикардии;
- имеющие среди близких родственников лиц, страдавших ГКМП и умерших внезапно;
- страдающие необъяснимыми эпизодами потери сознания (синкопальные состояния), в особенности если это молодые люди, а синкопальные состояния возникают у них повторно и во время физических нагрузок;
- имеющие во время 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ зарегистрированные эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (3 последовательных желудочковых экстрасистол и более) с частотой более 120 в минуту;
- лица, у которых в ответ на физическую нагрузку, выполняемую в вертикальном положении, развивается артериальная гипотензия, в особенности молодые больные с ГКМП (моложе 50 лет);
- имеющие чрезвычайно резко выраженную гипертрофию миокарда левого желудочка, превышающую 30 мм, особенно молодые пациенты.

По современным представлениям таким больным с ГКМП, имеющим высокий риск внезапной сердечной смерти, в целях ее первичной профилактики показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Еще более она показана с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти у больных с ГКМП, уже однажды переносивших остановку кровообращения либо эпизоды спонтанно возникающей и устойчивой желудочковой тахикардии.

Прогноз

Годовая летальность составляет 3–8%, причем внезапная смерть возникает в 50% подобных случаев. Пожилые больные умирают от прогрессирующей сердечной недостаточности, а молодые — внезапной смертью вследствие развития пароксизмов желудочковой тахикардии либо фибрилляции желудочков, реже вследствие ИМ (который может возникнуть и при малоизмененных коронарных артериях). Нарастание обструкции выходного отдела левого желудочка либо снижение его наполнения во время физической нагрузки также могут быть причиной внезапной смерти.

Профилактика

Мероприятия первичной профилактики неизвестны.

АРИТМОГЕННАЯ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия (АПЖК) — генетически обусловленная первичная кардиомиопатия, которая была описана относительно недавно (около 20 лет назад). Распространенность АПЖК точно не известна, считают, что она встречается с частотой $1 \div 1000 - 1 \div 10\,000$ населения, обычно у молодых лиц.

АПЖК характеризуется преимущественным поражением правого желудочка, которое проявляется прогрессирующей гибелью кардиомиоцитов миокарда правого желудочка и замещением их жировой либо фиброзно-жировой тканью, что приводит к возникновению как региональных, так и глобальных нарушений. Возможно вовлечение в патологический процесс также и левого желудочка, в то время как поражение межжелудочковой перегородки относительно редкое.

АПЖК — одна из основных причин внезапной сердечной смерти у лиц моложе 35 лет и лежит в основе 25% смертей у молодых спортсменов.

АПЖК — наследственное заболевание, при этом около 30% случаев наследуются по аутосомно-доминантному принципу с неполной пенетрантностью. На сегодняшний день возникновение аутосомно-доминантного варианта АПЖК связывают с мутациями в следующих генах:

- в генах хромосомы 14 — *q23, q24*;
- в генах, ответственных за рיאнодиновые рецепторы RyR_2 , которые контролируют выход кальция в цитоплазму кардиомиоцитов; они также ответственны за возникновение семейной катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ);
- в генах хромосомы 17, ответственных за синтез белков, участвующих в формировании цитоскелета (десмоплакин, плакофиллин-2);
- в генах, контролирующих функцию трансформирующего фактора роста β , который играет определенную роль в процессах воспаления.

Рецессивная форма АПЖК, сочетающаяся с болезнью Наксоса (поражение кожи в виде пальмоплантарной кератодермы и волос в виде «шерстяных волос»), связана с двумя базовыми парными делециями плакоглобина и десмоплакина. Плакоглобин, являясь белковой молекулой межклеточной адгезии, играет важную роль в осуществлении межклеточных соединений и принимает участие в процессе апоптоза.

Клиническая картина

Обычно первыми клиническими проявлениями АПЖК служат желудочковые аритмии, возникающие чаще всего при физических нагрузках и выявляемые в основном у подростков или молодых людей, реже в детском возрасте. У 29% больных АПЖК они проявляются синкопальными состояниями (обмороками), а у 7–23% больных — остановкой кровообращения.

Наиболее частой желудочковой аритмией, встречающейся у больных АПЖК в 70–92% случаев, является мономорфная желудочковая тахикардия с

ЭКГ-картиной блокады левой ножки пучка Гиса. Однако могут наблюдаться и другие желудочковые аритмии, начиная от бессимптомной желудочковой экстрасистолии до полиморфной желудочковой тахикардии с тяжелыми гемодинамическими расстройствами.

При невысокой ЧСС больные могут ощущать лишь чувство сердцебиения. При частоте желудочковой тахикардии свыше 150–160 в минуту, помимо ощущения сердцебиения, нередко возникают головокружения, обмороки, падение АД (аритмогенный коллапс). Приступ желудочковой тахикардии с очень высокой частотой (200 в минуту и более) может трансформироваться в фибрилляцию желудочков и закончиться внезапной сердечной (аритмической) смертью.

Так же как у больных с ГКМП, АПЖК может приводить к развитию хронической сердечной недостаточности, однако чаще она приводит к возникновению внезапной сердечной смерти.

Стратификация риска внезапной сердечной смерти

Наиболее угрожаемыми больными АПЖК в отношении возникновения внезапной сердечной смерти являются пациенты, имеющие:

- отчетливое увеличение размеров правого желудочка;
- сниженную фракцию выброса правого желудочка (<40%);
- наличие гипо- или акинезии ≥ 3 сегментов либо аневризматического выбухания ≥ 2 сегментов миокарда правого желудочка;
- возможность индукции устойчивых желудочковых аритмий с помощью программированной стимуляции сердца во время внутрисердечного ЭФИ.

Лечение

Основная задача в лечении больных с АПЖК — профилактика внезапной сердечной смерти.

Среди лекарственных средств наибольшая эффективность была отмечена у антиаритмического препарата III класса — соталола, в связи с чем он может рассматриваться как препарат первого выбора для профилактики рецидивов желудочковой тахикардии у больных АПЖК.

Однако наиболее надежно профилактика внезапной сердечной смерти у больных АПЖК высокого риска (см. выше) может осуществляться с помощью имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов. Имплантация таких устройств показана больным с АПЖК с доказанными эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии, особенно если они сопровождаются расстройствами гемодинамики, а также у лиц, однажды уже переносивших остановку кровообращения вследствие желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков с успешной реанимацией.

У больных АПЖК, у которых профилактика внезапной сердечной смерти осуществляется достаточно надежно с помощью ИКД, продолжительность жизни близка к обычной.

Прогноз

Больные с АПЖК не должны принимать участие в спортивных соревнованиях. У здоровых лиц, а также у ближайших родственников больных АПЖК, за-

нимающихся спортивными занятиями, необходимо исключать наличие АПЖК с помощью ЭхоКГ, ЭКГ в 12 отведениях, а при показаниях — с помощью специальных электрофизиологических методов исследования.

Профилактика

Профилактики не существует.

НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Некомпактный миокард левого желудочка (НКМЛЖ) — недавно описанная первичная генетически обусловленная кардиомиопатия, которая характеризуется выраженным губчатым строением внутренней части миокарда левого желудочка, обращенного к его полости. НКМЛЖ возникает вследствие нарушений эмбриогенеза, локализуется в основном в области верхушки левого желудочка и представляет собой глубокие межтрабекулярные углубления, соединяющиеся с полостью левого желудочка. Имеются описания как семейных, так и спорадических случаев НКМЛЖ. НКМЛЖ может быть как единственной патологией, так и сочетаться с другими врожденными аномалиями сердца. Возникновение изолированной формы НКМЛЖ связывают с мутацией гена *G4.5*, кодирующего синтез таффазина, при этом наследование сцеплено с X-хромосомой. При сочетании НКМЛЖ с другими врожденными заболеваниями сердца описаны мутации гена α -дистробревина и транскрипционного фактора *NKX2.5*.

Клиническая картина

Клиническая картина и естественное течение НКМЛЖ изучены мало. Они включают в себя клинические проявления хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка, тромбоэмболический синдром, нарушения сердечного ритма и внезапную сердечную смерть.

Диагностика

Диагностика НКМЛЖ базируется на данных двухмерной ЭхоКГ, МРТ, либо рентгеновской томографии сердца, либо на вентрикулографии левого желудочка.

Лечение

Лечение симптоматическое, включает в себя лечение хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца и профилактику тромбоэмболических осложнений.

Прогноз

Не определен.

Профилактика

Профилактики не существует.

БОЛЕЗНЬ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА (БОЛЕЗНЬ ЛЕНЕГРА)

Болезнь Ленегра — это генетически обусловленная первичная кардиомиопатия, представляющая собой прогрессирующее заболевание проводящей системы сердца, которое характеризуется возникновением и прогрессирующим

развитием нарушений проводимости на уровне системы Гис–Пуркинье. Это приводит к расширению комплекса QRS на ЭКГ, возникновению брадикардии, длительных пауз в работе сердца, что может привести к возникновению синкопальных состояний. Характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Данных о характере генетических изменений нет.

Клиническая картина

Клиническими проявлениями болезни Ленегра являются симптомы, характерные для брадиаритмий:

- перебои в работе сердца, редкий пульс;
- синкопальные (обмороки) или пресинкопальные (предобморочные) состояния;
- неврологические симптомы: резкое головокружение, шум в ушах, снижение памяти, нарушения сна;
- симптомы хронической сердечной недостаточности: одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, периферические отеки, гепатомегалия;
- симптомы коронарной недостаточности: приступы стенокардии.

Диагностика

Диагностика основывается на данных регистрации ЭКГ в покое в 12 отведениях и на результатах холтеровского мониторирования ЭКГ.

Лечение

Основное лечение — это имплантация постоянного кардиостимулятора у больных, имеющих показания для выполнения данного вмешательства (см. главу «Нарушения ритма и проводимости сердца»). Кроме того, по показаниям проводят терапию хронической сердечной недостаточности и других сопутствующих заболеваний.

Прогноз

При своевременной имплантации постоянного кардиостимулятора прогноз хороший.

Профилактика

Профилактики не существует.

ИОННЫЕ КАНАЛОПАТИИ («ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ МИОКАРДА»)

Существует целый ряд редких первичных, наследственно обусловленных кардиомиопатий (число которых постоянно увеличивается), проявляющихся преимущественно нарушениями ритма сердца. Эти заболевания сердца получили еще название «электрических болезней миокарда», поскольку они обусловлены мутациями в генах, кодирующих синтез белков клеточных мембран, ответственных за трансмембранные ионные токи Na^+ и K^+ . Эти ионные каналопатии включают в себя синдром длинного интервала Q–T, синдром короткого интервала Q–T, синдром Бругада и КПЖТ.

Синдром длинного интервала Q-T

Синдром длинного интервала Q-T (LQTS) представляет наследственное заболевание, характеризующееся увеличением длительности периода реполяризации желудочков сердца, что проявляется удлинением интервала Q-T на ЭКГ и нередко сопровождается развитием опасных для жизни желудочковых аритмий, в частности полиморфной желудочковой тахикардией типа «пируэт» (torsades de pointes). Синдром длинного интервала Q-T (LQTS) — наиболее часто встречающийся вариант «электрических болезней миокарда».

Этиология

К настоящему времени установлены мутации в 8 генах, кодирующих синтез определенных субъединиц ионных каналов кардиомиоцитов, приводящих к возникновению синдрома длинного интервала Q-T. Пять мутаций генов касаются калиевых каналов мембраны кардиомиоцитов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*), 1 мутация касается натриевых каналов мембраны кардиомиоцитов (*SCN5A*), 1 мутация касается кальциевых каналов кардиомиоцитов (*CACNA1C*) и 1 мутация относится к белку анкерину (*ANKB*), который участвует в прикреплении ионных каналов к мембранам кардиомиоцитов.

В настоящее время выделяют 8 генетически обусловленных вариантов синдрома удлиненного интервала Q-T. При типе LQTS1 (синдром Джеруэлла-Ланге-Нилсена) и LQTS2 изменения касаются 2 генов — *KCNQ1* и *KCNE1*, ответственных за синтез структур ионных каналов, обеспечивающих медленный (I_{K_s}) и быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления (I_{K_r}). Тип LQTS3 обусловлен изменениями гена *SCN5A*, кодирующего Na^+ токи в кардиомиоцитах. Типы LQTS5 и LQTS6 являются достаточно редкими вариантами синдрома удлиненного интервала Q-T, при которых изменения касаются также калиевых токов I_{K_s} и I_{K_r} . Тип LQTS7 (синдром Андерсена) связан с изменениями калиевого тока K_{ir} 2.1, а тип LQTS8 (синдром Тимоти) — с нарушениями кальциевого тока $Ca_{i1.2}$.

Описаны два типа наследования синдрома длинного интервала Q-T: более редкая аутосомно-рецессивная форма, сочетающаяся с врожденной глухотой (синдром Джеруэлла-Ланге-Нилсена), обусловленная мутациями в 2 генах (*KCNQ1* и *KCNE1*) и чаще встречающаяся аутосомно-доминантная форма (синдром Романо-Варда), связанная с мутациями во всех 8 генах.

Клиническая картина

Одним из наиболее характерных клинических проявлений синдрома длинного интервала Q-T являются обморочные состояния, которые обычно впервые возникают в молодом возрасте (5–15 лет). Наиболее грозное клиническое проявление синдрома длинного интервала Q-T — внезапная сердечная смерть, обусловленная развитием фатальных желудочковых тахиаритмий (полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт», фибрилляция желудочков). При этом отмечают определенную корреляцию между генотипом и фенотипом у больных с синдромом длинного интервала Q-T. Для больных с синдромом длинного интервала Q-T типа LQTS2 специфическим механизмом запуска этих нарушений ритма служат резкие звуковые раздражители, особенно во время сна или отдыха. При синдроме длинного интервала Q-T типа LQTS1 (синдром

Джеруэлла–Ланге-Нилсена) 97% всех внезапных смертей связано с физическими или эмоциональными нагрузками, в то время как при синдроме длинного интервала Q–T LQTS2 и LQTS3 50% всех смертей происходит в покое.

Диагностика

Диагноз длинного интервала Q–T устанавливают на основе регистрации ЭКГ в покое в 12 отведениях и измерении скорректированного интервала Q–T (Q–T_c). Обычно величину скорректированного интервала Q–T_c автоматически рассчитывает электрокардиограф, регистрирующий ЭКГ. Поскольку величина скорректированного интервала Q–T_c прямо зависит от ЧСС, для ее расчета используют формулу Базетта:

$$Q-T = K \times \sqrt{(R-R)},$$

где Q–T — скорректированный интервал, (R–R) — величина интервала в секундах; K — константа, равная для мужчин 0,37, для женщин — 0,40, для детей — 0,38. В диапазоне физиологических частот сердечного ритма (от 60 до 100 в минуту) нормальные значения величины интервала Q–T_c не должны превышать 0,42 с.

Наибольшая вероятность возникновения фатальных желудочковых аритмий у больных с синдромом длинного интервала Q–T наблюдается при увеличении скорректированного интервала Q–T_c свыше 600 мс.

Стратификация риска

Стратификация риска базируется в основном на наличии в анамнезе синкопальных состояний, эпизодов полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsades de pointes* и остановок кровообращения.

Лечение

Основная задача лечебных мероприятий — профилактика внезапной сердечной смерти.

Все больные с синдромом удлиненного интервала Q–T должны ограничивать физические нагрузки, в особенности избегать спортивных соревнований. Это положение обязательно для всех больных, имеющих вариант LQTS1. Для лиц, имеющих вариант LQTS3, с определенной осторожностью возможно выполнение некоторых физических нагрузок, исключая спортивные соревнования.

Крайне важно информировать больных с синдромом удлиненного интервала Q–T, что они должны избегать приема лекарств, способных вызвать удлинение периода Q–T (многие антибиотики, антидепрессанты и др.).

В качестве медикаментозной терапии профилактики внезапной сердечной смерти могут использоваться β-адреноблокаторы. Однако они не способны обеспечить полную защиту и для больных, имевших в анамнезе остановку кровообращения, риск внезапной сердечной смерти остается очень высоким.

Именно поэтому тем больным, у которых, несмотря на прием адекватной дозы β-адреноблокаторов, продолжают возникать обморочные состояния, может выполняться левосторонняя симпатэктомия, приводящая к симпатической денервации сердца.

Однако наиболее эффективным способом предупреждения внезапной сердечной смерти у больных с синдромом удлиненного интервала Q–T является имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов. Их применение рекоменду-

ется у лиц, перенесших остановку кровообращения, также у детей при наличии синдрома Джеруэлла–Ланге-Нилсена, сопровождающегося клиническими проявлениями заболевания.

Профилактика

Профилактики возникновения синдрома длинного интервала Q–T не существует.

Синдром Бругада

Синдром Бругада — вариант ионной каналопатии, описанный братьями Brugada в 1992 г., относящийся к первичным генетически обусловленным кардиомиопатиям («электрические болезни миокарда»), при которых существует высокая вероятность внезапной сердечной смерти.

В основе заболевания лежит мутация, приводящая к нарушению функции α -субъединицы Na^+ -каналов кардиомиоцитов, кодируемых геном *SCN5* (этот же ген ответствен за возникновение синдрома LQTS3). Сообщается также и о мутации в хромосоме 3, однако конкретный ген пока еще не идентифицирован.

Семейные формы синдрома Бругада передаются по аутосомно-доминантному типу наследования.

Клиническая картина

Клинически синдром Бругада характеризуется возникновением синкопальных и пресинкопальных состояний, также развитием внезапной сердечной смерти. Наиболее часто последняя наблюдается у молодых мужчин возрасте 30–40 лет, проживающих в Юго-Восточной Азии (Япония, Тайланд, Филиппины, Камбоджа). Частота остановки кровообращения в течение 3 лет составляет 30% как у лиц с клиническими проявлениями заболевания, так и без них. Причиной внезапной сердечной смерти у больных с синдромом Бругада являются полиморфные желудочковые тахикардии с высокой частотой возбуждения желудочков сердца, возникающие в покое либо во время сна (рис. 2-5).

Диагностика

Диагностика синдрома Бругада основана на характерных изменениях ЭКГ, проявляющихся возникновением преходящей блокады правой ножки пучка Гиса и подъемом сегмента S–T на ЭКГ в отведениях V_1 – V_3 (рис. 2-6).

Лечение

Лечение больных с синдромом Бругада сводится к профилактике внезапной сердечной смерти. К сожалению, ни один из лекарственных препаратов не оказался эффективным для предупреждения внезапной сердечной смерти у больных с синдромом Бругада. Наилучшим методом профилактики внезапной смерти у больных с синдромом Бругада, имевших в анамнезе обморочные состояния либо остановку кровообращения, а также больных без клинических проявлений заболевания, служит имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Профилактика

Профилактики возникновения синдрома Бругада не существует.

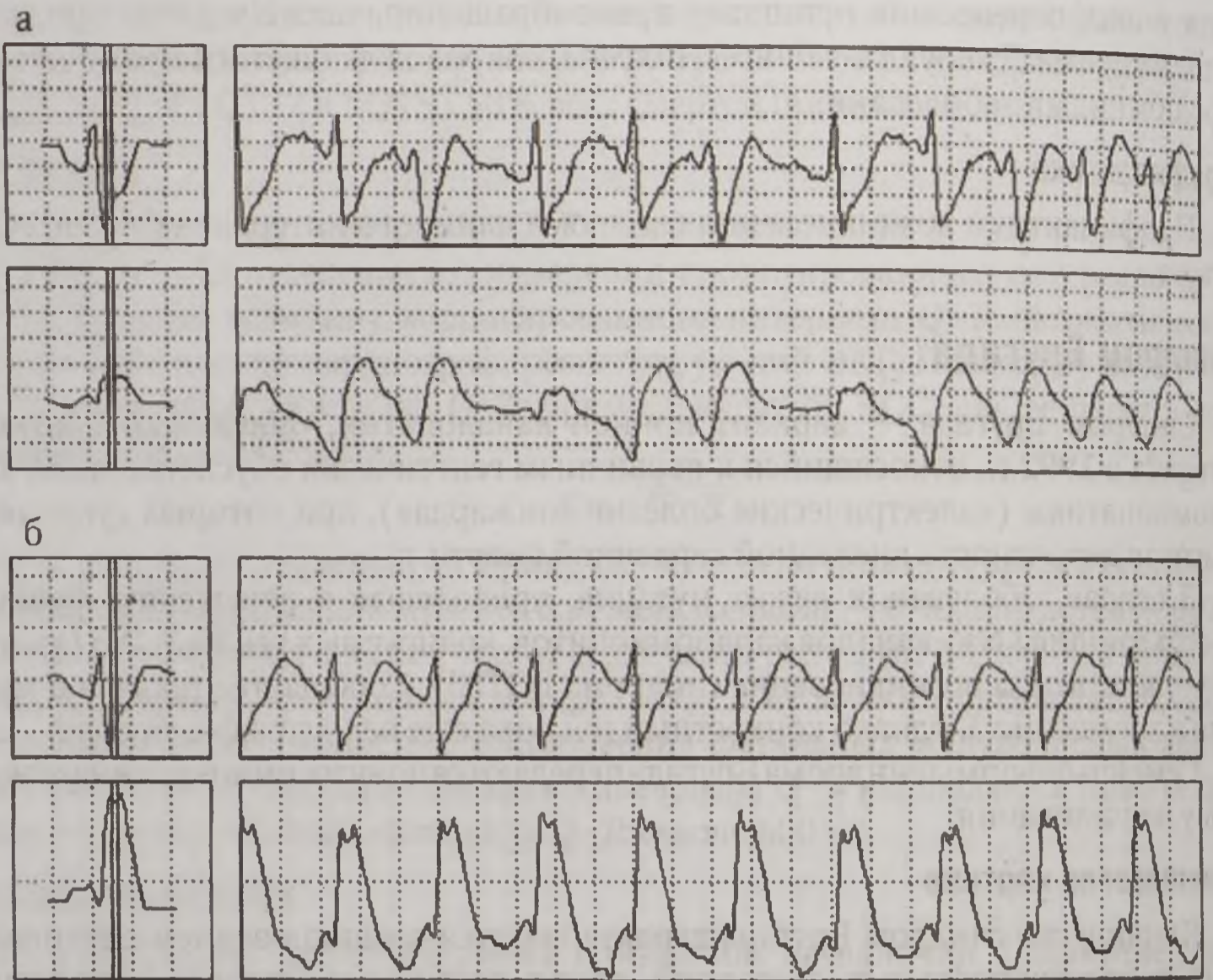


Рис. 2-5. Фрагмент холтеровского мониторирования ЭКГ во время возникновения эпизода полиморфной (а) и мономорфной (б) желудочковой тахикардии у больного с синдромом Бругада

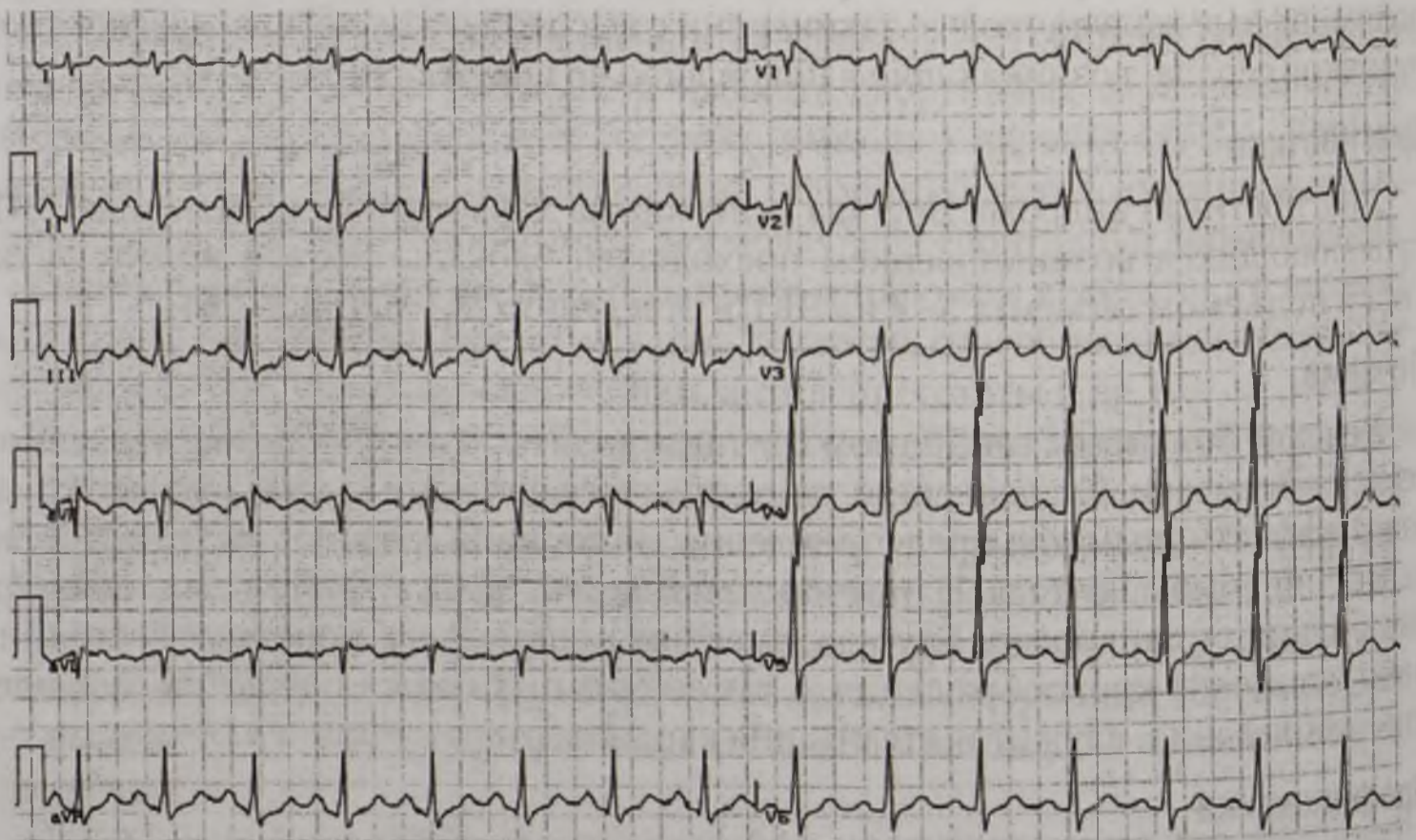


Рис. 2-6. ЭКГ больного с синдромом Бругада

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) — одна из форм ионных каналопатий, относящихся к первичными генетически обусловленным кардиомиопатиям («электрические болезни миокарда»).

Причиной возникновения КПЖТ считают возникновение мутации в гене рианодиновых рецепторов сердца человека (hRyR2), расположенном на хромосоме 1q42-q43. Рианодиновые рецепторы hRyR2 — ключевой белок, регулирующий высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и сопряжение процессов возбуждения и сокращения в кардиомиоцитах. Заболевание передается по аутосомно-доминантному принципу наследования.

Клиническая картина

Клиническая картина КПЖТ проявляется возникновением обмороков либо предобморочных состояний, выраженных головокружений на фоне приступов сердцебиений. Однако наиболее серьезным клиническим проявлением КПЖТ служит развитие внезапной сердечной смерти. Для больных с КПЖТ характерно возникновение желудочковой аритмии под влиянием адренергической стимуляции при отсутствии каких-либо структурных изменений сердца. Пациенты, страдающие КПЖТ, чаще всего оказываются на приеме у кардиолога в связи с развитием у них синкопальных состояний, при этом примерно у 30% пациентов в семейном анамнезе отмечаются случаи обмороков и внезапной сердечной смерти.

Диагностика

ЭКГ в 12 отведениях, зарегистрированная в покое, может быть неизменной, за исключением синусовой брадикардии и выраженной волны *U* у некоторых больных. Во время приступа аритмии на ЭКГ регистрируется картина, свойственная полиморфной желудочковой тахикардии, для которой характерно наличие тахикардии с широкими комплексами *QRS* и высокой частотой возбуждений желудочков, а также чередование направленности комплексов *QRS* (рис. 2-7).

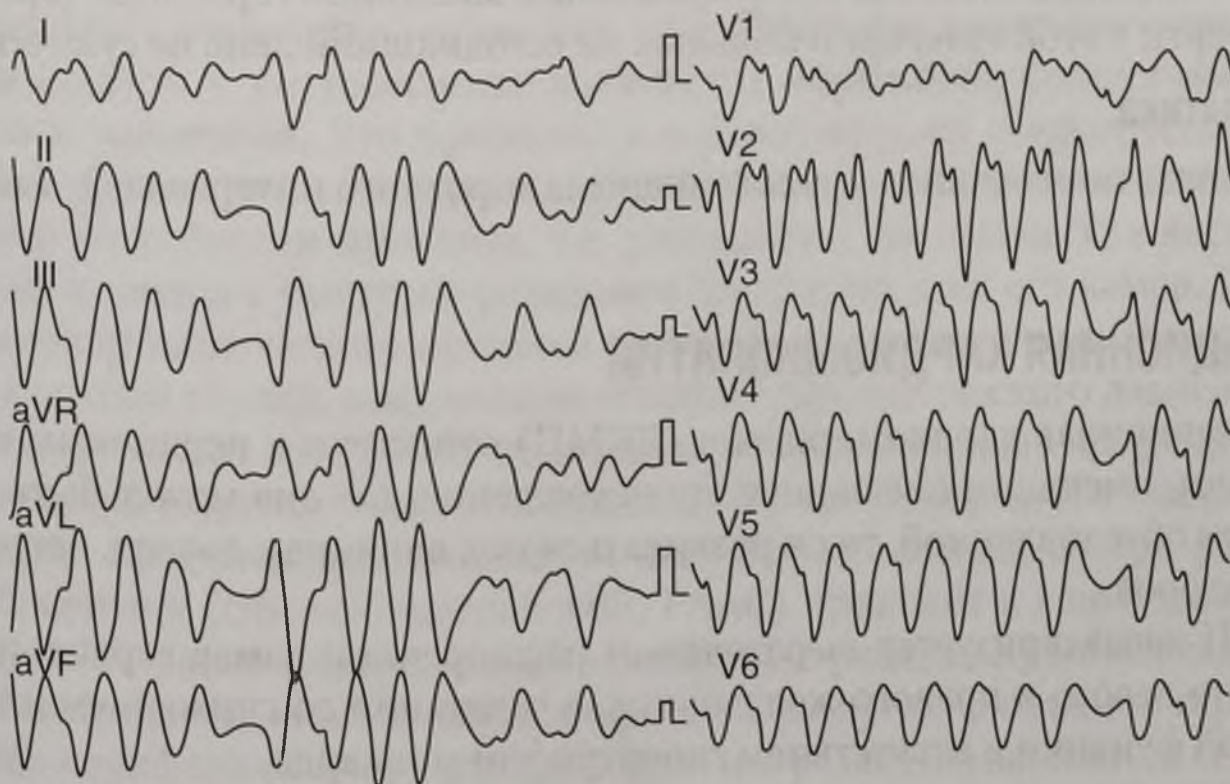


Рис. 2-7. Полиморфная желудочковая тахикардия

Синдром короткого интервала $Q-T$

Синдром короткого интервала $Q-T$ (SQTS) — представляет собой одну из форм ионных каналопатий, относящихся к первичным генетически обусловленным кардиомиопатиям («электрические болезни миокарда»). Этот синдром был описан недавно, в 2000 г., и характеризуется высокой вероятностью внезапной сердечной смерти вследствие жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) у лиц без какой-либо органической патологии сердца. Синдром короткого интервала $Q-T$ обусловлен мутациями в генах, контролирующими входящие внутрь клеток калиевые токи I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1} . В основе синдрома SQT1 лежит мутация в гене *KCNH2*, синдром SQT2 обусловлен мутацией гена *KCNQ1*, синдром SQT3 связан с мутацией в гене *KCNJ2*.

Клиническая картина

Клиническая картина синдрома короткого интервала $Q-T$ складывается из обморочных состояний и развития внезапной сердечной смерти (вследствие внезапно возникающих желудочковых тахиаритмий) при отсутствии какого-либо органического заболевания сердца.

Диагностика

Диагностика синдрома короткого интервала $Q-T$ основана на ЭКГ-признаках, основными из которых служат укорочение скорректированного интервала $Q-T$ менее 330 мс (0,33 с), а также выявление высоких заостренных зубцов T , схожих по морфологии с зубцами T , регистрирующимися при гиперкалиемии.

Лечение

Лечение больных с синдромом короткого интервала $Q-T$, у которых возникали синкопальные состояния либо были зарегистрированы эпизоды желудочковых тахиаритмий, сводится к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Медикаментозных способов предупреждения внезапной сердечной (аритмической) смерти у этой категории больных на сегодняшний день не существует.

Профилактика

Профилактики возникновения синдрома короткого интервала $Q-T$ не существует.

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) относится к первичным кардиомиопатиям, имеющим смешанное происхождение, т.е. она может быть как генетически обусловленной, так и развиваться под влиянием других, негенетических факторов.

ДКМП характеризуется выраженным расширением камер сердца, преимущественно левого и правого желудочков, в сочетании со снижением их сократительной функции и отсутствием гипертрофии миокарда.

Заболеваемость составляет 1 случай на 2500 человек, при этом болезнь в 2–3 раза чаще встречается у мужчин среднего возраста (30–50 лет).

С течением времени ДКМП приводит к снижению сократительной функции левого и правого желудочков, развитию прогрессирующей сердечной недостаточности, возникновению наджелудочковых (МА) и желудочковых нарушений ритма, нарушений проводимости сердца, возникновению тромбов в полостях сердца с развитием тромбоэмболических осложнений и в конечном итоге — к смерти либо вследствие фатальных желудочковых аритмий (внезапная сердечная смерть), либо вследствие насосной дисфункции сердца.

Примерно у 30% больных отмечена семейная (генетически обусловленная) форма заболевания, при которой преобладает аутосомно-доминантный тип наследования, реже встречаются аутосомно-рецессивные и X-сцепленные формы ДКМП. Некоторые мутации, приводящие к развитию ДКМП касаются генов, кодирующих синтез таких сократительных белков, как кардиальный α -актин, α -тропомиозин, сердечные тропонины Т и I, тяжелые цепи α - и β -миозина, миозинсвязывающий протеин С и др. При X-сцепленных формах ДКМП выявляют мутации генов, ответственных за синтез дистрофина, десмина, кавеолина, α - и β -саркогликана.

Существуют и другие причиной развития ДКМП: вирусные инфекции, нередко вызывающие миокардиты (вирусы Коксаки, гепатита С, герпеса, цитомегаловирусы, аденовирусы, парвовирусы, ВИЧ), бактериальные инфекции, риккетсии, микобактерии и паразиты (например болезнь Шагаса, возникающая вследствие инфицирования *Trypanosoma cruzi*).

Помимо этого к причинам, вызывающим ДКМП, следует отнести ряд интоксикаций: чрезмерное употребление алкоголя (алкогольная форма ДКМП), интоксикации рядом металлов (кобальт, свинец, ртуть, мышьяк), применение химиотерапевтических препаратов (доксорубицин и др.).

ДКМП может развиваться у больных аутоиммунными заболеваниями, в том числе при системных заболеваниях соединительной ткани. Однако примерно в половине случаев этиология ДКМП остается неизвестной (идиопатическая форма).

Патогенез

В результате воздействия этиологических факторов возникает повреждение кардиомиоцитов с уменьшением количества нормально функционирующих мышечных элементов. Это приводит к возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности, проявляющейся в значительном снижении сократительной способности миокарда, т.е. развивается систолическая дисфункция желудочков сердца с быстрым развитием дилатации всех его камер. Прогрессирование патологического процесса приводит к критическому снижению насосной функции сердца, повышению конечно-диастолического давления в желудочках, развитию миогенной дилатации полостей сердца с формированием относительной недостаточности митрального и трехстворчатого клапанов. Одновременно происходящая активация нейрогормональных систем регуляции кровообращения (симпатоадреналовой, РААС) приводит к еще большему повреждению сохранившихся кардиомиоцитов (см. раздел «Хроническая сердечная недостаточность»), снижению ударного и минутного объемов сердца, повышению периферического сопротивления и к развитию застойной сердечной недостаточности в малом, а в дальнейшем и в большом круге кровообращения

Нарушается активность свертывающей и противосвертывающей систем крови с развитием внутрисердечных тромбов и последующих системных тромбоэмболий.

Клиническая картина

Заболевание чаще возникает у лиц молодого и среднего возраста. Специфических признаков заболевания нет.

Клиническая картина полиморфна и складывается из:

- симптомов хронической сердечной недостаточности;
- нарушений ритма и проводимости сердца;
- тромбоэмболических осложнений.

Все эти явления развиваются по мере прогрессирования заболевания, поэтому распознавание ДКМП на ранних стадиях представляет значительные трудности. На ранних этапах выявляют лишь начальные признаки сердечной недостаточности (одышку при выраженных физических нагрузках, снижение работоспособности, повышенную утомляемость).

На **первом этапе диагностического поиска** в ранней стадии заболевания симптомы могут не выявляться. При снижении сократительной функции миокарда появляются жалобы на повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке, а затем в покое. По ночам беспокоит сухой кашель (эквивалент сердечной астмы), позже — типичные приступы удушья. У 10% больных наблюдают характерные ангинозные боли. При развитии застойных явлений в большом круге кровообращения появляются тяжесть в правом подреберье (вследствие увеличения печени), отеки ног.

На **втором этапе диагностического поиска** наиболее важный признак — значительное увеличение сердца (признаки клапанного порока сердца или АГ отсутствуют). Обнаружение на ранних стадиях болезни кардиомегалии в большей или меньшей степени может быть случайным во время профилактического осмотра или обращения больного к врачу по поводу сердечных жалоб. Кардиомегалия проявляется расширением сердца в обе стороны, определяемым перкуторно, а также смещением верхушечного толчка влево и вниз. В тяжелых случаях при аускультации сердца I тон на верхушке ослаблен, выслушиваются ритм галопа, тахикардия, шумы относительной недостаточности митрального и (или) трехстворчатого клапанов. В 20% случаев развивается МА. АД обычно нормальное или слегка повышено (вследствие сердечной недостаточности).

Остальные симптомы появляются только при развитии сердечной недостаточности и служат ее выражением (холодные цианотичные конечности, набухание шейных вен, отеки, увеличение печени, застойные хрипы в нижних отделах легких, увеличение числа дыханий в минуту).

На **третьем этапе диагностического поиска** (при отсутствии признаков почечно-печеночной недостаточности при далеко зашедших стадиях хронической сердечной недостаточности) лабораторно никаких изменений выявить не удается.

Инструментальные методы исследования позволяют обнаружить:

- рентгенологические признаки кардиомегалии и застоя в малом круге кровообращения;
- на ЭКГ могут регистрироваться нарушения ритма и проводимости;

- основная диагностически значимая информация может быть получена с помощью ультразвукового исследования сердца.
- ЭхоКГ оказывает существенную помощь в диагностике, выявляя:
 - дилатацию желудочков со снижением сердечного выброса;
 - снижение движения стенок желудочков;
 - парадоксальное движение межжелудочковой перегородки во время систолы;
 - в доплеровском режиме можно обнаружить относительную недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов.
- Ультразвуковыми диагностическими критериями ДКМП считают снижение фракции выброса левого желудочка менее 45% и увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка более 117% от надлежащего (рассчитывают на основании возраста и площади поверхности тела больного).
- Рентгенологически обнаруживают значительное увеличение желудочков (часто в сочетании с умеренным увеличением левого предсердия). Развивающиеся вследствие левожелудочковой недостаточности нарушения в малом круге кровообращения проявляются усилением легочного сосудистого рисунка, а также появлением транссудата в плевральных (чаще в правой) полостях.
- На ЭКГ не отмечают каких-либо характерных изменений или сдвиги носят неспецифический характер. К ним относят признаки гипертрофии левого желудочка и левого предсердия; нарушения проводимости в виде блокады передней ветви левой ножки предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса) или полной блокады левой ножки (15% случаев); уплощение зубца Т в левых грудных отведениях; мерцание предсердий. Некоторые сложности возникают при появлении патологических зубцов Q в грудных отведениях, что заставляет заподозрить перенесенный ранее ИМ. При морфологическом исследовании миокарда в таких случаях обнаруживают множество мелких рубчиков (не являющихся следствием коронарного атеросклероза).
- ФКГ подтверждает аускультативные данные в виде ритма галопа, довольно часто обнаружения систолического шума (вследствие относительной недостаточности митрального или трехстворчатого клапана). При застойных явлениях в малом круге кровообращения выявляют акцент II тона.
- Дополнительные инструментальные исследования не являются обязательными для постановки диагноза, однако их результаты позволяют детализировать степень расстройств гемодинамики и характер морфологических изменений миокарда.
- Исследование показателей центральной гемодинамики выявляет низкий минутный и ударный объем (минутный и ударный индексы), повышение давления в легочной артерии.
- Ангиокардиографически обнаруживают те же изменения, что и на ЭхоКГ.
- Биопсия миокарда позволяет проводить дифференциальный диагноз ДКМП со вторичными кардиомиопатиями, протекающими с выраженной кардиомегалией. При вторичных кардиомиопатиях в биоптатах можно обнаружить признаки миокардита, васкулита, болезней накопления (гемохроматоза, амилоидоза) и др.:

- при тяжелых диффузных миокардитах обнаруживается клеточная инфильтрация стромы в сочетании с дистрофическими и некротическими изменениями кардиомиоцитов;
- при первичном амилоидозе, протекающем с поражением сердца (так называемый кардиопатический вариант первичного амилоидоза), наблюдается значительное отложение амилоида в интерстициальной ткани миокарда, сочетающееся с атрофией мышечных волокон;
- при гемохроматозе (заболевание, обусловленное нарушением обмена железа) в миокарде находят отложения железосодержащего пигмента, наблюдают различной степени дистрофию и атрофию мышечных волокон, разрастание соединительной ткани.

Диагностика

Ключевой момент в диагностике ДКМП — исключение других причин развития сердечной недостаточности.

Распознавание ДКМП представляет существенные трудности, так как значительное увеличение сердца с отсутствием или наличием сердечной недостаточности встречается с большей или меньшей частотой при других заболеваниях сердца. Среди этих заболеваний — диффузные миокардиты тяжелого течения, ИБС (постинфарктный кардиосклероз с развитием аневризмы сердца), приобретенные пороки сердца в стадии тотальной сердечной недостаточности, ГБ далеко зашедших стадий, болезни накопления (гемохроматоз, первичный амилоидоз с преимущественным поражением сердца).

Лечение

Основное лечение ДКМП — борьба с развивающейся застойной сердечной недостаточностью, что осуществляется по общим принципам (см. раздел «Хроническая сердечная недостаточность»).

Прежде всего, это касается общих мероприятий, касающихся ограничения физической активности, употребляемого количества жидкости до 1,5 л и поваренной соли до 1–2 г/сут.

Высокоэффективны ингибиторы АПФ: каптоприл в дозе 25–100 мг/сут, эналаприл 2,5–20 мг/сут, рамиприл 1,25–10 мг/сут, периндоприл по 4–8 мг/сут, лизиноприл 10–20 мг/сут. При назначении этих препаратов следует учитывать величину АД, так как они снижают его. Для того чтобы избежать возникновения гипотонии, лечение начинают с небольших доз и, убедившись в отсутствии выраженного гипотензивного эффекта, дозу препарата увеличивают.

В комплексную медикаментозную терапию хронической сердечной недостаточности целесообразно включать (при их переносимости) β -адреноблокаторы. С этой целью могут использоваться как селективные β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол), так и неселективные (карведилол). При этом начальная доза β -адреноблокатора должна быть очень низкой с последующим постепенным ее увеличением до достижения максимально переносимой либо так называемой «целевой» дозы (см. раздел «Хроническая сердечная недостаточность»).

Больным с признаками задержки жидкости в организме (застой в легких, периферические отеки, гепатомегалия, асцит, анасарка) должны назначать мо-

чегонные препараты. Преимущество отдают петлевым диуретикам — фуросемиду, торасемиду. Доза препарата и частота приема колеблются в зависимости от стадии недостаточности кровообращения. Рекомендуют начинать лечение с небольших доз: фуросемид 20–40 мг утром натощак 1–3 раза в неделю.

Дигоксин назначают при сочетании клинической картины выраженной сердечной недостаточности (II–IV класс NYHA) и МА в обычных дозах (при этом следует иметь в виду, что при ДКМП может быстро развиваться дигиталисная интоксикация, поэтому контроль приема препарата должен быть строгим).

При ДКМП можно проводить трансплантацию сердца. Основные показания — тяжелая застойная сердечная недостаточность и отсутствие эффекта от лекарственной терапии.

РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) — это редкая форма заболевания сердца, которая приводит к развитию хронической сердечной недостаточности и характеризуется уменьшенным (либо нормальным) объемом обоих желудочков, неизменным клапанным аппаратом, нормальной толщиной стенок левого желудочка и нормальной (либо почти нормальной) его фракцией выброса при одновременном нарушении процесса диастолического наполнения левого желудочка по рестриктивному типу и при увеличении объемов обоих предсердий.

РКМП относится к первичным кардиомиопатиям, имеющим смешанное происхождение. Этиология ее неизвестна, описаны как спорадические, так и семейные формы этого заболевания.

Раньше к РКМП относили эндомиокардиальный фиброз и гиперэозинофильный эндокардит Леффлера. В настоящее время поражение сердца при этих заболеваниях, так же как и при многих других, рассматривают как вторичные кардиомиопатии (см. классификацию кардиомиопатий).

Патогенез

При РКМП нарушены диастолическое наполнение желудочков в виде укорочения времени изометрического расслабления желудочков и уменьшение позднего наполнения желудочков (в период систолы предсердий). Эти нарушения, а также часто развивающаяся недостаточность трехстворчатого клапана обуславливают нарастание сердечной недостаточности (часто при малых размерах сердца).

Клиническая картина

Проявления болезни чрезвычайно полиморфны, они определяются симптомами нарушения кровообращения в малом или большом круге (в зависимости от преимущественного поражения правого или левого желудочка).

На **первом этапе диагностического поиска** не всегда можно получить необходимую информацию для постановки диагноза, так как жалобы или отсутствуют, или обусловлены застойными явлениями в малом или большом круге кровообращения.

На **втором этапе диагностического поиска** могут выявляться симптомы застойной недостаточности сердца разной степени выраженности. Большое значение имеет обнаружение увеличения сердца, мягкого позднего систоличе-

ского шума и громкого раннего III тона (обусловленного быстрым наполнением желудочков во время диастолы). Может обнаруживаться симптом Куссмауля — увеличение набухания яремных вен на фазе глубокого вдоха.

На **третьем этапе диагностического поиска** обычно не обнаруживают признаки увеличения сердца при рентгенологическом исследовании. На ЭКГ отмечают неспецифические изменения зубца *T*, блокаду левой (реже — правой) ножки пучка Гиса. При ЭхоКГ отмечают уменьшение полости левого желудочка, укорочение времени изоволюмического расслабления (признаки нарушения диастолической функции левого желудочка). При доплеровской ЭхоКГ отмечают увеличение пика раннего наполнения, уменьшение пика позднего предсердного наполнения желудочков и увеличение отношения раннего наполнения к позднему. Кроме того, выявляют быстрое движение передней створки митрального клапана во время диастолы и быстрое раннее движение задней стенки левого желудочка наружу.

При исследовании параметров центральной гемодинамики определяют повышенное давление заполнения в обоих желудочках, причем конечное давление в левом превышает аналогичный показатель в правом желудочке.

При вентрикулографии наблюдают усиленно сокращающийся левый желудочек или оба желудочка, гладкие контуры их стенок, иногда с дефектом заполнения в области верхушки, отражающим ее облитерацию. В некоторых случаях определяются вдавления в области сосочковых мышц. Отмечаются признаки недостаточности митрального или трехстворчатого клапана.

Диагностика

Распознавание РКМП чрезвычайно трудно. С уверенностью о данной патологии можно говорить при исключении синдромально сходных заболеваний, прежде всего констриктивного перикардита с признаками нарушения кровообращения в большом круге, а также пороков сердца (митрально-трикуспидальный порок). Предположение о РКМП может возникнуть при обнаружении умеренного увеличения сердца (иногда — нормальных величин сердца) в сочетании с признаками сердечной недостаточности, которые нельзя объяснить никакими иными причинами. Из этого следует, что необходимо провести ряд дополнительных методов исследования. Ранние стадии болезни могут быть выявлены при зондировании сердца и обнаружении повышенного конечного диастолического давления в левом желудочке. В настоящее время с помощью доплерографии можно выявить нарушения, возникающие в период диастолы. Обнаруживают увеличение пика раннего наполнения, уменьшение пика позднего наполнения, увеличение отношения раннего наполнения к позднему. Помощь в установлении диагноза оказывает также и ангиокардиография.

Лечение

Лечение, как правило, симптоматическое и направлено на уменьшение застойных явлений в малом и большом круге кровообращения. Используют в небольших дозах диуретики (гидрохлоротиазид в дозе 50 мг/сут), вазодилататоры (изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат по 20–60 мг в сутки), непрямые антикоагулянты. Диуретики и периферические вазодилататоры в больших дозах могут ухудшить состояние. Сердечные гликозиды не применя-

ют. Выраженные стадии сердечной недостаточности — показание к трансплантации сердца.

Прогноз

Летальность в течение 2 лет составляет 35–50%. РКМП может осложниться тромбоэмболией, аритмиями, прогрессированием сердечной недостаточности.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ПЕРВИЧНЫЕ КАРДИОМИОПАТИИ

Миокардит (воспалительная кардиомиопатия)

Согласно существующей сегодня классификации кардиомиопатий (см. ранее), к первичным кардиомиопатиям приобретенного характера, при которых преимущественно либо изолированно поражается мышца сердца, относится воспалительная кардиомиопатия, синонимом которой служит миокардит.

Миокардит — это острое или хроническое воспалительное поражение миокарда. Может быть вызвано широким спектром инфекционных агентов (вирусы, бактерии, грибы, паразиты и др.), токсинов, лекарственных препаратов (антибиотики, сульфаниламиды, противовоспалительные и противосудорожные препараты и т.д.). Персистирующий процесс воспаления, протекающий в миокарде, приводит к некрозу кардиомиоцитов, разрушению их цитоскелета, замещением миокарда фиброзной тканью и в конечном итоге заканчивается развитием ДКМП с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка.

Клинические варианты миокардитов, их клиническая картина, диагностические критерии, а также возможность лечения подробно рассматриваются в разделе «Неревматический миокардит» данного учебника.

Стресс-индуцируемая кардиомиопатия (кардиомиопатия «tako-tsubo»)

Стресс-индуцируемая кардиомиопатия (кардиомиопатия «такотсубо») — относительно недавно выявленный вариант первичной приобретенной кардиомиопатии, которая впервые была описана в Японии. По-японски «такотсубо» называется «ловушка для осьминогов» (рис. 2-8), по своей форме очень напоминающая форму левого желудочка, которую он принимает у больных с этим синдромом. Кардиомиопатия «такотсубо» характеризуется остро возникающей, но быстрообратимой систолической дисфункцией левого желудочка, которая провоцируется выраженным психоэмоциональным стрессом при отсутствии атеросклеротических поражений коронарных артерий. Наиболее часто стресс-индуцируемой кардиомиопатией страдают пожилые женщины без коронарного атеросклероза. На рисунке 2-9 представлена венгерулограмма больного стресс-индуцируемой кардиомиопатией.

Точная причина возникновения стресс-индуцируемой кардиомиопатии не установлена.

Клиническая картина

Клиническая картина напоминает ОКСПST (см. раздел «Острые коронарные синдромы»).



Рис. 2-8. «Ловушка для осьминогов»

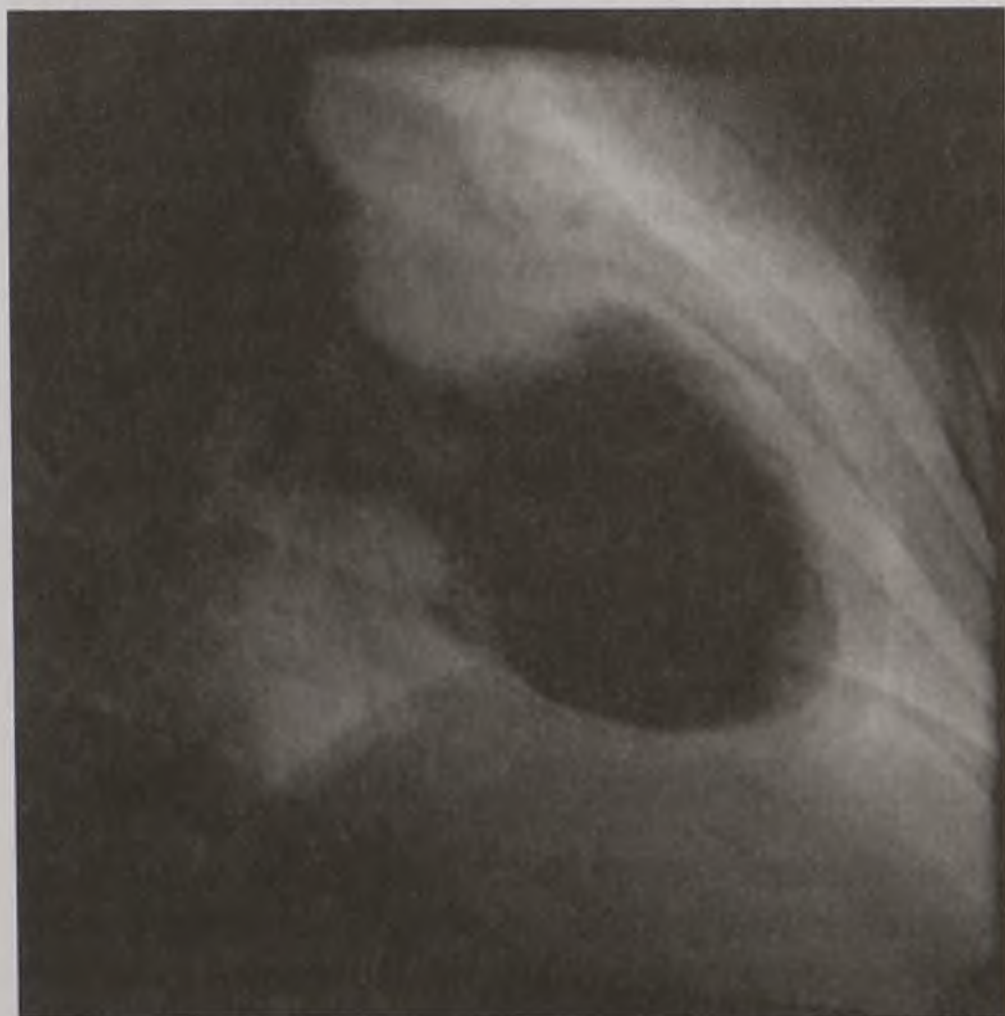


Рис. 2-9. Вентрикулограмма левого желудочка сердца у больного со стресс-индуцированной кардиомиопатией («тако-тсубо»)

Диагностика

Инструментальная диагностика базируется на данных ЭхоКГ, выполненной на фоне болевого синдрома и изменений ЭКГ, которые напоминают таковые при ОКСпST (см. раздел «Острые коронарные синдромы»). Поскольку возникающая при стресс-индуцируемой кардиомиопатии зона оглушенного миокарда обычно захватывает верхушку левого желудочка, то при ЭхоКГ и при рентгеноконтрастной вентрикулографии выявляют ее парадоксальное движение, так называемое «баллонирование» верхушки левого желудочка с одновременно выраженным гиперкинезом базальных отделов левого желудочка.

Лечение

Основа медикаментозной терапии — β -адреноблокаторы. В остальном терапия симптоматическая (антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты).

Профилактика

Профилактика стресс-индуцируемой кардиомиопатии не изучена.

Послеродовая кардиомиопатия

Послеродовая кардиомиопатия — редкая форма приобретенных кардиомиопатий, которая проявляется дилатацией и систолической дисфункцией левого желудочка с развитием клинической картины хронической сердечной недостаточности.

Причины ее возникновения не установлены, однако известно, что клинически она проявляется в III триместре беременности либо в первые 5 мес после родов.

Наиболее часто послеродовая кардиомиопатия возникает у полных повторнородящих старше 30 лет, у которых отмечалась преэклампсия.

У половины женщин с послеродовой кардиомиопатией в течение первых 6 мес от начала заболевания отмечают полное или почти полное выздоровление. Однако возможно прогрессирование заболевания с исходом в терминальную стадию хронической сердечной недостаточности.

Вторичные кардиомиопатии

При вторичных кардиомиопатиях вовлечение миокарда в патологический процесс происходит в рамках большого спектра часто встречающихся генерализованных системных (мультиорганных) заболеваний.

Клиническая картина и клиническое течение вторичных кардиомиопатий, их диагностические критерии, способы диагностики и лечения во многом будут зависеть от того конкретного заболевания, которое привело к поражению миокарда.

НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ ДИСТОНΙΑ

Нейроциркуляторная дистония (НЦД) — заболевание структурно-функциональной природы, проявляющееся разными сердечно-сосудистыми, респираторными и вегетативными расстройствами, астенизацией, плохой переносимостью стрессовых ситуаций и физических нагрузок. Заболевание течет волнообразно, однако имеет хороший жизненный прогноз, так как при нем не развиваются кардиомегалия и сердечная недостаточность.

Термин «структурно-функциональное» заболевание означает, что болезнь проявляется в основном функциональными расстройствами, но при этом обязательно есть морфологический субстрат в виде патологии субклеточных структур. Эти изменения выявляют лишь при электронно-микроскопическом исследовании, тогда как при обычной световой микроскопии, а тем более макроскопически, никаких изменений не выявляется (Д.С. Саркисов, 1997).

В большинстве случаев НЦД выступает самостоятельной нозологической единицей. Однако в части случаев НЦД следует рассматривать как синдром, если ее признаки встречаются при каком-то другом заболевании (например, при АГ, заболеваниях щитовидной железы, тонкой кишки, расстройствах, вызванных воздействием токов сверхвысокой частоты, а также при заболеваниях прочих органов и систем).

НЦД — очень распространенное заболевание, в общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний эта патология составляет 32–50%. Встречается у людей самого разного возраста (преимущественно у женщин), однако дебют болезни чаще наблюдается у молодых лиц.

Этиология

Причины развития болезни точно не установлены. НЦД — полиэтиологическое заболевание. Многочисленность и переплетение различных причин создают значительные трудности в выявлении ведущих. В настоящее время можно говорить лишь о вероятной причине болезни. Среди этиологических факторов выделяют предрасполагающие и вызывающие, причем их разграничение достаточно сложно и может быть только условным.

Предрасполагающими факторами служат наследственно-конституциональные особенности организма, особенности личности; неблагоприятные социально-экономические условия; периоды гормональной перестройки организма.

Вызывающие факторы — это психогенные (острые и хронические психоэмоциональные стрессы, ятрогения), физические и химические (переутомление, гиперинсоляция, ионизирующая радиация, вибрация, гиподинамия, хронические интоксикации, злоупотребление алкоголем), дисгормональные (периоды гормональной перестройки, беременность, аборт, дизовариальные расстройства), инфекция (хронический тонзиллит, хроническая инфекция верхних дыхательных путей, острые или рецидивирующие респираторные заболевания). Однако во время болезни предрасполагающие факторы могут стать пусковыми. В периоды обострений болезни эти факторы могут быть различными у одного и того же больного.

Патогенез

Различные внешние и внутренние воздействия ведут к нарушению на любом уровне сложной нейрогормонально-метаболической регуляции сердечно-сосудистой системы, причем ведущим звеном становится поражение гипоталамических структур, осуществляющих координаторно-интегративную роль. Патологическое влияние на эти структуры может осуществляться двояким путем: через кору головного мозга (в результате расстройств высшей нервной деятельности) и вследствие непосредственного воздействия различных патогенных факторов. Существенную роль играет и наследственно-конституциональный фактор в виде функциональной недостаточности регулирующих структур мозга или чрезмерной их реактивности.

Нарушения регуляции проявляются, прежде всего, дисфункцией симпатико-адреналовой и холинергической систем и изменением чувствительности соответствующих периферических рецепторов. Расстройства гомеостаза выражаются также в нарушении гистамин-серотониновой, калликреин-кининовой систем, водно-электролитного обмена, кислотно-основного состояния, углеводного обмена. Резко нарушается кислородное обеспечение физической нагрузки, что приводит к снижению напряжения кислорода в тканях, в результате чего энергообеспечение организма происходит в основном за счет анаэробных

механизмов. При физической нагрузке быстро возникают кислотические сдвиги за счет увеличения в крови уровня лактата.

В тканях, особенно в миокарде, активизируются так называемые тканевые гормоны (гистамин, серотонин и др.), приводящие к расстройству метаболизма и развитию дистрофии. Также при НЦД возникают нарушения микроциркуляции.

Расстройство нейрогормонально-метаболической регуляции сердечно-сосудистой системы реализуется в неадекватном реагировании ее на обычные и тем более сверхсильные раздражители. Это выражается в неадекватности тахикардии, колебании тонуса сосудов, неадекватной нагрузке росту минутного объема сердца, регионарных спазмах сосудов.

Расстройства регуляции в покое могут оставаться бессимптомными, однако различные нагрузки (физическая нагрузка, гипервентиляция, ортостатическое положение, введение симпатомиметических средств) четко указывают на «дефекты» функционирования сердечно-сосудистой системы.

Классификация

Общепринятой классификации в настоящее время нет. Рабочая классификация НЦД, учитывающая этиологические формы, особенности клинических проявлений и степень тяжести заболевания, представлена в табл. 2-5.

Таблица 2-5. Рабочая классификация нейроциркуляторной дистонии

Этиологические формы	Клинические синдромы	Степень течения
Эссенциальная (конституционально-наследственная)	Кардиалгический	Легкая
Инфекционно-токсическая	Гиперкинетический	Средняя
Психогенная (невротическая)	Тахикардальный	Тяжелая
Обусловленная физическими и профессиональными факторами	Респираторных расстройств	
Смешанная	Вегетативных кризов	
	Астеноневротический	
	Миокардиодистрофия	

Клиническая картина

Из классификации вытекает, что клиническая картина болезни чрезвычайно полиморфна, выраженность симптоматики очень вариабельна. С другой стороны, симптомы НЦД напоминают признаки других заболеваний сердечно-сосудистой системы, что в ряде случаев затрудняет ее распознавание.

На **первом этапе диагностического поиска** выявляют наиболее важную для диагноза информацию. Жалобы больных чрезвычайно разнообразны. Больные жалуются на боли разнообразного характера в области сердца: ноющие, колющие, жгучие, распирающие. Продолжительность их весьма разнообразна: от мгновенных («прокалывающих») до монотонных, длящихся часами и сутками. Боли могут иррадиировать в левую руку и лопатку. Обычно преобладает прекардиальная или верхушечная локализация, однако часто боли локализуются чуть ниже левой подключичной области или парастернально, а иногда загрудинно.

Часто отмечается «миграция» болей. Наиболее часто возникновение болей связывают с переутомлением, волнением, изменениями погоды, приемом алкоголя. У женщин боли иногда возникают в предменструальный период.

Ряд больных связывают появление боли с переноской тяжести в левой руке. Боли могут появляться ночью во время кошмарных сновидений, а также во время вегетативных пароксизмов, сопровождающихся сердцебиением и повышением АД.

Особого внимания требует связь болевых ощущений с физической нагрузкой. Эта связь прослеживается у многих лиц, однако она иная, чем при стенокардии. В частности, боли возникают обычно не во время, а после физического напряжения или длительной ходьбы. Когда больной заявляет, что боль появляется при ходьбе, обычно оказывается, что болевые ощущения не возникают, а усиливаются; как правило, боль не требует остановки и не прекращается сразу после нее.

Болям в области сердца при НЦД обычно сопутствуют тревога, беспокойство, снижение настроения, слабость. Приступообразная и сильная боль сопровождается страхом и вегетативными нарушениями (нехватка воздуха, сердцебиение, потливость, чувство внутренней дрожи). Слабая и умеренная боль не требует приема лекарственных средств и проходит самостоятельно. Однако при сильной боли больные охотно принимают лекарственные препараты: большинство предпочитают валокордин^{*}, поскольку прием нитроглицерина не купирует боли (в этом существенное отличие болей при НЦД от болей при ИБС).

Часть больных предъявляют жалобы на учащенное поверхностное дыхание (больные неверно называют это одышкой), чувство затрудненного вдоха, желание периодически глубоко вдыхать воздух («тоскливый вздох»).

Стертая форма дыхательных расстройств проявляется чувством «комка» в горле или «сдавлением» горла, больной не может находиться в душных помещениях, возникает потребность постоянно открывать окна, выходить на улицу. Эти ощущения сами по себе довольно тягостные, нередко сопровождаются головокружением, сердцебиениями, чувством тревоги, боязнью задохнуться, умереть. Врач далеко не всегда правильно трактует эти нарушения, расценивая их как сердечную или легочную недостаточность либо даже как бронхиальную астму.

Больные предъявляют жалобы на сердцебиение, ощущение усиленных сокращений сердца, иногда сопровождающиеся чувством пульсации сосудов шеи, головы, появляющиеся в момент нагрузки или волнения, а иногда в покое, ночью, что мешает сну. Сердцебиение провоцируется волнением, физическим усилием, приемом пищи, длительным пребыванием в вертикальном положении, гипервентиляцией.

У многих больных отмечается астенический синдром в виде чувства физической слабости, постоянной усталости, что сопровождается снижением настроения. Отмечается снижение физической работоспособности.

Периферические сосудистые нарушения проявляются головной болью, «мельканием мушек» перед глазами, головокружениями, чувством похолодания конечностей. Больные могут сообщить об отмечающихся ранее колебаниях АД.

Больные НЦД плохо переносят резкие перепады температуры окружающей среды; они плохо чувствуют себя в холодных помещениях, зябнут. Жару переносят тоже плохо, она вызывает обострение субфебрилитета от нескольких дней до многих месяцев. Обычно это следует за какой-либо инфекцией, чаще

всего острым респираторным заболеванием или гриппом, и совпадает с обострением основных жалоб. Температура тела не превышает 37,2–37,7 °С и не сопровождается появлением острофазовых лабораторных показателей.

Вегетативно-сосудистые кризы (так называемые «панические атаки») проявляются по ночам дрожью, ознобом, головокружением, потливостью, чувством недостатка воздуха, дурноты, безотчетным страхом. Такие состояния длятся от 20–30 мин до 2–3 ч и нередко заканчиваются частым обильным мочеиспусканием, иногда жидким стулом. Они купируются самостоятельно или после приема лекарственных препаратов (обычно седативных). После криза остаются чувство слабости, тревоги, боли в области сердца. Кризы могут повторяться от 1–3 раз в неделю до 1–2 раз в месяц, иногда бывают реже.

Больные отмечают снижение умственной работоспособности, быструю утомляемость. Часть из них предъявляют жалобы на различные диспептические явления: рвоту, обусловленную расстройствами моторной функции желудка или истерического происхождения, отрыжку воздухом, икоту. У некоторых больных развивается анорексия, они теряют массу тела. Могут быть боли в животе разнообразной локализации и выраженности.

Болезнь начинается по-разному: у половины больных бурно, с большим числом симптомов, так что они могут довольно определенно назвать время ее начала; у остальных симптоматика нарастает постепенно, медленно, и больные не в состоянии указать точное время начала заболевания. Острота начала болезни зависит во многом от пускового фактора, а также от ведущего клинического синдрома. Например, при переутомлении и хронической психической травме заболевание начинается постепенно, тогда как после острого психического стресса возможно острое начало.

Больные могут сообщить, что ранее им ставили самые различные диагнозы. Так, в юношеском возрасте начало заболевания рассматривалось как проявление «ревмокардита» или «порока сердца». В последующем наиболее часто диагностировали «инфекционно-аллергический миокардит», а в дальнейшем — ИБС и даже ИМ и ГБ. Тем не менее при расспросе выявляют достаточно доброкачественное течение болезни с периодическими ремиссиями и обострениями. Обнаруживают также различные проявления болезни в тот или иной период: могут доминировать боли в области сердца или респираторные расстройства, в другой период — астеноневротический синдром или вегетативные кризы.

Таким образом, на **первом этапе диагностического поиска** можно получить самые разнообразные сведения, характерные для НЦД.

На **втором этапе диагностического поиска** отмечают весьма скудные данные физического обследования больного.

Внешний вид больных НЦД очень разный: некоторые напоминают страдающих тиреотоксикозом (блестящие глаза, тревожность, тремор пальцев), другие, напротив, унылы, с тусклым взором, адинамичны. Часто отмечают повышенную потливость ладоней, подмышечных впадин, «пятнистую» гиперемиию кожи лица, верхней половины грудной клетки (особенно у женщин), усиленный смешанный дермографизм. Конечности у таких больных холодные, иногда бледные, синюшные.

Можно отметить частое поверхностное дыхание, больные преимущественно дышат ртом (в связи с чем у них сохнут слизистые оболочки верхних ды-

хательных путей). Многие женщины с НЦД не могут сделать форсированный выдох.

При осмотре области сердца и крупных сосудов обнаруживается усиленная пульсация сонных артерий как проявление гиперкинетического состояния кровообращения. Пальпаторно в прекардиальной области, особенно в третьем–четвертом межреберье по срединно-ключичной линии и слева по окологрудинной линии, определяют участки болезненности межреберных мышц (в 50% случаев), как правило, в периоды обострения болезни. Эта гипералгезия, вероятно, обуславливается реперкуссивными влияниями, исходящими из раздраженных вегетативных образований сердца.

Размеры сердца у больных НЦД не изменены. При аускультации сердца нередко у левого края грудины и на основании его выслушивают дополнительный тон в систоле (в начале ее — тон изгнания, а в конце — систолический щелчок). Наиболее частым аускультативным признаком служит систолический шум (приблизительно в 70% случаев). Этот шум слабый или умеренный, максимум звучания в третьем–четвертом межреберье у левого края грудины; нередко шум распространяется на сосуды шеи.

Основными причинами шума выступают гиперкинетическое состояние кровообращения и ускорение тока крови, у части больных шум обусловлен пролапсом митрального клапана. Отмечается выраженная лабильность пульса: легкость возникновения тахикардии при эмоциях и незначительных физических нагрузках, при ортостатическом положении и учащенном дыхании. У многих больных разница пульса в горизонтальном и вертикальном положении может составлять 100–200% от исходного. АД очень лабильное, поэтому на результаты его однократного измерения не следует полагаться. Очень часто при первом измерении обнаруживают некоторое повышение верхней границы нормы, но уже через 2–3 мин давление возвращается в пределы нормального. Часто определяют асимметрию АД на правой и левой руке.

Патологических изменений других органов и систем при физическом исследовании выявить не удается.

Таким образом, данные второго этапа, не выявляя каких-либо типичных признаков НЦД тем не менее позволяют отвергнуть ряд диагностических предположений (например, пороки сердца, легочную и сердечную недостаточность).

Основной задачей **третьего этапа диагностического поиска** является исключение заболеваний, имеющих сходную симптоматику с НЦД.

- При **общеклиническом и биохимическом исследовании** крови не получают острофазовых показателей и показателей измененной иммунологической реактивности. Это позволяет исключить воспалительные заболевания сердца, и прежде всего ревмокардит.
- При **рентгенологическом обследовании** выявляют нормальные размеры камер сердца и крупных сосудов, что исключает клапанные поражения.
- Большое значение придают **электрокардиографии**. При записи ЭКГ в состоянии покоя у больных НЦД в 30–50% случаев регистрируют изменения конечной части желудочкового комплекса в виде снижения амплитуды зубца *T*, его сглаженности и даже негативизации. Измененные зубцы *T*

обнаруживают чаще в правых грудных отведениях, иногда во всех грудных отведениях («синдром тотальной негативности T »). Редко (5–8% случаев) отмечают суправентрикулярную экстрасистолию, а также расстройства автоматизма. Расстройства ритма обусловлены преимущественно различными эмоциональными факторами. Изменения зубца T у больных НЦД весьма лабильны: даже в процессе регистрации ЭКГ можно наблюдать изменения его полярности. Эти сдвиги конечной части желудочкового комплекса могут быть объяснены изменениями нейрогуморальной регуляции сердца (преобладание адренергических влияний). Стойкие изменения ЭКГ объясняются развивающейся со временем миокардиодистрофией. Учитывая, что изменения зубца T наблюдаются при многих органических заболеваниях сердца, необходимо провести **ряд функциональных тестов**, позволяющих понять природу этих изменений.

- Проба с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия) обнаруживает реверсию негативного зубца T при отсутствии признаков ишемии миокарда (горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST величиной 1 мм и более), что позволяет исключить ИБС. При проведении этой пробы выявляют характерный для НЦД признак – снижение толерантности к физической нагрузке. Больной НЦД в состоянии выполнить значительно меньшую нагрузку, чем здоровый человек того же пола и возраста. Толерантность к физической нагрузке определяет тяжесть течения болезни.
- Для дифференциации природы измененного зубца T проводят лекарственные тесты – калиевый и с β -адреноблокаторами. После приема 6 г хлорида калия или 60–80 мг пропранолола регистрируют ЭКГ через 40 мин и 1,2 ч. При НЦД зубец T становится положительным, в случаях же органического поражения сердца (миокардит, гипертрофия миокарда, ИБС), обуславливающего негативный зубец T , положительной динамики не наблюдается.
- Показательны при НЦД физиологические пробы с гипервентиляцией и ортостатическая. При регистрации после гипервентиляции (серия форсированных быстрых вдохов и выдохов в течение 30–45 с) или сразу после 10–15-минутного пребывания обследуемого в вертикальном положении у больных с НЦД на ранее не измененной ЭКГ появляются негативные зубцы T , быстро становящиеся позитивными. При органических заболеваниях сердца пробы с гипервентиляцией и ортостатическим положением отрицательные.
- При регистрации ФКГ появляется дополнительный тон в систоле, а также нерезко выраженный систолический шум. Эти изменения могут зависеть от наблюдающегося нередко при НЦД пролапса створки митрального клапана в полость левого предсердия – в связи с нарушением тонуса сосочковой мышцы (вследствие измененной регуляции координированного сокращения различных отделов сердца). На ФКГ отсутствуют признаки того или иного порока сердца, что учитывают при проведении дифференциальной диагностики.
- При ЭхоКГ необходимо исключить клапанный порок сердца. При наличии пролапса митрального клапана на эхокардиограмме определяются

характерные признаки последнего (у больных НЦД пролапс обнаруживается в 17–20% случаев), точно так же нередко выявляют дополнительные хорды в полости левого желудочка.

Не все лабораторно-инструментальные исследования обязательны для постановки диагноза НЦД, но их данные помогают понять патогенез отдельных проявлений болезни.

- **Исследование функции внешнего дыхания** обнаруживает увеличение минутного объема дыхания, снижение жизненной емкости легких; форсированная жизненная емкость также снижается. Признаки бронхиальной обструкции не обнаруживаются. У больных НЦД отмечается пониженное усвоение кислорода, что объясняет сниженную толерантность к физической нагрузке.
- **Исследование функции симпатико-адреналовой системы** выявляет повышение ее активности: в ответ на физическую нагрузку неадекватно повышается уровень адреналина, норадреналина, их предшественников и метаболитов. Эти нарушения обуславливают также неадекватное увеличение содержания молочной кислоты в периферической крови. Подобные изменения метаболизма углеводов хорошо объясняют снижение физической работоспособности больных НЦД.
- При **исследовании параметров центральной гемодинамики** различными методами (с помощью радиоизотопов, ЭхоКГ) обнаруживают гиперкинетическое состояние кровообращения: увеличение минутного объема сердца в сочетании с умеренным понижением периферического сосудистого сопротивления. Могут регистрироваться неизменные параметры гемодинамики, однако при проведении исследования после дозированной физической нагрузки также наблюдается неадекватный прирост минутного объема (гиперкинетический тип реакции аппарата кровообращения на нагрузку).
- При **исследовании психического статуса** можно выявить признаки депрессии, выраженной в различной степени.

Течение

Тяжесть течения НЦД определяется комплексом различных параметров: выраженность тахикардии, частота вегетативно-сосудистых кризов, болевой синдром, толерантность к физической нагрузке.

- **Легкое течение:** сохраненная трудоспособность, незначительное снижение толерантности к физической нагрузке (по данным велоэргометрического исследования), умеренно выраженный болевой синдром, возникающий только после значительных психоэмоциональных и физических нагрузок, отсутствие вегетативно-сосудистых пароксизмов; неадекватная тахикардия развивается в ответ на эмоции и физические нагрузки; респираторные нарушения выражены слабо или отсутствуют. ЭКГ изменена незначительно. Потребности в лекарственной терапии обычно нет.
- **Среднетяжелое течение:** длительно существуют множественные симптомы, снижена или временно утрачена трудоспособность, существует необходимость проведения лекарственной терапии. Болевой синдром обычно стойкий, возможны вегетативно-сосудистые пароксизмы. Тахикардия

возникает спонтанно, достигая 100–120 в минуту. Физическая работоспособность (по данным велоэргометрического исследования) снижена более чем на 50%.

- **Тяжелое течение** характеризуется стойкостью множественных проявлений болезни. Выражены болевой синдром, респираторные нарушения, частые вегетативно-сосудистые кризы. Резко снижена физическая работоспособность; трудоспособность резко снижена или утрачена.

Диагностика

Распознавание болезни основывается:

- на выявлении симптомов, достаточно часто встречающихся при данном заболевании;
- исключении заболеваний, имеющих сходную симптоматику.

При постановке диагноза НЦД учитывают следующее:

- множественность и полиморфность жалоб больного, преимущественно касающихся сердечно-сосудистых нарушений;
- длительный анамнез, указывающий на волнообразное течение болезни, усиление всей симптоматики во время обострения;
- доброкачественность течения (сердечная недостаточность и кардиомегалия не развиваются);
- диссоциацию между данными первого и второго этапа диагностического поиска (при многочисленных жалобах больного его непосредственное обследование позволяет обнаружить небольшое количество неспецифических симптомов).

Учитывая, что симптоматика НЦД напоминает многие заболевания, выделяют **исключающие диагноз НЦД** признаки:

- увеличение сердца;
- диастолические шумы;
- ЭКГ-признаки крупноочаговых изменений:
 - блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка или блокада правой ножки, развившаяся в период заболевания;
 - предсердно-желудочковая блокада II–III степени;
 - ЖПТ;
 - постоянная МА;
 - горизонтальная или нисходящая депрессия сегмента ST на 2 мм и более, возникающая при велоэргометрическом исследовании или в момент приступа болей в области сердца либо за грудиной;
- острофазовые показатели и показатели изменений иммунологической реактивности, если они не связаны с какими-либо сопутствующими заболеваниями;
- застойная сердечная недостаточность.

Дифференциальная диагностика

Дифференцируют НЦД от целого ряда заболеваний.

- ИБС исключают, если жалобы больных и результаты инструментального исследования не характерны для данной патологии. Так, при ИБС типичные сжимающие загрудинные боли появляются во время физической

нагрузки, купируются нитроглицерином, а при проведении велоэргометрической пробы или теста частой предсердной стимуляции отмечают типичную ишемическую депрессию сегмента *ST*.

- Неспецифический (инфекционно-аллергический) миокардит исключают при отсутствии характерных для этого заболевания признаков (увеличение размеров сердца, признаки снижения сократительной функции миокарда, нарушения ритма и проводимости, неспецифические изменения зубца *T*). Кроме того, для миокардита не характерны вегетативно-сосудистые кризы, а также полиморфизм симптомов.
- ОРЛ и ревматические пороки исключают при отсутствии прямых признаков порока (выявляют с помощью аускультации и ЭхоКГ). При НЦД отсутствуют острофазовые показатели, показатели нарушений иммунной реактивности, суставной синдром, присущие активной фазе ревматизма.
- Кардиомиопатии (без заметной кардиомегалии и застойной сердечной недостаточности) исключают после проведения ЭхоКГ.

Формулировка развернутого клинического диагноза учитывает рубрики, указанные в рабочей классификации НЦД:

- этиологическая форма заболевания (если это возможно выявить);
- ведущие клинические синдромы;
- тяжесть течения.

Лечение

Все лечебные мероприятия при НЦД предусматривают:

- воздействие на этиологические факторы;
- воздействие на звенья патогенеза;
- общеукрепляющие мероприятия;
- воздействие на этиологические факторы:
 - учитывая, что в развитии НЦД играют роль многочисленные факторы внешней среды, следует стремиться к нормализации образа жизни и исключению влияния на организм патогенных факторов. При легких формах заболевания это дает хороший эффект;
 - определенное значение имеет ятрогения: категорические врачебные заключения о наличии у больных тех или иных заболеваний (например, ИБС, миокардита, порока сердца и пр.) способствуют закреплению симптоматики. Больной перестает верить в выздоровление, посещает разных врачей, подвергается многочисленным обследованиям;
 - проведение рациональной психотерапии имеет существенное значение в осознании больным существа болезни, в убеждении благоприятного исхода ее;
- воздействие на звенья патогенеза:
 - нормализация корково-гипоталамических и гипоталамо-висцеральных взаимосвязей:
 - ◇ первая задача решается с помощью индивидуально подобранной терапии, включающей седативные, транквилизирующие препараты, а также небольшие дозы антидепрессантов. Такой подбор целесо-

образно проводить терапевту и психоневрологу. При легких формах болезни лечение дает стойкий положительный эффект;

– снижение активности симпатико-адреналовой системы и уменьшение клинических эффектов гиперкатехоламинемии:

- ✧ активность симпатико-адреналовой системы снижают назначением β -адреноблокаторов: метопролола, бетаксолола, бисопролола. Эти средства особенно эффективны при вегетативно-сосудистых кризах симпатико-адреналового типа, а также при болевом синдроме и проявлениях гиперкинетического состояния кровообращения. Ликвидируются тахикардия, неприятные ощущения в области сердца; повышенное АД нормализуется. Под влиянием β -адреноблокаторов существенно повышается толерантность к физической нагрузке. Эти препараты нормализуют и ряд обменных сдвигов, имеющих значение в патогенезе болезни и происхождении ряда симптомов: при физической нагрузке не происходит неадекватного повышения содержания молочной кислоты в крови, чрезмерного возрастания минутного объема сердца, не возникает выраженной тахикардии при пробе с гипервентиляцией. Дозу β -адреноблокатора подбирают индивидуально, с учетом чувствительности к препарату. В периоды улучшения состояния препарат может быть отменен или существенно уменьшают дозу;
- ✧ кроме β -адреноблокаторов можно назначать верапамил в общепринятых дозах (40–120 мг/сут). Имеется опыт благоприятного действия симпатолитиков центрального действия – стимуляторов 1-имидазольных рецепторов (рилменидин в дозе 0,5–1 мг/сут);
- ✧ при наличии на ЭКГ-признаков нарушения реполяризации (изменение сегмента ST и зубца T) можно использовать препараты, улучшающие метаболические процессы (триметазидин);
- общеукрепляющие мероприятия. Из мероприятий общего порядка проводят занятия ЛФК; необходимы правильное трудоустройство, оздоровление образа жизни, в том числе запрещение курения и приема алкоголя. Хороший эффект дает иглорефлексотерапия;
- у части пациентов существенную помощь оказывает назначение антидепрессантов (тианептин).

Прогноз

При НЦД прогноз благоприятный: не развиваются кардиомегалия, сердечная недостаточность или опасные для жизни нарушения ритма и проводимости. НЦД не рассматривают как преморбидное состояние ИБС или ГБ. Больные трудоспособны, и лишь во время обострения трудоспособность может снижаться или временно утрачиваться.

Профилактика

Препятствуют развитию НЦД здоровый образ жизни с достаточными физическими нагрузками, правильное воспитание в семье, борьба с очаговой инфекцией, у женщин – регулирование гормональных нарушений в период климакса.

Необходимо избегать чрезмерных психоэмоциональных перегрузок, запрещаются курение и прием алкоголя.

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Гипертоническая болезнь (ГБ), называемая также эссенциальной гипертензией, — заболевание, характеризующееся уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., что обусловлено суммой генетических и внешних факторов и не связано с какими-либо самостоятельными поражениями органов и систем (так называемые вторичные гипертензии, при которых АГ выступает одним из проявлений болезни). В основе ГБ лежит срыв нормальной неврогенной и (или) гуморальной регуляции сосудистого тонуса с постепенным формированием органических изменений сердца и сосудистого русла.

ГБ, в отличие от вторичных (симптоматических) гипертензий, характеризуется длительным течением, непостоянством величины АД, стадийностью развития, хорошим эффектом гипотензивной терапии.

ГБ — одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. ГБ страдают в мире 22,9% в развивающихся странах и 37,3% — в развитых. В России лиц с повышенным АД среди женщин — 40,4%, среди мужчин — 37,2%. С возрастом распространенность увеличивается и достигает 50–65% у лиц старше 65 лет. До 50-летнего возраста ГБ чаще бывает у мужчин, после 50 лет — у женщин. Вторичные гипертензии составляют 5–10% всех случаев АГ.

Классификация

Согласно рекомендациям ЕОГ/ВНОК (2003) в настоящее время приняты следующие нормативы АД у здоровых лиц (табл. 2-6).

Таблица 2-6. Величины АД у здоровых лиц

Категория АД	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120–129	80–84
Повышенное нормальное	130–139	85–89

ГБ, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (1978), разделяется на 3 стадии (в основу классификации положены наличие и выраженность поражения внутренних органов):

- I стадия — отсутствуют объективные признаки поражения внутренних органов (так называемых органов-мишеней), имеется лишь повышение АД.
- II стадия — имеется, по крайней мере, один из следующих признаков поражения органов-мишеней:
 - гипертрофия левого желудочка (подтвержденная данными рентгенографии, ЭКГ, ЭхоКГ);
 - распространенное и локализованное сужение артерий (в частности, артерий глазного дна);

- протеинурия и (или) незначительное повышение концентрации креатинина в плазме крови (106,08–176,8 мкмоль/л при норме 44–115 мкмоль/л);
- ультразвуковое или радиологическое подтверждение наличия атеросклеротических бляшек (сонные артерии, аорта, подвздошные и бедренные артерии).
- III стадия — наличие комплекса признаков поражения органов-мишеней:
 - сердце — стенокардия, ИМ, сердечная недостаточность;
 - мозг — преходящее нарушение мозгового кровообращения, энцефалопатия, мозговой инсульт;
 - глазное дно — кровоизлияние в сетчатку и экссудаты с отеком диска зрительного нерва и без него;
 - почки — повышение концентрация креатинина в плазме, хроническая почечная недостаточность;
 - сосуды — расслоение аневризмы, окклюзионное поражение артерий.

Эта классификация, широко распространенная в России, удачно дополняется данными другой классификации, предложенной в 2003 г. (ЕОГ/ВНОК) и основанной на учете степени повышения АД, что оказалось весьма удобным при проведении популяционных исследований, а также при определении степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений у конкретного больного (особенно если повышение АД было выявлено впервые) (табл. 2-7).

Таблица 2-7. Классификация степени повышения АД

Гипертония	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
1 степень (мягкая)	140–159	90–99
2 степень (умеренная)	160–179	100–109
3 степень (тяжелая)	≥180	≥110
Изолированная систолическая гипертония	≥140	<90

По характеру прогрессирования симптомов, степени поражения органов, стабильности АД и эффективности лечения выделяют:

- доброкачественную ГБ — медленно прогрессирующую (наиболее частый вариант);
- злокачественную ГБ — систолическое АД >220 мм рт.ст. и диастолическое АД >130 мм рт.ст. в сочетании с быстро развивающимися поражениями органов-мишеней (в частности, с нейроретинопатией); этот вариант встречается в настоящее время редко.

Существует также понятие «обезглавленная АД», когда систолическое АД ≤140 мм рт.ст., а диастолическое АД ≥100 мм рт.ст., а также «изолированная систолическая АД», когда систолическое АД ≥140 мм и диастолическое АД <90 мм рт.ст. (эта форма чаще встречается у лиц пожилого возраста).

Если ГБ протекает с частыми резкими подъемами АД, то говорят о «ГБ кризового течения».

Этиология

Причины развития ГБ все еще неясны. Среди факторов, способствующих развитию заболевания, выделяют следующие:

- наследственно-конституциональные особенности (возможно, связанные с патологией клеточных мембран);
- нервно-психическую травматизацию (острую или хроническую) — эмоциональный стресс;
- профессиональные вредности (шум, постоянное напряжение зрения, внимание);
- особенности питания (перегрузка поваренной солью, дефицит кальция);
- возрастная перестройка диэнцефально-гипоталамических структур мозга (в период климакса);
- травмы черепа;
- интоксикации (алкоголь, курение);
- нарушение жирового обмена (избыточную массу тела).

В возникновении ГБ велика роль отягощенной наследственности. На ее фоне перечисленные факторы в различных сочетаниях или в отдельности могут играть этиологическую роль.

Патогенез

Как известно, уровень АД определяется соотношением сердечного выброса крови и периферического сосудистого сопротивления. Повышение АД может быть следствием:

- роста периферического сопротивления, обусловленного спазмом периферических сосудов;
- увеличения минутного объема сердца вследствие интенсификации его работы или возрастания внутрисосудистого объема жидкости (обусловленного задержкой натрия в организме);
- сочетания увеличенного минутного объема и повышения периферического сопротивления.

В нормальных условиях рост минутного объема сочетается со снижением периферического сопротивления, в результате чего АД не повышается.

Таким образом, регуляция АД определяется оптимальным соотношением прессорной и депрессорной систем организма.

- К прессорной системе относят:
 - симпатико-адреналовую (САС);
 - РААС;
 - систему антидиуретического гормона (вазопрессин);
 - систему простагландина F_{2α} и циклических нуклеотидов;
 - эндотелин-1.
- Депрессорная система включает:
 - аортокаротидную зону (рефлексы с которой ведут к снижению АД);
 - систему депрессорных простагландинов;
 - калликреин-кининовую систему (в частности, брадикинин);
 - предсердные натрийуретические пептиды;
 - эндотелийзависимый релаксирующий фактор (прежде всего оксид азота).

При ГБ имеется рассогласование прессорной и депрессорной систем в виде различных сочетаний повышения активности прессорной и снижения активности депрессорной систем (рис. 2-10).

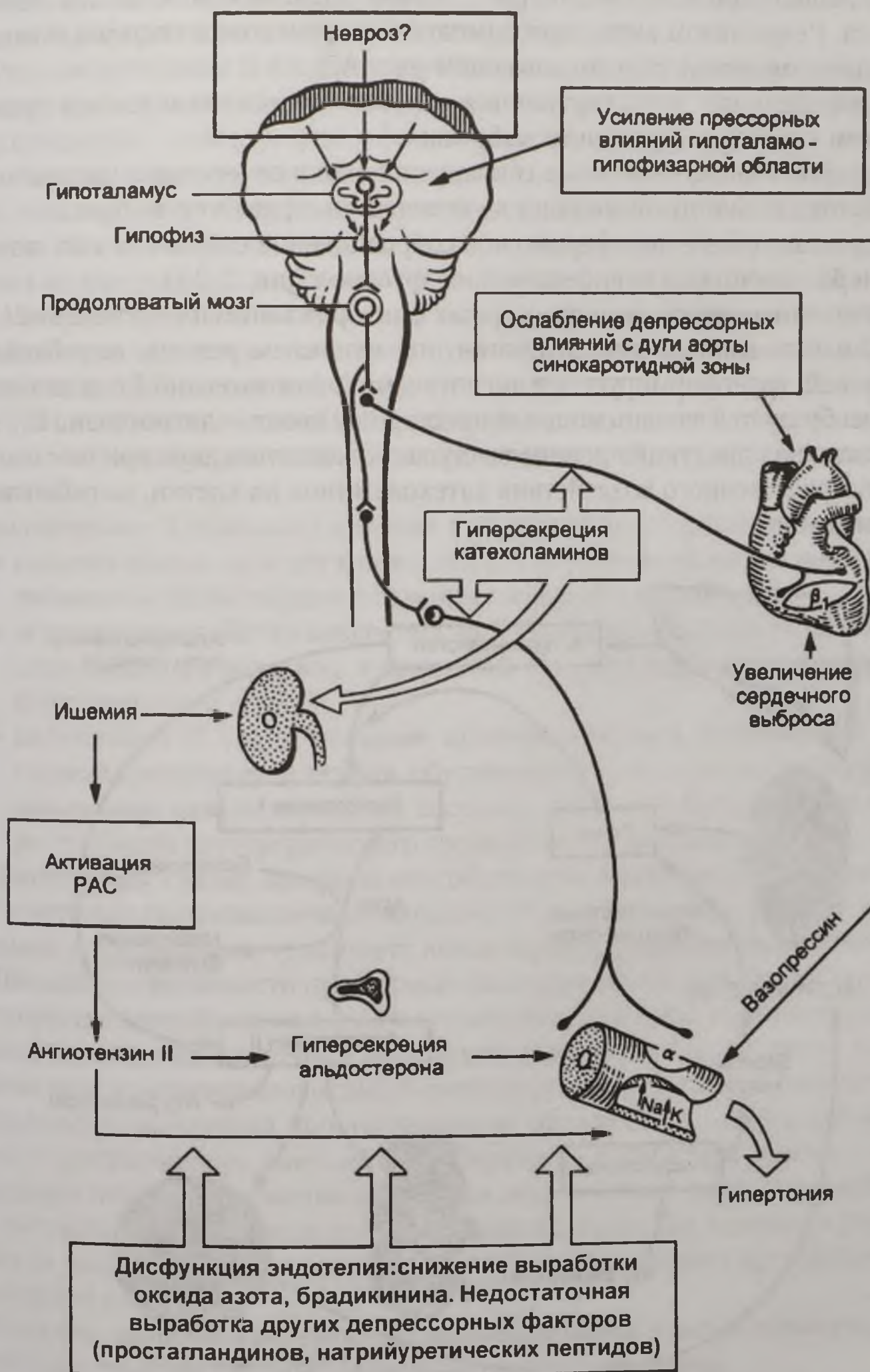


Рис. 2-10. Схематическое изображение патогенеза гипертонической болезни

По не вполне ясным причинам у больных ГБ повышается прессорная активность гипоталамо-гипофизарной зоны, что ведет к гиперпродукции катехоламинов (повышенная активность симпатико-адреналовой системы), о чем свидетельствует повышение суточной экскреции с мочой норадреналина, что еще в большей степени возрастает в условиях физического и эмоционального стресса. Результатом активации симпатико-адреналовой системы являются следующие изменения, обуславливающие рост АД:

- периферическая веноконстрикция сопровождается увеличением притока крови к сердцу и сердечного выброса;
- возрастает число сердечных сокращений, что в сочетании с увеличенным ударным объемом также ведет к увеличению сердечного выброса;
- возрастает общее периферическое сопротивление сосудов за счет активации β_1 -рецепторов периферических артериол (рис. 2-11).

Существенное место среди прессорных факторов занимает активация РААС. Образуемый печенью ангиотензиноген под влиянием ренина, вырабатываемого почкой, трансформируется в ангиотензин I. Ангиотензин I под влиянием АПФ преобразуется в очень мощный прессорный агент — ангиотензин II.

Повышенная продукция ренина выступает следствием двух причин:

- непосредственного воздействия катехоламинов на клетки, вырабатывающие ренин;

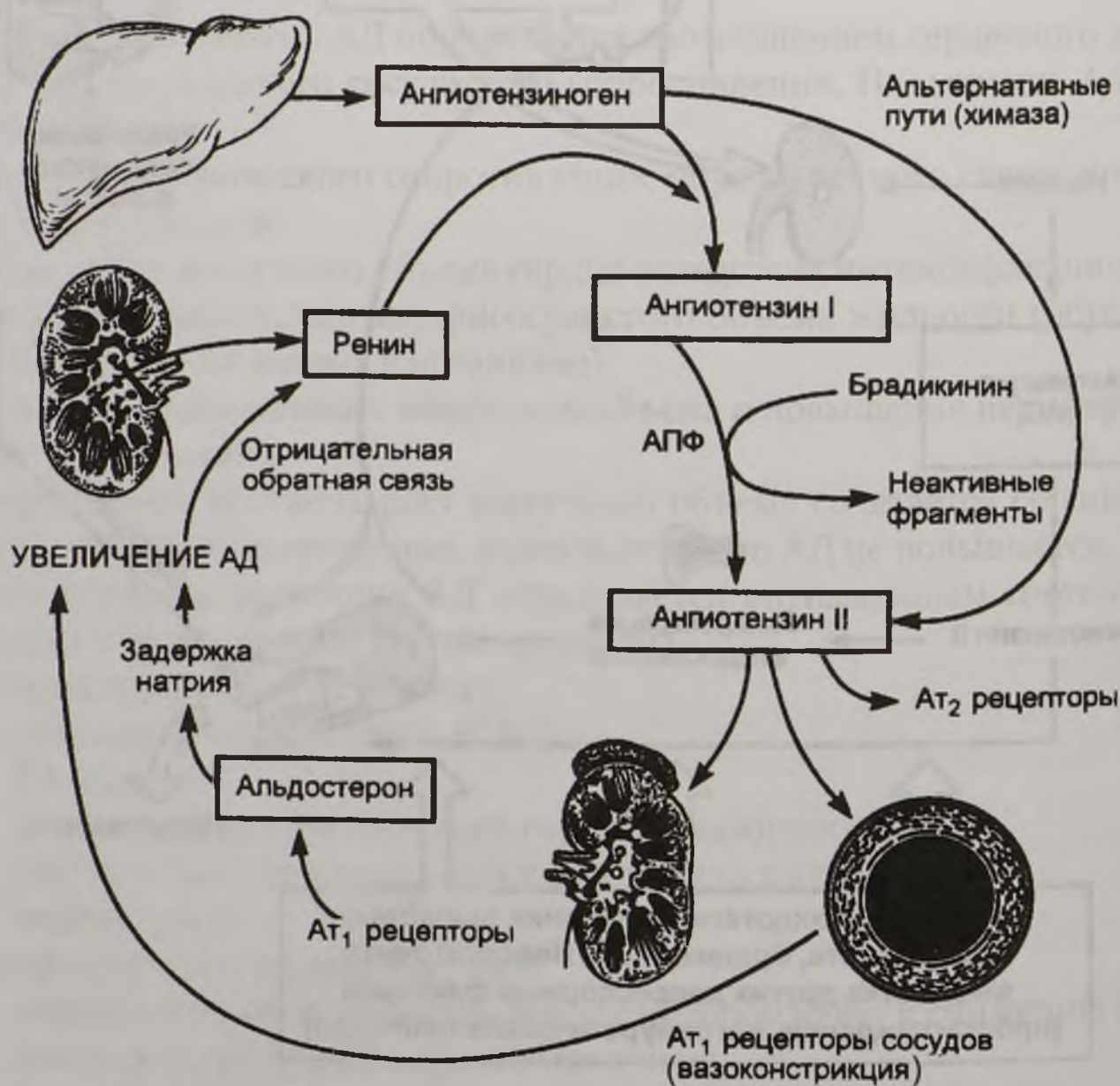


Рис. 2-11. Ренин-ангиотензиновая система при гипертонической болезни (подробное объяснение в тексте)

- ишемии почки, обусловленной спазмом почечных сосудов под влиянием катехоламинов, что ведет к гипертрофии и гиперплазии юктагломерулярного аппарата (ЮГА), вырабатывающего ренин.

Повышенное содержание ангиотензина II в плазме крови вызывает длительный спазм гладкой мускулатуры периферических артериол и резкое увеличение общего периферического сосудистого сопротивления.

Роль ангиотензина II в патогенезе ГБ исключительно велика, так как кроме прямого прессорного влияния он обуславливает развитие и других патологических процессов — гипертрофию и фиброз миокарда левого желудочка, гипертрофию гладких мышечных волокон сосудов, способствует развитию нефросклероза, повышению реабсорбции натрия и воды, высвобождению катехоламинов из мозгового слоя надпочечников. Весьма существенно, что кроме повышения уровня ангиотензина II в кровяном русле повышается его содержание в тканях, так как существуют так называемые тканевые ренин-ангиотензиновые системы. Наконец, кроме классического пути образования ангиотензина II путем воздействия АПФ на ангиотензин I, существуют так называемые альтернативные пути, когда ангиотензин I превращается в ангиотензин II с помощью других ферментов (например, химазы), а также нерениновый путь образования ангиотензина II.

Ангиотензин II оказывает влияние и на другие прессорные системы:

- вызывая жажду, он ведет к повышенной выработке вазопрессина, обуславливающего спазм сосудов и задержку жидкости в организме;
- активизирует выработку альдостерона — гормона коры надпочечников, обуславливающего задержку в организме натрия и воды (увеличение массы циркулирующей крови);
- ангиотензин II также обладает пролиферативным влиянием на клетки гладкой мускулатуры сосудов, обуславливая изменение их структуры (так называемое ремоделирование сосудов), что в еще большей мере ведет к росту общего периферического сосудистого сопротивления.

Длительному спазму артериол способствует повышенное содержание ионов Ca^{2+} в цитозоле гладкомышечных волокон, что связано с наследственно обусловленными особенностями транспорта ионов через полупроницаемые мембраны.

Повышение активности прессорных факторов сочетается с ослаблением депрессорных влияний с дуги аорты и синокаротидной зоны, уменьшением выработки кининов, недостаточной активацией выработки предсердного натрийуретического и эндотелийзависимого релаксирующего факторов (оксида азота), уменьшением выделения простагландинов, обладающих депрессорным влиянием, и простаглицлина, уменьшением выработки ингибитора ренина — фосфолипидного пептида. Снижение выработки депрессорных факторов связывают с так называемой эндотелиальной дисфункцией, когда под влиянием ряда факторов (в частности, АГ) эндотелий начинает продуцировать преимущественно прессорные факторы.

Большое значение в развитии АГ имеют снижение чувствительности тканей к действию инсулина и связанная с этим гиперинсулинемия.

Следует помнить, что АД становится стабильно повышенным тогда, когда развивается так называемое ремоделирование периферических (резистивных) сосудов — уменьшение просвета сосуда в результате увеличения комплекса

«интима–медиа», что может являться следствием пролиферативного эффекта ангиотензина II.

Независимо от преобладающего нейрогуморального механизма повышения АД, развивается поражение «органов-мишеней» — сердца (гипертрофия и фиброз миокарда с изменением формы левого желудочка — так называемое ремоделирование сердца), сосудов (гипертрофия гладких мышечных волокон с последующим изменением соотношения медиа–просвет сосуда), артериолосклерозом почек (нефроангиосклероз). Именно от состояния этих органов зависят течение и исход ГБ.

Клиническая картина

Проявления ГБ определяются рядом факторов:

- степенью повышения АД (уровень и устойчивость АД);
- стадией развития (состояние органов-мишеней);
- вариантом течения;
- наличием (отсутствием) гипертонических кризов и особенностями их проявлений;
- патогенетическим вариантом.

Как уже упоминалось, выделяют злокачественное и доброкачественное течение болезни. Доброкачественный вариант отмечается у преобладающего числа больных, тогда как злокачественный вариант крайне редок.

- Доброкачественный вариант ГБ характеризуется:
 - медленным прогрессированием;
 - волнообразным чередованием периодов ухудшения и улучшения;
 - медленно развивающимся поражением сердца, сосудов головного мозга, сетчатки глаз и почек;
 - эффективностью лекарственной терапии;
 - достаточно четкой стадийностью течения;
 - развитием осложнений на поздних стадиях болезни.
- Злокачественный вариант характеризуется:
 - быстрым прогрессированием болезни;
 - стойким повышением АД до очень высоких цифр (>220/130 мм рт.ст.) с самого начала заболевания;
 - ранним развитием выраженных изменений сосудов и органов, свойственных обычно конечным стадиям ГБ;
 - малой эффективностью терапевтических мероприятий;
 - быстрым летальным исходом (через 1–2 года после появления первых симптомов) при отсутствии активного целенаправленного лечения.

При злокачественном варианте ГБ наблюдается тяжелое поражение глазного дна в виде отека сетчатки и дисков зрительных нервов, геморрагии; часто возникают гипертоническая энцефалопатия, нарушение мозгового кровообращения (в том числе и мозговой инсульт), рано развиваются органические изменения в сосудах почек типа артериосклероза и артериолонекроза, что приводит к хронической почечной недостаточности.

Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от сопутствующих факторов риска, поражения

органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний (по сути, осложнений ГБ).

- Факторы риска

- Основные:

- ✧ величина пульсового АД (у пожилых);
- ✧ мужчины старше 55 лет; женщины старше 65 лет;
- ✧ курение;
- ✧ дислипидемия (общий ХС $>6,5$ ммоль/дл (>250 мг/дл), или ХС ЛПНП $>4,0$ ммоль/л (>155 мг/дл), или ХС ЛПВП $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $<1,2$ ммоль/л (48 мг/дл) для женщин;
- ✧ семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин моложе 65 лет, у мужчин моложе 55 лет);
- ✧ абдоминальное ожирение (окружность талии >102 см для мужчин и >88 см для женщин при отсутствии метаболического синдрома).

- Дополнительные факторы риска, негативно влияющие на прогноз больного ГБ:

- ✧ нарушение толерантности к глюкозе;
- ✧ малоподвижный образ жизни;
- ✧ повышение уровня фибриногена.

- Поражение органов-мишеней

- Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ-, ЭхоКГ-признаки).

- Ультразвуковые признаки атеросклеротических бляшек или утолщение стенки артерии (толщина слоя интима-медия $>0,9$ мм).

- Скорость пульсовой волны от сонной до бедренной артерии >12 м/с.

- Лодыжечно-плечевой индекс $<0,9$.

- Низкая скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин (MDRD-формула) или низкий клиренс креатинина <60 мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта).

- Небольшое повышение уровня креатинина (1,3–1,5 мг/дл для мужчин или 1,2–1,4 мг/дл для женщин).

- Микроальбуминурия:

- ✧ 30–300 мг/сут;

- ✧ соотношение альбумин÷креатинин в моче >22 мг/г для мужчин и >31 мг/г для женщин.

- Сахарный диабет:

- ✧ глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях;

- ✧ глюкоза плазмы после еды или через 2 ч после приема 75 г глюкозы* $>11,0$ ммоль/л (198 мг/дл).

- Ассоциированные (сопутствующие) клинические состояния (по существу, ассоциированные состояния являются осложнением ГБ)

- Цереброваскулярные заболевания:

- ✧ ишемический, геморрагический инсульт;

- ✧ преходящее нарушение мозгового кровообращения.

- Заболевания сердца:

- ✧ ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность.

- Поражение почек:
 - ◇ диабетическая нефропатия (при сочетании АГ и сахарного диабета);
 - ◇ почечная недостаточность;
 - ◇ протеинурия (>300 мг/сут).
- Заболевания периферических артерий:
 - ◇ расслаивающаяся аневризма аорты;
 - ◇ клинические признаки поражения периферических артерий.
- Гипертоническая ретинопатия (кровоизлияния или экссудаты, отек диска зрительного нерва).
- Сахарный диабет:
 - ◇ глюкоза крови натощак >126 мг/дл;
 - ◇ глюкоза плазмы крови после еды или через 2 ч после приема 75 г глюкозы* >198 мг/дл.

В зависимости от степени повышения систолического АД, пола, возраста, курения, уровня холестерина у больных ГБ (при отсутствии ИБС) может быть проведена экспресс-оценка уровня риска. Для Российской Федерации по системе стратификации SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation – шкала оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение десяти лет) оценивается только риск от заболеваний, связанных с атеросклерозом, в течение ближайших 10 лет:

- низкий уровень риска – менее 5%;
- средний уровень риска – 5–9%;
- высокий уровень риска – 10–14%;
- очень высокий уровень риска – $\geq 15\%$.

Систему стратификации SCORE целесообразно использовать как предварительную с последующим уточнением величины риска по методу стратификации, основанному на Фремингемской модели лишь после проведения полного дополнительного (клинико-инструментального и биохимического) обследования больного.

Вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них в течение ближайших 10 лет составляет при низком риске <15%, среднем риске – 15–20%, высоком риске – 20–30%, очень высоком риске – >30%.

В таблице 2-8 представлена стратификация риска у больных ГБ при условии полного обследования (включая УЗИ сердца и сосудов).

Различия величин риска (в процентах) в модели SCORE и Фремингемской модели обусловлены тем, что в последней более полно учтены изменения органов, развивающиеся при ГБ, а также наличие сахарного диабета и метаболического синдрома (центральное или андроидное ожирение в сочетании с нарушениями липидного и углеводного обменов).

На **первом этапе диагностического поиска** полученная информация позволяет выявить сам факт повышения АД или же сделать предположение о возможности АГ, а также предположительно определить стадию развития болезни, оценить эффективность проводимой терапии. Вместе с тем следует помнить, что весьма часто больные, несмотря на несомненное повышение АД, никаких жалоб могут и не предъявлять и даже не знать, что у них повышено АД (согласно международным исследованиям, лишь 35–60% людей знают о наличии у них АГ).

Таблица 2-8. Стратификация риска у больных с гипертонической болезнью

Факторы риска	Артериальное давление, мм рт.ст.		
	1-я степень артериальной гипертензии 140-159/ 90-99	2 степень артериальной гипертензии 160-179/ 100-109	3 степень артериальной гипертензии ≥180/110
Факторов риска нет	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1-2 фактора риска	Средний риск	Средний риск	Очень высокий риск
3 фактора риска и более, или поражение органов-мишеней, или сахарный диабет, или метаболический синдром	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Сопутствующие (ассоциированные) состояния, включающие сердечно-сосудистые или почечные	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

- Появление жалоб на повышенную утомляемость, нервозность, головную боль, плохой сон, снижение работоспособности свидетельствует о выраженности функционального компонента (невротические симптомы), а при длительном существовании болезни — о возможном присоединении атеросклероза сосудов головного мозга. Головная боль — один из симптомов АГ и длительное время может быть единственным (но и необязательным) признаком ГБ.
- Боли в области сердца у больного ГБ имеют разнообразный генез. Их возникновение часто совпадает с резким повышением АД (гипертоническими кризами). Типичные приступы стенокардии у пожилых пациентов при длительной ГБ в большинстве случаев обусловлены развитием ИБС.
- Жалобы больного на ощущение «перебоев» в работе сердца, указание на наличие тех или иных симптомов сердечной недостаточности (одышка, удушье, отеки, увеличение печени) характерны для одного из осложнений ГБ. Появление экстрасистолии на фоне длительного приема мочегонных средств может быть результатом побочного действия салуретиков.
- Стабильно высокое диастолическое давление в сочетании с тяжелым поражением сосудов глазного дна и азотемией, трудно поддающееся лекарственной терапии, необходимо дифференцировать от симптоматической (нефрогенной) гипертензии.
- Раннее развитие церебральных и кардиальных нарушений (мозговой инсульт, ИМ, нарушение зрения), признаков хронической почечной недостаточности при наличии АГ присуще злокачественному течению ГБ. Течение АГ с кризами более характерно для ГБ, нежели для почечной гипертензии, но не позволяет исключить наличие, в частности, симптоматической гипертензии при феохромоцитоме (достоверный диагноз устанавливают после проведения специальных исследований на третьем этапе диагностического поиска).

- Длительное течение ГБ без развития осложнений, эффективность медикаментозной терапии, позволяющей поддерживать АД на уровне нормы, свидетельствуют о доброкачественном течении ГБ.
- Оценку эффективности проводимой ранее терапии осуществляют с целью дальнейшего подбора оптимальной гипотензивной терапии.

На **втором этапе диагностического поиска** можно выявить следующие факты, необходимые для постановки диагноза:

- ✓ основной диагностический критерий — повышение АД;
- ✓ гипертрофию миокарда левого желудочка и другие изменения со стороны сердца;
- ✓ симптомы заболеваний, сопровождающих АГ;
- ✓ осложнения ГБ.

Во многих случаях начало ГБ остается незамеченным, так как ранние подъемы АД, как правило, не сопровождаются субъективной симптоматикой. На I стадии ГБ физическое обследование не выявляет патологии. Повышение АД у пациента часто бывает случайной находкой (при диспансеризации населения, популяционных исследованиях, определении годности к военной службе, обращении к врачу по поводу совершенно иных заболеваний).

- С целью исключения гипердиагностики АГ при изменении АД надо соблюдать следующие правила:
 - правильно измерять АД (положение руки, наложение манжеты);
 - считать истинными цифрами АД самые низкие при трехкратном измерении с короткими интервалами;
 - сопоставлять полученные величины АД с нормальными показателями;
 - АД необходимо измерять на обеих руках, на ногах, в положении больного лежа и стоя.
- Соблюдение этих правил поможет заподозрить синдром Такаясу (значительный подъем АД на одной руке), коарктацию аорты (АД на руках выше, чем на ногах). Более точные показатели АД можно получить при проведении суточного мониторирования АД с помощью специального прибора-монитора. Больному на плечо накладывают манжетку, соединенную с регистрирующим устройством, прикрепляемым к поясу больного. Спустя сутки прибор снимают, регистрирующее устройство присоединяют к компьютеру, который дает распечатку показателей АД в течение каждого часа (за сутки); отдельно регистрируется систолическое АД, диастолическое АД и среднее АД, а также ЧСС. Определяется доля повышенного АД в процентах отдельно за ночь и день; определяется также ряд других производных показателей. Суточное мониторирование АД проводится также после назначения антигипертензивной терапии для определения ее эффективности.
- Расширение перкуторных границ относительной сердечной тупости влево, усиление верхушечного толчка обусловлены дилатацией и гипертрофией левого желудочка, развитие которой позволяет отнести ГБ как минимум ко II стадии заболевания. Акцент II тона над аортой в значительной степени зависит от величины АД.
- При физическом обследовании больного могут быть выявлены разнообразные симптомы, которые позволяют заподозрить симптоматический

характер АГ и наметить пути уточнения диагноза с помощью специальных лабораторно-инструментальных методов обследования на третьем этапе диагностического поиска.

- При обследовании могут быть выявлены осложнения, которые развиваются в III стадии ГБ и связаны с поражением сердца, головного мозга, почек:

- коронарный атеросклероз может сопровождаться нарушением сердечного ритма и проводимости, явлениями хронической сердечной недостаточности (вначале появляется одышка, затем влажные мелкопузырчатые незвонкие хрипы, увеличенная болезненная печень, отеки на ногах):

- \diamond развиваясь остро (на высоте подъема АД), сердечная недостаточность может проявляться симптомами отека легких;

- у больных ГБ III стадии могут выявляться динамические и органические изменения мозгового кровообращения:

- \diamond нарушение двигательной функции верхних и нижних конечностей с изменением чувствительности в этих же областях;

- \diamond нарушение эмоциональной сферы, памяти, сна, речи (различные когнитивные расстройства);

- симптомы почечной недостаточности при адекватной длительной медикаментозной терапии развиваются редко.

Объем информации, получаемой на втором этапе диагностического поиска, во многом зависит от стадии заболевания. Он существенно возрастает при увеличении длительности болезни и стадии болезни. После второго этапа диагноз ГБ становится более достоверным, но окончательный диагноз можно поставить только с учетом данных лабораторно-инструментальных методов исследования.

На **третьем этапе диагностического поиска** проводят исследования, которые позволяют:

- дать точную оценку состояния сердца, почек, органа зрения, мозгового кровообращения и точно определить стадию ГБ;
- установить первичность повышения АД и отвергнуть существование заболеваний, сопровождающихся симптоматической АГ.

Все исследования, которые проводят на третьем этапе диагностического поиска, можно разделить на две группы — обязательные исследования и исследования по показаниям (специальные методы); кроме того, в ряде случаев выполняют углубленное исследование.

- **Обязательные исследования**

- **ЭКГ** не выявляет изменений при I стадии. Во II и III стадиях имеются признаки гипертрофии левого желудочка: отклонение электрической оси сердца влево, увеличение амплитуды комплекса QRS, появление характерной депрессии сегмента ST и снижение амплитуды зубца T (вплоть до его негативизации) в отведениях V_5 , V_6 , I, aVL.

- **ЭхоКГ** — наиболее точный метод выявления гипертрофии левого желудочка, которую диагностируют более чем у 50% больных ГБ. Наличие гипертрофии левого желудочка — наиболее неблагоприятный признак при ГБ (у таких больных в 4 раза выше риск развития сердечно-

сосудистых «катастроф» — ИМ, инсульта). Более того, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза выше по сравнению с таковым у больных ГБ без признаков гипертрофии левого желудочка. Кроме того, этот метод выявляет так называемую диастолическую дисфункцию левого желудочка, заключающуюся в нарушении расслабления этой камеры сердца в период диастолы.

- **Исследование глазного дна** позволяет с достоверностью судить об изменениях сосудов мозга. В I стадии ГБ органических изменений сосудов глазного дна не отмечают. В ряде случаев можно выявить лишь спазм артерий сетчатки. У больных II–III стадии ГБ изменение сосудов глазного дна выражено значительно: сужен просвет артериол, утолщена их стенка, уплотненные артериолы сдавливают вены; развивается склероз артериол, отмечается неравномерность их калибра, присоединяются мелкие и крупные кровоизлияния, возможен отек сетчатки, иногда ее отслойка с потерей зрения. Картина глазного дна позволяет судить о стадии ГБ при любом уровне АД.
- **Исследование крови (натошак)** — клинический анализ, определение уровня мочевой кислоты, креатинина, общего холестерина (ХС), холестерина ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, калия:
 - ✧ изменения клинического анализа крови не характерны для ГБ. В III стадии при развитии хронической почечной недостаточности возможна анемия;
 - ✧ биохимический анализ крови на ранних стадиях ГБ изменений не выявляет. С присоединением атеросклероза возможно повышение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности;
 - ✧ азотемия не является характерной для ГБ, хотя в настоящее время изредка встречается в III стадии болезни, сочетаясь, как правило, с выраженными кардиальными и церебральными изменениями. Выявление азотемии у больных АГ требует дополнительных инструментальных исследований почек, так как она чаще является исходом латентного хронического гломерулонефрита (ХГН) или пиелонефрита, а не ГБ (хотя в последние десятилетия хроническая почечная недостаточность как исход ГБ встречается не так уж и редко).
- **Исследование мочи** — общий анализ:
 - ✧ у больных с I и II стадиями ГБ при исследовании мочи обычно не обнаруживают выраженных изменений. Периодические изменения в моче (микрогематурия, преходящая альбуминурия) могут появляться при гипертонических кризах. Однако выявление постоянной микроальбуминурии (суточное выделение альбумина до 300 мг) служит неблагоприятным прогностическим показателем, указывающим на вовлечение в патологический процесс почек. В III стадии ГБ возможны умеренная альбуминурия (до 1 г/л) и незначительная гематурия, которые могут наблюдаться годами, не сопровождаясь выраженными нарушениями экскреторной функции почек. Микроальбуминурия — плохой прогностический признак у больных ГБ. Как правило, сохра-

няются нормальная относительная плотность мочи и значительный диапазон ее колебаний в течение суток.

• **Дополнительные исследования:**

- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки при I стадии ГБ не обнаруживает отчетливых изменений сердца и крупных сосудов. Начиная со II стадии отмечают увеличение левого желудочка, в III стадии можно выявить признаки атеросклероза аорты. Однако этот метод обладает невысокой разрешающей способностью.
 - Ультразвуковое исследование почек и надпочечников.
 - Ультразвуковое исследование брахиоцефальных и почечных артерий.
 - Определение скорости пульсовой волны (на участке между сонной и бедренной артериями), наибольшая вероятность осложнений наблюдается при величине >12 м/с.
 - Определение лодыжечно-плечевого индекса (рассчитывают с помощью доплерографии сосудов лодыжки и плеча), снижение его величины менее 0,9 свидетельствует об облитерирующем поражении сосудов нижних конечностей и может расцениваться как косвенный признак выраженного атеросклероза.
 - Анализ мочи на бактериурию; выявление лейкоцитурии при исследовании мочи может свидетельствовать о присоединении инфекции нижних отделов мочевыводящих путей или обострении простатита у больного ГБ, но может быть и проявлением пиелонефрита. Обнаружение «активных» лейкоцитов, высокая бактериурия помогают дифференциальной диагностике.
 - Количественная оценка протеинурии. В III стадии ГБ возможны умеренная альбуминурия (до 1 г/л) и незначительная гематурия, которые могут наблюдаться годами, не сопровождаясь выраженными нарушениями экскреторной функции почек. Как правило, сохраняются нормальная относительная плотность мочи и значительный диапазон ее колебаний в течение суток (проба Зимницкого).
 - При злокачественном течении ГБ поражение почек может сопровождаться значительной протеинурией в сочетании с умеренной гематурией и цилиндрурией, а также прогрессирующим ухудшением клубочковой фильтрации и концентрационной функции почек. Выявление злокачественного течения АГ должно ориентировать врача скорее на поиски симптоматической гипертензии, нежели ГБ (в настоящее время злокачественный вариант течения ГБ наблюдается редко).
 - Определение микроальбуминурии (обязательно при сахарном диабете); выявление постоянной микроальбуминурии (суточное выделение белка до 300 мг) служит неблагоприятным прогностическим показателем, указывающим на вовлечение в патологический процесс почек.
- **Углубленное исследование.**
- Осложненная АГ — оценка функционального состояния мозгового кровотока, сердца, почек.
 - Выявление вторичных форм АГ — исследование в крови концентрации альдостерона и других кортикостероидов, активности ренина; опреде-

ление катехоламинов и их метаболитов в суточной моче, брюшная аортография; КТ или МРТ надпочечников и головного мозга.

Течение ГБ у ряда больных (от 20 до 33%) осложняется гипертоническими кризами, которые могут возникать на всех стадиях заболевания. Известны случаи, когда гипертонические кризы служат единственным проявлением болезни. В большинстве случаев гипертонический криз развивается при систолическом АД >180 мм рт.ст. и (или) диастолическом АД >120 мм рт.ст.

При гипертоническом кризе подъем АД возникает с различной скоростью, сопровождается характерной клинической симптоматикой, чаще церебрального и кардиального характера. Условно различают 2 типа гипертонических кризов — неосложненные (нежизнеугрожающие) и осложненные (жизнеугрожающие).

- При нежизнеугрожающих (неосложненных) кризах острого поражения органов-мишеней не происходит. В экстренной антигипертензивной терапии нет необходимости, тем не менее запаздывать с лечебными мероприятиями не следует.
- При жизнеугрожающих (осложненных) кризах необходимо немедленно снизить АД (необязательно до нормальных величин) для предотвращения или ограничения потенциально опасного поражения органов-мишеней (инсульта, ИМ, острой сердечной и почечной недостаточности).

В таблице 2-9 представлена сравнительная характеристика типов гипертонических кризов.

Таблица 2-9. Сравнительная характеристика типов гипертонических кризов

Осложненные гипертонические кризы	Неосложненные гипертонические кризы
Острая гипертоническая энцефалопатия Внутримозговое кровоизлияние Субарахноидальное кровоизлияние Острый инфаркт миокарда (ИМ) Нестабильная стенокардия Острая левожелудочковая недостаточность и отек легкого Острое расслоение аорты Быстро прогрессирующая почечная недостаточность Эклампсия (во время беременности) Тяжелые носовые кровотечения	Тяжелая гипертония без острых осложнений: систолическое АД ≥ 240 мм рт.ст. и (или) диастолическое АД ≥ 120 мм рт.ст. Злокачественная гипертония без острых осложнений

И.Н. Бокарев (1995) предложил учитывать быстроту повышения АД и скорость нарастания симптомов при гипертонических кризах:

- быстрые — симптоматика поражения органов развивается в пределах 1 ч;
- медленные — симптоматика поражения органов развивается в течение нескольких часов и даже суток.

Подобное деление, безусловно, целесообразно, однако из этого не следует, что можно затягивать лечебные мероприятия. Гипертонический криз — всегда ургентная ситуация, поскольку не известно, по какому «сценарию» будут развиваться события.

Диагностика

Выявление АГ не представляет каких-либо существенных сложностей, гораздо труднее бывает определить причину повышения АД. В связи с этим на всех этапах диагностического поиска ГБ следует дифференцировать от симптоматических АГ.

- Из анамнеза можно получить сведения о перенесенных заболеваниях почек (гломерулонефрит, пиелонефрит и др.), лечении по поводу эндокринных заболеваний (сахарный диабет, диффузный токсический зоб и др.), что позволяет заподозрить симптоматический характер АГ и делает диагноз ГБ маловероятным.
- Данные физического обследования также могут выявить симптомы, характерные для симптоматической гипертензии. Так, АД на руках бывает выше, чем на ногах у больных с коарктацией аорты. При этой патологии у больного видна или пальпаторно определяется пульсация межреберных артерий, в межлопаточном пространстве в проекции аорты отчетливо прослушивается систолический шум.
- Повышение АД на одной руке при отсутствии пульса или резком ослаблении его на другой часто свидетельствует о симптоматическом характере АГ — болезни Такаясу. Систолический шум, выслушиваемый над брюшной аортой в околопупочной зоне, указывает на возможное сужение почечных артерий, что может быть причиной АГ.
- Обнаруженное при пальпации живота у больного с АГ образование в левом или правом подреберье должно направить дальнейшее обследование на исключение поликистоза, гидронефроза, опухоли почек.
- Грубые изменения со стороны 12 пар черепных нервов и другие симптомы, свидетельствующие о поражении ЦНС, встречаются при органических изменениях ЦНС, сопровождающихся АГ (могут наблюдаться на поздних стадиях ГБ).

Более подробно поражения внутренних органов при различных симптоматических гипертензиях описаны в соответствующих разделах.

В ряде случаев предположение о симптоматической гипертензии может возникнуть только на третьем этапе диагностического поиска. Так, обнаружение асимметрии функции и размеров почек, анатомических дефектов при экскреторной урографии у лиц с ранее диагностируемой ГБ заставляет пересмотреть диагноз и провести дополнительные исследования (по показаниям) для выявления патологии почек или почечных артерий. Диагноз ГБ может быть отвергнут или подтвержден на завершающем этапе дифференциальной диагностики. Однако в части случаев диагноз ГБ остается недостаточно обоснованным, так как сложные методы диагностики, необходимые для исключения симптоматической гипертензии, не всегда могут быть выполнены.

Вместе с тем существует ряд признаков, наличие которых требует **полного обследования больного для исключения или выявления симптоматической гипертензии:**

- возраст больного — моложе 20 и старше 60 лет (если АГ развилась в этот период жизни);
- остро возникающее и стойкое повышение АД;

- очень высокое АД;
- злокачественное течение АГ;
- наличие симпатико-адреналовых кризов;
- указания на любое заболевание почек в анамнезе, а также на возникновение АГ в период беременности;
- наличие в период обнаружения АГ даже минимальных изменений мочи (незначительной протеинурии и микрогематурии).

Формулировка развернутого клинического диагноза ГБ учитывает:

- стадию течения болезни;
- степень повышения АД (если АГ выявлена впервые или же больной не получает антигипертензивного лечения);
- характер течения (указать злокачественный характер гипертензии);
- наличие или отсутствие кризов;
- степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений;
- наличие самих осложнений.

Если у больного ГБ обнаружен ИМ или мозговой инсульт, то при формулировке диагноза эта патология указывается раньше, а затем следует развернутый диагноз ГБ.

Лечение

Перед системой лечебных мероприятий ставят три задачи:

- 1) устранение факторов, способствующих развитию ГБ (использование так называемых нефармакологических методов лечения);
- 2) воздействие на основные звенья патогенеза;
- 3) борьба с осложнениями.

- Нефармакологические методы лечения ГБ включают:

- снижение массы тела;
- ограничение потребления поваренной соли;
- индивидуальные дозированные физические нагрузки;
- отказ от курения табака и употребления алкоголя;
- организация здорового быта, отдыха и нормальной трудовой деятельности с исключением факторов, травмирующих психическую сферу; нормализация сна.

- Воздействие на основные звенья патогенеза достигается назначением лекарственной терапии:

- антигипертензивные препараты, используемые для лечения ГБ в настоящее время, классифицируют следующим образом:
 - ✧ препараты центрального действия — стимуляторы 1-имидозалиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин, клонидин);
 - ✧ препараты, влияющие на рецепторный аппарат:
 - ✓ блокаторы α_1 -адренорецепторов (празозин, доксазозин);
 - ✓ блокаторы β_1 -адренорецепторов (метопролол, бисопролол, бетаксол, небиволол);
 - ✧ блокаторы кальциевых каналов клеточной мембраны:
 - ✓ дигидропиридиновые — нифедипин, фелодипин, амлодипин, лацидипин;

- ✓ недигидропиридиновые — верапамил, дилтиазем;
- ◇ диуретики (тиазиды и тизидоподобные препараты, петлевые диуретики, калийсберегающие препараты);
- ◇ ингибиторы АПФ — каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл, периндоприл, зофеноприл;
- ◇ блокаторы рецепторов к ангиотензину II — лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан.

При назначении гипотензивных средств больному разъясняют необходимость их приема на многие годы или всю жизнь. Прерывистая терапия не допустима.

Существует ряд правил проведения антигипертензивной терапии:

- АД снижать постепенно, но до нормы — менее 140/90 мм рт.ст.; если у больного имеется сахарный диабет, то АД следует снижать ниже 130/80 мм рт.ст., если одновременно имеется протеинурия, то АД должно быть менее 125/75 мм рт.ст.;
- комбинированное лечение (2 препарата) имеет преимущество перед монотерапией, так как позволяет применять меньшие дозы препарата и, таким образом, уменьшать возможные побочные действия;
- не менять схему лечения без крайней необходимости;
- использовать препараты длительного действия (так называемые «ретардные» препараты), что позволяет их принимать один или (максимум) два раза в день.

При назначении антигипертензивной терапии следует помнить, что препаратами первого ряда (т.е. назначаемыми в начале лечения) служат практически все вышеперечисленные группы препаратов (за исключением α_1 -адреноблокаторов и препаратов центрального действия).

Весьма существенно, чтобы эти препараты при длительном приеме не нарушали бы углеводный, липидный и пуриновый обмен (т.е. были бы метаболически нейтральными), не задерживали в организме жидкость, не провоцировали «рикошетную гипертонию», не вызывали патологическую ортостатическую гипотонию, не угнетали активность ЦНС.

Согласно международным (ВОЗ/МОГ) и отечественным рекомендациям по лечению ГБ, следует придерживаться определенных правил при назначении лекарственной терапии.

Тактика ведения больных ГБ зависит не только от величины АД, но и сопутствующих факторов риска, заболеваний, поражений органов-мишеней, а также различных личностных и социально-экономических характеристик.

После стратификации риска конкретного больного следует принимать решение о назначении медикаментов. При этом следует пользоваться следующими правилами:

- очень высокий риск — немедленно начать медикаментозную терапию;
- высокий риск — немедленно начать медикаментозную терапию.
- В Рекомендациях ВНОК (2010) специально выделены характеристики больных с высоким и очень высоким риском:
 - систолическое АД ≥ 180 мм рт.ст. и (или) диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст.;
 - систолическое АД > 160 мм рт.ст. при низком диастолическом АД (< 70 мм рт.ст.);

- сахарный диабет;
 - метаболический синдром (сочетание абдоминального ожирения, АГ, нарушений липидного и (или) углеводного обмена);
 - ≥ 3 факторов риска;
 - поражение органов-мишеней:
 - ✧ гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или ЭхоКГ;
 - ✧ увеличение жесткости стенки артерии;
 - ✧ умеренное повышение сывороточного креатинина;
 - ✧ уменьшение скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина;
 - ✧ микроальбуминурия или протеинурия;
 - цереброваскулярные болезни (инсульт ишемический, геморрагический, транзиторная ишемическая атака — ТИА);
 - ИМ, стенокардия, реваскуляция миокарда, сердечная недостаточность;
 - диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность;
 - заболевание периферических артерий;
 - гипертоническая ретинопатия.
- Средний риск — показано наблюдение за АД и факторами риска в течение 3–6 мес, при этом возможны две ситуации:
 - если в результате немедикаментозных воздействий АД снижается до величин, когда систолическое АД < 140 или диастолическое АД < 90 мм рт.ст., следует продолжить наблюдение (естественно, при соблюдении всех немедикаментозных мероприятий);
 - если систолическое АД ≥ 140 или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., начинают медикаментозную терапию.
 - Низкий риск — рекомендуется активное наблюдение за величиной АД и факторами риска в течение 6–12 мес, при этом возможны две ситуации:
 - если систолическое АД ≥ 150 или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., следует начать медикаментозную терапию;
 - если систолическое АД < 150 или диастолическое АД < 90 мм рт.ст., то продолжают наблюдение; если все же в течение ближайших месяцев АД не снижается ниже 140/90 мм рт.ст., то даже при низком риске надо начать прием медикаментов.

При рациональном выборе лекарственного препарата при ГБ необходимо учитывать следующие факторы:

- стоимость лечения и (связанная с этим) доступность препаратов;
- имеющиеся факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у данного больного;
- наличие поражений органов-мишеней, клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, поражений почек и сахарного диабета;
- индивидуальные реакции больного на препараты различных классов;
- вероятность взаимодействия с препаратами, которые больной принимает по другим поводам.

Существуют две стратегии лечения ГБ:

- начиная с одного препарата (режим монотерапии);
- начиная с двух препаратов (режим комбинированной терапии).

У молодых пациентов, особенно при наличии признаков симпатикотонии (тахикардия, высокий сердечный выброс), а также у лиц более старшего возраста при наличии приступов стенокардии следует назначать селективные β_1 -адреноблокаторы длительного действия: метопролол (метопролол тартрат[▲]) (в дозе 50–200 мг/сут), небиволол (в дозе 5–10 мг/сут), бетаксол (в дозе 10–40 мг/сут), бисопролол (5–10 мг/сут). При склонности к брадикардии, недостаточном эффекте или плохой переносимости β_1 -адреноблокаторов назначают антагонисты кальция пролонгированного действия — амлодипин, фелодипин (в дозе 5–10 мг/сут в 1–2 приема), нифедипин (в дозе 10–20 мг/сут), верапамил (изоптин СР 240[▲]) (240–480 мг в 1–2 приема). Антагонисты кальция, а также диуретики в большей степени показаны больным пожилого и старческого возраста (однако это не исключает назначение препаратов других групп).

Следует отметить, что блокада β_1 -адренорецепторов может приводить к активации РААС (плазменной и тканевой), что в конечном счете обуславливает задержку натрия и воды. В связи с этим одновременно с β_1 -адреноблокаторами (или же антагонистами кальция, имеющими в виде побочных действий отеки лодыжек или голеней) назначают небольшие дозы мочегонных препаратов — гидрохлоротиазид в малых дозах (6,25 мг; 12,5 мг ежедневно, иногда и 25 мг) или индапамида (индапамид-ретард[▲] 1,25 мг).

При неэффективности β_1 -адреноблокаторов или антагонистов кальция, а также при наличии у больного гипертрофии левого желудочка в качестве базисного препарата назначают ингибиторы АПФ (эналаприл в дозе 5–20 мг/сут, лизиноприл в дозе 10–30 мг/сут, периндоприл по 4–8 мг/сут, трандолаприл по 1–2 мг/сут). Одновременно целесообразно добавлять небольшие дозы мочегонных препаратов (тиазиды или тиазидоподобные препараты). Существенно реже в качестве препарата первого выбора применяют блокаторы рецепторов к ангиотензину II — лозартан (50–10 мг/сут), валсартан (40–80–160 мг/сут), моксонидин, рилменидин (агонист 1-имидозолиновых рецепторов). Все сказанное относится к режиму монотерапии. При недостаточной эффективности первоначально назначенного препарата и необходимости дальнейшего увеличения дозы следует применять 2 препарата — β_1 -адреноблокатор и антагонист кальция, ингибитор АПФ и антагонист кальция. Во всех случаях необходимо назначать небольшие дозы диуретиков (например, гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг).

С 2007 года применяют принципиально новый антигипертензивный препарат, являющийся прямым ингибитором ренина, — алискирен, предотвращающий образование ангиотензина I и ангиотензина II и потенциально всю цепочку органоповреждающего действия ангиотензина II. Алискирен блокирует активный центр, ренина и тот не может осуществлять трансформацию ангиотензиногена в ангиотензин I. Применяют алискирен в дозе 150–300 мг 1 раз в день. Побочных явлений в виде сухого кашля, что бывает при использовании ингибиторов АПФ, не наблюдается.

В настоящее время рекомендуют с самого начала назначать 2 препарата, так как подобная комбинированная терапия при ГБ будет продолжаться неограниченно долго. В связи с этим с начала лечения следует назначать 2 препарата — вначале в малых дозах: например, сочетание ингибитора АПФ периндоприла 2 мг и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 0,625 мг (торговое на-

звание — нолипрел^а), а при недостаточной эффективности низкодозовой комбинации составные ее части следует увеличивать вдвое (полнодозовая комбинация — торговое название нолипрел-форте^а).

Согласно последним рекомендациям ВНОК (4-й пересмотр, 2010) больным ГБ целесообразно назначать так называемые фиксированные комбинации (в одной таблетке имеется два препарата); это повышает приверженность пациента к лечению (хотя бы еще и потому, что вместо двух таблеток больной принимает всего одну).

Таких фиксированных препаратов достаточно много: например, комбинация антагониста кальция (фелодипина) и β_1 -адреноблокатора (метопролола) — препарат логимакс^а, комбинация биспролола и гидрохлортиазида (лодоз^а). Широко распространены комбинации ингибитора АПФ (эналаприла) и гидрохлортиазида в различных дозах, комбинации квинаприла и гидрохлортиазида. Комбинация дигидропиридинового блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина и валсартана (блокатора рецепторов к ангиотензину II); комбинация ингибитора АПФ лизиноприла и недигидропиридинового антагониста кальция амлодипина и пр.

Комбинированное применение двух (а иногда и трех) препаратов оправдано еще и потому, что вследствие существования так называемого «эффекта ускользания», полная доза препарата оказывается недостаточной для антигипертензивного эффекта или же (при несомненной эффективности) сопровождается побочными эффектами. «Эффект ускользания» обусловлен тем, что подавление одного прессорного механизма ведет к активации другого. Это служит еще одним основанием, почему монотерапия в настоящее время уступила место комбинированной терапии. Комбинированная терапия в особенности показана больным с высоким и очень высоким риском.

Как уже было упомянуто, сосуществование с ГБ сопутствующих заболеваний накладывает определенный отпечаток на проводимую терапию: так при одновременном наличии у больного ИБС целесообразно в качестве базисного препарата назначать β_1 -адреноблокатор; при сахарном диабете — ингибиторы АПФ; при хронической сердечной недостаточности — ингибитор АПФ и диуретик; при суправентрикулярной тахикардии — верапамил; при почечной недостаточности — ингибитор АПФ или антагонист к рецепторам ангиотензина II и петлевой диуретик (фуросемид, торасемид).

При бронхоспастических реакциях (хроническая обструктивная болезнь легких, нетяжелые формы бронхиальной астмы), облитерирующих поражениях сосудов нижних конечностей и сахарном диабете не следует назначать неселективные β -адреноблокаторы 1-го поколения (пропранолол), а также гидрофильный β_1 -адреноблокатор атенолол (имеющий иные фармакодинамические свойства, нежели жирорастворимые β -адреноблокаторы). Этой категории больным можно назначать высокоселективные β_1 -блокаторы 3-го поколения, обладающие вазодилатирующими свойствами за счет одновременной индукции оксида азота (небиволол).

При хорошем эффекте от применения ингибитора АПФ, но одновременном развитии побочных явлений (в виде сухого кашля) рекомендуют вместо него назначать блокатор рецепторов к ангиотензину II — лозартан (25–50 мг/сут) или валсартан (80–100 мг/сут).

Врач не должен стремиться к быстрому снижению АД, особенно у пожилых пациентов. При невысоких цифрах системного АД и выраженных головных болях для улучшения кровообращения в бассейне мозговых артерий дополнительно назначают ксантинола никотинат (теоникол^а), вазобрал^а, мексидол^а и другие подобные препараты. При развитии когнитивных нарушений легкой или средней выраженности следует назначать пирибедил по 50 мг 2–3 раза в день (длительно), пиритинол (энцефабол^а) по 200 мг (3 раза в день).

При тенденции к непрогнозируемым колебаниям АД у лиц пожилого возраста (особенно при ортостатической и постпрандиальной гипотонии) целесообразно назначать клоназепам в дозе 0,5–2 мг/сут.

Применение всех антигипертензивных средств при ГБ должно быть длительным, перерывы в лечении ведут к неблагоприятным последствиям (например, к появлению гипертонических кризов).

Повышенная чувствительность или, напротив, толерантность к препарату и возникновение побочных явлений требуют его отмены и подбора другого препарата.

У больных с высоким и очень высоким риском целесообразна комбинация трех или четырех препаратов, например:

- β_1 -адреноблокатор + диуретик + ингибитор АПФ;
- β_1 -адреноблокатор + диуретик + антагонист кальция;
- β_1 -адреноблокатор + диуретик + блокатор рецепторов к ангиотензину II.

В этой ситуации мочегонные (например, гидрохлоротиазид) следует применять ежедневно или через день (в больших дозах — 25 мг).

Если у больного имеется тенденция к брадикардии, то вместо β_1 -адреноблокатора целесообразно назначать дигидропиридиновые антагонисты кальция (не обладающие брадикардическим эффектом).

Ранее применявшиеся препараты раувольфии, назначаемые изолированно (резерпин, раунатин^а), а также в комбинациях с другими средствами (адельфан^а, кристепин^б, трирезид^б) в настоящее время не используют. Точно так же при систематической терапии не применяют кальциевые антагонисты короткого действия (нифедипин), а также клонидин (клофелин^а, катапрессан^б). Эти препараты используют лишь для купирования гипертонических кризов.

Учитывая, что наиболее грозное осложнение ГБ — гипертонический криз, своевременная терапия его представляется весьма важной.

Главная цель проводимых мероприятий при гипертоническом кризе — быстрое снижение АД: диастолическое АД до уровня примерно 100 мм рт.ст. (если энцефалопатия сопровождается судорогами, то их устраняют до начала антигипертензивного лечения внутривенным введением 10–40 мг диазепама в 5% растворе глюкозы^а).

Выбор лекарственных препаратов, последовательность их введения определяются возрастом пациента, а также наличием осложнений (энцефалопатия, отек легких).

- Купирование неосложненного криза:
 - прием клонидина (0,15–0,3 мг внутрь, затем по 0,05–0,1 мг каждый час, доводя дозу до 0,7 мг), нифедипина (1–20 мг) или каптоприла (25–50 мг);
 - в случае отсутствия эффекта — клонидин (1 мл 0,01% раствора);

- лечение необходимо начинать немедленно, скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 часа с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов (не более 24–48 ч) от начала терапии;
- лечение больного с неосложненным кризом может осуществляться амбулаторно.
- Лечение больных с осложненным гипертоническим кризом проводят в отделении неотложной кардиологии или палате интенсивной терапии:
 - АД следует снижать постепенно, во избежание ухудшения кровоснабжения головного мозга, почек, сердца и, как правило, не более чем на 25% за первые 1–2 ч;
 - наиболее быстрое снижение АД необходимо при расслаивающейся аневризме аорты (на 25% от исходного за 5–10 мин; оптимальное время достижения целевого уровня систолического АД 100–110 мм рт.ст. составляет 20 мин), а также при выраженной острой левожелудочковой недостаточности (отек легкого).

Используют следующие парентеральные препараты для лечения гипертонического криза:

- вазодилататоры:
 - эналаприлат (предпочтителен при острой недостаточности левого желудочка);
 - нитроглицерин (предпочтителен при остром коронарном синдроме и острой недостаточности левого желудочка);
 - нитропруссид натрия (препарат выбора при гипертонической энцефалопатии, однако следует иметь в виду, что он может повышать внутричерепное давление);
- β -адреноблокаторы (пропранолол, очень быстро действующий эсмолол при расслаивающейся аневризме аорты и остром коронарном синдроме);
- антиадренергические средства (фентоламин при подозрении на феохромоцитому);
- нейролептики (дроперидол);
- ганглиоблокаторы: азаметония бромид (пентамин^{*}).

У больных пожилого возраста АД часто бывает нестабильным, что связано с возрастными нарушениями регуляции сосудистого тонуса. При так называемой лабильной АГ пожилых колебания АД отличаются особенно большими размахами, варьируя от 180–200/100 мм рт.ст. до 100–110/60–70 мм рт.ст. Такие колебания АД возникают обычно без видимых причин, от одного раза в сутки до нескольких раз в месяц. Клинически они малосимптомны (в отличие от классических гипертонических кризов) и иногда даже не замечаются больными. Это последнее обстоятельство таит в себе угрозу нарушения мозгового кровообращения, так как, не ощущая резких колебаний АД, больные не прибегают к лечебным мероприятиям. В промежутках между подъемами АД может быть нормальным или умеренно повышенным. Лабильная АГ пожилых встречается практически лишь у женщин, частота ее сравнительно невелика (7–8% всех случаев АГ). Причиной этой своеобразной АГ выступают резкие нарушения вегетативной регуляции сосудистого тонуса. Лечение этой формы АГ — непростая задача, так как антигипертензивная терапия не предотвращает подъемов АД.

Средство выбора — препарат из группы атипичных бензодиазепинов — клоназепам, обладающий вегетостабилизирующими и антипароксизмальными свойствами (назначают по 0,5–1,0 мг 1–2 раза в сутки, начиная с однократного приема на ночь). Эффективность клоназепама у таких больных достигает 80%, прием должен быть длительным.

Прогноз

При неосложненном течении и адекватной терапии больные длительно сохраняют трудоспособность. Соответствующее лечение может привести к длительной стабилизации процесса.

Профилактика

- Первичная профилактика состоит в ограничении длительных воздействий неблагоприятных внешних факторов, способствующих возникновению заболевания, здоровом образе жизни (запрещение курения, ограничение приема алкоголя, достаточная физическая активность).
- Вторичная профилактика включает диспансерное наблюдение и длительную антигипертензивную терапию (при соблюдении рекомендаций в отношении соблюдения здорового образа жизни).

СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

Симптоматическими (вторичными) называют АГ, причинно связанные с определенными заболеваниями или повреждениями органов (систем), участвующих в регуляции АД.

Симптоматические артериальные гипертензии (САГ) регистрируют у 5–15% всех пациентов с АГ.

Классификация и этиология

Единой классификации САГ не существует. Ниже представлена этиологическая классификация САГ, в которой одновременно указаны основные заболевания, приводящие к развитию вторичных гипертензий. Представленный перечень патологических состояний далеко не исчерпывающий; существует ряд более редких заболеваний (главным образом, болезней почек), которые подробно рассмотрены в соответствующих руководствах.

- Почечные:
 - ренопаренхиматозные (ХГН, хронический пиелонефрит, диабетическая нефропатия, поликистоз почек, подагрическая нефропатия и др.);
 - вазоренальные (стеноз почечных артерий, фибромускулярная дисплазия почечных артерий и др.).
- Эндокринные:
 - надпочечниковые (первичный гиперальдостеронизм, опухоли хромаффинной ткани, синдром Кушинга);
 - тиреоидные (тиреотоксикоз, гипотиреоз);
 - гипофизарные (болезнь Кушинга, акромегалия);

- гиперпаратиреоз;
- климактерические.
- Гемодинамические (коарктация аорты, васкулиты, в том числе неспецифический аортоартериит, недостаточность аортального клапана).
- Ятрогенные (вызваны приемом некоторых лекарственных препаратов и биологически активных добавок).
- Синдром ночного апноэ.

Возможно сочетание нескольких (чаще двух) заболеваний, потенциально способных привести к АД (например, диабетический гломерулосклероз и хронический пиелонефрит, атеросклеротический стеноз почечных артерий и диабетический гломерулосклероз, гломерулонефрит при СКВ и вторичный синдром Кушинга в рамках побочного действия глюкокортикоидов, используемых для ее лечения).

Нередко причиной САГ становится применение лекарственных препаратов по назначению врача или самостоятельное. К препаратам, способным повышать АД, относят оральные контрацептивы, глюкокортикоиды, НПВС, симпатомиметики (в том числе капли в нос нафазолин и ксилометазолин при длительном применении), эпоэтин бета, циклоспорин и биологически активные добавки, содержащие эфедру, лакрицу и др.

Патогенез

Механизм развития САГ при каждом заболевании имеет отличительные черты, обусловленные характером и особенностями развития основного патологического состояния. Так, при почечных заболеваниях и реноваскулярных поражениях пусковым фактором служит ишемия почки, а доминирующим механизмом повышения АД — рост активности прессорных и снижение активности депрессорных почечных агентов.

При эндокринных заболеваниях непосредственная причина повышения АД — первично усиленное образование некоторых гормонов. Тип гиперпродуцируемого гормона (альдостерон, другие минералокортикоиды, катехоламины, СТГ, АКТГ и глюкокортикоиды) зависит от характера эндокринного нарушения.

При органических поражениях ЦНС создаются условия для ишемии центров, регулирующих АД, и нарушений центрального механизма его регуляции, вызванных не функциональными (как при ГБ), а органическими изменениями.

При гемодинамических САГ, обусловленных поражением сердца и крупных артериальных сосудов, механизмы повышения АД определяются характером нарушения. Они связаны:

- с нарушением функций депрессорных зон (синокаротидной зоны) и снижением эластичности дуги аорты (при атеросклерозе дуги);
- с переполнением кровью сосудов, расположенных выше места сужения аорты (при ее коарктации), дальнейшим включением почечно-ишемического ренопрессорного механизма, сужением сосудов в ответ на уменьшение сердечного выброса, увеличением ОЦК, вторичным гиперальдостеронизмом и повышением вязкости крови (при застойной сердечной недостаточности);

- с увеличением и ускорением систолического выброса крови в аорту (недостаточность клапана аорты) при усилении ее притока к сердцу (артерио-венозные свищи) или увеличением продолжительности диастолы (полная предсердно-желудочковая блокада).

У больных с синдромом ночного апноэ существует несколько патогенетических механизмов повышения АД: гипоксемия, гиперкапнический ацидоз, резкие респираторные усилия и увеличение симпатической активности на фоне микропробуждений. Постоянную АГ отмечают у 40–50% больных с синдромом ночного апноэ. Связь между расстройствами дыхания во сне и АГ также может быть обусловлена существованием одинаковых факторов риска для обоих состояний (например, ожирение).

Клиническая картина

Клиническая картина САГ в большинстве случаев складывается из симптомов, обусловленных повышением АД, и признаков основного заболевания.

Повышением АД можно объяснить головную боль, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами, шум и звон в ушах, разнообразные боли в области сердца и другие субъективные ощущения. Обнаруживаемая при физикальном обследовании гипертрофия левого желудочка, акцент II тона над аортой — результат стабильной АГ. Отмечают характерные изменения сосудов глазного дна. При рентгенографии и ЭКГ регистрируют признаки гипертрофии левого желудочка (см. «Гипертоническая болезнь»).

Симптомы основного заболевания:

- могут быть ярко выраженными, при этом характер САГ определяют на основании развернутой клинической картины соответствующего заболевания;
- могут отсутствовать, заболевание манифестирует только повышением АД.

В последнем случае предположения о симптоматическом характере АГ возникают:

- при развитии АГ у молодых и лиц в возрасте старше 50–55 лет;
- остром развитии и быстрой стабилизации АГ на высоких показателях;
- бессимптомном течении АГ;
- резистентности к гипотензивной терапии (неэффективность трех гипотензивных препаратов и более в оптимальных дозах);
- злокачественном характере течения АГ.

По характеру течения САГ, как и ГБ, разделяют на доброкачественную и злокачественную форму. Синдром злокачественной АГ регистрируют в 13–30% всех САГ.

Различная выраженность симптомов и широкий круг заболеваний, сопровождающихся АГ, обуславливают чрезвычайную варибельность клинической картины САГ. В связи с этим этапы диагностического поиска будут представлены отдельно для каждой группы заболеваний, выделенных в классификации.

Почечные (нефрогенные) гипертензии. Почечные заболевания — наиболее распространенная причина САГ (70–80% случаев). Последние подразделяют на АГ при заболеваниях паренхимы почек, реноваскулярные (вазоре-

нальные) гипертензии и АГ, связанные с нарушением оттока мочи. Большую часть почечных АГ представляют ренопаренхиматозные и вазоренальные заболевания.

Клиническая картина многочисленных заболеваний, сопровождающихся АГ почечной этиологии, может манифестировать следующими синдромами: АГ и патологическими изменениями мочевого осадка; АГ и лихорадкой; АГ и шумом над почечными артериями; АГ и пальпируемой опухолью брюшной полости; только АГ.

Эти синдромы можно обнаружить на разных этапах диагностического поиска.

В задачу **первого этапа диагностического поиска** входят:

- сбор сведений о ранее перенесенных заболеваниях почек или мочевыводящих путей;
- целенаправленное определение жалоб, характерных для почечных заболеваний, при которых АГ может выступать в качестве симптома.

Указания на имеющиеся у больного заболевания почек (гломеруло- и пиелонефрит, мочекаменная болезнь и т.д.) и их связь с развитием АГ позволяют сформулировать предварительную диагностическую концепцию.

При отсутствии характерного анамнеза жалобы на изменение цвета, количества мочи, дизурию и возникновение отеков помогают связать повышение АД с поражением почек без определенных предположений о характере поражения почек. Эти сведения необходимо получить на дальнейших этапах обследования больного.

Если пациент предъявляет жалобы на лихорадку, боли в суставах и животе, а также на повышение АД, то можно заподозрить узелковый полиартериит – заболевание, при котором почки – лишь один из органов, вовлеченных в патологический процесс.

Сочетание повышенного АД с лихорадкой характерно для инфекционного поражения мочевыводящих путей (жалобы на дизурию) и возможно при опухолях почек.

На этом этапе в ряде случаев можно получить сведения, указывающие лишь на повышение АД. Следует учитывать возможность существования моносимптомных почечных АГ, поэтому при установлении причины повышения АД возрастает значение последующих этапов обследования больного.

На **втором этапе диагностического поиска** определяют симптомы, обусловленные повышением АД (описаны ранее) и основным заболеванием.

Присутствие выраженных отеков при соответствующем анамнезе делает предварительный диагноз гломерулонефрита более достоверным. Возникают предположения и об амилоидозе.

При физикальном обследовании больного можно обнаружить систолический шум над брюшной аортой у места отхождения почечных артерий. В этом случае можно предположить реноваскулярный характер АГ. Уточненный диагноз ставят по данным ультразвукового дуплексного сканирования и ангиографии. Следует отметить, что шум над почечными артериями выслушивают лишь у 30–50% больных со стенозом почечных артерий, поэтому его отсутствие не должно быть основанием для прекращения диагностического поиска в этом направлении.

Обнаружение при пальпации живота опухолевого образования у больных АГ позволяет предположить поликистоз почек, гидронефроз или гипернефрому.

Таким образом, на втором этапе диагностического поиска могут возникнуть новые предположения о заболеваниях, обусловивших развитие АГ, а также подтвердиться диагностические концепции первого этапа.

Завершить первые два этапа обследования необходимо формулировкой предварительного диагноза. Это нужно для того, чтобы из огромного количества исследований, выполнение которых предполагают на третьем этапе, выбрать необходимые конкретному больному для установления окончательного диагноза.

На основании оценки обнаруженных синдромов можно высказать следующие предположения о заболеваниях, сопровождающихся АГ почечной этиологии.

Сочетанием АГ с патологическими изменениями мочевого осадка манифестирует:

- хронический и острый гломерулонефрит;
- хронический пиелонефрит.

Сочетание АГ и лихорадки наиболее часто регистрируют при:

- хроническом пиелонефрите;
- поликистозе почек, осложненном пиелонефритом;
- опухолях почки;
- узелковом полиартериите (УП).

Сочетание АГ с пальпируемой опухолью в брюшной полости отмечают:

- при опухоли почек;
- поликистозе;
- гидронефрозе.

Сочетанием АГ с шумом над почечными артериями характеризуется стеноз почечных артерий различного происхождения.

Моносимптомная АГ характерна:

- для фибромускулярной гиперплазии почечных артерий (реже — стенозирующего атеросклероза почечных артерий и некоторых форм артериита);
- аномалий развития почечных сосудов и мочевыводящих путей.

На **третьем этапе диагностического поиска** выполняют:

- обязательное обследование всех больных (см. «Гипертоническая болезнь»);
- специальные исследования по показаниям.

Исследования по показаниям включают:

- анализ мочи по Нечипоренко, определение суточной потери белка с мочой, количественную оценку бактериурии;
- УЗИ почек;
- радиоизотопное исследование (сцинтиграфию) почек (в том числе с каптоприлом);
- экскреторную урографию;
- КТ почек;
- мультиспиральную КТ-ангиографию почечных артерий;
- прямую инвазивную ангиографию (аортография с исследованием почечного кровотока);
- определение содержания ренина и альдостерона в крови.

Показания к проведению того или иного дополнительного исследования зависят от предварительного диагностического предположения и результатов проведения рутинных (обязательных) методов исследования.

Диагностика почечных САГ заключается в определении заболевания, приводящего к повышению АД, и оценке функций почек, что очень важно для выбора тактики лечения.

Наиболее частая причина развития ренопаренхиматозной АГ — длительно существующий сахарный диабет. В этом случае гипергликемия будет сочетаться с протеинурией (альбуминурией или неселективной протеинурией) и глюкозурией.

При подагрической нефропатии закономерно обнаружение гиперурикемии, микрогематурии, протеинурии и урикозурии.

Нередко патологический процесс в почках многие годы протекает скрыто и сопровождается минимальными и непостоянными изменениями мочи. Небольшая протеинурия приобретает диагностическое значение только при учете суточного количества теряемого с мочой белка: протеинурию более 1 г/сут можно рассматривать как косвенное указание на связь АГ с первичным поражением почек. Нередко так манифестирует ХГН — редкое, но прогностически очень значимое заболевание.

Следует подчеркнуть исключительную значимость тщательного исследования мочевого осадка в диагностике ренопаренхиматозной АГ, так как гипертензии при заболеваниях паренхимы почек практически не имеют типичной ультразвуковой и рентгенологической картины. Для окончательной диагностики в случаях латентно протекающего пиелонефрита, гломерулонефрита или амилоидоза выполняют биопсию почки.

Методы лучевой диагностики приобретают значение для определения урологических заболеваний (нефролитиаз, опухоли или поликистоз почек). Для достоверной диагностики, как правило, достаточно проведения УЗИ и КТ.

Для оценки функций почек (диагностики хронической почечной недостаточности) СКФ определяют с помощью лабораторного анализа клиренса креатинина или расчетных формул (Кокрофта–Гоулта и MDRD), которые приведены в специальных руководствах.

Вазоренальная АГ длительно протекает без патологических изменений мочевого осадка, поэтому для ее обнаружения большое значение имеют методы инструментальной диагностики. Для первичной диагностики применяют ультразвуковое дуплексное сканирование почечных артерий, но результаты его выполнения зависят от конституции пациента и опыта оператора. Более достоверным исследованием, которое в настоящее время становится золотым стандартом диагностики, считают мультиспиральную КТ-ангиографию почечных артерий, позволяющую неинвазивным способом получить информацию об анатомии почечных артерий. Прямую инвазивную ангиографию почечных артерий проводят тогда, когда уже принято решение об эндоваскулярном лечении.

Данные ангиографии трактуют следующим образом:

- у мужчин среднего возраста односторонний стеноз артерии, устья и средней части почечной артерии, сочетающийся с признаками атеросклероза брюшной аорты (неровность контура), характерен для атеросклероза почечной артерии;

- чередование на ангиограмме участков стеноза и дилатации пораженной почечной артерии с локализацией стеноза в ее средней трети, а не в устье (при неизменной аорте у женщин в возрасте младше 40 лет это свидетельствует о фибромускулярной дисплазии стенки почечной артерии);
- двустороннее поражение почечных артерий от устьев до средней трети, неравномерность контуров аорты и признаки стеноза других ветвей грудной и брюшной аорты характерны для артериита почечных артерий и аорты.

Дополнительные методы диагностики вазоренальной АГ — определение активности ренина плазмы и сцинтиграфия почечных артерий с каптоприлом. Как правило, активность ренина у таких больных повышена в 5–10 раз и более, что обусловлено патогенезом гипертензии, связанным с активацией ренин-ангиотензинового каскада. Сцинтиграфия с каптоприлом основана на том, что ингибиторы АПФ снижают клубочковую перфузию и кровоток в ишемизированной почке. Таким образом, на ренограммах, выполненных после приема каптоприла, отмечают замедление выведения индикатора со стороны стеноза почечной артерии.

Эндокринные гипертензии. Среди эндокринных заболеваний, сопровождающихся АГ, не рассматривают диффузный токсический зоб, так как диагностика АГ в этом случае не затруднена и имеет преимущественно гемодинамический механизм.

Клиническая картина других эндокринных заболеваний, протекающих с повышением АД, представлена следующими синдромами:

- АГ и симпатико-адреналовые кризы;
- АГ с мышечной слабостью и мочевым синдромом;
- АГ и ожирение;
- АГ и пальпируемая опухоль в брюшной полости (редко).

Обнаружение этих синдромов на разных этапах диагностического поиска позволяет предположительно высказаться об эндокринной этиологии АГ.

На **первом этапе диагностического поиска** жалобы больного на возникновение гипертонических кризов, сопровождающихся приступами сердцебиения, мышечной дрожью, профузной потливостью, бледностью кожного покрова, головными болями и болями за грудиной, позволяют говорить о феохромоцитоме.

Вне кризов АД может быть нормальным или повышенным. Склонность к обморокам (особенно при подъеме с постели) на фоне постоянно высокого АД также характерна для феохромоцитомы, протекающей без кризов.

Жалобы больного на повышение АД, приступы мышечной слабости, снижение физической выносливости, жажду и обильное мочеиспускание (особенно в ночные часы) создают классическую клиническую картину первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна) и позволяют установить возможную причину АГ уже на первом этапе диагностического поиска.

Если больной предъявляет жалобы на увеличение массы тела, совпадающее по времени с развитием АГ (при алиментарном ожирении, как правило, ее повышение происходит задолго до развития АГ), и нарушения в половой сфере (дисменорея — у женщин, угасание либидо — у мужчин), то можно предположить синдром или болезнь Иценко–Кушинга. Предположение подкрепляют обнаружением у больного жажды, полиурии и кожного зуда (признаки нарушений углеводного обмена).

Таким образом, первый этап диагностического поиска очень информативен для диагностики эндокринных заболеваний, сопровождающихся АГ. Сложности возникают при феохромоцитоме, не сопровождающейся кризами, и при гиперальдостеронизме без типичных нейромышечных синдромов. В такой ситуации значение последующих диагностических этапов (особенно третьего) чрезвычайно возрастает.

На **втором этапе диагностического поиска** физические методы обследования позволяют обнаружить:

- изменения сердечно-сосудистой системы, развивающиеся под влиянием повышения АД;
- преимущественное отложение жира на туловище при относительно худых конечностях, розовые стрии, угри и гипертрихоз, свойственные болезни и синдрому Иценко–Кушинга;
- слабость мышц, вялые параличи и судороги, характерные для синдрома Конна.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на избыток альдостерона, у этих больных не бывает отеков.

Иногда у больных феохромоцитомой пальпация живота может спровоцировать гипертонический криз. Использовать этот прием в качестве диагностической пробы следует с большой осторожностью.

Третий этап диагностического поиска приобретает решающее значение, поскольку позволяет:

- поставить окончательный диагноз;
- установить локализацию опухоли;
- уточнить ее характер;
- определить тактику лечения.

Лабораторно-инструментальная диагностика гормонально-активных опухолей надпочечников складывается из двух этапов:

- доказательства существования заболевания, протекающего с избытком гормонов;
- обнаружения опухоли методами топической диагностики.

Очень важно, чтобы эти этапы проводили именно в такой последовательности, а не наоборот. Это связано с тем, что около 5% здоровых людей имеют гормонально-неактивные аденомы надпочечников размером до 2–3 см, которые не требуют лечения. Случайное обнаружение такой аденомы у пациента с АГ может направить врача по ложному следу и стать причиной проведения неоправданного хирургического вмешательства.

При лабораторном обследовании пациента с первичным гиперальдостеронизмом возможно (свыше 50% случаев) обнаружение гипокалиемии (особенно если ранее больной получал хотя бы небольшие дозы тиазидных диуретиков). Гормональная диагностика основана на определении концентрации альдостерона и активности ренина плазмы. Сочетание повышенного содержания альдостерона с низкой (иногда нулевой) активностью ренина свидетельствует в пользу диагноза.

Для обнаружения гиперкортицизма используют один из трех тестов:

- определение суточной экскреции кортизола с мочой;

- малый дексаметазоновый тест (подробные инструкции по проведению можно найти в руководстве по эндокринологии);
- определение концентрации ночного кортизола в слюне.

В силу высокой суточной вариабельности концентрации кортизола в крови, его однократное определение в ней следует считать ошибкой.

Золотым стандартом диагностики катехоламинпродуцирующих опухолей считают определение концентрации в крови или суточной экскреции метилированных производных катехоламинов — метанефринов (метанефрин и норметанефрин). До сих пор иногда выполняют определение суточной экскреции адреналина, норадреналина и ванилилминдальной кислоты с мочой, но этот метод менее чувствителен, поэтому от него следует отказываться. Категорически недопустимым в настоящее время считают проведение провокационных проб (в том числе с гистамином). Это может привести к развитию состояния неуправляемой гемодинамики и гибели больного.

Лишь после подтверждения гиперсекреции того или иного гормона следует проводить топическую диагностику опухоли. Наиболее оптимальный метод — КТ брюшной полости и забрюшинного пространства, позволяющая с высоким разрешением визуализировать надпочечники, определить опухоль, ее гомогенность и плотность.

При подозрении на болезнь Кушинга (кортикотропному гипофизу) выполняют МРТ гипофиза с контрастированием.

В качестве дополнительного метода верификации опухолей коры надпочечников иногда проводят селективную флебографию с отдельной катетеризацией надпочечниковых вен и забором крови с целью определения концентрации альдостерона и кортизола. Это исследование позволяет обнаружить, какой из надпочечников обладает повышенной гормональной активностью (например, при двусторонних опухолях).

Редкая форма феохромоцитомы — параганглиома (феохромоцитома вне надпочечниковой локализации). Для поиска вненадпочечниковой опухоли хромоаффинной ткани используют сцинтиграфию всего тела с ^{131}I -метайодбензилгуанидином.

Гемодинамические гипертензии. Гемодинамические АГ обусловлены поражением сердца и крупных сосудов. Их подразделяют:

- на систолические гипертензии при атеросклерозе, брадикардии, аортальной недостаточности;
- регионарные гипертензии при коарктации аорты;
- гиперкинетический циркуляторный синдром при артериовенозных фистулах;
- ишемические застойные гипертензии при сердечной недостаточности и пороках митрального клапана.

Все гемодинамические АГ связаны непосредственно с заболеваниями сердца и крупных сосудов, изменяющими условия системного кровотока, и способствуют подъему АД. Характерно изолированное или преимущественное повышение систолического АД.

На **первом этапе диагностического поиска** получают сведения:

- о времени возникновения повышения АД, его характере и субъективных ощущениях;

- различных признаках атеросклероза у лиц пожилого возраста и степени их выраженности (перемежающаяся хромота, резкое снижение памяти и т.д.);
- заболеваниях сердца и крупных сосудов, с которыми можно связать повышение АД;
- признаках застойной сердечной недостаточности;
- характере и эффективности медикаментозного лечения.

Возникновение АГ на фоне существующих болезней и ее прогрессирование в связи с ухудшением течения основного заболевания обычно свидетельствуют о симптоматическом характере гипертензии (АГ — симптом основного заболевания).

На **втором этапе диагностического поиска** определяют:

- степень повышения АД и его характер;
- заболевания и состояния, определяющие повышение АД;
- симптомы, обусловленные АГ.

У большинства пожилых больных АД не отличается стабильностью, возможны его беспричинные подъемы и внезапные понижения. АГ характеризуется повышением систолического давления при нормальном, а иногда и пониженном диастолическом — так называемая атеросклеротическая гипертензия или возрастная (склеротическая) у пожилых (без явных клинических признаков атеросклероза). В общепринятой классификации АГ по степеням повышения АД, подобную АГ, обозначают как систолическую изолированную АГ. Обнаружение признаков атеросклероза периферических артерий (снижение пульсации на артериях нижних конечностей, их похолодание и др.) делает диагноз атеросклеротической АГ более вероятным. При аускультации сердца можно обнаружить интенсивный систолический шум на аорте и акцент II тона во втором межреберье справа, что свидетельствует об атеросклерозе аорты (иногда обнаруживают атеросклеротический порок сердца). Присоединение к уже существующей систолической АГ довольно стойкого повышения диастолического давления может свидетельствовать о развитии атеросклероза почечных артерий (систолический шум над брюшной аортой у пупка выслушивают не всегда).

Можно определить резкое повышение АД на руках и его снижение на ногах. Сочетание такой АГ с усиленной пульсацией межреберных артерий (при осмотре и пальпации), ослаблением пульсации периферических артерий нижних конечностей и запаздыванием пульсовой волны на бедренных артериях позволяет с достоверностью заподозрить коарктацию аорты. Выслушивают грубый систолический шум у основания сердца над грудным отделом аорты спереди и сзади (в межлопаточной области). Шум иррадирует по ходу крупных сосудов (сонных, подключичных). Характерная аускультативная картина позволяет на втором этапе с уверенностью диагностировать коарктацию аорты.

При физикальном обследовании можно обнаружить признаки недостаточности аортального клапана, незаращения артериального протока и застойной сердечной недостаточности. Все эти состояния могут приводить к АГ.

На **третьем этапе диагностического поиска** можно поставить окончательный диагноз.

Повышение концентрации холестерина (чаще — α -холестерина), триглицеридов и ЛПНП в крови отмечают при атеросклерозе. При офтальмоскопии можно определить изменения сосудов глазного дна, развивающиеся при ате-

росклерозе мозговых сосудов. Снижение пульсации сосудов нижних конечностей (иногда — сонных артерий) и изменение формы кривых на реограмме подтверждают атеросклеротическое поражение сосудов.

На третьем этапе диагностического поиска обнаруживают характерные электрокардиографические, рентгенологические и эхокардиографические признаки порока сердца (см. «Пороки сердца»).

Больным с коарктацией аорты ангиографию обычно выполняют для уточнения локализации и протяженности пораженного участка (перед операцией). Если существуют противопоказания к оперативному лечению, то для установления диагноза достаточно данных физикального обследования.

Синдром ночного апноэ. Синдром ночного апноэ — состояние, характеризующееся возникновением храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки, прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением концентрации кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью (Guilleminault С., 1976).

На **первом этапе диагностического поиска** определяют основную жалобу пациентов на интенсивный храп с периодическими остановками дыхания. Нередко для детализации этой жалобы необходимо расспросить близких родственников и членов семьи. Сам пациент может отмечать ночные пробуждения с ощущением задержки дыхания, нехватки воздуха или удушья, дневную сонливость, спонтанные засыпания и чувство усталости в течение дня.

На **втором этапе** обращают внимание на избыточную массу тела или ожирение, причем чем более выражено последнее, тем, как правило, тяжелее степень дыхательных нарушений. При осмотре можно определить анатомические предпосылки к развитию синдрома ночного апноэ — гиперстеническую конституцию с короткой толстой шеей, деформации носа, макроглоссию, увеличение миндалин, низко расположенное мягкое нёбо и удлинённый нёбный язычок.

На **третьем этапе** получают наиболее важные для диагностики сведения.

Золотым стандартом диагностики считают полисомнографию — одновременную регистрацию различных функций организма (ЭКГ, степень насыщения крови кислородом, электроэнцефалограмма, определение носоротового потока воздуха и др.) в период ночного сна.

При отсутствии возможности для проведения полисомнографии нарушения дыхания во сне можно заподозрить по данным других более доступных методов исследования — холтеровского мониторирования ЭКГ (преобладание нарушений ритма и проводимости в ночной период, характерный вид синусовой аритмии); мониторирования АД (преимущественно ночной и утренний характер АД или отсутствие снижения АД ночью), исследования функции внешнего дыхания (существование дискинезии трахеи).

Для оценки состояния глотки и верхних дыхательных путей обязательен осмотр ЛОР-врача.

Лечение

- **Этиологическое лечение.** При обнаружении АД, коарктации аорты или гормонально-активных аденом надпочечников ставят вопрос об опера-

тивном вмешательстве (устранение причин, приводящих к развитию АГ). В первую очередь это касается феохромоцитомы, альдостеронпродуцирующей аденомы и аденокарциномы надпочечника, кортикостеромы и, конечно, гипернефроидного рака почки. Для лечения вазоренальной гипертензии с успехом применяют эндоваскулярные вмешательства (баллонная ангиопластика и стентирование). При аденоме гипофиза используют методы активного воздействия с помощью рентгено-, радиотерапии и лечения лазером. В ряде случаев выполняют операции. Медикаментозное лечение основного заболевания (УП, эритремии, застойной сердечной недостаточности, инфекционного поражения мочевыводящих путей и др.) дает положительный эффект и в отношении АГ.

- **Медикаментозная гипотензивная терапия.** Медикаментозное лечение САГ зависит от основного заболевания, вызывающего повышение АД. В подавляющем большинстве случаев эти гипертензии достаточно тяжело поддаются лечению и требуют назначения одновременно 3–4, а иногда и больше гипотензивных препаратов. Тем не менее существуют некоторые специфические принципы лечения отдельных САГ.
 - В лечении нефрогенных АГ важную роль играют препараты, обладающие нефропротективным действием (ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II). Эти средства обладают антипротеинурическим эффектом и замедляют прогрессирование почечной недостаточности. При уже имеющейся тяжелой почечной недостаточности (концентрация креатинина более 3 ммоль/л) эти препараты следует применять с большой осторожностью и в очень малых дозах, что связано с опасностью усугубления почечной недостаточности.
 - Препараты выбора для медикаментозного лечения вазоренальной гипертензии, вызванной односторонним стенозом почечной артерии (например, на этапе подготовке к оперативному лечению), — ингибиторы АПФ. При двустороннем стенозе их применение категорически противопоказано в связи с риском развития острой почечной недостаточности.
 - В лечении АГ при первичном гиперальдостеронизме и гиперкортицизме ведущая роль принадлежит антагонисту альдостерона спиронолактону, который назначают в высоких дозах (по 100–400 мг/сут). Для усиления гипотензивного эффекта возможно добавление блокаторов медленных кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин).
 - Предоперационная подготовка больных с феохромоцитомой предусматривает назначение α -адреноблокаторов (доксазозин), к которым через 3–4 дня добавляют β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол и др.). Категорически недопустимо назначение β -адреноблокаторов без предшествующей блокады α -адренорецепторов, так как в этом случае возможна парадоксальная активация α -адренорецепторов с развитием катехоламинового криза.

Для лечения синдрома ночного апноэ применяют методику СИПАП (CPAP)-терапии — аппаратное поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях во время сна.

Прогноз

Прогноз САГ зависит от течения и исхода заболевания, симптомом которого служит САГ. При своевременном хирургическом лечении опухолей надпочечника прогноз хороший, возможно полное излечение. Несвоевременно диагностированные и нелеченные САГ чреватые развитием ранних и потенциально смертельных осложнений (инсульт, нарушения ритма). Некоторые нефрогенные АГ (например, при поликистозе почек) имеют неуклонно прогрессирующее течение и со временем требуют проведения почечной заместительной терапии (гемодиализ или трансплантация почки).

Профилактика

Профилактика САГ состоит в предупреждении развития основного заболевания и его своевременном лечении.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — острое или хроническое заболевание сердца, обусловленное уменьшением или прекращением доставки крови и кислорода к сердечной мышце, возникающее в результате патологических процессов в системе коронарных артерий. Данный термин был предложен группой экспертов по изучению атеросклероза при ВОЗ в 1957 г. и принят в качестве определения ИБС в 1962 г.

Нарушение снабжения миокарда кислородом при ИБС обусловлено несоответствием между потребностями сердечной мышцы в кислороде и метаболических (энергетических) субстратах и возможностями коронарного кровотока обеспечить эти потребности. Это несоответствие может возникать при сохраняющемся на определенном уровне кровоснабжении миокарда, но резко возросшей потребности в нем; при сохраняющейся потребности, но упавшем кровоснабжении. Особенно выражено несоответствие в случаях снижения уровня кровоснабжения и возрастающей потребности миокарда в притоке крови. Эта ситуация может быть следствием:

- атеросклероза коронарных артерий;
- спазма (неизмененных или малоизмененных) коронарных артерий;
- эмболии коронарных артерий;
- анемии;
- АГ;
- артериальной гипотензии;
- тахи- или брадиаритмий.

ИБС широко распространена во многих странах мира, ею болеют преимущественно мужчины в возрасте 40–60 лет, у женщин после 60 лет ИБС встречается с той же частотой, что и у мужчин этого возраста. Из всех причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на долю ИБС приходится более 50%.

Классификация

В 1979 г. Комитетом экспертов ВОЗ по стандартной клинической терминологии была разработана классификация ИБС, модифицированная в 1984 г. Кардио-

логическим научным центром Российской академии медицинских наук. Эта классификация предусматривает выделение следующих клинических форм ИБС:

- внезапная коронарная смерть (первичная остановка сердца);
- стенокардия (впервые возникшая стенокардия напряжения, стабильная стенокардия напряжения различных (I–IV) функциональных классов, прогрессирующая стенокардия напряжения, стенокардия покоя, спонтанная (особая) стенокардия);
- ИМ (с Q-зубцом (ранее именовавшийся как «трансмуральный», «крупноочаговый») и без Q-зубца (ранее именовавшийся как «мелкоочаговый», «субэндокардиальный»);
- постинфарктный кардиосклероз (старый, перенесенный ранее ИМ);
- нарушения ритма сердца (имеются в виду лишь связанные с ишемией миокарда);
- сердечная недостаточность (связанная с поражением миокарда вследствие ИБС).

Необходимо отметить, что за прошедшие 30 лет со времени создания классификации ИБС, предложенной экспертами ВОЗ в 1979 г., произошли существенные изменения в понимании патогенеза и в возможностях лечения многих клинических форм ИБС. В связи с этим в последние годы появились ряд новых терминов (например, «острый коронарный синдром», «нестабильная стенокардия») и ряд новых классификаций некоторых форм ИБС (например, «универсальное определение ИМ», классификация ИМ 2007 г.). Они не нашли своего отражения в классификации ВОЗ 1979 г. и будут представлены в соответствующих разделах данного учебника.

Главным этиологическим фактором ИБС служит атеросклероз коронарных артерий. Факторы, предрасполагающие к его развитию, следует рассматривать как факторы риска ИБС. Их можно разделить:

- на немодифицируемые, к которым относят мужской пол, возраст и наследственную предрасположенность;
- модифицируемые, наиболее важны:
 - дислипидемия (высокая концентрация общего холестерина в крови (>240 мг/дл) и ЛПНП >160 мг/дл, снижение концентрации ЛПВП, повышение содержания триглицеридов);
 - АГ;
 - курение;
 - гиподинамия (физическая детренированность);
 - избыточная масса тела и высококалорийное питание;
 - сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе.

СТЕНОКАРДИЯ

Стенокардия (грудная жаба, *angina pectoris*) — одна из клинических форм ИБС, характеризующаяся возникновением дискомфорта или боли в грудной клетке (чаще всего — за грудиной, но возможна и другая локализация) вследствие ишемии миокарда в результате физических или эмоциональных нагрузок, быстро проходящей после приема нитроглицерина либо после прекращения нагрузок.

По клиническому течению и прогнозу стенокардию можно подразделить на несколько вариантов:

- стабильная стенокардия напряжения различных (I–IV) функциональных классов;
- впервые возникшая стенокардия напряжения;
- прогрессирующая стенокардия напряжения;
- стенокардия покоя;
- спонтанная (особая) стенокардия (вазоспастическая, вариантная, стенокардия Принцметала).

В настоящее время впервые возникшую, прогрессирующую стенокардию напряжения и стенокардию покоя относят к клиническим вариантам нестабильной стенокардии и рассматривают в рамках острого коронарного синдрома без подъема сегмента *ST* (см. соответствующие разделы учебника).

Стабильная стенокардия напряжения

Стенокардию напряжения считают стабильной, если она возникает у больного в течение не менее 1 мес с более или менее определенной частотой (1–2 приступа в неделю или месяц). У большей части пациентов стенокардия возникает при одних и тех же физических нагрузках и может быть стабильной в течение многих лет. Этот клинический вариант заболевания имеет относительно благоприятный прогноз.

Распространенность стенокардии зависит от возраста и пола. Так, среди населения в возрасте 45–54 года стенокардию напряжения регистрируют у 2–5% мужчин и 0,5–1% женщин, а в возрасте 65–74 года — у 11–20% мужчин и 10–14% женщин. До инфаркта миокарда стенокардию напряжения отмечают у 20% пациентов, после перенесенного инфаркта миокарда — у 50% больных.

Этиология

Причина возникновения стенокардии у подавляющего большинства больных — атеросклероз коронарных артерий. К числу некоронарогенных причин ее развития относят АГ, стеноз устья аорты, ГКМП, анемии, тиреотоксикоз, изменения в свертывающей и противосвертывающей системе крови, а также недостаточное развитие коллатерального кровообращения. Значительно реже приступы стенокардии возникают при неизмененных коронарных артериях.

Патогенез

В большинстве случаев в основе ИБС, в том числе стенокардии, лежит атеросклероз коронарных артерий. Неизмененные коронарные артерии во время максимальной физической нагрузки вследствие снижения сопротивления способны в 5–6 раз увеличивать объем коронарного кровотока. Присутствие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях приводит к тому, что во время физических нагрузок не происходит адекватное увеличение коронарного кровотока, в результате чего развивается ишемия миокарда, степень которой зависит от выраженности сужения коронарных артерий и потребности миокарда в кислороде. Сужение коронарных артерий менее чем на 40% мало влияет на способность коронарного кровообращения обеспечивать максимальные физические нагрузки, поэтому не сопровождается развитием ишемии миокарда и не

манифестирует приступами стенокардии. В то же время у больных, имеющих сужение коронарных артерий на 50% и более, физические нагрузки могут приводить к развитию ишемии миокарда и возникновению приступов стенокардии.

Как известно, в норме между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем существует четкое соответствие, обеспечивающее нормальный метаболизм и, следовательно, нормальное функционирование клеток сердца. Коронарный атеросклероз приводит к развитию дисбаланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем: возникает нарушение перфузии и ишемия миокарда. Эпизоды ишемии приводят к изменению метаболизма кардиомиоцитов и вызывают кратковременное обратимое нарушение сократительной функции миокарда («оглушенный миокард»). Часто повторяющиеся эпизоды ишемии миокарда могут привести к развитию хронической дисфункции миокарда (гибернирующий миокард), которая также может носить обратимый характер.

Клеточный ацидоз, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ сначала приводят к диастолической, а затем и к систолической дисфункции миокарда, а также электрофизиологическим нарушениям, выражающимся в изменениях зубца *T* и сегмента *ST* на ЭКГ, и лишь в дальнейшем возникают боли в грудной клетке. Основным медиатором болевых ощущений, играющим роль в развитии приступа стенокардии, считают аденозин, который высвобождается из клеток ишемизированного миокарда и стимулирует A_1 -рецепторы, располагающиеся в окончаниях нервных волокон, иннервирующих сердечную мышцу. Эту последовательность изменений называют ишемическим каскадом. Таким образом, стенокардия — его конечный этап, по сути, — «верхушка айсберга», в основании которого лежат возникшие вследствие нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда.

Необходимо отметить, что существует и безболевая ишемия миокарда. Отсутствие болевых ощущений во время эпизода ишемии может быть обусловлено ее малой продолжительностью и степенью выраженности, недостаточной для того, чтобы вызвать повреждение окончаний афферентных нервов сердца. В клинической практике безболевою ишемию миокарда чаще всего регистрируют у больных сахарным диабетом (диабетическая полинейропатия), у пожилых пациентов, женщин, лиц с высоким порогом болевой чувствительности, а также при заболеваниях и повреждениях спинного мозга. У больных с безболевою ишемией миокарда нередко возникают так называемые эквиваленты стенокардии в виде приступов одышки и сердцебиения, обусловленных развитием систолической и (или) диастолической дисфункции миокарда либо преходящей митральной регургитации на фоне ишемии миокарда левого желудочка.

Клиническая картина

Основной признак стенокардии — характерный болевой приступ. Первое классическое описание стенокардии дал Геберден в 1772 г. Он писал, что стенокардия — это «...боль в грудной клетке, возникающая во время ходьбы и заставляющая больного остановиться, особенно во время ходьбы вскоре после еды; кажется, что эта боль в случае ее продолжения или усиления способна лишить человека жизни; в момент остановки все неприятные ощущения исчезают. По-

сле того, как боль продолжает возникать в течение нескольких месяцев, она перестает немедленно исчезать при остановке, и в дальнейшем она будет продолжаться возникать не только когда человек идет, но и когда лежит...».

Типичной стенокардии свойствен ряд характерных клинических признаков.

Характер, локализация и длительность болевых ощущений. Для типичной стенокардии характерно возникновение давящих, сжимающих, режущих и жгучих болей. Иногда больные воспринимают приступ не как явную боль, а как трудно выразимый дискомфорт, который можно охарактеризовать как тяжесть, сжатие, стеснение, сдавление или тупую боль. Приступ типичной стенокардии нередко также называют ангинозным, по аналогии с латинским названием стенокардии — «*angina pectoris*».

При типичной стенокардии болевые ощущения локализуются в основном за грудиной. Нередко отмечают иррадиацию боли в нижнюю челюсть, зубы, шею, межлопаточную область, левое (реже — в правое) плечо, предплечье и кисть. Чем тяжелее приступ стенокардии, тем обширнее может быть зона иррадиации боли.

Несмотря на то что интенсивность и длительность ангинозных болей может значительно варьировать у разных больных, типичный приступ стенокардии не продолжается более 15 мин. Чаще всего он длится около 2–5 мин и прерывается после прекращения физической или эмоциональной нагрузки. Если типичный по характеру приступ стенокардии продолжается более 20 мин и его не устраняет прием нитроглицерина, то в первую очередь следует подумать о возможности развития острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда) и зарегистрировать ЭКГ.

Провоцирующие факторы. В типичных ситуациях фактором, провоцирующим стенокардию, служит физической или эмоциональное напряжение. После прекращения его воздействия приступ проходит. Если нагрузка (быстрая ходьба, подъем по лестнице) не вызывает загрудинного дискомфорта, то с большой вероятностью можно предполагать, что у больного нет значительного поражения крупных венечных артерий сердца. Для ангинозного приступа также характерно его возникновение на морозе или холодном ветру, что особенно часто происходит утром, при выходе из дома. Охлаждение лица вызывает стимуляцию вазорегуляторных рефлексов, направленных на поддержание температуры тела. В результате возникают вазоконстрикция и системная АГ, что способствует увеличению потребления миокардом кислорода и провоцирует приступ стенокардии.

Эффект от приема нитроглицерина. Обычно сублингвальный прием нитроглицерина в виде одной таблетки или одной дозы спрея быстро (в течение 1–2 мин) и полностью купирует приступ стенокардии. Если больной не имеет опыта применения этого препарата, то в первый раз ему лучше принять нитроглицерин в положении лежа, что позволит избежать возможного резкого снижения АД, обусловленного ортостатической артериальной гипотензией. Пациент может самостоятельно принять две таблетки (две дозы спрея) нитроглицерина с интервалом 10 мин. Если после этого приступ стенокардии не прекращается, то для исключения развивающегося инфаркта миокарда необходимы врачебная помощь и регистрация ЭКГ. Нередко приступ стенокардии

сопровождается вегетативными симптомами: учащением дыхания, бледностью кожного покрова, усилением сухости во рту, повышением АД, возникновением экстрасистолии, тахикардии и позывов к мочеиспусканию.

Стенокардию считают типичной (несомненной), если болевой приступ соответствует всем трем вышеприведенным критериям. Типичный характер болевого синдрома (болевые ощущения, локализация болей, их длительность, провоцирующие факторы, эффективность нитроглицерина) в сочетании с мужским полом и возрастом старше 40 лет позволяют с высокой вероятностью (85–95%) говорить о том, что у больного существуют ИБС и ишемия миокарда на фоне атеросклероза магистральных (субэпикардальных) коронарных артерий с сужением их просвета более чем на 50%.

Стенокардию считают атипичной (возможной), если клинические характеристики болевого приступа удовлетворяют только двум из трех вышеприведенных критериев. Для подтверждения того, что атипичные боли в области сердца — признак атипичной стенокардии, необходимо объективное подтверждение взаимосвязи ишемии миокарда и болевого приступа на третьем этапе диагностического поиска, при этом вероятность обнаружения ИБС и ишемии миокарда (т.е. объективного подтверждения того, что болевой синдром носит характер стенокардии, хотя и атипичной) у мужчин в возрасте старше 40 лет значительно ниже и составляет от 45 до 65% (табл. 2-10). Чаще всего атипичную стенокардию регистрируют у больных сахарным диабетом, женщин и пожилых больных.

Если болевые ощущения в грудной клетке не соответствуют ни одному из вышеприведенных критериев, то их расцениваются как некардиальные.

Таблица 2-10. Вероятность существования ишемической болезни сердца в зависимости от характера болевого синдрома, пола и возраста больных

Возраст, годы	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Не стенокардия	
	Мужчины, %	Женщины, %	Мужчины, %	Женщины, %	Мужчины, %	Женщины, %
30–39	69,7±3,2	25,8±6,6	21,8±2,4	4,2±1,3	5,2±0,8	0,8±0,3
40–49	87,3±1,0	55,2±6,5	46,1±1,8	13,3±2,9	14,1±1,3	2,8±0,7
50–59	92,0±0,6	79,4±2,4	58,9±1,5	32,4±3,0	21,5±1,7	8,4±1,2
60–69	94,3±0,4	90,1±1,0	67,1±1,3	54,4±2,4	28,1±1,9	1,6±1,9

Таким образом, типичная стенокардия напряжения — одно из немногих внутренних заболеваний, которое можно с большой долей вероятности диагностировать уже на первом этапе диагностического поиска, тщательно расспросив пациента.

Согласно классификации Канадского общества кардиологов, принятой в 1976 г., стабильную стенокардию напряжения в зависимости от выраженности физических нагрузок, вызывающих ее, можно разделить на четыре функциональных класса.

- I функциональный класс — обычная физическая нагрузка (ходьба, подъем на лестницу) не вызывает стенокардию. Она возникает только во время очень интенсивных, «взрывных» или длительных физических нагрузок.

- II функциональный класс — небольшое ограничение физической активности. Стенокардию вызывают обычная ходьба на расстояние более 500 м, подъем по лестнице более чем на один этаж или в гору, ходьба после приема пищи, при ветре или в холод. Возможно возникновение стенокардии под влиянием эмоционального напряжения.
- III функциональный класс — выраженное ограничение физической активности. Стенокардия возникает при обычной ходьбе на расстояние 200–400 м либо при подъеме на первый этаж.
- IV функциональный класс — неспособность выполнять любую физическую работу без возникновения стенокардии. Возможны редкие приступы стенокардии покоя.

Основной клинический симптом — болевой приступ (приступ стенокардии) — не считают специфическим только для ИБС. В связи с этим диагноз стенокардии как формы хронической ИБС можно поставить только в тех случаях, когда с учетом всех данных, полученных на различных этапах обследования больного (в основном с помощью объективных методов обследования на третьем этапе диагностического поиска), будет подтверждена связь возникновения болей в грудной клетке с существованием ишемии миокарда.

Вместе с тем клиническая картина стенокардии при ИБС имеет свои особенности, которые обнаруживают уже на первом этапе диагностического поиска.

Задача **первого этапа диагностического поиска** — определение:

- типично протекающей стенокардии;
- других признаков хронической ИБС (нарушения ритма, сердечная недостаточность);
- факторов риска ИБС;
- атипичных кардиальных болей и их оценки с учетом возраста, пола, факторов риска развития ИБС и сопутствующих заболеваний;
- эффективности и характера проводимого медикаментозного лечения;
- заболеваний, манифестирующих стенокардией.

Первый этап диагностического поиска чрезвычайно важен для диагностики стенокардии напряжения. При ее классическом варианте правильно собранная информация о характере болевого синдрома позволяет поставить диагноз более чем в 70% случаев даже без использования инструментальных методов обследования больного.

Все жалобы оценивают с учетом возраста, пола, конституции, психоэмоционального фона и поведения пациента, так что нередко уже при первом общении с больным можно отвергнуть или убедиться в правильности предварительного диагноза ИБС. Так, при классических жалобах в течение последнего года и отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний в прошлом у мужчины в возрасте 50–60 лет с очень высокой вероятностью можно диагностировать хроническую ИБС.

Тем не менее развернутый диагноз с указанием клинического варианта болезни и тяжести поражения коронарных артерий и миокарда можно поставить лишь после выполнения всей основной схемы диагностического поиска, а в некоторых ситуациях (описаны далее) — после проведения дополнительного обследования.

Иногда трудно дифференцировать стенокардию и разнообразные болевые ощущения кардиального и экстракардиального происхождения. Особенности болей при различных заболеваниях описаны в многочисленных руководствах. Следует лишь подчеркнуть, что стабильной стенокардии свойствен постоянный, одинаковый характер болей при каждом приступе, а ее возникновение четко связано с определенными обстоятельствами.

При НЦД и ряде других заболеваний сердечно-сосудистой системы пациент отмечает разнообразный характер болей, их различную локализацию и отсутствие какой-либо закономерности в их возникновении. У больного стенокардией даже при существовании других болей (обусловленных, например, поражением позвоночника) обычно удается выделить характерные ишемические боли.

У больных с такими заболеваниями, как ГБ и сахарный диабет, следует активно определять жалобы, характерные для стенокардии, аритмии и расстройства кровообращения. Сам пациент может и не предъявлять их, если соответствующие явления выражены незначительно или он считает их малосущественными по сравнению с другими.

Больные нередко описывают стенокардию не как боль, а говорят о чувстве дискомфорта в груди в виде тяжести, давления, стеснения или даже жжения и изжоги. У лиц пожилого возраста ощущение боли менее выражено, а клинические признаки чаще представлены затрудненным дыханием и внезапно возникающим чувством нехватки воздуха, сочетающимся с резкой слабостью.

В отдельных случаях отсутствует типичная локализация болей; они возникают лишь в тех местах, куда обычно иррадиируют. Поскольку болевой синдром при стенокардии может протекать атипично, при любых жалобах на боль в грудной клетке, руках, спине, шее, нижней челюсти и эпигастральной области (даже у молодых мужчин) следует выяснить, не соответствуют ли обстоятельства их возникновения и исчезновения закономерностям болевого синдрома при стенокардии. За исключением локализации, в таких случаях боли сохраняют все особенности типичной стенокардии (причина возникновения, продолжительность приступа, эффект нитроглицерина или остановки при ходьбе и др.).

Таким образом, на первом этапе диагностического поиска оценивают характер, локализацию и продолжительность болевого синдрома, его связь с физическими и эмоциональными нагрузками, эффективность приема нитроглицерина (при исчезновении болей через 5 мин и позднее эффект препарата весьма сомнителен) и других ранее принимаемых лекарственных препаратов (важно не только для диагностики, но и для построения индивидуального плана дальнейшего лечения).

Второй этап диагностического поиска малоинформативен для диагностики стабильной стенокардии напряжения. Каких-либо данных объективного осмотра больного, специфичных для нее, не существует. Нередко при физикальном обследовании можно вообще не обнаружить каких-либо отклонений от нормы (при недавно возникшей стенокардии). Тем не менее у больного со стенокардией второй этап диагностического поиска позволяет уточнить характер поражения сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, АГ), существование сопутствующих заболеваний (анемия) и осложнений (сердечная недостаточ-

ность, аритмии). Именно поэтому на втором этапе диагностического поиска, несмотря на его относительно малую информативность у больных со стабильной стенокардией напряжения, следует активно искать симптомы заболеваний, которые могут сопровождаться ишемией миокарда.

Важной для диагностики считают внесердечную локализацию атеросклероза (при поражении аорты — акцент II тона и систолический шум на аорте, при заболевании нижних конечностей — резкое ослабление пульсации артерий), симптомы гипертрофии левого желудочка при нормальном АД и отсутствие каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой системы.

На **третьем этапе диагностического поиска** выполняют инструментальные и лабораторные исследования, позволяющие определить факторы риска ИБС, объективные признаки ишемии миокарда и ее связи с болевыми приступами. Таким образом подтверждают диагноз ИБС и стенокардии как одних из признаков ишемии.

Лабораторные исследования. У всех больных, у которых на основании результатов первого и второго этапа диагностического поиска предполагают существование стабильной стенокардии напряжения, целесообразно проведение:

- клинического анализа крови с оценкой числа эритроцитов, лейкоцитов и концентрации гемоглобина;
- биохимического анализа крови с оценкой липидного спектра (концентрация общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов), содержания глюкозы и креатинина.

У больных с тяжелыми и длительными приступами стенокардии с целью исключения развития инфаркта рекомендовано определение биохимических маркеров некроза миокарда (сердечный тропонин Т или I, активность МВ-фракции креатинфосфокиназы (см. «Инфаркт миокарда)).

Рентгеноскопия грудной клетки. Это рутинное исследование, проводимое у больных с подозрением на заболевание сердечно-сосудистой системы или органов дыхания, позволяет обнаружить внесердечные признаки атеросклероза аорты. У больных со стенокардией рентгенография органов грудной клетки никакой специфической информации не дает, поэтому ее проведение оправдано при существовании клинических признаков сердечной недостаточности или заболевания органов дыхания.

ЭКГ — один из ведущих неинвазивных методов инструментальной диагностики ИБС, что связано с его простотой, доступностью и легкостью выполнения.

ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях необходимо регистрировать у всех больных с подозрением на стенокардию напряжения. Следует помнить, что вне болевого приступа у многих больных со стенокардией (если они не перенесли ранее инфаркт миокарда) ЭКГ в покое может соответствовать норме. В то же время рубцовые изменения, обнаруженные на ЭКГ в покое, при жалобах на характерные боли в сердце считают важным доводом в пользу диагноза ИБС (рис. 2-12).

Зарегистрировать обычную ЭКГ в 12 отведениях во время приступа болей в области сердца достаточно трудно, но если это удастся, то приносит очень много ценной информации. В первую очередь она позволяет обнаружить и связать

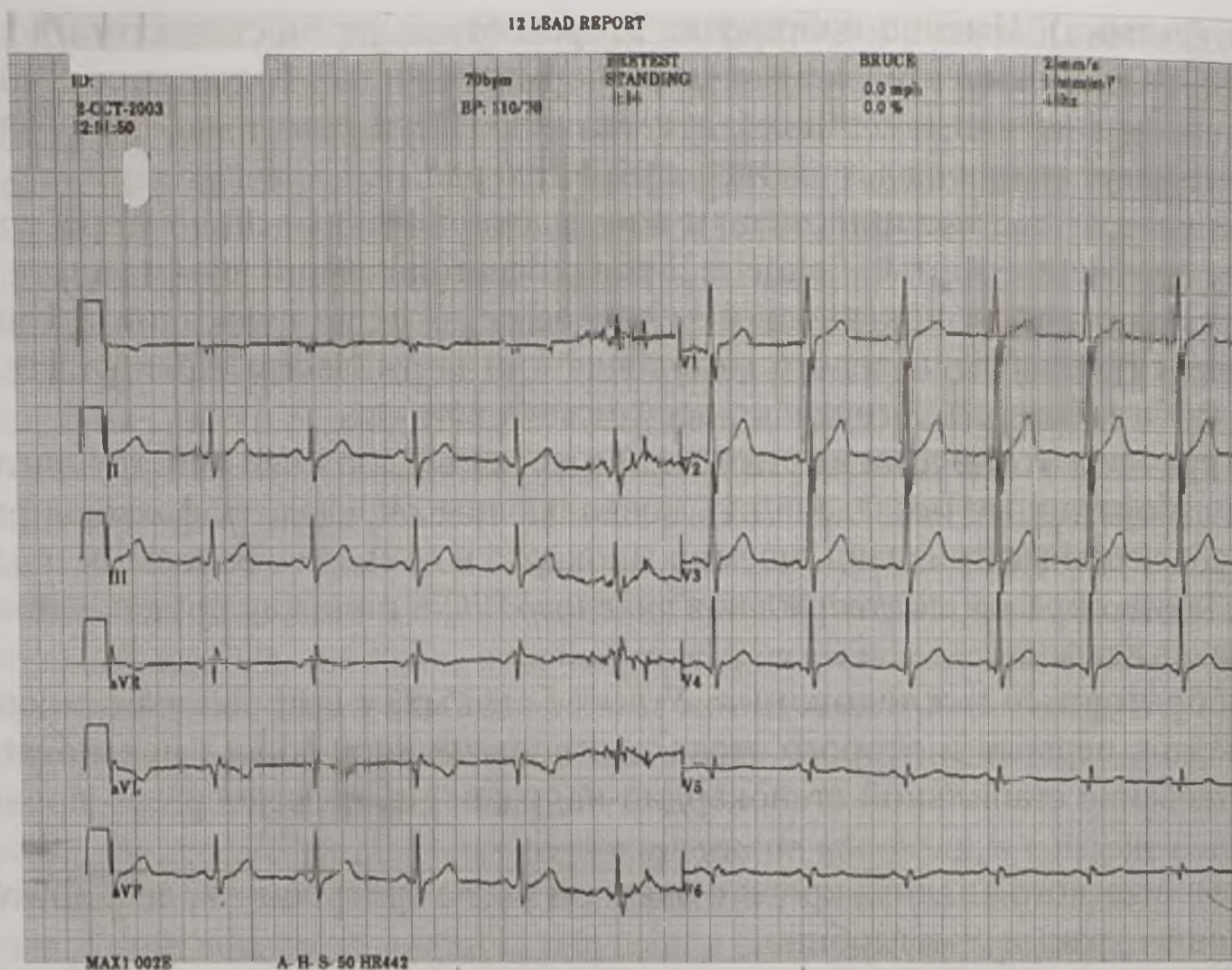


Рис. 2-12. Стандартная ЭКГ в 12 отведениях в покое у больного с ИБС, перенесшего переднебоковой инфаркт миокарда с Q-зубцом, после которого сохранялась стенокардия напряжения (ST-сегмент не изменен)

объективные признаки ишемии миокарда (изменения сегмента *ST* в виде его депрессии или подъема) с болевыми ощущениями в грудной клетке, т.е. дает возможность объективно диагностировать ИБС и стенокардию как одни из ее клинических признаков. Кроме того, ЭКГ в 12 отведениях, зарегистрированная во время приступа болей в области сердца, позволяет определить вызванные ишемией миокарда преходящие нарушения ритма и проводимости, что имеет существенное значение для стратификации риска и установления прогноза. Именно поэтому по возможности (особенно если больной находится в стационаре) следует стремиться зарегистрировать ЭКГ во время болевого приступа.

Нагрузочные тесты. К ним относят ЭКГ-пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест, велоэргометрия), стресс-ЭхоКГ, стресс-сцинтиграфию миокарда с физической нагрузкой или фармакологическими препаратами (добутамин, дипиридамо́л, трифосаденин) и чреспищеводную электрическую стимуляцию предсердий.

ЭКГ-пробы с физической нагрузкой более чувствительны и специфичны при диагностике ишемии миокарда, чем ЭКГ в покое. Именно поэтому с учетом простоты выполнения, доступности и невысокой стоимости ЭКГ-пробы с физической нагрузкой считают методом выбора для обнаружения индуцируемой ишемии миокарда у больных с подозрением на стабильную стенокардию напряжения.

Наиболее распространенное показание к проведению ЭКГ-проб с физической нагрузкой — возникновение болей в грудной клетке, напоминающих та-

ковые при стенокардии напряжения, у лиц, которые по возрасту, полу и другим факторам риска имеют умеренно высокую или низкую вероятность существования ИБС (см. табл. 2-10). В то же время диагностическая значимость ЭКГ-проб с физической нагрузкой у пациентов, имеющих на основании клинической оценки высокую вероятностью ИБС, минимальна: мужчина в возрасте 65 лет с типичными тяжелыми приступами стенокардии напряжения с вероятностью 95% страдает ИБС. Их проведение целесообразно как с точки зрения объективной верификации ишемии миокарда, так и с точки зрения определения прогноза и выбора тактики лечения. Кроме того, проведение ЭКГ-проб с физической нагрузкой желательно при существовании:

- типичного болевого синдрома при отсутствии изменений на ЭКГ, зарегистрированной в покое;
- болей в области сердца атипичного характера;
- нехарактерных для ишемии миокарда изменений на ЭКГ у лиц среднего и пожилого возраста, а также у молодых мужчин с предварительным диагнозом ИБС;
- отсутствии изменений на ЭКГ при подозрении на ИБС.

ЭКГ-пробу с физической нагрузкой считают положительной, если во время ее проведения возникает приступ стенокардии, сопровождающийся горизонтальной или косонисходящей депрессией либо подъемом сегмента $ST \geq 1$ мм (0,1 мВ), отстоящего на $\geq 60-80$ мс от точки окончания комплекса QRS (рис. 2-13).

Если во время ЭКГ-пробы с физической нагрузкой возник типичный приступ стенокардии (служит основанием для ее прекращения), не сопровождающийся характерными для ишемии миокарда изменениями на ЭКГ, то такие результаты теста расценивают как сомнительные. Обычно они требуют проведения других инструментальных методов диагностики ИБС (фармакологических стресс-тестов в сочетании с ЭхоКГ, перфузионной сцинтиграфией миокарда, мультиспиральной КТ с контрастированием коронарных артерий или коронароангиографии).

Важное условие для интерпретации ЭКГ-пробы с физической нагрузкой как отрицательной — отсутствие возникновения приступа стенокардии и вышеописанных изменений на ЭКГ при достижении большим субмаксимальной для него по возрасту ЧСС. Для каждого больного последнюю ориентировочно рассчитывают как 200 минус возраст пациента.

Чувствительность ЭКГ-проб с физической нагрузкой в среднем составляет 68%, а специфичность — 77%.

Основные противопоказания к проведению проб с физической нагрузкой:

- острый ИМ;
- частые приступы стенокардии напряжения и покоя;
- сердечная недостаточность;
- прогностически неблагоприятные нарушения сердечного ритма и проводимости;
- тромбоэмболические осложнения;
- тяжелые формы АГ;
- острые инфекционные заболевания.

При невозможности проведения тредмил-теста или велоэргометрии (заболевания опорно-двигательного аппарата, выраженное ожирение, детрениро-

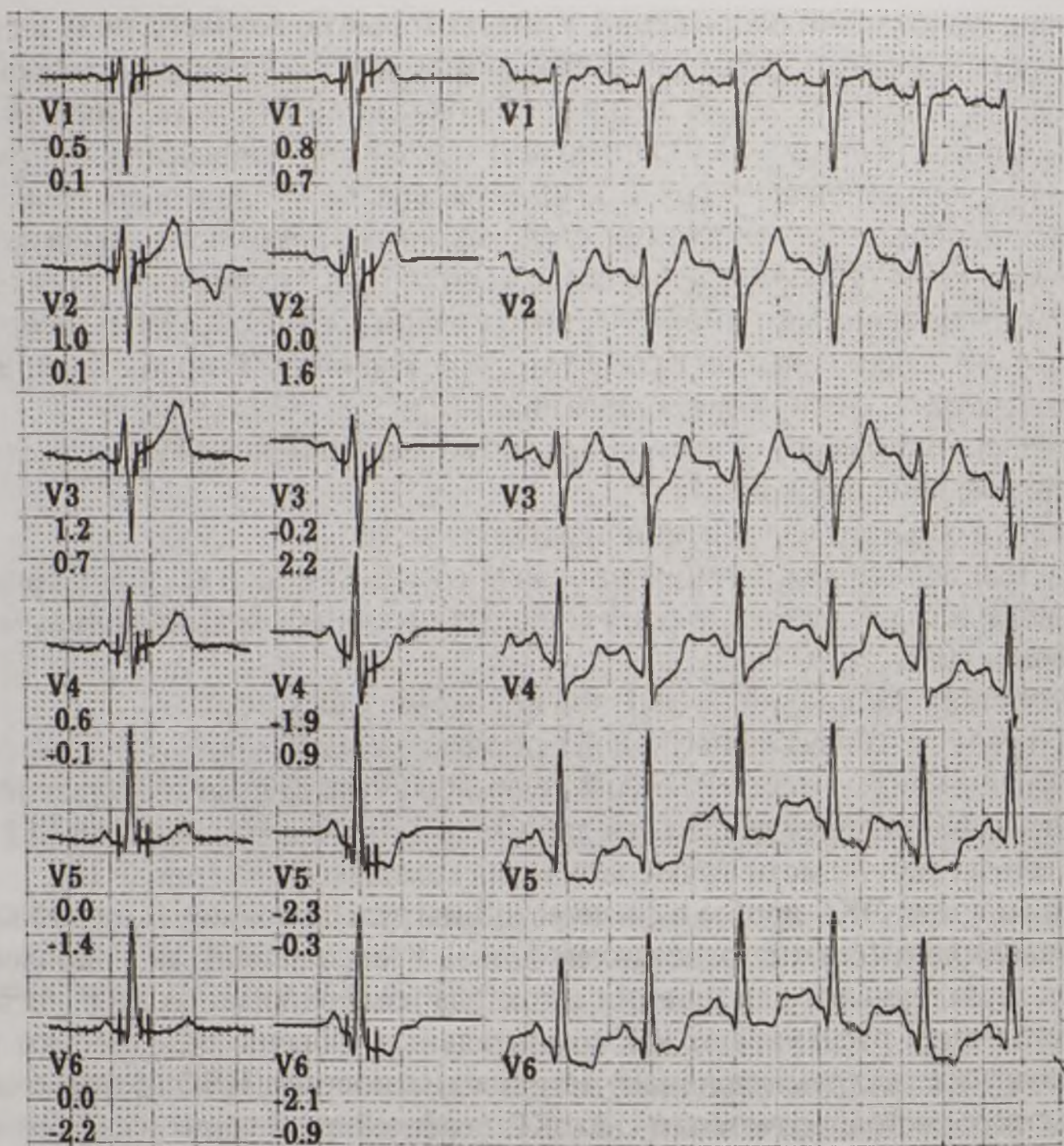


Рис. 2-13. ЭКГ больного ИБС во время пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест), сегмент *ST* резко снижен в отведениях V_2 – V_6 . До нагрузки *ST*-сегмент был не изменен

ванность больного и др.) усиления работы сердца можно достичь с помощью теста частой чреспищеводной электрической стимуляции предсердий (метод не травматичен и достаточно легко выполним).

У больных, изначально имеющих изменения на ЭКГ в покое, которые затрудняют ее интерпретацию при выполнении проб с физической нагрузкой (полная блокада левой ножки пучка Гиса, депрессия сегмента *ST* ≥ 1 мм, синдром WPW, имплантированный кардиостимулятор), можно использовать стресс-ЭхоКГ и перфузионную сцинтиграфию миокарда в сочетании с физическими нагрузками.

Стресс-ЭхоКГ и перфузионную сцинтиграфию миокарда в сочетании с физическими нагрузками также можно применять для обнаружения объективных признаков ишемии миокарда у больных с высокой вероятностью существования ИБС, у которых ЭКГ-пробы с физическими нагрузками не дали однозначных результатов и диагноз остался неясным.

Фармакологические стресс-тесты. Несмотря на то что считают предпочтительным использование в качестве стресса физической нагрузки, так как это позволяет индуцировать ишемию миокарда и более физиологично вызвать бо-

левой приступ, для диагностики ИБС можно применять и фармакологические нагрузочные пробы с различными лекарственными препаратами, способными влиять на коронарное русло и функциональное состояние миокарда.

Так, при существовании исходных изменений конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ и необходимости проведения дифференциальной диагностики ИБС и НЦД применяют фармакологические пробы с пропранололом и калия хлоридом. Изменения, полученные на ЭКГ, всегда оценивают с учетом других данных обследования больного.

Использование фармакологических стресс-тестов в сочетании с ЭхоКГ (стресс-ЭхоКГ) или перфузионной сцинтиграфией миокарда (стресс-сцинтиграфия) целесообразно у больных, которые не могут полноценно выполнить тест с физической нагрузкой.

В клинической практике используют два варианта фармакологических стресс-тестов.

- С использованием короткодействующих симпатомиметиков (добутамин), которые вводят внутривенно капельно с постепенным увеличением дозы, что способствует увеличению потребности миокарда в кислороде, действуя аналогично физическим нагрузкам.
- Реже используемая внутривенная инфузия препаратов, расширяющих коронарные артерии (трифосаденин или дипиридамо́л). Эти средства по-разному влияют на зоны миокарда, которые кровоснабжаются нормальными и атеросклеротически стенозированными коронарными артериями. Под влиянием этих препаратов перфузия значительно возрастает или может увеличиться незначительно или даже снизиться (феномен «обкрадывания»).

При существовании у пациента ИБС во время проведения стресс-ЭхоКГ с добутамином или дипиридамо́лом возникает дисбаланс между доставкой кислорода и потребностью в нем определенного участка миокарда, снабжаемого кровью из ветви пораженной коронарной артерии. Вследствие этого возникают локальные нарушения сократимости и перфузии миокарда, которые обнаруживают либо с помощью УЗИ (стресс-ЭхоКГ), либо с помощью радиоизотопного (перфузионная сцинтиграфия миокарда) исследования. При стресс-ЭхоКГ изменения локальной сократимости могут предшествовать или сочетаться с другими признаками ишемии миокарда (изменения ЭКГ, болевой синдром, нарушения ритма сердца).

Чувствительность ультразвукового стресс-теста с добутамином колеблется от 40 до 100%, а специфичность — от 62 до 100%. Чувствительность ультразвукового стресс-теста с вазодилататорами (трифосаденин, дипиридамо́л) составляет 56–92%, а специфичность — 87–100%. Чувствительность и специфичность радиоизотопного фармакологического стресс-теста с трифосаденином составляет 83–94% и 64–90% соответственно.

На третьем этапе диагностического поиска у больных со стабильной стенокардией напряжения УЗИ сердца в покое необходимо проводить при выслушивании патологических шумов в сердце, подозрительных в отношении клапанных пороков сердца или ГКМП, клинических признаках хронической сердечной недостаточности, ранее перенесенном ИМ и выраженных изменениях ЭКГ (полная блокада левой ножки пучка Гиса, патологические зубцы Q,

признаки значительной гипертрофии миокарда левого желудочка). УЗИ сердца в покое позволяет оценить сократительную способность миокарда и определить размеры его полостей. Кроме того, при обнаружении порока сердца, дилатационной или обструктивной кардиомиопатии диагноз ИБС становится маловероятным, но у лиц пожилого возраста возможно сочетание этих заболеваний.

Холтеровское 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ у больных со стабильной стенокардией напряжения позволяет определить объективные признаки ишемии миокарда, возникающие во время обычной, повседневной активности пациентов, но редко может добавить что-либо существенное к диагностической информации, полученной во время проведения ЭКГ-проб с физической нагрузкой. Тем не менее проведение холтеровского 24-часового амбулаторного мониторирования ЭКГ у больных со стабильной стенокардией напряжения рекомендуют для определения возможных нарушений ритма, связанных с ней, «немой» ишемии миокарда и при подозрении на вазоспастическую стенокардию (стенокардия Принцметала).

С внедрением новых внутривенных контрастных средств и современной МСКТ, позволяющей выполнять до 320 срезов в секунду, роль КТ в диагностике ИБС и атеросклеротического поражения коронарных артерий значительно возрастает. Несмотря на то что чувствительность МСКТ с контрастированием коронарных артерий в диагностике их атеросклеротического поражения достигает 90–95%, а специфичность составляет 93–99%, окончательное место этого метода обследования в иерархии других на сегодняшний день окончательно не определено. В настоящее время считают, что проведение МСКТ рекомендовано больным, у которых на основании клинической оценки определена низкая (менее 10%) вероятность существования ИБС и у которых ЭКГ-пробы с физической нагрузкой, а также ультразвуковые и радиоизотопные стресс-тесты оказались недостаточно информативными для установления диагноза. Помимо этого МСКТ — неинвазивный метод исследования — используют для скрининга населения с целью диагностики начальных стадий ИБС.

Селективная коронарография — золотой стандарт диагностики ИБС. Ее проведение с целью диагностики стабильной стенокардии напряжения рекомендовано:

- при стенокардии напряжения более III функционального класса и отсутствии эффекта от полноценного медикаментозного лечения;
- при возобновлении стенокардии после ранее выполненных операций по реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная ангиопластика);
- при ранее перенесенной остановке кровообращения;
- тяжелых желудочковых аритмиях (эпизоды устойчивой и неустойчивой ЖТ, частой политопной ЖЭ и др.);
- больным, у которых на основании клинической оценки отмечена промежуточная или высокая вероятность существования ИБС, а результаты использования неинвазивных методов исследования оказались недостаточно информативными для установления диагноза либо принесли разноречивую информацию.

Стратификация риска у больных со стабильной стенокардией напряжения

В зависимости от риска смерти в течение ближайшего года, всех больных со стабильной стенокардией напряжения разделяют на пациентов низкого (риск смерти менее 1%), высокого (риск смерти более 2%) и промежуточного риска (риск смерти 1–2%).

Эффективный способ стратификации риска смерти у больных со стабильной стенокардией напряжения — сочетание клинической оценки (тяжесть стенокардии, частота возникновения приступов, изменения на ЭКГ в покое) и результатов ЭКГ-тестов с физической нагрузкой (тредмил-индекс Дьюка). Последний рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{Индекс Дьюка} = A - [5 \times B] - [4 \times C],$$

где A — продолжительность физической нагрузки (мин), B — максимальное отклонение сегмента ST (мм), C — индекс стенокардии.

Оценка индекса стенокардии: 0 — стенокардии нет, 1 — стенокардия есть, 2 — стенокардия приводит к остановке исследования.

При тредмил-индексе Дьюка более +5 больного относят к группе низкого риска, при этом его четырехлетняя выживаемость составляет 99%, а ежегодная вероятность смерти — 0,25%. Если величина тредмил-индекса Дьюка находится в диапазоне от +4 до –10, то его относят к группе промежуточного риска, и его четырехлетняя выживаемость составляет 95%, а ежегодная вероятность смерти — 1,25%. При величине тредмил-индекса Дьюка менее –10 больного относят к группе высокого риска, его четырехлетняя выживаемость составляет 79%, а ежегодная вероятность смерти — более 5,0%.

Больным, имеющим по результатам стратификации промежуточный и высокий риск смерти, рекомендовано проведение коронароангиографии для решения вопроса о целесообразности выполнения реваскуляризации миокарда.

Следует отметить, что нормальные результаты коронароангиографии свидетельствуют лишь об отсутствии существенного сужения крупных коронарных артерий и их ветвей, при этом могут оставаться не обнаруженными изменения в мелких артериях (четвертого и пятого порядка). Такая ситуация характерна для больных с так называемой **ИБС с нормальными коронарными артериями**. К этой категории относят пациентов с коронарным синдромом X и вазоспастической (вариантной) стенокардией (стенокардией Принцметала).

Коронарный синдром X . Несмотря на то что общепринятого определения этого синдрома не существует, он характеризуется классической триадой признаков: типичными приступами стенокардии, вызываемыми нагрузками; положительными результатами ЭКГ-пробы либо других тестов с физической нагрузкой и неизменными коронарными артериями (по данным коронароангиографии). Наиболее признанной причиной возникновения коронарного синдрома X считают возникновение функциональных нарушений коронарного кровообращения на уровне микроциркуляторного русла во время физических или эмоциональных нагрузок. К возможным причинам возникновения болевого синдрома и ишемических изменений на ЭКГ относят эндотелиальную дисфункцию с неполноценной коронарной вазодилатацией и чрезмерно выраженной коронарной вазоконстрикцией во время физических

нагрузок на уровне микроциркуляторного русла. Прогноз относительно благоприятный.

Вазоспастическая (вариантная, спонтанная) стенокардия. Характерный признак этой формы стенокардии — возникновение типичных ангинозных приступов в покое при их отсутствии во время физических и эмоциональных нагрузок. Реже спонтанная стенокардия сочетается со стенокардией напряжения.

Если во время приступа спонтанной стенокардии на ЭКГ регистрируют переходящий подъем сегмента *ST*, то такую стенокардию называют стенокардией Принцметала.

Чаще всего спонтанные приступы стенокардии возникают ночью или ранним утром, без связи с физической либо эмоциональной нагрузкой, продолжаются от 5 до 15 мин и устраняются приемом нитроглицерина в течение нескольких минут.

В основе спонтанной стенокардии лежит спазм нормальных либо атеросклеротически измененных коронарных артерий. Механизм развития спазма последних до конца не изучен, но существенную роль в его возникновении могут играть гиперактивность гладкомышечных элементов сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция.

В типичных ситуациях приступ вазоспастической стенокардии сопровождается переходящим подъемом сегмента *ST* на ЭКГ, что отражает возникновение трансмуральной ишемии миокарда, которая исчезает сразу же после прекращения болевого синдрома и не сопровождается последующим повышением концентрации биохимических маркеров некроза миокарда (сердечный тропонин Т или I, МВ-фракция КФК), т.е. не заканчивается развитием ИМ.

Вазоспастическая стенокардия может быть спровоцирована курением, холодом, гипервентиляцией, применением наркотических средств (кокаин) и электролитными нарушениями.

Для того чтобы доказать возникновение спазма коронарных артерий и таким образом объективно подтвердить существование вазоспастической стенокардии, используют провокационный тест с введением ацетилхолина (реже — эргонови-на) в коронарные артерии во время выполнения коронароангиографии.

Прогноз у больных с вазоспастической стенокардией, возникающей на фоне неизмененных коронарных артерий, относительно благоприятный; риск смерти у них не превышает 0,5% в год. У больных с вазоспастической стенокардией на фоне гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий прогноз значительно серьезнее.

Диагностика

При установлении диагноза стабильной стенокардии напряжения учитывают основные и дополнительные диагностические критерии.

Основные критерии:

- типичные по характеру болевого синдрома приступы стенокардии напряжения (анамнез, наблюдение);
- достоверные указания на ранее перенесенный ИМ (анамнез, признаки хронической аневризмы сердца или рубцовых изменений на ЭКГ и по данным УЗИ сердца);

- положительные результаты ЭКГ-проб с физической нагрузкой (тредмил-тест, велоэргометрия), фармакологических стресс-тестов (стресс-ЭхоКГ, стресс-сцинтиграфия миокарда);
- положительные результаты коронароангиографии (гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий).

Дополнительные диагностические критерии:

- признаки хронической сердечной недостаточности;
- нарушения сердечного ритма и проводимости (при отсутствии других заболеваний, вызывающих их).

Формулировка развернутого клинического диагноза должна учитывать:

- констатацию существования ИБС (при условии, что есть объективные доказательства ее наличия);
- определение клинического варианта ИБС (часто у одного больного отмечают сочетание двух или даже трех вариантов; если у больного диагностирована стабильная стенокардия напряжения, то указывают ее функциональный класс в соответствии с классификацией Канадского сердечно-сосудистого общества; 1979);
- характер нарушения ритма и проводимости (если таковые есть);
- при обнаружении хронической сердечной недостаточности — ее тяжесть (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и Н.Д. Стражеско—В.Х. Василенко);
- основную локализацию атеросклероза (отсутствие коронарного атеросклероза при убедительных доказательствах по данным коронарографии обязательно отражают в диагнозе);
- при обнаружении — АГ (в том числе ГБ с указанием стадии течения);
- при обнаружении — сахарный диабет;
- другие фоновые и сопутствующие заболевания.

Лечение

Основные цели лечения больных со стабильной стенокардией:

- увеличение продолжительности жизни больных посредством снижения риска развития ИМ и внезапной смерти;
- улучшение качества жизни посредством уменьшения выраженности клинических симптомов заболевания.

Достигнуть подобные цели можно с помощью сочетанного применения:

- мер немедикаментозного воздействия, направленных на коррекцию имеющихся факторов риска ИБС;
- медикаментозного и хирургического лечения.

Учитывая относительно благоприятный прогноз у больных со стабильной стенокардией, для большинства пациентов медикаментозное лечение считают реальной альтернативой интервенционным (баллонная коронарная ангиопластика и стентирование коронарных артерий) и хирургическим методам лечения (коронарное шунтирование и др.).

Применение интервенционных и хирургических методов лечения больных со стабильной стенокардией оправдано у пациентов высокого риска в отношении развития ИМ и внезапной смерти, а также у лиц, у которых полноценное медикаментозное лечение недостаточно эффективно.

Коррекцию факторов риска следует проводить у всех больных и на любом этапе развития заболевания.

Курение — важный фактор риска развития ИБС, поэтому необходимо добиваться стойкого отказа больных от него. Часто для этого требуется участие квалифицированного психолога или психотерапевта. Существенную помощь может оказать применение никотинсодержащих препаратов (никотин) в виде наклеиваемых пластырей, жевательных резинок и в форме ингалятора с мундштуком (наиболее предпочтителен, так как моделирует акт курения).

Целесообразно изменить характер питания, ориентируясь на так называемую средиземноморскую диету, основу которой составляют овощи, фрукты, рыба и птица. При гиперлипидемии (липидный профиль необходимо оценивать у всех больных стенокардией) соблюдение жесткой гиполипидемической диеты становится особенно важным. Концентрацию общего холестерина следует поддерживать на уровне ниже 5,0 ммоль/л (192 мг/дл), ЛПНП — менее 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Выбор препаратов для гиполипидемической терапии зависит от липидного профиля, но в большинстве случаев отдают предпочтение средствам из группы статинов (симвастатин, аторвастатин, розувастатин), при этом учитывают их доказанное положительное влияние на прогноз у больных ИБС.

Больные стенокардией обязательно должны поддерживать посильную физическую активность, поскольку это может способствовать увеличению толерантности к нагрузкам, а также нормализации АД, концентрации липидов, улучшению толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину. Это также поможет снизить избыточную массу тела.

Особое значение имеет лечение сопутствующей АГ и сахарного диабета, служащих факторами риска развития ИБС. Следует не только стремиться к достижению целевого АД, но и стараться использовать препараты, одновременно обладающие и антигипертензивной, и антиангинальной активностью (β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов). У больных сахарным диабетом наиболее оправдано использование ингибиторов АПФ, блокаторов медленных кальциевых каналов, а также высокоселективных β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами (небиволол).

Медикаментозное лечение

Можно выделить два основных направления медикаментозного лечения стабильной стенокардии:

- лечение, направленное на предупреждение возникновения ИМ и смерти;
- лечение, направленное на уменьшение ишемии миокарда и выраженности клинических признаков заболевания.

К первому направлению относят применение антитромбоцитарных препаратов, β -адреноблокаторов, статинов и ингибиторов АПФ.

Ко второму направлению относят использование β -адреноблокаторов, нитратов, блокаторов медленных кальциевых каналов и цитопротекторов.

Всем больным стенокардией для купирования возникающих ангинозных приступов следует рекомендовать использование короткодействующих нитратов. Пациенты должны постоянно иметь при себе тот или иной нитросодержащий препарат короткого действия. Традиционно для этой цели применяют таблетки нитроглицерина, но они имеют небольшой размер, нередко крошатся,

и поэтому их использование часто затруднительно (особенно у пожилых пациентов и больных с нарушениями двигательной сферы). Более удобны короткодействующие нитраты в виде дозированных аэрозолей (изосорбида динитрат, изомак[®]), которые распыляют в полости рта. В качестве альтернативы можно использовать изосорбида динитрат в таблетках по 10 мг, которые применяют аналогично нитроглицерину (сублингвально). Следует помнить, что эффект при этом наступает несколько позднее (через 10–15 мин), но и продолжается дольше (до 1,5 ч). Нередко оказывается полезным заблаговременный прием изосорбида динитрата перед планируемой повышенной физической и (или) эмоциональной нагрузкой. Важно объяснять пациентам необходимость своевременной замены упаковки препарата еще до истечения срока его годности, а также опасность многократного бесконтрольного приема нитратов короткого действия, чреватого развитием гипотензии и указывающего на недостаточную эффективность антиангинальной терапии в целом.

Лечение, направленное на предупреждение возникновения инфаркта миокарда и смерти

Все больные стенокардией при отсутствии противопоказаний должны получать ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–160 мг/сут (оптимальная доза — 100 мг/сут), что позволяет снизить относительный риск развития ИМ и внезапной смерти минимум на 30%. Основные противопоказания к применению препарата: язвенная болезнь, эрозивный гастрит, дуоденит. В таких случаях возможно использование клопидогрела.

При лечении стенокардии широко применяют β -адреноблокаторы. Улучшение прогноза у них на фоне приема этих средств связано со снижением риска развития ИМ и смерти. Особенно рекомендовано назначение β -адреноблокаторов больным стенокардией, перенесшим ИМ, поскольку показана способность этих препаратов снижать относительный риск развития ИМ и смерти на 30–35%.

При лечении стенокардии предпочтение отдают кардиоселективным β -адреноблокаторам. Наиболее широко применяют такие средства, как метопролол (по 50–200 мг/сут), бисопролол (по 2,5–5 мг/сут), карведилол (по 25–50 мг/сут), бетаксоллол (по 10–40 мг/сут) и др. Существенно реже используют атенолол (по 100–200 мг/сут), при этом адекватной дозой β -адреноблокаторов считают ту, при которой удается добиться снижения ЧСС в покое до 50–60 в минуту.

По прежнему применяют неселективный β -адреноблокатор пропранолол в дозе 40–200 мг/сут, но его обычно хуже переносят больные. Кроме того, препарат требует 3–4-разового приема, что снижает приверженность пациентов к лечению.

Основные побочные реакции на фоне приема β -адреноблокаторов: брадикардия, нарушения предсердно-желудочковой проводимости, артериальная гипотензия, ухудшение переносимости физических нагрузок, бронхоспазм и эректильная дисфункция.

Следует избегать применения β -адреноблокаторов у больных с бронхиальной обструкцией (особенно при плохо контролируемой БА), заболеваниями периферических артерий и сахарным диабетом. В ряде подобных случаев возможно применение таких высокоселективных β -адреноблокаторов, как мето-

пролол и бисопролол, но это следует делать с особой осторожностью. Наиболее безопасно использование препаратов, обладающих способностью к периферической вазодилатации в результате модуляции высвобождения окиси азота, в частности небиволола и карведилола.

Следует обратить внимание на применение β -адреноблокаторов у больных стенокардией с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью. В такой ситуации рекомендовано использовать метопролол, бисопролол, карведилол и небиволол.

Лечение β -адреноблокаторами больных стенокардией на фоне хронической сердечной недостаточности следует начинать с применения малых доз и только на фоне адекватного приема ингибиторов АПФ и диуретиков, причем в первое время закономерно ожидать некоторого усугубления симптомов сердечной недостаточности.

Больным стабильной стенокардией с повышенной концентрацией холестерина, ЛПНП и триглицеридов в крови рекомендовано длительное лечение статинами, что позволяет снизить относительный риск развития ИМ и смерти на 20–40%.

Больным со стабильной стенокардией, независимо от существования АГ, сердечной недостаточности и сахарного диабета, рекомендовано длительное лечение одним из двух ингибиторов АПФ — рамиприлом или периндоприлом. Эти препараты также позволяют снизить вероятность развития у них ИМ и смерти на 20%. Этот эффект не считают класс-зависимым, поскольку другие представители ингибиторов АПФ в крупных клинических исследованиях не продемонстрировали такой способности.

Лечение, направленное на уменьшение ишемии миокарда и выраженности клинических признаков заболевания

Для предотвращения приступов стенокардии традиционно используют препараты гемодинамического действия, которые, влияя на параметры центральной гемодинамики, уменьшают потребность миокарда в кислороде или увеличивают его доставку. Применяют средства трех основных групп: β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов и пролонгированные нитраты.

Блокаторы медленных кальциевых каналов используют в лечении стенокардии в тех случаях, когда невозможно применение β -адреноблокаторов либо в сочетании с последними для усиления антиангинального действия. Положительное влияние лечения ими на продолжительность жизни больных стабильной стенокардией не доказано. Наиболее предпочтительны недигидропиридиновые средства — верапамил (по 120–320 мг/сут) и его пролонгированная форма изоптин СР 240*, а также дилтиазем (по 120–320 мг/сут).

Для лечения больных со стабильной стенокардией напряжения не следует использовать короткодействующие дигидропиридины (нифедипин) и пролонгированные дигидропиридины второго и третьего поколения (амлодипин, фелодипин и др.).

У больных со стабильной стенокардией напряжения в качестве препаратов, уменьшающих степень ишемии миокарда и выраженность клинических признаков стенокардии, широко используют пролонгированные нитраты. Необходимо помнить, что этот класс антиангинальных средств не влияет на продолжительность жизни больных со стабильной стенокардией. Для этой цели

применяют изосорбида динитрат (по 40–240 мг/сут) и изосорбида мононитрат (по 40–240 мг/сут). Эти препараты лучше переносят больные, они в меньшей степени вызывают головную боль. Использование сустак мите^а, сустак форте^а и пентаэритрита тетранитрата не оправдано вследствие низкой эффективности и неудобства применения (многократный прием).

Основные побочные явления лечения нитратами: головная боль, артериальная гипотензия, покраснение кожи, иногда — синкопе. К существенным недостаткам этого класса препаратов следует отнести развитие толерантности, преодолеть которую можно временной отменой этих средств. Избежать развития толерантности к нитратам можно путем рационального дозирования, обеспечивающего «безнитратный промежуток» длительностью не менее 8 ч (обычно — ночью).

При плохой переносимости нитратов возможно назначение молсидомина в дозе 2–24 мг/сут (особенно у больных с сопутствующими заболеваниями легких, легочным сердцем).

Часто в процессе лечения стенокардии не удается достичь успеха с помощью монотерапии. В таких случаях целесообразно применять комбинации антиангинальных средств с различным механизмом действия. Наиболее рациональны следующие комбинации: β -адреноблокаторы + нитраты, β -адреноблокаторы + блокаторы медленных кальциевых каналов (дигидропиридиновые), блокаторы медленных кальциевых каналов + нитраты, β -адреноблокаторы + блокаторы медленных кальциевых каналов + нитраты. Нецелесообразно комбинировать препараты одного класса вследствие неэффективности и резко возрастающего риска развития побочного действия. Следует соблюдать осторожность при комбинации β -адреноблокаторов с верапамилом или дилтиаземом, поскольку резко увеличивается вероятность возникновения нарушений проводимости и дисфункции левого желудочка.

Хотя комбинированную антиангинальную терапию применяют повсеместно, ее эффективность не всегда оказывается достаточной. Ее можно усилить посредством добавления к лечению метаболических препаратов: триметазидина, никорандила или блокатора пейсмекерного ионного тока синусового узла Iг ивабрадина. Триметазидин — цитопротекторный препарат метаболического действия, доказавший свою антиангинальную эффективность. Важнейшее преимущество триметазидина — отсутствие у него какого-либо влияния на гемодинамику. Он также не действует на автоматизм и проводимость, не усугубляет брадикардию. Триметазидин обычно очень хорошо переносят больные. Его назначают в дозе 20 мг 3 раза в день во время приема пищи. В настоящее время используют новую лекарственную форму триметазидина — предуктал МВ^а, что дает возможность поддерживать постоянную антиангинальную эффективность средства в течение 24 ч (одна таблетка препарата, которую принимают 2 раза в день, содержит 35 мг триметазидина).

Больным с коронарным синдромом X рекомендовано применение пролонгированных нитратов, β -адреноблокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов в виде монотерапии либо их сочетания. При гиперлипидемии целесообразно назначение статинов, а при АГ — ингибиторов АПФ. При недостаточной эффективности можно применять метаболические препараты (никорандил, триметазидин).

Лечение больных с вариантной (вазоспастической) стенокардией состоит из исключения провоцирующих факторов (курение, употребление кокаина и др.) и применения таких лекарственных средств, как блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил в дозе до 480 мг/сут, дилтиазем в дозе до 260 мг/сут, нифедипин в дозе до 120 мг/сут) и пролонгированные нитраты.

Реваскуляризация миокарда. В настоящее время существует два метода реваскуляризации миокарда (в том числе у больных со стабильной стенокардией напряжения): хирургический (коронарное шунтирование) и интервенционный (чрескожная коронарная ангиопластика и стентирование коронарных артерий).

Выбор стратегии лечения у больных со стабильной стенокардией напряжения — достаточно сложная задача. Ее следует решать строго индивидуально и учитывать множество факторов: клиническую картину, выраженность и обширность зон ишемии миокарда по данным стресс-тестов, тяжесть, локализацию и распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии, желание самого пациента и многое другое.

При выборе стратегии лечения больных со стабильной стенокардией необходимо помнить, что последние клинические исследования, сравнившие ближайшие и отдаленные результаты оптимального медикаментозного лечения и реваскуляризации миокарда у больных со стабильной стенокардией напряжения, показали, что пятилетняя выживаемость не зависит от выбранной стратегии, но качество жизни (частота и тяжесть приступов стенокардии) достоверно лучше у пациентов, которым была выполнена реваскуляризация миокарда.

Клинические показания к реваскуляризации миокарда у больных со стабильной стенокардией напряжения:

- неэффективность оптимального медикаментозного лечения, при котором качество жизни не устраивает пациента;
- результаты применения неинвазивных методов обследования, указывающие на то, что в зоне риска находится большой объем миокарда, подвергающийся ишемии;
- высокая вероятность выполнения успешной реваскуляризации миокарда с приемлемым риском ближайшей и отдаленной летальности;
- осознанный выбор пациентом хирургического метода лечения с учетом его полного информирования о возможных рисках вмешательства.

В то же время существуют определенные показания к реваскуляризации миокарда с целью улучшения прогноза развития ИМ. Они связаны в первую очередь с тяжестью, распространенностью и локализацией атеросклеротических поражений коронарных артерий, которые определяют с помощью коронароангиографии.

Чрескожная коронарная ангиопластика и стентирование рекомендованы при:

- выраженном ($\geq 75\%$) стенозе одной коронарной артерии у больных со стенокардией I–IV функционального класса и неэффективности оптимального медикаментозного лечения;
- выраженном ($\geq 75\%$) стенозе нескольких коронарных артерий у больных со стенокардией I–IV функционального класса (без сахарного диабета) и неэффективности оптимального медикаментозного лечения.

Коронарное шунтирование рекомендовано:

- при стенокардии I–IV функционального класса у больных с гемодинамически значимым ($\geq 50\%$) стенозом ствола левой коронарной артерии либо его эквивалентом (выраженные ($\geq 75\%$) стенозы устьев либо проксимальных отделов передней межжелудочковой и огибающей артерии);
- стенокардии I–IV функционального класса и неэффективности оптимального медикаментозного лечения у больных с выраженными ($\geq 75\%$) стенозами всех трех коронарных артерий (передней межжелудочковой, огибающей и правой), особенно их проксимальных отделов, а также при сахарном диабете, дисфункции левого желудочка и объективно доказанной большой зоны ишемии миокарда.

Прогноз

Прогноз зависит от результатов стратификации риска. У большинства больных он относительно благоприятный, но его следует всегда оценивать с осторожностью, так как хроническое течение заболевания может внезапно обостриться, осложниться развитием ИМ, а иногда — внезапной смертью.

Профилактика

Первичная профилактика сводится к профилактике атеросклероза. Вторичная профилактика должна быть направлена на проведение рационального противоатеросклеротического лечения и оптимального купирования болевого синдрома, нарушений ритма и сердечной недостаточности.

ОСТРЫЕ КОРОНАРНЫЕ СИНДРОМЫ

Термин «острые коронарные синдромы» был введен V. Furster и соавт. в 1985 г. В настоящее время под этим термином понимают целый спектр клинических состояний, которые отражают обострение в течении ИБС и включают в себя начальный период в развитии нестабильной стенокардии, ИМ без подъема сегмента *ST* и ИМ с подъемом сегмента *ST*.

«Острый коронарный синдром» (ОКС) не является окончательным нозологическим диагнозом, он служит диагнозом первого контакта врача с пациентом, имеющим клиническую и ЭКГ-картину острой коронарной недостаточности. В связи с этим диагноз «острый коронарный синдром» правомочен для врача скорой помощи, врача приемного отделения стационара и для врача отделения неотложной кардиологии в первые часы госпитализации.

В дальнейшем по мере накопления информации (как клинической, так и лабораторно-инструментальной) диагноз «острый коронарный синдром» должен трансформироваться в диагноз «нестабильная стенокардия», «ИМ без подъема сегмента *ST*», «ИМ с подъемом сегмента *ST*» или в какой-либо другой нозологический диагноз, отражающий имеющуюся сердечно-сосудистую патологию (рис. 2-14).

В то же время лечение больных с ОКС должно начинаться как можно раньше, до получения всей информации, позволяющей уверенно поставить нозологический диагноз (ИМ с подъемом сегмента *ST*, ИМ без подъема сегмента *ST* или нестабильная стенокардия). Более того, нередко, особенно у больных острым ОКСп*ST*, фактор времени служит ключом, влияющим на результаты лечения.

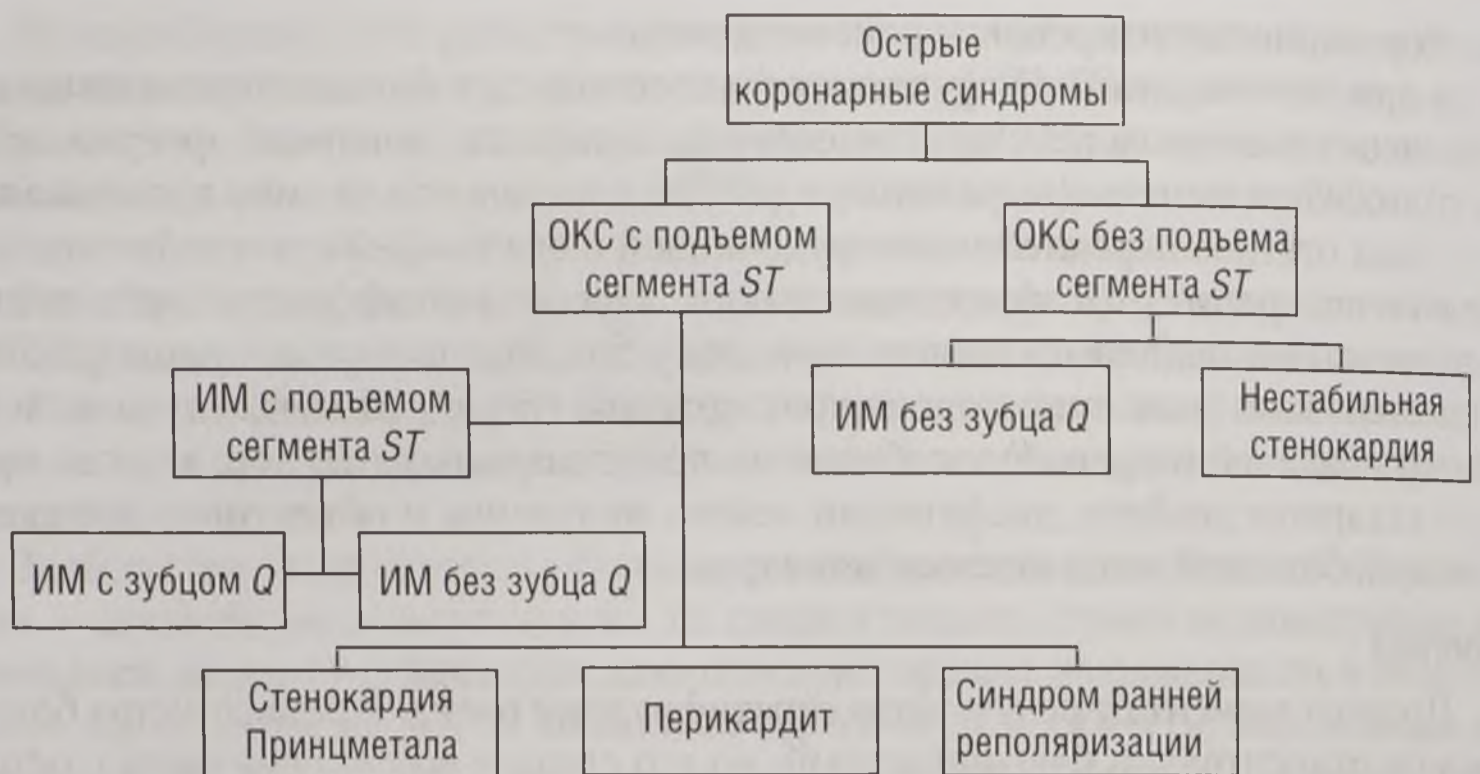


Рис. 2-14. Острые коронарные синдромы.

При этом лечебная тактика, в первую очередь проведение тромболитической терапии, во многом будет зависеть от ЭКГ-варианта острого коронарного синдрома (с подъемом или без подъема сегмента *ST*).

Эпидемиология

По данным Глобального регистра острых коронарных событий (GRACE) 2002 г. суммарная частота всех острых коронарных синдромов в разных странах колеблется от 1÷80 до 1÷170 человек населения. Среди всех больных, доставленных в стационар в связи с развитием острого коронарного синдрома, у 42% поводом для госпитализации служил ОКС с подъемом сегмента *ST*, у остальных – ОКС без подъема сегмента *ST*. При этом, по данным Euro Heart Survey (2002), 30–33% больных, госпитализированных по поводу ОКС, были выписаны с диагнозом ИМ с зубцом *Q*, 25% больных – с диагнозом ИМ без зубца *Q*, у 38–42% больных была диагностирована нестабильная стенокардия.

Классификация

В зависимости от ЭКГ-картины все острые коронарные синдромы подразделяют на:

- ОКСп*ST*:
 - ОКСп*ST* чаще трансформируется в ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*), который заканчивается развитием ИМ с зубцом *Q* (рис. 2-15). Однако в случае успешного тромболитического или ЧКВ, выполненного в первый час от начала ОКС с подъемом сегмента *ST*, ИМ может не возникнуть вообще (прерванный ИМ) либо закончиться развитием ИМ без зубца *Q*. В более редких случаях ОКС с подъемом сегмента *ST* может быть проявлением вариантной (вазоспастической) стенокардии Принцметала, перикардита либо, что наиболее благоприятно, отражением одного из синдромов ранней реполяризации желудочков.

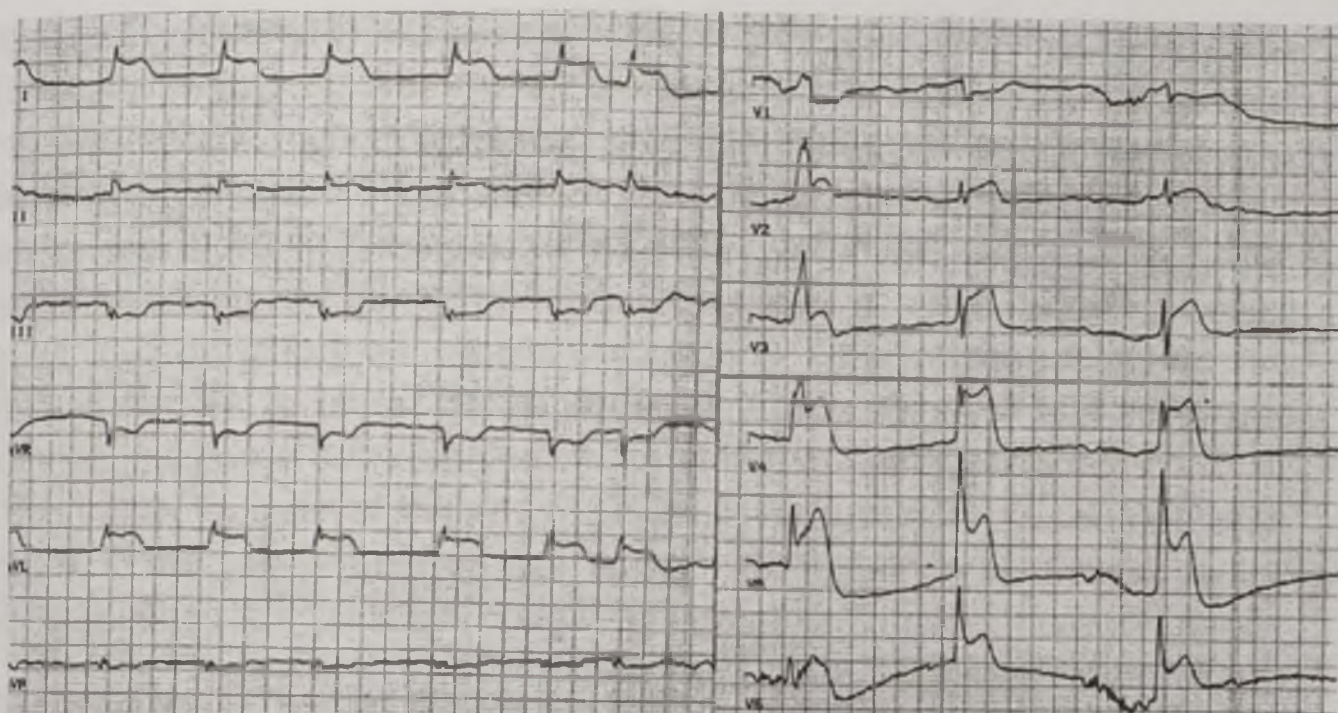


Рис. 2-15. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента *ST*. Признаки трансмуральной ишемии миокарда передней стенки левого желудочка: подъем сегмента *ST* >1 мВ в отведениях I, II, *aVL*, V_{1-6} ; депрессия сегмента *ST* в отведениях III, *aVF*. Патологические зубцы Q и QS пока не сформировались

- ОКСбпST:

- ОКСбпST чаще всего трансформируется в одну из двух нозологических форм ИБС — в нестабильную стенокардию (НС) либо в ИМ без подъема сегмента *ST* (ИМбпST). Учитывая практически одинаковую клиническую и ЭКГ-картину, дифференциальная диагностика между нестабильной стенокардией и ИМбпST основана в основном на результатах лабораторно-инструментальных методов исследования, в частности определения биохимических маркеров некроза кардиомиоцитов (тропонины I или T, МВ-КФК). В ряде случаев в результате клинического обследования у больного с первоначальным диагнозом «ОКСбпST» обнаруживают некоронарогенные поражения миокарда.

Этиология

Причиной возникновения острых коронарных синдромов служит атеротромбоз в коронарном бассейне.

Патогенез

- У подавляющего большинства больных в основе ОКС как с подъемом сегмента *ST*, так и без подъема сегмента *ST* лежат общие патофизиологические процессы, являющиеся проявлением атеротромбоза в коронарном бассейне вследствие разрыва, трещины или эрозии нестабильной атеросклеротической бляшки. Это повреждение атеросклеротической бляшки приводит к активации тромбоцитов и запускает каскад коагуляции, в результате чего в месте поврежденной атеромы образуется тромб, при этом размеры тромба могут быть различными.
- У больных с ОКС без подъема сегмента *ST* тромб носит характер пристеночного, не окклюзирующего полностью просвет коронарной артерии и состоящий преимущественно из тромбоцитов, связанных между

собою нитями фибрина, так называемый «белый тромб». Поэтому при возникновении ОКС без подъема сегмента *ST* развивается ишемия в основном субэндокардиальных зон миокарда левого желудочка, что отражается на ЭКГ в виде депрессии сегмента *ST*. В последующем в этих зонах субэндокардиальной ишемии миокарда может развиваться некроз, что отражается на ЭКГ формированием характерного негативного равнобедренного зубца *T* (так называемого «коронарного»), т.е. формируется ИМ без зубца *Q*. Однако так происходит далеко не всегда, нередко субэндокардиальный некроз миокарда, особенно если он небольшой по объему, может протекать без типичных изменений на ЭКГ, и в таких ситуациях он может быть диагностирован только по повышению уровня биохимических маркеров некроза миокарда (сердечные тропонины *I* или *T* либо *МВ-КФК*).

- У больных с ОКС и с подъемом сегмента *ST* тромб полностью окcludes просвет коронарной артерии, при этом в состав тромба входит большое количество эритроцитов, так называемый «красный тромб». Вследствие этого при возникновении ОКС с подъемом сегмента *ST*, развивается трансмуральная ишемия обширных зон миокарда левого желудочка, что отражается на ЭКГ в виде подъема сегмента *ST*. В дальнейшем в этих зонах развивается необратимое повреждение кардиомиоцитов (некроз), что проявляется на ЭКГ появлением патологических зубцов *Q* или *QS*, т.е. формируется ИМ с зубцом *Q*.
- Эти различия в морфологическом характере тромбов диктуют необходимость применения тромболитических препаратов (стрептокиназа, тканевые активаторы плазминогена) у больных ОКС с подъемом сегмента *ST*. В то же время у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* их применение противопоказано, и акцент в медикаментозной терапии смещается в сторону антитромбоцитарных (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, блокаторы *IIb-IIIa* рецепторов тромбоцитов) и антитромбиновых препаратов (нефракционированные гепарины, низкомолекулярные гепарины).
- Помимо ключевой роли активации тромбоцитарного звена гемостаза, в патогенезе ОКС без подъема сегмента *ST* большую роль играют присоединяющиеся элементы спазма, воспаления и микроэмболизации дистального русла коронарной артерии вследствие того, что образующиеся пристеночные тромбоцитарные тромбы непрочные и легко фрагментируются током крови.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST*

Как уже указывалось ранее, острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST* (ОКСбп*ST*) включает две нозологические формы ИБС:

- нестабильную стенокардию;
- ИМ без подъема сегмента *ST*.

Нестабильная стенокардия

Нестабильная стенокардия — это одна из клинических форм ИБС, характеризующаяся развитием острой ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которой недостаточна для возникновения некроза миокарда. Нестабильная сте-

нокардия проявляется типичными болями в грудной клетке, во время которых на ЭКГ отмечают признаки ишемии миокарда в виде стойкой либо преходящей депрессии сегмента *ST*, инверсии, сглаженности или псевдонормализации зубца *T*, однако в плазме крови отсутствует повышение уровня биохимических маркеров некроза миокарда (сердечных тропонинов I или T либо МВ-КФК). Необходимо подчеркнуть, что вне приступа болей ЭКГ может быть нормальной.

Эпидемиология

По данным Национального регистра США, в 1999 г. число больных, перенесших ОКС без *ST*, составило 1 932 000 человек, при этом 953 000 человек были выписаны из стационаров с диагнозом нестабильной стенокардии, а 530 000 человек — с диагнозом ИМ без зубца *Q*. Национальные регистры ИМ в США (NRM I, II и III) показали, что за период 1990–1999 гг. произошло относительное увеличение частоты ОКС без подъема сегмента *ST* с 45 до 63%.

Клиническая картина

Основной жалобой больных с нестабильной стенокардией являются типичные ангинозные боли в грудной клетке, локализующиеся чаще всего в области сердца. Однако уже на **первом этапе диагностического поиска** можно определить ряд особенностей, заставляющих заподозрить «нестабильность» стенокардии, поэтому в соответствии с клинической картиной нестабильной стенокардии, выделяют следующие ее клинические варианты:

- **Впервые возникшая стенокардия напряжения.** Под этим термином понимают стенокардию напряжения, возникшую в течение последних 2 мес и имеющую тяжесть не ниже III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.
- **Прогрессирующая стенокардия напряжения,** т.е. прогрессирование ранее существовавшей стабильной стенокардии напряжения как минимум на 1 класс (по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества) с достижением как минимум III ФК. Ангинозные боли становятся более частыми, более продолжительными, возникают при более низких физических нагрузках.
- **Стенокардия покоя,** возникшая в течение последних 7 дней, с длительностью приступов до 20–30 мин, в том числе и стенокардия покоя, трансформировавшаяся из стенокардии напряжения.

Все эти варианты клинического течения нестабильной стенокардии могут возникнуть как у пациента, не переносившего ранее ИМ, так и у больного, имевшего в анамнезе ИМ. Все они требуют скорейшей регистрации ЭКГ и решения вопроса о госпитализации. С формальной точки зрения все больные, имеющие ту или иную вышеописанную клиническую картину, должны быть госпитализированы, поскольку у них имеется ОКС без подъема сегмента *ST* (нестабильная стенокардия). Однако риск смерти и развития ИМ, несомненно, выше у лиц, имевших длительные приступы стенокардии покоя в последние 48 ч, по сравнению с лицами, у которых умеренно выраженная стенокардия напряжения возникла 3–4 нед назад.

- **Ранняя постинфарктная стенокардия.** Стенокардия напряжения или покоя, возникшая в ближайшие дни после перенесенного ИМ, особенно после успешной тромболитической терапии у больных с ИМ с подъемом

сегмента *ST*. Данный вариант стенокардии чреват развитием повторного ИМ и требует скорейшего проведения коронароангиографии для решения вопроса о реваскуляризации миокарда.

В настоящее время общепринята клиническая классификация нестабильной стенокардии, предложенная Е. Braunwald в 1989 г. (табл. 2-10).

Таблица 2-10. Клиническая классификация нестабильной стенокардии

Тяжесть стенокардии	Клинические условия		
	А. Вторичная нестабильная стенокардия. Возникает при наличии экстракардиальных факторов, усиливающих ишемию миокарда	В. Первичная нестабильная стенокардия. Возникает при отсутствии экстракардиальных причин	С. Постинфарктная нестабильная стенокардия. Возникает в течение первых 2 нед после инфаркта миокарда
I. Вновь возникшая или прогрессирующая тяжелая стенокардия напряжения; стенокардии покоя нет	I А	I В	I С
II. Стенокардия покоя, возникшая в течение последнего месяца, но без прогрессирования в течение последних 48 ч (стенокардия покоя, подострая)	II А	II В	II С
III. Стенокардия покоя в течение последних 48 ч (стенокардия покоя, острая)	III А	III В	III С

Инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*

ИМ без подъема сегмента *ST* — одна из клинических форм ИБС, характеризующаяся развитием острой ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которой достаточны для возникновения его некроза.

ИМбп*ST*, так же как и нестабильная стенокардия, проявляется типичными болями в грудной клетке, во время которых на ЭКГ могут отмечаться признаки ишемии субэндокардиальных слоев миокарда в виде стойкой либо преходящей депрессии сегмента *ST*, инверсии, сглаженности или псевдонормализации зубца Т. Однако, в отличие от больных с нестабильной стенокардией, у больных с ИМбп*ST* в плазме крови выявляют повышение уровня биохимических маркеров некроза миокарда (тропонинов I или T либо МВ-КФК), что свидетельствует о возникновении ИМ. Обычно это повреждение (некроз) миокарда локализуется в тех же субэндокардиальных зонах, которые подвергались ишемии. Развитие некроза миокарда отражается на ЭКГ формированием характерного негативного равнобедренного (так называемого «коронарного») зубца Т, т.е. образуется ИМ без зубца Q (ранее он носил название субэндокардиального, мелкоочагового ИМ).

Нестабильная стенокардия и ИМбпST — состояния очень близкие, имеющие общий патогенез и схожую клиническую картину, которая может отличаться только тяжестью (выраженностью) симптомов. Обычно термин ИМбпST используют непродолжительное время, до тех пор, пока не станет ясно, что ОКС закончился развитием ИМ без зубца Q, а не обширным ИМ с зубцом Q, либо нестабильной стенокардией.

Само понятие ИМбпST появилось с широким внедрением в клиническую практику определения сердечных тропонинов. Больные ОКСбпST, имеющие повышенный уровень сердечных тропонинов в плазме крови, имеют более серьезный прогноз, более высокий риск смерти, требуют более активного лечения и наблюдения, нежели больные с нестабильной стенокардией, имеющие нормальный уровень биохимических маркеров некроза миокарда.

Таким образом, для быстрого и правильного разграничения внутри ОКСбпST больных с нестабильной стенокардией и больных с ИМбпST, необходимо определение таких биохимических маркеров некроза миокарда, как сердечные тропонины T или I. Использование с этой целью других, менее чувствительных биохимических маркеров, в частности МВ-КФК, возможно, но может привести к ошибкам.

На **втором этапе диагностического поиска** можно и не получить какой-либо существенной информации. Тем не менее важнейшей задачей второго этапа диагностического поиска служит исключение внесердечных причин болевого синдрома (пневмоторакс, пневмония, плевральный выпот), а также некоронарной природы поражения сердечно-сосудистой системы (тромбоэмболия легочной артерии, расслаивающаяся аневризма аорты, перикардит, клапанные поражения сердца и др.).

В клинической оценке больных с ОКСбпST исключительно важен **третий этап диагностического поиска**, позволяющий осуществить среди них стратификацию риска и на этом основании выбрать оптимальную тактику лечения (медикаментозную, инвазивную либо хирургическую).

- **Электрокардиография** является основным инструментальным методом диагностики ОКСбпST и должна быть зарегистрирована и оценена квалифицированным специалистом в течение первых 10 мин поступления больного в стационар. Существенную помощь в интерпретации имеющихся изменений ЭКГ может оказать сравнение ее с предыдущими ЭКГ. При наличии соответствующей клинической симптоматики, характерными для ОКСбпST изменениями ЭКГ служат горизонтальная либо косонисходящая депрессия сегмента ST глубиной не менее 1 мм (0,1 мВ) в двух смежных отведениях и более, а также инверсия зубца T глубиной более 1 мм (0,1 мВ) в отведениях с преобладающим зубцом R (рис. 2-16, 2-17).
- Помимо ЭКГ в покое у больных с ОКСбпST может применяться **холтеровское мониторирование** ЭКГ. Оно позволяет выявить продолжающиеся эпизоды ишемии миокарда (в том числе и безболевые), а также нарушения ритма сердца (в особенности желудочковые), что может иметь большое значение при стратификации риска этой категории больных.
- **Ультразвуковое исследование** сердца у больных с ОКСбпST позволяет оценить наличие нарушений локальной сократимости, глобальную сократительную функцию левого желудочка и тем самым помочь в стратификации риска.

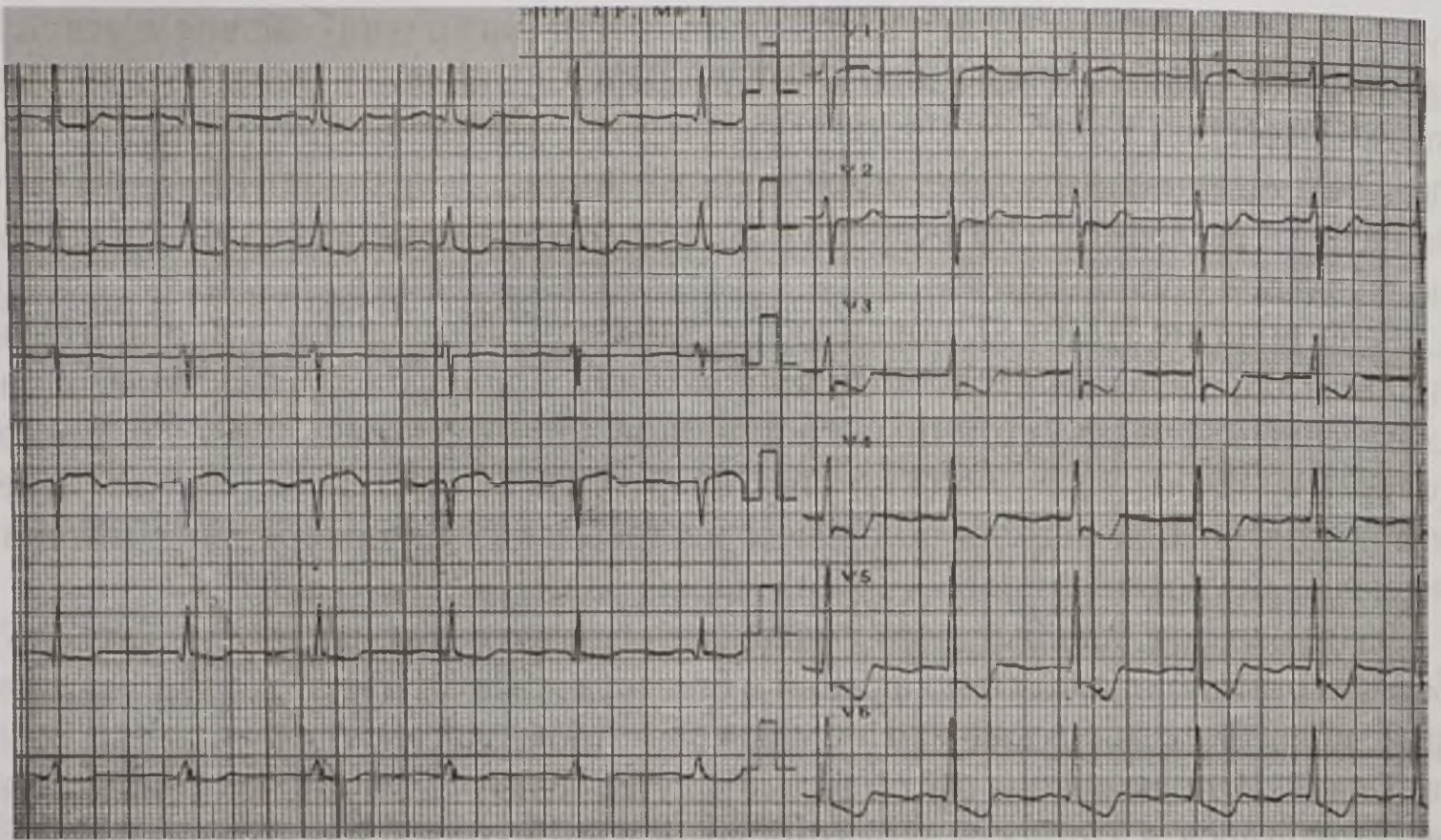


Рис. 2-16. Выраженная ишемия миокарда переднебоковой, верхушечной и перегородочной областей левого желудочка у больного с нестабильной стенокардией: депрессия сегмента $ST > 1$ мВ в отведениях I, II, aVL, V_2-V_6

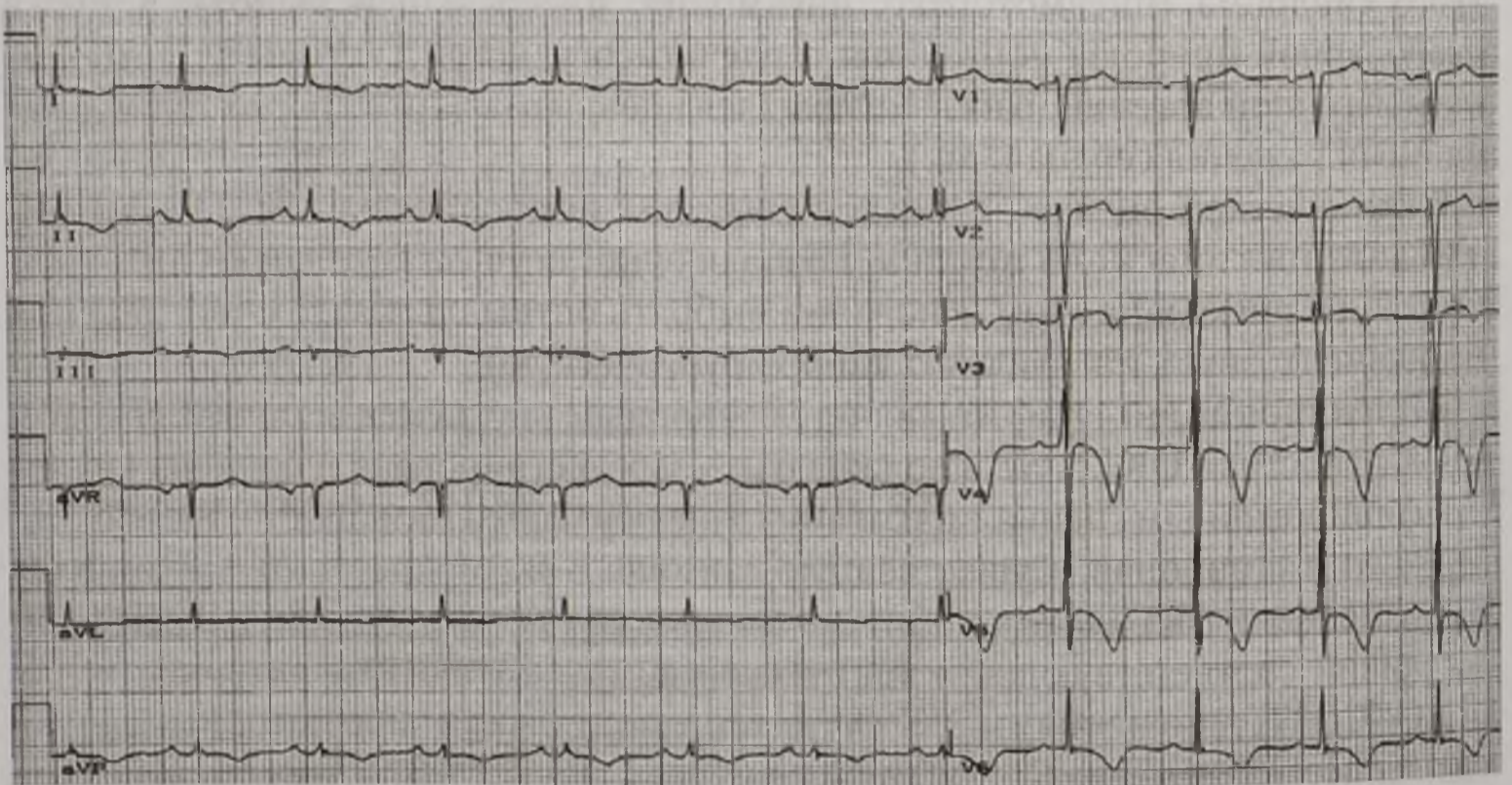


Рис. 2-17. Распространенный передний инфаркт миокарда без зубца Q: глубокие негативные симметричные («коронарные») зубцы T в отведениях I, II, aVL, V_2-V_6 .

- Наибольшее значение в диагностике ОКСбпST, его варианта (нестабильная стенокардия или ИМбпST), а также для стратификации риска имеют **биохимические маркеры** некроза миокарда. Наиболее предпочтительным считается определение содержания в крови сердечных тропонинов T или I, повышение которых представляет собой наиболее надежный критерий некроза миокарда. Сердечные тропонины — белковые комплексы, регулирующие мышечное сокращение, состоят из трех субъ-

единиц: тропонин Т (ТнТ), тропонин С (ТнС), тропонин I (ТнI). Считается, что ТнI и ТнТ — наиболее чувствительные и специфичные маркеры некроза миокарда. Их уровень повышается в крови уже через 4–6 ч после ИМ по сравнению с нормой и сохраняется повышенным в течение 10–14 дней.

- Менее специфичным для определения некроза миокарда служит повышение содержания в крови фермента креатинфосфокиназы (КФК) за счет ее МВ изофермента (МВ-КФК). Повышение уровня КФК-МВ в плазме крови регистрируется через 4–6 ч от начала формирования ИМ и сохраняется до 2–3 суток.

При сравнении чувствительности МВ-КФК и сердечных тропонинов у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* оказалось, что у 30% больных с нормальными значениями МВ-КФК уровень сердечных тропонинов был повышенным. Поэтому в настоящее время золотым стандартом биохимического выявления некроза миокарда считают сердечные тропонины Т или I. С практической точки зрения необходимо подчеркнуть, что определение уровня сердечных тропонинов у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* нужно осуществлять как минимум 2 раза с интервалом 6–12 ч, при этом первое определение должно быть выполнено не ранее, чем через 6 ч от начала болевого приступа.

Стратификация риска смерти у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*

Для того чтобы в кратчайшие сроки правильно выбрать тактику лечения больного с ОКСбп*ST* в первые 12–48 ч госпитализации необходимо определить степень риска развития смертельного исхода.

Стратификация риска основана на комплексе демографических, анамнестических, клинических и инструментально-лабораторных показателей.

Для этого существует несколько шкал расчета риска. Наиболее широкое распространение получила шкала GRACE, основанная на данных Глобального регистра острых коронарных событий (2002). Несмотря на то что она несколько более сложна, чем другие шкалы расчета риска, требует специального оборудования (компьютер со специальной встроенной программой либо с выходом в Интернет на сайт www.outcomes.org), она лучше других шкал предсказывает риск госпитальной и 6-месячной смертности у больных ОКСбп*ST*.

Шкала GRACE позволяет оценить риск смерти как в период госпитализации, так и в течение 6 мес после выписки из стационара. Она построена на оценке следующих показателей: возраста, ЧСС, систолического АД, концентрации креатинина плазмы крови, наличия и тяжести острой сердечной недостаточности по классификации Killip (см. раздел «Осложнения ИМ»), имелись или нет остановка кровообращения, отклонения сегмента *ST* и повышение уровня биохимических маркеров некроза миокарда.

В зависимости от количества баллов, набранных по шкале GRACE, как в период госпитализации, так и в течение 6 мес после выписки из стационара, все пациенты с ОКСбп*ST* могут быть разделены на 3 категории риска смерти:

- больных низкого риска;
- больных промежуточного риска;
- больных высокого риска.

Необходимо отметить, что в Российских национальных рекомендациях по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента *ST* на ЭКГ (2006) есть только 2 градации риска смерти этой категории больных – низкая и высокая.

- У больных, имеющих низкий риск смерти в период госпитализации (<1%), количество баллов по шкале GRACE при поступлении составляет ≤ 108 .
- У больных, имеющих промежуточный риск смерти в период госпитализации (1–3%), количество баллов по шкале GRACE при поступлении составляет 109–140.
- У больных, имеющих высокий риск смерти в период госпитализации (>3%), количество баллов по шкале GRACE при поступлении составляет >140.

Стратификация риска по шкале GRACE имеет крайне важное значение для выбора первоначальной тактики лечения больных с ОКСбпST.

К клиническим показателям, позволяющим отнести больных к группе высокого и промежуточного риска, относятся больные, которые, несмотря на полноценное стационарное лечение, имеют рефрактерную стенокардию либо рецидивирующие приступы стенокардии покоя или малых напряжений, сопровождающиеся динамическими изменениями сегмента *ST* ($\geq 0,5$ мм) или зубца *T* на ЭКГ; а также больные с ранней постинфарктной стенокардией, сахарным диабетом, клиническими признаками острой сердечной недостаточности (отек легких, кардиогенный шок) либо нестабильной гемодинамикой (артериальная гипотензия), жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков). К группе высокого и промежуточного риска относятся также больные, перенесшие ранее операцию коронарного шунтирования или ЧКВ (в последние 6 мес), перенесшие ранее ИМ, имевшие ранее признаки хронической сердечной недостаточности, больные с ранней постинфарктной стенокардией или с явлениями острой левожелудочковой недостаточности (артериальная гипотензия, отек легких, кардиогенный шок).

Лабораторно-инструментальными показателями, позволяющими отнести больных к группе высокого и промежуточного риска служат в первую очередь повышение в плазме крови уровня сердечных тропонинов *T* и *I* или МВ-КФК, снижение фракции выброса левого желудочка менее 40% и нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин в 1,73 м²).

К категории больных низкого риска смерти относят пациентов, у которых отсутствуют повторные приступы стенокардии, признаки сердечной недостаточности, признаки гемодинамической нестабильности, отсутствует повышение уровня МВ-КФК или сердечных тропонинов, нет повторных эпизодов депрессии или подъема сегмента *ST* при мониторинге за ЭКГ, нет жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, имеющих нормальную фракцию выброса левого желудочка.

Выбор первоначальной тактики лечения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*

Существуют две первоначальные тактики лечения больных с ОКС без подъема сегмента *ST*:

- консервативная тактика, подразумевающая на начальном этапе лечения использование только медикаментозных препаратов;
- инвазивная тактика, при которой помимо медикаментозной терапии в первые 72 ч проводится реваскуляризация миокарда с помощью ЧКВ (ангиопластика или стентирование коронарных артерий) либо коронарное шунтирование.

Выбор первоначальной тактики лечения базируется на результатах стратификации риска больных с ОКС без подъема сегмента *ST*.

У больных высокого и промежуточного риска смерти неоспоримое преимущество имеет первоначальная инвазивная тактика лечения. При этом в зависимости от сроков выполнения вмешательств она подразделяется на срочную инвазивную тактику (вмешательства выполняются в первые 2 ч госпитализации) и раннюю инвазивную тактику (вмешательства выполняются в первые 72 ч госпитализации) лечения.

Срочная инвазивная тактика лечения показана больным с ОКСбпST, у которых, несмотря на интенсивную терапию, сохраняется рефрактерная стенокардия, либо возникают рецидивирующие приступы стенокардии покоя или малых напряжений, сопровождающиеся выраженными изменениями сегмента *ST* ($\geq 2,0$ мм) или зубца *T* на ЭКГ, либо имеются признаки острой сердечной недостаточности или жизнеугрожающие нарушения ритма сердца.

Ранняя инвазивная тактика лечения показана больным с ОКСбпST, у которых имеется повышение в плазме крови уровня сердечных тропонинов *T* и *I* или *МВ-КФК*, у которых, несмотря на проводимое лечение, сохраняются приступы стенокардии покоя или малых напряжений, сопровождающиеся умеренно выраженными изменениями сегмента *ST* ($\geq 0,5$ мм) или зубца *T* на ЭКГ; больные, имеющие сахарный диабет, раннюю постинфарктную стенокардию, снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин в $1,73$ м²), перенесшие ранее ИМ либо операцию коронарного шунтирования или ЧКВ (в последние 6 мес) и имеющие высокий либо промежуточный риск смерти по шкале *GRACE*.

В то же время у больных низкого риска смерти предпочтительнее консервативная (медикаментозная) тактика лечения. В случае выбора первоначальной консервативной тактики лечения, после стабилизации состояния больным низкого риска через 7–10 дней показано проведение нагрузочных тестов (тредмил-тест, стресс-ЭхоКГ, сцинтиграфия миокарда с нагрузкой). По их результатам выбирают дальнейшую тактику лечения: рекомендуют продолжение медикаментозной терапии и выбирают ее объем либо рекомендуют проведение в ближайшее время коронароангиографии для решения вопроса о методе реваскуляризации миокарда.

Диагноз

Диагноз нестабильной стенокардии либо ИМ без зубца *Q* устанавливают в процессе наблюдения и обследования больного с ОКС без подъема сегмента *ST* в течение первых 24–72 ч госпитализации на основании как клинической картины заболевания, так и результатов лабораторно-инструментальных методов диагностики.

Лечение

Больной с клинической картиной ОКСбпST (или с подозрением на него) должен быть экстренно госпитализирован в кардиологический стационар, имеющий отделение неотложной кардиологии.

Медикаментозное лечение у больных с ОКС без подъема сегмента ST

Медикаментозное лечение больных с ОКСбпST включает в себя комплексное применение нитратов, β -адреноблокаторов, блокаторов Ca^{2+} -каналов, антитромбоцитарных препаратов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел[®], тикагрелор[®], блокаторы IIb–IIIa рецепторов тромбоцитов), антитромбиновых препаратов (нефракционированные гепарины, низкомолекулярные гепарины, антагонисты Ха-фактора) и статинов.

Купирование болевого синдрома осуществляется приемом нитроглицерина в дозе 0,5 мг под язык (при необходимости возможен прием до 3 таблеток с интервалом 5–10 мин) либо внутривенным введением наркотических или ненаркотических анальгетиков.

- **Нитраты.** Несмотря на широкое применение нитратов в лечении больных с ОКСбпST, крупные клинические исследования, доказывающие их эффективность по сравнению с плацебо, отсутствуют. Тем не менее клиническое использование нитратов в лечении больных с ОКСбпST является логически обоснованным исходя из их фармакологического действия (уменьшение преднагрузки, снижение потребности миокарда в кислороде и прямое вазодилатирующее действие на коронарные артерии). На начальном этапе лечения больных с ОКСбпST нитраты вводят в виде постоянной внутривенной инфузии через дозаторы лекарственных препаратов в стартовой дозе 5 мг/ч с последующей ее корректировкой в зависимости от величины АД и клинического состояния больного. Длительность внутривенной инфузии нитратов чаще всего не превышает 48 ч, что обычно бывает достаточным для стабилизации состояния пациента. В последующем переходят на прием внутрь (изосорбида мононитрат или изосорбида динитрат) или трансдермальный путь введения нитратов.
- **β -Адреноблокаторы.** Как ни странно, до настоящего времени не существует прямых доказательств благоприятного влияния β -адреноблокаторов на клинические исходы у больных с ОКСбпST, полученных в плацебо-контролируемых исследованиях. Однако, принимая во внимание не вызывающий сомнения антиангинальный и антиишемический эффект β -адреноблокаторов, их фармакологическое действие, вызывающее замедление ЧСС, уменьшение потребности миокарда в кислороде, снижение риска возникновения фатальных желудочковых аритмий, высокую эффективность их применения у больных ИМ с зубцом Q, здравый смысл говорит о целесообразности использования этих препаратов у больных ОКСбпST. β -Адреноблокаторы как можно раньше назначают всем больным ОКСбпST (при отсутствии абсолютных противопоказаний), при этом преимущество имеют современные β -адреноблокаторы пролонгированного действия (метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол). Доза β -адреноблокатора считается оптимальной, если достигнуто урежение ЧСС до 55–60 в минуту.
- **Блокаторы медленных кальциевых каналов.** В настоящее время общепризнано, что применение коротко- и длительно действующих дигидропи-

ридинов (нифедипин, амлодипин) у больных с ОКСбпST, не получающих β -адреноблокаторы, противопоказано. В то же время верапамил, так же как и дилтиазем, может применяться у этой категории больных, когда имеются абсолютные противопоказания к использованию β -адреноблокаторов. Однако наиболее подходящей «нишей» для клинического применения дилтиазема служит вариантная, вазоспастическая стенокардия Принцметала.

• **Антитромбоцитарные препараты.** Учитывая патофизиологические механизмы атеротромбоза коронарных артерий, лежащие в основе ОКСбпST, подавление адгезии, активации и агрегации тромбоцитов служит одним из ключевых моментов в лечении этой категории больных. С этой целью в настоящее время используют ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, прасугрел[®], тикагрелор[®] и блокаторы IIb-IIIa рецепторов тромбоцитов (абциксимаб[®], эптифибатид, тирофибан[®] и монафрам[®]).

– **Ацетилсалициловая кислота** (аспирин[®]) блокирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, нарушая синтез в них тромбоксана A₂, и таким образом необратимо подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном, АДФ и тромбином. Ацетилсалициловая кислота была и остается одним из препаратов первого выбора в лечении больных с ОКСбпST, ацетилсалициловая кислота на 50% снижает у таких больных риск смерти и ИМ. Ацетилсалициловая кислота в первоначальной дозе 160–320 мг должна быть назначена как можно раньше всем больным с ОКСбпST либо с подозрением на него. При этом необходимо, чтобы первую дозу ацетилсалициловой кислоты больной разжевал. В последующем суточная доза ацетилсалициловой кислоты составляет 100 мг/сут желательно в кишечнорастворимой форме. Больным, перенесшим ОКСбпST, целесообразно продолжать прием ацетилсалициловой кислоты неопределенно долго (или до появления побочных эффектов).

– **Клопидогрел** относится к группе тиенопиридов, которые, блокируя P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов, необратимо подавляют агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ. Совместное назначение клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой значительно сильнее подавляет агрегацию тромбоцитов, нежели использование каждого препарата в отдельности. В связи с этим клопидогрел, так же как и ацетилсалициловая кислота, должен быть назначен всем больным ОКСбпST (при отсутствии явных противопоказаний) как можно раньше в нагрузочной дозе 300 мг с последующим приемом в дозе 75 мг в день на протяжении не менее 12 мес. Добавление к проводимой терапии дополнительно клопидогрела на 20% снижает риск смерти и ИМ у больных с ОКСбпST по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Больным с ОКСбпST высокого и промежуточного риска, которым в рамках первоначальной инвазивной тактики лечения планируется выполнение срочных либо ранних ЧКВ, нагрузочная доза клопидогрела должна составлять 600 мг. У больных с ОКСбпST, которым планируется выполнение коронарного шунтирования, клопидогрел должен быть отменен не менее чем за 5 дней до операции.

- **Прасугрел[®] (эффиент[®])** — новый тиенопиридин так же, как и клопидогрел, необратимо блокирующий P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов. Препарат сильнее, чем клопидогрел, подавляет агрегацию тромбоцитов, однако чаще вызывает серьезные геморрагические осложнения. Прасугрел[®] разрешен к применению с середины 2009 г. у больных с ОКСбпST высокого и промежуточного риска, которым в рамках первоначальной инвазивной тактики лечения планируется выполнение срочных либо ранних ЧКВ. Нагрузочная доза прасугрела[®] составляет 60 мг, поддерживающая — 10 мг в день.
- **Тикагрелор[®] (бриланта[®])** — новый нетиенопиридиновый блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. В отличие от клопидогрела и прасугрела[®], тикагрелор[®] обратимо блокирует агрегацию тромбоцитов, что особенно выгодно у больных с ОКСбпST высокого и промежуточного риска, которым по каким-либо причинам невозможно выполнить ЧКВ, и которые являются кандидатами для срочного коронарного шунтирования. Тикагрелор[®] быстрее и сильнее, чем клопидогрел, подавляет агрегацию тромбоцитов, при этом он не увеличивает риск геморрагических осложнений. Тикагрелор[®] разрешен к применению с середины 2010 г. у больных с ОКСбпST как в рамках консервативной, так и инвазивной тактики лечения. Нагрузочная доза тикагрелора[®] составляет 180 мг, поддерживающая — 90 мг 2 раза в день.
- **Блокаторы IIb–IIIa рецепторов тромбоцитов.** Механизмом действия этого класса антитромбоцитарных препаратов — блокада гликопротеиновых тромбоцитов, которые располагаются на поверхности их мембраны, и к которым присоединяются нити фибрина, связывая тромбоциты между собой. Таким образом, блокада рецепторов приводит к подавлению общего конечного пути агрегации. Поэтому блокаторы IIb–IIIa рецепторов тромбоцитов на сегодняшний день выступают наиболее мощными антитромбоцитарными препаратами. В настоящее время в клинической практике используют четыре внутривенных блокатора IIb–IIIa рецепторов тромбоцитов: абциксимаб[®], эптифибатид, тирофибан[®] (в Россию он не поставляется) и отечественный препарат фрамон (монафрам[®]). Их применение у больных с ОКСбпST ограничивается в основном больными промежуточного и высокого риска смерти, которым выполняются ЧКВ (ангиопластика и стентирование коронарных артерий). В то же время эптифибатид и тирофибан[®] могут использоваться и в рамках комплексной медикаментозной терапии у больных с ОКСбпST промежуточного и высокого риска смерти, если выполнение ЧКВ у них по каким-то причинам невозможно.
- **Антикоагулянты** (антитромбиновые препараты). Тромбин — один из основных ферментов свертывающей системы крови. Под его влиянием происходит превращение фибриногена в фибрин, активируются агрегация тромбоцитов и XIII фактор, связывающий между собой нити фибрина, стабилизируя, таким образом, тромбоцитарно-фибриновый пристеночный тромб, являющийся морфологической основой острого ОКСбпST. В связи с этим антитромбиновые препараты (нефракционированные гепарины, низкомолекулярные гепарины (НМГ), ингибиторы Ха-фактора,

прямые ингибиторы тромбина) являются одними из ключевых в лечении и должны назначаться всем больным с ОКСбпST.

– **Нефракционированный гепарин (НФГ).** У больных с ОКСбпST комбинированная терапия НФГ и ацетилсалициловой кислотой по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой позволяет снизить суммарный риск смерти и ИМ в течение первых 7 дней лечения более чем на 50%. При этом необходимо отметить, что такая высокая клиническая эффективность НФГ характерна только в первые 5–7 дней его применения, в последующем она исчезает. С практической точки зрения важно подчеркнуть, что при использовании НФГ в комплексном лечении больных с ОКСбпST последний должен вводиться как минимум в течение 48–72 ч только внутривенно в виде постоянной инфузии через дозаторы лекарственных препаратов под регулярным контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При этом необходимо стремиться к тому, чтобы величина АЧТВ постоянно была в 1,5–2 раза выше первоначальной и составляла примерно 70–100 с, поскольку только при этих значениях АЧТВ достигается адекватная степень антикоагуляции. Первоначально НФГ вводят внутривенно в виде болюса из расчета 60–70 Ед/кг массы тела (но не более 5000 Ед), в период последующей внутривенной инфузии — из расчета 12–15 Ед/кг в час (но не более 1000 Ед/ч). Необходимо подчеркнуть, что при лечении больных с ОКСбпST НФГ не должен вводиться ни в виде внутримышечных, ни в виде подкожных инъекций. Помимо необходимости в постоянной внутривенной инфузии, у НФГ есть и другие относительные недостатки: выраженная вариабельность степени связывания с белками плазмы, что делает ангиокоагулянтный эффект НФГ трудно предсказуемым, повышает вероятность кровотечений и требует частого лабораторного контроля, возникновение тромбоцитопении, развитие феномена «рикошета» после окончания введения препарата.

– **НМГ.** Многие из перечисленных выше недостатков лишены НМГ, которые представляют собой фрагменты НФГ весом от 2000 до 10 000 дальтон, полученные путем его химической либо ферментной деполяризации. НМГ по сравнению с НФГ в меньшей степени влияют на образование тромбина и в большей степени блокируют Ха-фактор. При их не меньшей (далтепарин натрия, надропарин кальция), а у ряда препаратов — и большей эффективности (эноксапарин), чем у НФГ, в плане снижения риска смерти и ИМ у больных с ОКСбпST, важными преимуществами НМГ служит удобство введения (возможность их подкожного введения 2 раза в день). При этом достигается прогнозируемый и достаточный уровень антикоагуляции, отсутствует необходимость в лабораторном контроле, реже развивается тромбоцитопения. В связи со своей наиболее высокой эффективностью, чаще всего в клинической практике для лечения больных с ОКСбпST используется эноксапарин натрия (клексан[®], гемапаксан[®], ловенокс[®]). Он вводится подкожно 2 раза в день в дозе 1 мг/кг массы тела больного на протяжении 5–7 сут (если раньше не было выполнено ЧКВ).

- **Ингибиторы Ха-фактора.** На сегодняшний день единственным представителем селективных ингибиторов Ха-фактора служит синтетический пентасахарид — фондапаринукс натрия (арикстра[®]). Селективная блокада Ха-фактора выгоднее и эффективнее с точки зрения подавления каскада коагуляции, поскольку блокада одной молекулы Ха-фактора предупреждает образование 100 молекул тромбина. При одинаковой эффективности с эноксапарином в отношении снижения риска смерти и ИМ у больных с ОКСбпST, фондапаринукс натрия (арикстра[®]) в 2 раза реже вызывает серьезные кровотечения. Он так же, как и НМГ, вводится подкожно, но только 1 раз в день в фиксированной дозе 2,5 мг и не требует лабораторного контроля. Длительность его применения, так же как у НФГ, составляет 5–8 дней.
- **Прямые ингибиторы тромбина.** Прямые ингибиторы тромбина присоединяются непосредственно к тромбину (фактор IIa), связывают его и таким образом предотвращают превращение фибриногена в фибрин. Существуют 3 прямых ингибитора тромбина: гирудин[®], агратробан[®] и бивалирудин[®], однако ни один из них коммерчески не доступен в РФ. В настоящее время применение бивалирудина[®] рекомендуют в качестве альтернативы НФГ или эноксапарину у больных с ОКСбпST высокого и промежуточного риска, которым планируется выполнение ЧКВ в рамках срочной интервенционной стратегии лечения.

Таким образом, антикоагулянты должны назначаться в дополнение к антитромбоцитарным препаратам всем больным с ОКСбпST. Выбор антикоагулянта (НФГ, НМГ или фондапаринукс натрия, бивалирудин[®]) зависит от выбора первоначальной тактики лечения (срочная интервенционная, ранняя интервенционная либо консервативная). В случаях выбора срочной интервенционной тактики лечения как можно быстрее следует начать введение НФГ, либо эноксапарина, либо бивалирудина[®]. В менее экстренных ситуациях, когда приходится выбирать между ранней интервенционной тактикой лечения и консервативной (медикаментозной) тактикой лечения, в качестве антикоагулянтов могут быть использованы фондапаринукс натрия, либо эноксапарин, либо НФГ. При этом фондапаринукс натрия предпочтительнее эноксапарина, а эноксапарин предпочтительнее НФГ.

- **Статины.** Больным с нестабильной стенокардией вне зависимости от уровня общего холестерина и ХС ЛПНП показано как можно более раннее назначение статинов в высоких дозах (например, 40–80 мг аторвастатина в день).

Прогноз

Прогноз определяется тяжестью коронарной недостаточности, наличием факторов риска и дальнейшей эволюцией острого коронарного синдрома. В 2000 г., согласно данным GRACE, в который было включено 12 000 больных с острыми коронарными синдромами в 14 странах, госпитальная летальность у больных с ОКСбпST составила 6%, в том числе среди больных с нестабильной стенокардией — 3%. В первые 6 мес после выписки из стационара умерло 13% больных с ОКСбпST, в том числе 8% больных с нестабильной стенокардией.

Профилактика

Соответствует принципам первичной и вторичной профилактики ИБС и атеросклероза.

- В качестве первичной профилактики устраняют факторы риска ИБС: отказ от курения, сбалансированная диета, контроль и коррекция АД, уровня глюкозы и холестерина в плазме крови.
- В качестве вторичной профилактики — прием ацетилсалициловой кислоты, β -адреноблокаторов (и других антиангинальных препаратов) в сочетании с гиполипидемическими препаратами (статины) и ингибиторами АПФ.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСпST) характеризуется типичными болями в грудной клетке, во время которых на ЭКГ регистрируют стойкий (более 20 мин) подъем сегмента ST (либо вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса). Стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ отражает возникновение обширной трансмуральной ишемии миокарда левого желудочка, обусловленной полной тромботической окклюзией крупной эпикардially расположенной коронарной артерии. Как правило, в дальнейшем в этих зонах ишемии развивается обширный (часто трансмуральный) некроз миокарда, т.е. ОКСпST трансформируется в ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). На ЭКГ это проявляется появлением патологических зубцов Q или QS, т.е. формируется ИМ с зубцом Q. Ранее такой ИМ носил название крупноочагового (зубец Q на ЭКГ) либо трансмурального (зубец QS на ЭКГ) ИМ. Главной целью лечения больных с ОКСпST является скорейшее, максимально полное и стойкое восстановление кровотока по окклюзированной коронарной артерии. С этой целью используют либо тромболитические препараты, либо ЧКВ (баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий).

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Вне зависимости от того, о каком ИМ идет речь (ИМпST, ИМбпST, ИМ с зубцом Q, ИМ без зубца Q), под этим термином с точки зрения патоморфологии понимают заболевание, характеризующееся возникновением некроза кардиомиоцитов, развившегося вследствие ишемии миокарда, обусловленной абсолютной или относительной недостаточностью коронарного кровотока. При этом необходимо отметить, что некроз кардиомиоцитов, возникший в результате воспаления (миокардит), токсического воздействия на миокард, сепсиса, инфильтративных заболеваний миокарда, почечной либо сердечной недостаточности, травмы, электрической кардиоверсии, катетерной аблации аритмий и др., не является ИМ.

У мужчин ИМпST встречается чаще, чем у женщин, особенно в молодых возрастных группах. В группе больных в возрасте от 21 года до 50 лет это соотношение равняется 5÷1, от 51 года до 60 лет — 2÷1. В более поздние возрастные периоды эта разница исчезает за счет увеличения числа инфарктов у женщин.

В последнее время значительно увеличилась заболеваемость ИМпST лиц молодого возраста (мужчин до 40 лет).

Классификация

Существует несколько классификаций ИМ, построенных по различным принципам. Есть классификация, в основу которой положен механизм развития ИМ, есть основанная на клиническом варианте начала и течения ИМ, есть классификация, построенная на обширности поражения миокарда, есть классификация, построенная на патоморфологических изменениях миокарда в зависимости от интервала времени, прошедшего с начала заболевания, есть классификация, учитывающая наличие и отсутствие осложнений в течение ИМ, и т.д.

В 2007 году международным сообществом были приняты новые критерии диагностики ИМ, в которых на первом месте по значимости стоят биохимические маркеры некроза миокарда.

Диагноз ИМ основывается на следующих клинических и лабораторно-инструментальных диагностических критериях:

- повышение (с последующим снижением) концентрации в плазме крови биохимических маркеров некроза миокарда (предпочтение имеют сердечные тропонины) до уровня, превышающего величину 99-го перцентиля верхней границы их нормальных значений у здоровых лиц в сочетании с одним из следующих признаков ишемии миокарда:
 - клинические признаки ишемии миокарда;
 - ЭКГ-признаки вновь возникшей ишемии миокарда (подъем или депрессия сегмента ST, появление блокады левой ножки пучка Гиса);
 - возникновение патологического зубца Q на ЭКГ;
 - выявление с помощью методов визуализации вновь возникшей потери жизнеспособного миокарда или вновь возникших нарушений локальной сократимости миокарда желудочка сердца.

В 2007 году была принята также новая **клиническая классификация ИМ**, выделяющая пять типов.

- **Тип 1. Спонтанный ИМ**, обусловленный его ишемией вследствие эрозии, трещины или разрыва атеросклеротической бляшки коронарной артерии либо диссекции стенки коронарной артерии.
- **Тип 2. Вторичный ИМ**, обусловленный его ишемией в результате либо возросшей потребности миокарда в кислороде, либо в результате уменьшения его доставки вследствие спазма, эмболии коронарной артерии, анемии, аритмии, гипертонии или гипотонии.
- **Тип 3. Внезапная, неожиданная сердечная смерть**, включая остановку сердечной деятельности, нередко в сочетании либо с клиническими симптомами, характерными для ишемии миокарда, либо с изменениями ЭКГ в виде предположительно вновь возникшего подъема сегмента ST или вновь возникшей блокады левой ножки пучка Гиса, либо при наличии признаков свежего тромба в коронарной артерии по данным ангиографии или аутопсии, в тех случаях, когда смерть наступила раньше, чем было возможно взять образцы крови, либо в период времени, предшествующий повышению уровня биохимических маркеров некроза миокарда в плазме крови.

- Тип 4а. **ИМ, связанный с выполнением ЧКВ.** Его диагностируют в тех случаях, когда после выполнения ЧКВ у больных, имеющих изначально нормальный уровень сердечных тропонинов или МВ-КФК в плазме крови, отмечается более чем трехкратное превышение величины 99-го перцентиля верхней границы их нормальных значений.
- Тип 4б. **ИМ, связанный с тромбозом стента,** подтвержденным с помощью ангиографии или аутопсии.
- Тип 5. **ИМ, связанный с выполнением операций коронарного шунтирования.** Его диагностируют в тех случаях, когда после выполнения операции коронарного шунтирования у больных, имеющих изначально нормальный уровень сердечных тропонинов или МВ-КФК в плазме крови, отмечается более чем пятикратное превышение величины 99-го перцентиля верхней границы их нормальных значений в сочетании с одним из следующих признаков: вновь появившимися на ЭКГ патологическими зубцами Q либо полной блокадой ножки пучка Гиса; с ангиографически доказанной, вновь возникшей окклюзией коронарного шунта, либо нативной коронарной артерии; либо с выявленными с помощью методов визуализации признаками вновь возникшей потери жизнеспособного миокарда.

В зависимости от характера изменений ЭКГ, все ИМ могут быть разделены на ИМ с зубцом Q и на ИМ без зубца Q. Несмотря на то что четкой взаимосвязи между размерами некроза миокарда (распространенностью, глубиной) и его ЭКГ-проявлениями нет, обычно при ИМ с глубокими зубцами Q и особенно с зубцами QS некроз носит трансмуральный характер, захватывая на определенном участке всю толщину стенки миокарда левого желудочка. При ИМ без образования на ЭКГ патологических зубцов Q или QS некроз миокарда обычно имеет меньший размер. В связи с этим ИМ с зубцами Q и QS на ЭКГ назывались раньше соответственно «крупноочаговым» и «трансмуральными»; ИМ без зубца Q назывались раньше «мелкоочаговыми» или «субэндокардиальными».

В зависимости от локализации ИМ подразделяют на передний, верхушечный, боковой, септальный (перегородочный), нижний (диафрагмальный) и базальный. При обширном некрозе возможны сочетания этих локализаций (переднеперегородочный ИМ, нижнебоковой ИМ и др.).

Указанные локализации относятся к левому желудочку, как наиболее часто страдающему при ИМ. Инфаркт правого желудочка развивается значительно реже, обычно при окклюзии правой коронарной артерии, которая обычно его кровоснабжает.

В зависимости от тех патоморфологических изменений, которые происходят в поврежденном миокарде в различные периоды времени, прошедшие от начала заболевания, выделяют определенные стадии, которые ИМ проходит в своем развитии:

- развивающийся ИМ — это первые 6 ч развития ИМ, когда еще сохраняется какая-то часть жизнеспособного миокарда, и лечебные мероприятия, направленные на восстановления кровотока в окклюзированной коронарной артерии, оказываются наиболее эффективны, поскольку дают шанс на спасение части этого сохранившегося миокарда;

- острый ИМ — это ИМ в интервале времени от 6 ч до 7 дней от начала клинической картины заболевания;
- заживающий (рубцующийся) ИМ — это ИМ в период от 7 до 28 дней заболевания;
- заживший ИМ (постинфарктный кардиосклероз, старый ИМ) — это ИМ, начиная с 29 сут заболевания.

В зависимости от клинического течения выделяют первичный, повторный и рецидивирующий ИМ.

- **Первичный ИМ** — это впервые развившийся ИМ.
- Под **повторным ИМ** понимают возникновение новых очагов некроза миокарда в сроки, превышающие 29 дней от начала предыдущего инфаркта. Повторный ИМ может возникать как в бассейне инфарктсвязанной коронарной артерии, так и в бассейнах других коронарных артерий.
- **Рецидивирующий ИМ** — это вариант болезни, при котором новые участки некроза возникают в первые 4 нед после развития предшествующего ИМ, т.е. до окончания основных процессов рубцевания. В диагностике рецидивирующего ИМ, помимо клинической картины (ангинозный приступ длительностью более 20 мин) и изменений ЭКГ (повторный подъем сегмента $ST \geq 1$ мм либо 0,1 мВ, не менее чем в 2 смежных отведениях), большое значение имеет повторное определение в плазме крови уровня сердечных тропонинов с интервалом 3–6 ч. Для повторного некроза миокарда характерно повышение уровня сердечных тропонинов во втором анализе $\geq 20\%$ по сравнению с предыдущим.

Этиология

Основной причиной ИМ служит атеротромбоз в коронарном бассейне, т.е. образование тромба на месте разрыва, эрозии или трещины, так называемой «нестабильной» атеросклеротической бляшки. «Нестабильная» атеросклеротическая бляшка далеко не всегда бывает гемодинамически значимой, суживающей просвет коронарной артерии на 50% и более. Примерно в 2/3 случаев тромбы в коронарных артериях образуются на «нестабильных» атеросклеротических бляшках, суживающих просвет артерии лишь незначительно либо умеренно. «Нестабильная» атеросклеротическая бляшка характеризуется большим липидным ядром и тонкой фиброзной покрывкой с клеточными элементами воспаления. Те или иные признаки атеросклероза коронарных артерий обнаруживают у пациентов, умерших от ИМ в 90–95% случаев.

Реже причинами ИМ бывают спазмы, эмболии коронарных артерий, тромбоз их при воспалительных поражениях (тромбангиит, ревматический коронарит и т.д.), анемия, АГ либо гипотензия, сдавление устья коронарных артерий расслаивающейся аневризмой аорты и пр.

Патогенез

В патогенезе ИМ ведущая роль принадлежит ишемии, т.е. прекращению притока крови к участку сердечной мышцы. Однако необходимо отметить, что гибель ишемизированных кардиомиоцитов происходит не мгновенно, это процесс, растянутый во времени. Во многом длительность этого процесса зависит от наличия и выраженности коллатерального кровообращения, постоянного

либо прерывистого характера тромботической окклюзии, чувствительности кардиомиоцитов к ишемии и их индивидуальной потребности в кислороде и энергетических субстратах. Обычно кардиомиоциты начинают погибать не ранее, чем через 20–30 мин после развития ишемии. Через 60 мин погибает примерно 20% миокарда, через 3 ч — около 40–50% миокарда, через 6 ч — около 60–80% миокарда, через 12 ч — погибает весь миокард, находившийся в зоне кровоснабжения окклюзированной коронарной артерии. Именно поэтому ключевым фактором, влияющим на эффективность лечения больных с ОКСпST, является фактор времени, а введение тромболитических препаратов либо выполнение первичных ЧКВ целесообразно осуществлять только в первые 12 ч заболевания.

Некроз миокарда проявляется резорбционно-некротическим синдромом (данные лабораторных исследований, повышение температуры тела).

Нарушения электрофизиологических и метаболических процессов в миокарде служат причиной тяжелых нарушений ритма сердца, нередко заканчивающихся фибрилляцией желудочков.

Некроз миокарда приводит к нарушению сократительной способности миокарда левого желудочка и запускает процессы его ремоделирования. Образование очага некроза в миокарде сопровождается изменением размера, формы и толщины стенки левого желудочка, а сохранившийся миокард испытывает повышенную нагрузку и подвергается гипертрофии. Насосная функция миокарда левого желудочка, подвергшегося процессам ремоделирования, ухудшается, что способствует развитию хронической сердечной недостаточности. Максимально выраженный вариант ремоделирования левого желудочка проявляется в виде формирований его хронической аневризмы после перенесенного обширного ИМ.

Если же ишемии и некрозу одновременно подвергается большой объем миокарда левого желудочка (>50% его массы), что бывает при проксимальной окклюзии передней межжелудочковой артерии или окклюзии ствола левой коронарной артерии, развивается острая левожелудочковая недостаточность — отек легких и (или) кардиогенный шок. Возникающее при кардиогенном шоке снижение коронарного кровотока еще больше способствует снижению насосной функции сердца, АД и усугубляет течение кардиогенного шока. Дальнейшее прогрессирование артериальной гипотензии приводит к резкому снижению кровоснабжения жизненно важных органов, что вызывает нарушение микроциркуляции, тканевую гипоксию, ацидоз, полиорганную недостаточность и заканчивается гибелью больного.

Клиническая картина

Нередко ИМпST развивается внезапно, без каких-либо предвестников. Однако примерно у 15–20% больных перед развитием ИМпST наблюдается период нестабильной стенокардии (см. выше соответствующий раздел учебника).

Клиническая картина ИМпST определяется вариантом его начала, характером течения и развитием тех или иных осложнений.

- Классический (типичный) или ангинозный вариант начала ИМпST наблюдается примерно в 70–80% случаев. Клиническая картина характеризуется типичным интенсивным ангинозным болевым синдромом с локализа-

цией боли за грудиной (реже — в области сердца), часто иррадиирующей в левую руку, плечо, лопатку, нижнюю челюсть и т.д. Боли по характеру обычно носят давящий, сжимающий, жгущий характер. В отличие от стенокардии, боль длительная, более 20 мин, не купируется нитроглицерином, сопровождается холодным потом, страхом смерти.

- Помимо типичной формы начала болезни, выделяют ряд других, атипичных вариантов начала ИМпST:
 - астматический — начало болезни проявляется одышкой, удушьем, приступами отека легких; болевой синдром отсутствует либо выражен не резко (этот вариант развивается обычно при повторном ИМ у пожилых больных на фоне уже существовавшей ранее хронической сердечной недостаточности);
 - абдоминальный (гастралгический) — боли в животе, чаще в подложечной области, диспептические расстройства, чаще возникает при нижнем (диафрагмальном) ИМ;
 - аритмический — заболевание проявляется нарушениями ритма или проводимости, чаще в виде предсердно-желудочковой блокады II–III степени либо желудочковой тахикардией, при этом болевой синдром отсутствует либо выражен слабо;
 - церебральный (цереброваскулярный) — проявляется неврологическими расстройствами: головокружением, обмороками, симптомами, напоминающими клиническую картину инсульта. Чаще встречается у пожилых больных, имеющих поражения интра- и экстракраниальных артерий, перенесших ранее нарушения мозгового кровообращения;
 - бессимптомный (безболевой) — симптомы общего недомогания, немотивированной слабости, адинамии; особенно часто встречается у пожилых лиц, у больных сахарным диабетом, перенесших ранее нарушение мозгового кровообращения; часто диагноз ставится ретроспективно, после случайной регистрации ЭКГ.

Осложнения

- В период развивающегося ИМпST более чем у 90% больных возникают различные желудочковые нарушения ритма (обычно желудочковая экстрасистолия), в том числе и тяжелые (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), которые могут привести к летальному исходу (внезапная сердечная смерть).
- В период острого ИМпST могут возникать осложнения, большинство которых также может служить причиной смерти больных:
 - нарушения ритма и проводимости (ЖПТ, фибрилляция желудочков, предсердно-желудочковые блокады, мерцание и ТП и другие менее грозные нарушения);
 - острая левожелудочковая недостаточность — сердечная астма, отек легких, шок (рефлекторный, кардиогенный или аритмический);
 - острая аневризма сердца;
 - эпистенокардитический перикардит;
 - разрывы миокарда как внутренние, так и наружные (в том числе перфорация межжелудочковой перегородки и отрыв сосочковых мышц);

- тромбоэмболические осложнения (в большом и малом круге кровообращения);
- парез желудка и кишечника, эрозивный гастрит с желудочным кровотечением, панкреатит.
- Период заживающего (рубцующегося) ИМпST протекает более благоприятно, но и в его течении возможны осложнения:
 - тромбоэндокардит с тромбоэмболическим синдромом (чаще — эмболия мелких сосудов большого круга кровообращения);
 - пневмония;
 - постинфарктный синдром — синдром Дресслера, синдром передней грудной стенки, синдром плеча — развивается обычно на 2–6-й нед после ИМ, характеризуется перикардитом, плевритом, пневмонитом; иногда в воспалительный процесс вовлекаются синовиальные оболочки суставов (одновременно все симптомы встречаются редко, чаще наблюдается сочетание перикардита с плевритом или пневмонитом; иногда каждый из этих симптомов может встречаться изолированно, затрудняя диагностику постинфарктного синдрома);
 - психические изменения (чаще неврозоподобные симптомы);
 - хроническая левожелудочковая сердечная недостаточность;
 - начало формирования хронической аневризмы сердца;
 - правожелудочковая недостаточность развивается редко; при ее наличии следует думать о тромбоэмболии ветвей легочной артерии, разрыве межжелудочковой перегородки и крайне редко — об инфаркте правого желудочка.
- В периоде зажившего ИМпST продолжается ремоделирование левого желудочка, может идти формирование хронической аневризмы, развитие симптомов хронической сердечной недостаточности. Могут также возникнуть новые нарушения ритма сердца (МА). В целом, для данного периода развитие тяжелых осложнений нехарактерно.

На **первом этапе диагностического поиска** на основании клинической картины, характера ее развития, с учетом предшествующего анамнеза, возраста и пола больного можно:

- заподозрить развитие ИМ;
- высказать предположения о клиническом варианте болезни;
- получить сведения о тех или иных осложнениях.

При наличии длительного приступа нестерпимых болей за грудиной и в области сердца с характерной иррадиацией, не купирующихся нитроглицерином, следует, прежде всего, предположить развитие ИМ, особенно у мужчин старше 40 лет. Надо помнить, что подобная симптоматика иногда может быть обусловлена и другими причинами (неврит, плеврит, миозит и др.).

Остро возникший приступ удушья, особенно у лиц пожилого возраста, прежде всего наводит на мысль об астматическом варианте ИМ и требует обязательной регистрации ЭКГ. Однако острая левожелудочковая недостаточность может быть проявлением иной болезни (аортальный или митральный порок сердца, ГБ). Сердечная астма и отек легких при соответствующей клинической картине ИМ могут быть осложнением, но не вариантом его начала.

Наличие резких болей в эпигастральной области, особенно у больных с хронической ИБС, позволяет заподозрить абдоминальный (гастралгический) вариант ИМ и требует регистрации ЭКГ. Подобная клиническая картина может быть проявлением других заболеваний (обострением язвенной болезни, гастритом, а также холециститом, острым панкреатитом, пищевым отравлением), особенно при наличии симптомов желудочной диспепсии.

Жалобы больного на приступы сердцебиений или резкого урежения ритма, появление аритмий, обмороков могут указывать на начало ИМ или его осложнений. Кроме этого нарушения ритма могут появиться и вне связи с ИМ и быть проявлением НЦД, миокардитического кардиосклероза, хронической ИБС и др.

Интенсивный болевой синдром с атипичной локализацией реже напоминает ИМ, но не исключает его, в связи с чем дальнейшее обследование больного обязательно.

Внезапное немотивированное развитие кардиогенного шока, когда больной заторможен, вял, сознание его спутано, также должно вызвать у врача подозрение в отношении ИМ.

Все сведения, полученные на первом этапе диагностического поиска, должны оцениваться с учетом данных физического и лабораторно-инструментального обследования. Иногда на этом этапе диагностического поиска можно не получить никакой информации, позволяющей поставить диагноз ИМ.

На **втором этапе диагностического поиска** можно получить сведения:

- косвенно указывающие на развитие ИМ (прямых признаков не существует);
- позволяющие выявить осложнения.

При соответствующем анамнезе такие симптомы, как повышение температуры тела, тахикардия, артериальная гипотензия, особенно развившаяся на фоне предшествующей гипертензии, глухость тонов сердца и кратковременно выслушиваемый шум трения перикарда, позволяют высказаться в пользу диагноза ИМ. Однако сами по себе эти симптомы непатогномоничны для ИМ и могут встречаться при ряде заболеваний (ревматизм, миокардит, перикардит и т.д.).

Физическое исследование помогает выявить симптомы возможных осложнений.

Для кардиогенного шока характерны: холодная кожа серо-бледного цвета, покрытая липким потом (нарушение периферической циркуляции); олигурия (уменьшение мочеобразования); нитевидный пульс; уменьшение пульсового давления (менее 20–30 мм рт.ст.); снижение систолического АД (ниже 80 мм рт.ст.).

Могут наблюдаться симптомы острой левожелудочковой недостаточности: одышка, ортопноэ, влажные незвонкие мелкопузырчатые хрипы в легких.

Увеличенная печень, периферические отеки — симптомы недостаточности кровообращения в большом круге.

При физическом обследовании представляется возможным обнаружить брадикардию, экстрасистолию, МА, ПТ.

Диагностическое значение всех указанных осложнений невелико, так как они встречаются и при других заболеваниях. Лишь в сочетании с анамнезом и

данными третьего этапа диагностического поиска они значимы при постановке диагноза ИМ.

Большое диагностическое значение приобретает выявление острой аневризмы (патологическая пульсация в прекардиальной области в четвертом межреберье слева от грудины), разрыва межжелудочковой перегородки (интенсивный систолический шум в нижней трети грудины с симптомами быстро нарастающей недостаточности кровообращения в малом и большом круге), разрыва или отрыва сосочковой мышцы (дующий систолический шум на верхушке сердца, иногда определяемый пальпаторно, в сочетании с нарастающим застоем в малом круге кровообращения).

Третий этап диагностического поиска позволяет:

- поставить окончательный диагноз ИМ;
- уточнить его локализацию и распространенность (степень поражения миокарда);
- подтвердить или выявить нарушения ритма и проводимости;
- выявить новые осложнения (аневризма сердца, очаговое поражение почек при тромбоэмболии).

Поставить окончательный диагноз ИМ можно на основании сочетания признаков резорбционно-некротического синдрома и данных ЭКГ.

- Резорбционно-некротический синдром выявляют по результатам общеклинического и биохимического исследований крови: лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и анэозинофилия (не всегда) с первых часов заболевания; увеличение СОЭ с 3–5-го дня.

— В настоящее время самым информативным методом диагностики ИМ служит определение в плазме крови сердечных тропонинов Т или I. При возникновении некроза миокарда уровень сердечных тропонинов повышается до диагностически значимого уровня не ранее, чем через 6 ч, поэтому для диагностики ИМ рекомендуется 2-кратное определение сердечных тропонинов: при поступлении больного в стационар и повторно через 6–9 ч. Диагностически значимым повышением уровня сердечных тропонинов в плазме крови считают уровень, превышающий 99-й перцентиль значений этого показателя у здоровых лиц, определенный лабораторным методом, у которого коэффициент вариации определений не превышает 10%. Величины 99-го перцентиля нормальных значений для различных лабораторных методов могут быть найдены на веб-сайте Международной федерации клинической химии. Повышенный уровень сердечных тропонинов сохраняется в плазме крови до 7–14 дней после возникновения ИМ.

— Если использование сердечных тропонинов в качестве маркеров некроза миокарда невозможно, допустимо использование с этой целью МВ-КФК, хотя чувствительность ее несколько ниже, чем чувствительность сердечных тропонинов. Так же как и в случае с сердечными тропонинами, диагностически значимого уровня в плазме крови МВ-КФК достигает через 6–9 ч после возникновения некроза миокарда, однако сохраняет повышенное значение только около 2–3 суток. Аналогично сердечным тропонинам, диагностически значимыми считают уровни

МВ-КФК в плазме крови, превышающие 99-й перцентиль значений этого показателя у здоровых лиц.

- Еще одним биохимическим маркером некроза миокарда, используемым для диагностики инфаркта, служит миоглобин. Его преимущество — быстрое повышение концентрации в плазме крови, которая достигает диагностического значения уже через 2 ч после возникновения ангинозного приступа. Однако миоглобин имеет существенный недостаток — при высокой чувствительности он обладает низкой специфичностью.
- Использувавшееся ранее в диагностике ИМ определение в плазме крови уровня аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментов (ЛДГ-1 и ЛДГ-2) в настоящее время потеряли свое значение и практически не применяются.
- ЭКГ — один из основных методов диагностики ИМпST, который позволяет установить диагноз ИМ, уточнить его локализацию, глубину и обширность поражения, фазу течения; подтвердить или выявить нарушения ритма и проводимости; высказать предположение о развитии аневризмы сердца.
 - У больных с ОКSpST и у больных с ИМпST в период развивающегося ИМ и в начальный период острого ИМ (первые 6–12 ч заболевания) отмечают подъем сегмента ST в так называемых «прямых» отведениях (в этих отведениях в последующем будет формироваться патологический зубец Q) и реципрокное снижение ST в отведениях, при этом изменений комплекса QRS и формирования патологических зубцов Q пока еще не будет. Диагностически значимым считают подъем сегмента ST в точке J в 2 последовательных отведениях и более $\geq 0,2$ мм (0,2 мВ) для мужчин и $\geq 0,15$ мм (0,15 мВ) для женщин в отведениях V_2-V_3 и $\geq 0,1$ мм (0,1 мВ) в других отведениях.
 - В период острого ИМ в «прямых» отведениях ЭКГ резко снижается амплитуда зубца R и формируется патологический зубец, по амплитуде равный не менее 1/3 зубца R, а по длительности — равный 0,04 с и более (ранее называвшийся «крупноочаговым» ИМ). Либо зубец R исчезает полностью и формируется патологический комплекс QS (ранее называвшийся трансмуральным ИМ; рис. 2-18).
 - Последующая эволюция ЭКГ при ИМпST сводится к возвращению сегмента ST к изоэлектрической линии и формированию в «прямых» отведениях отрицательного («коронарного») зубца T.
 - Для распространенного ИМ передней стенки левого желудочка, включая область верхушки, межжелудочковой перегородки и боковой стенки, характерны изменения ЭКГ в отведениях I, II, aVL и с V_2 по V_6 ; для инфаркта в области верхушки левого желудочка — в отведениях V_3-V_4 ; при поражениях области межжелудочковой перегородки выявляют изменения в отведениях V_1-V_3 ; при инфаркте боковой стенки — в отведениях I, aVL и V_5, V_6 ; для инфаркта нижней стенки характерны изменения — в отведениях II, III и aVF.

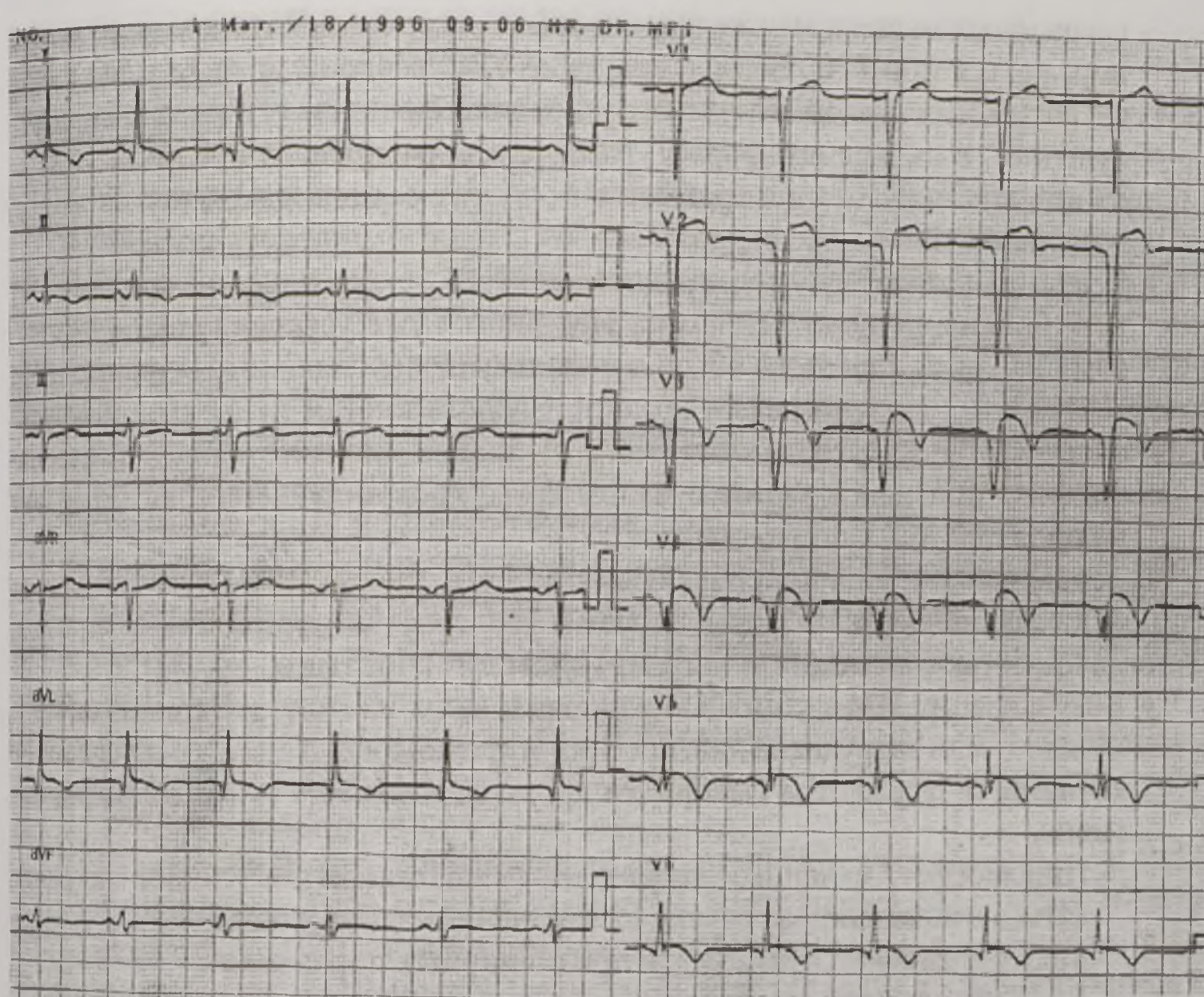


Рис. 2-18. Острый период инфаркта миокарда (3-и сут) у больного с ИМпST (тот же больной, что и на рис. 2-15): ЭКГ-признаки формирования инфаркта миокарда с зубцом Q передней, верхушечной, септальной и боковой областей левого желудочка: появление патологических зубцов Q и QS в отведениях I, aVL, V₂₋₆; сегмент ST снизился по сравнению с рис. 2-18, однако еще не опустился до изолинии. Начало формирования негативных «коронарных» зубцов T отведениях I, aVL, V₂₋₆

- ЭКГ в 12 стандартных отведениях не является информативной в случае предшествовавшей блокады левой ножки пучка Гиса и при инфаркте правого желудочка.
- На ЭКГ могут выявлять самые разнообразные нарушения ритма, встречающиеся при ИМ. По ЭКГ можно узнать впервые о нарушениях предсердно-желудочковой проводимости и проводимости по ножкам пучка Гиса, определить характер блокады.
- Признаком, позволяющим предположить аневризму, является так называемая «застывшая» ЭКГ – сохранение подъема сегмента ST в сочетании с комплексом QS в «прямых» отведениях, при этом может отмечаться «коронарный» зубец T.
- Ультразвуковое исследование сердца – важный дополнительный метод исследования у больных с инфарктом. УЗИ позволяет выявить участки нарушения локальной сократимости миокарда левого желудочка (гипокинезия, акинезия), соответствующие зоне поражения, а также состояние

сосочковых мышц и межжелудочковой перегородки, которые также могут поражаться при ИМ. Велико значение УЗИ сердца в оценке глобальной сократимости левого желудочка (величина фракции выброса левого желудочка), в оценке его формы, размеров, в распознавании таких осложнений, как образование тромбов в полостях сердца, разрывов миокарда, возникновении перикардита.

- Рентгеноскопию органов грудной клетки рекомендуется проводить у всех больных с подозрением на ИМ либо с уже установленным диагнозом инфаркта. Для этого обычно используют передвижные рентгеновские установки. Рентгенография органов грудной клетки позволяет уточнить состояние легких, сердца. Особенно велико ее значение в диагностике начальных признаков застоя в малом круге кровообращения, которые еще не проявляются клинически.

В подавляющем большинстве случаев на этом третий этап диагностического поиска заканчивается и формулируется развернутый клинический диагноз. Иногда прибегают к **специальным методам диагностики**.

- Визуализация ИМ с помощью радиоактивных изотопов. Этот метод применяют, если затруднена диагностика ИМ с помощью ЭКГ, а исследование активности ферментов сыворотки крови невозможно или малоинформативно.
 - Пирофосфат, меченный технецием ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$), начинает накапливаться в зоне некроза спустя 12 ч от начала заболевания, и очаг «свечения» определяется до 2 нед, а при обширных поражениях — 2–3 мес.
 - Реже используют радиоактивный таллий (Tl201), который накапливается в хорошо кровоснабжаемых участках миокарда и не поступает в зону некроза.
- Селективная коронарография в остром периоде ИМ применяется, если планируется выполнение первичной ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Диагностические критерии инфаркта миокарда

Повышение и (или) последующее снижение уровня биохимических маркеров некроза миокарда в крови (предпочтительно сердечных тропонинов), если их концентрация как минимум в одной пробе крови превышает верхнюю границу нормы, принятую в данной лаборатории, и имеется как минимум одно из следующих свидетельств ишемии миокарда:

- клиническая картина ишемии миокарда;
- изменения ЭКГ, указывающие на появление ишемии миокарда (возникновение смещений сегмента $ST-T$, блокады левой ножки пучка Гиса);
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- появление признаков потери жизнеспособного миокарда или нарушений локальной сократимости при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце.

Формулировка развернутого клинического диагноза ИМ должна отражать:

- характер течения (первичный, рецидивирующий, повторный);
- глубину некроза (ИМ с зубцом Q, или ИМ без зубца Q);

- локализацию ИМ;
- дату возникновения ИМ;
- осложнения (если они имелись): нарушения ритма и проводимости, острая сердечная недостаточность и др.;
- фоновые заболевания — атеросклероз коронарных артерий (если выполнялась коронароангиография, то указывается его тяжесть, распространенность и локализация), ГБ (при ее наличии) и ее стадия, сахарный диабет и др.

Лечение

Оказание помощи больным с ИМпST складывается из системы организационных и лечебных мероприятий.

- Организационные мероприятия включают:
 - раннюю диагностику врачами скорой медицинской помощи, участковыми врачами, терапевтами и врачами общей практики районных поликлиник ОКСпST на основании критериев, приведенных ранее (см. ОКСпST);
 - как можно более раннюю госпитализацию бригадой скорой помощи больного с ОКСпST в блок интенсивной кардиологии отделения неотложной кардиологии;
 - как можно более раннее начало мероприятий, направленных на восстановление коронарного кровотока: выполнение первичных ЧКВ в течение 90 мин от момента поступления больного в стационар, располагающий такими возможностями, или введение тромболитических препаратов на догоспитальном этапе либо не позднее 30 мин от момента поступления больного в стационар, не располагающий возможностями выполнения первичных ЧКВ;
 - пребывание больного в течение острого периода ИМпST в блоке интенсивной кардиологии;
 - систему восстановительного лечения (реабилитация).
- Лечебные мероприятия проводятся с учетом стадии ИМпST, выраженности и характера осложнений.

В начальном периоде ИМпST основные лечебные мероприятия направлены на обезболивание, скорейшее полноценное и стойкое восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии и лечение осложнений, если они возникают.

Купирование болевого синдрома. Обезболивание является одной из важнейших задач начального периода лечения больных с ИМпST. При неэффективности 1–2-кратного приема 0,4 мг нитроглицерина в виде таблеток или спрея, используют внутривенное введение наркотических анальгетиков, среди которых наиболее эффективен 1% раствор морфина (морфина гидрохлорида^а). Обычно внутривенно струйно (медленно!) вводят 1,0 мл препарата, разведенного в 20,0 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вместо морфина могут быть использованы и другие наркотические анальгетики: 1,0 мл 1% раствора тримеперидина (промедола^а), 1–2 мл 0,005% раствора фентанила, как в сочетании с транквилизаторами или нейролептиками (2 мл 0,25% раствора дроперидола), так и без них.

Оксигенотерапия через лицевую маску либо носовые катетеры показана больным, имеющим одышку или клинические признаки острой сердечной недостаточности (отек легких, кардиогенный шок).

Восстановление коронарного кровотока и перфузии миокарда. Скорейшее восстановление кровотока в окклюзированной коронарной артерии (реперфузия) служит краеугольной задачей в лечении больных с ИМпST, решение которой влияет как на госпитальную смертность, так и на ближайший и отдаленный прогноз. При этом желательно, чтобы, помимо как можно более быстрого, восстановление коронарного кровотока было полноценным и стойким. Ключевым моментом, влияющим как на эффективность любого реперфузионного вмешательства, так и на его отдаленные результаты, является фактор времени: потеря каждых 30 мин увеличивает риск смерти в стационаре примерно на 1%.

Существует две возможности восстановления коронарного кровотока: **тромболитическая терапия**, т.е. реперфузия с помощью тромболитических препаратов (стрептокиназа, тканевые активаторы плазминогена), и **ЧКВ**, т.е. реперфузия с помощью механического разрушения тромботических масс, окклюзирующих коронарную артерию (баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий).

Попытка восстановления коронарного кровотока с помощью того или другого метода должна быть предпринята у всех больных с ИМпST в первые 12 ч заболевания (при отсутствии противопоказаний). Реперфузионные вмешательства оправданы и после 12 ч от начала заболевания, если имеются клинические и ЭКГ-признаки продолжающейся ишемии миокарда. У стабильных больных, при отсутствии клинических и ЭКГ-признаков продолжающейся ишемии миокарда, проведение ни тромболитической терапии, ни ЧКВ позднее 12 ч от начала заболевания не показано.

В настоящее время методом выбора восстановления коронарного кровотока у больных с ИМпST в первые 12 ч заболевания служит первичное ЧКВ (рис. 2-19).

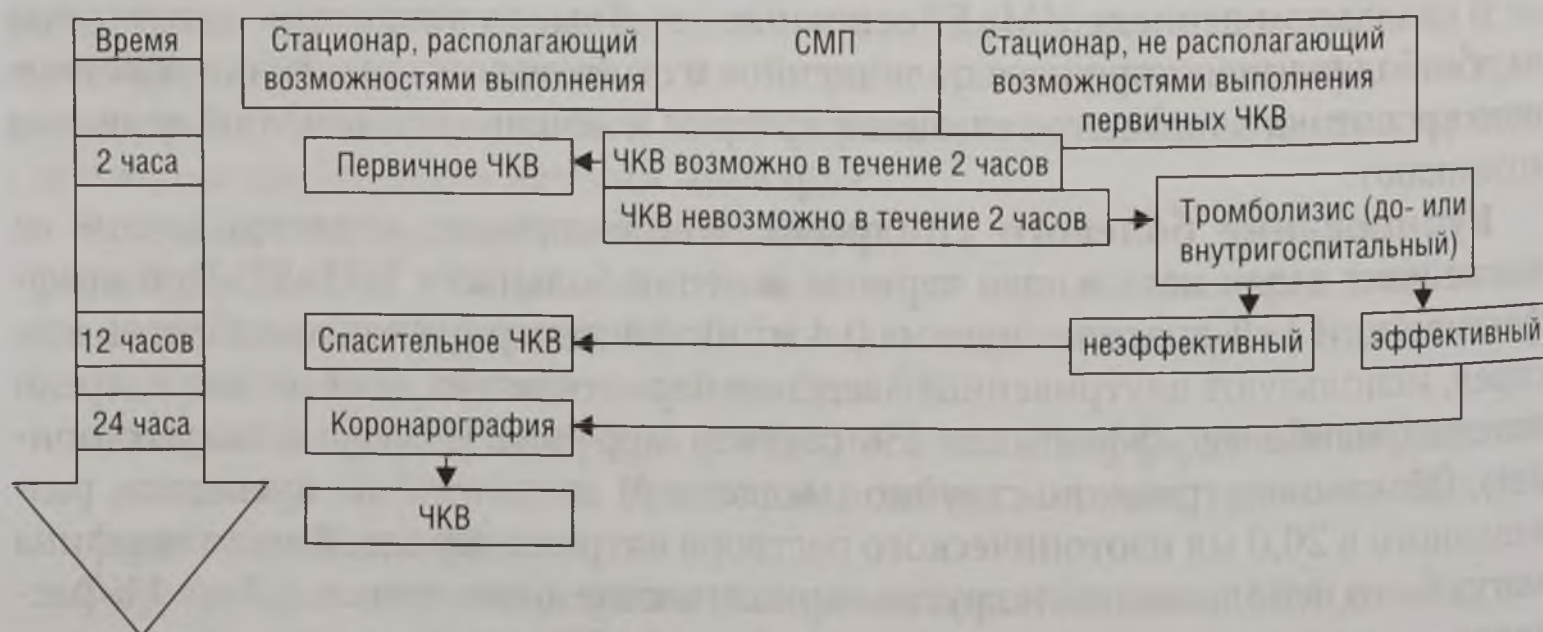


Рис. 2-19. Выбор реперфузионной стратегии лечения больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в первые 12 ч заболевания

Под **первичным ЧКВ** понимают баллонную ангиопластику со стентированием (либо без него) инфаркт-связанной коронарной артерии, выполненные в первые 12 ч от начала клинической картины ИМпST без предшествующего применения тромболитических либо других препаратов, способных растворять тромбы.

В идеальном случае в первые 12 ч заболевания больной с ИМпST должен быть доставлен в стационар, располагающий возможностями выполнения первичного ЧКВ 24 часа в сутки 7 дней в неделю при условии, что предполагаемые потери времени между первым контактом пациента с врачом и моментом раздувания баллонного катетера в коронарной артерии (т.е. момента восстановления коронарного кровотока) не превысят 2 ч. У больных с обширным ИМпST, диагностированным в первые 2 ч от начала заболевания, потери времени не должны превышать 90 мин.

Однако в реальной жизни далеко не у всех больных с ИМпST возможно выполнение первичного ЧКВ, поскольку, с одной стороны, по различным причинам в первые 12 ч заболевания госпитализируются значительно менее 50% больных, а в первые 6 ч, наиболее благоприятных для лечения, — менее 20% больных с ИМпST. С другой стороны, далеко не все крупные стационары имеют возможность выполнения экстренных ЧКВ 24 часа в сутки 7 дней в неделю.

В связи с этим во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, основным способом восстановления коронарного кровотока у больных с ИМпST пока остается **тромболитическая терапия**. К преимуществам тромболитической терапии относится простота ее проведения, относительно невысокая стоимость, возможность ее проведения как на догоспитальном этапе (существенное, не менее чем на 30 мин (!) сокращение времени до начала реперфузионной терапии), так и в любом стационаре. К ее недостаткам следует отнести недостаточную эффективность (50–80% в зависимости от типа тромболитического препарата и времени, прошедшего от начала заболевания), развитие ранних (5–10% больных) и поздних (30% больных) повторных окклюзий коронарных артерий, возможность тяжелых геморрагических осложнений, включая геморрагический инсульт (у 0,4–0,7% больных).

При отсутствии противопоказаний проведение тромболитической терапии должно быть осуществлено в первые 12 ч от начала клинической картины ИМпST у больных, которым первичное ЧКВ по каким-либо причинам не может быть выполнено в указанные выше интервалы времени.

Принципиально важным является положение, что проведение системного тромболизиса целесообразно только в первые 12 ч от начала клинической картины ИМпST.

В более поздние сроки проведение системного тромболизиса не показано, поскольку эффективность его крайне низкая, и он не оказывает существенного влияния на показатели госпитальной и отдаленной смертности.

В настоящее время наиболее широко используемыми тромболитическими препаратами являются стрептокиназа (самый часто используемый в мире препарат) и тканевые активаторы плазминогена, к которым относятся алтеплаза (t-PA), ретеплаза[®] (rt-PA) и тенектеплаза (nt-PA), проурокиназа (пууролаза^{*}).

Преимущество имеют тканевые активаторы плазминогена, поскольку они являются фибринспецифичными тромболитическими препаратами.

При наличии обученного персонала рекомендуется начинать тромболитическую терапию на догоспитальном этапе в условиях бригады скорой помощи, что позволяет значительно (минимум на 30–60 мин) сократить потери времени, связанные с проведением реперфузионных вмешательств.

Показания к проведению системного тромболизиса:

- наличие типичной клинической картины острого коронарного синдрома в сочетании с изменениями ЭКГ в виде подъема сегмента $ST > 1,0$ мм в 2 смежных стандартных отведениях от конечностей либо подъема сегмента $ST > 2,0$ мм в двух смежных грудных отведениях и более;
- впервые выявленная полная блокада левой ножки пучка Гиса в сочетании с типичной клинической картиной.

К **абсолютным противопоказаниям** к проведению системного тромболизиса относятся:

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестного характера любой давности в анамнезе;
- ишемический инсульт в течение последних 6 мес;
- наличие сосудистой патологии головного мозга (артериовенозная мальформация);
- наличие злокачественной опухоли головного мозга или метастазов;
- недавняя травма, в том числе черепно-мозговая, полостная операция, в течение последних 3 нед;
- желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего 1 мес;
- известные заболевания, сопровождающиеся кровоточивостью;
- подозрение на расслоение стенки аорты;
- пункции неподдающихся компрессии органов (пункция печени, люмбальная пункция), в том числе сосудов (подключичная вена).

К **относительным противопоказаниям** к проведению системного тромболизиса относятся:

- транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 мес;
- терапия непрямymi антикоагулянтами;
- беременность и 1-я неделя после родов;
- реанимационные мероприятия, сопровождавшиеся травмой грудной клетки;
- неконтролируемая АГ (систолическое АД > 180 мм рт.ст.);
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- далеко зашедшие заболевания печени;
- ИЭ.

Стрептокиназу вводят внутривенно капельно в дозе 1,5 Ед, растворенные в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% глюкозы* в течение 30–60 мин. Предварительно, для снижения вероятности аллергических реакций, целесообразно ввести внутривенно 60–90 мг преднизолона.

Алтеплаза вводится внутривенно в суммарной дозе 100 мг следующим образом: первоначально внутривенно в виде болюса вводят 15 мг препарата, затем в течение следующих 30 мин начинают внутривенное капельное введение ал-

теплазы из расчета 0,75 мг/кг массы тела, в последующие 60 мин продолжают внутривенное капельное введение препарата из расчета 0,5 мг/кг массы тела.

Тенектеплазу вводят внутривенно в виде однократной болюсной инъекции в дозе, рассчитываемой в зависимости от веса больного: при весе 60–70 кг — вводится 35 мг препарата, при весе 70–80 кг — вводится 40 мг тенектеплазы, при весе 80–90 кг — вводят 45 мг препарата, при весе более 90 кг — 50 мг.

Проурокиназа (пуролаза*), отечественный препарат, вводится внутривенно (предварительно препарат растворяют в 100–200 мл дистиллированной* воды или изотоническом растворе хлорида натрия) по схеме «болюс + инфузия». Болюс составляет 2 000 000 МЕ; последующая инфузия 4 000 000 МЕ в течение 30–60 мин.

По сравнению со стрептокиназой (тромболитик 1-го поколения), алтеплазой и ретеплазой[®] (тромболитики 2-го поколения), которые требуют внутривенного капельного введения в течение определенного времени, удобство применения тенектеплазы (тромболитик 3-го поколения) состоит в возможности его болюсного внутривенного введения. Это чрезвычайно удобно при проведении догоспитального тромболизиса в условиях бригады скорой медицинской помощи.

Косвенно эффективность тромболитической терапии оценивают по степени снижения интервала $S-T$ (по сравнению с выраженностью первоначального подъема) через 90 мин после начала введения тромболитического препарата. Если интервал $S-T$ снизился на 50% или более по сравнению с первоначальным уровнем, принято считать, что тромболизис оказался эффективным. Еще одним косвенным подтверждением эффективности тромболитической терапии служит появление так называемых реперфузионных аритмий (частая желудочковая экстрасистолия, пробежки медленной желудочковой тахикардии, крайне редко возникает фибрилляция желудочков). Однако необходимо отметить, что далеко не всегда формально эффективная по косвенным признакам тромболитическая терапия приводит к восстановлению коронарного кровотока (по данным коронароангиографии). Реперфузионная эффективность стрептокиназы составляет около 50%, алтеплазы, ретеплазы[®] и тенектеплазы — 75–85%.

При неэффективности тромболитической терапии может рассматриваться вопрос о переводе больного с ИМпST в стационар, имеющий возможность проведения ЧКВ (для того чтобы в течение 12 ч от начала заболевания ему было выполнено так называемое «спасительное» ЧКВ).

В случае эффективного системного тромболизиса больному в течение ближайших 24 ч, но не ранее 3 ч от начала введения тромболитического препарата, целесообразно проведение коронароангиографии и при показаниях — выполнение ЧКВ.

С целью усиления тромболитического эффекта и предупреждения повторного тромбоза коронарной артерии (при эффективном тромболизисе) используют антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел) и антитромбиновые препараты (НФГ, НМГ, ингибиторы Ха-фактора).

Учитывая чрезвычайно важную роль тромбоцитов в патогенезе ОКSpST, подавление адгезии, активации и агрегации тромбоцитов служит одним из ключевых моментов в лечении этой категории больных. Ацетилсалициловая кислота, блокируя циклооксигеназу-1 тромбоцитов, нарушает синтез в них тромбокса-

на А2 и, таким образом, необратимо подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном, АДФ и тромбином.

Ацетилсалициловую кислоту (аспирин[▲]) в качестве антиагреганта назначают больному как можно раньше заболевания (еще на догоспитальном этапе). Первую нагрузочную дозу 250 мг больного просят разжевать; затем в дозе 100 мг больной принимает аспирин[▲] внутрь (желательно в кишечнорастворимой форме) один раз в сутки неограниченно долго. Назначение аспирина[▲] одновременно с проведением тромболитической терапии сопровождается снижением 35-дневной смертности на 23%.

Тиенопиридины (клопидогрел). Еще более эффективным является добавление к тромболитической терапии комбинации аспирина[▲] и клопидогрела (как с использованием нагрузочной дозы клопидогрела 300–600 мг, так и без нее). Такая двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия приводит к достоверному снижению на 30-й день заболевания частоты серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 20%.

Антитромбиновые препараты (антикоагулянты). Целесообразность применения антикоагулянтов (НФГ, НМГ, ингибиторы Ха-фактора) связана с необходимостью сохранения проходимости и предупреждения повторного тромбоза инфарктсвязанной коронарной артерии после успешного системного тромболизиса; профилактикой формирования пристеночных тромбов в левом желудочке и последующих системных артериальных эмболий, а также профилактикой возможных тромбозов вен нижних конечностей и тромбоэмболий ветвей легочной артерии.

Выбор антикоагулянта зависит от того, проводился ли системный тромболизис или нет, и если проводился, то какой препарат использовали.

Если системный тромболизис проводили с помощью стрептокиназы, препаратом выбора среди антикоагулянтов служит ингибитор Ха-фактора фондапаринукс натрия (арикстра[▲]), первая доза которого 2,5 мг вводится внутривенно в виде болюса, в дальнейшем он вводится подкожно 1 раз в день в дозе 2,5 мг на протяжении 7–8 дней. Помимо фондапаринукса может использоваться НМГ эноксапарин натрия, который первоначально вводят в виде внутривенного болюса в дозе 30 мг, вслед за ним с интервалом в 15 мин следует первая подкожная инъекция из расчета 1 мг/кг массы тела. В дальнейшем эноксапарин натрия вводят подкожно 2 раза в день в дозе 1 мг/кг массы тела на протяжении максимально 8 дней.

В качестве антикоагулянтной терапии может применяться и НФГ, что менее удобно, нежели эноксапарин и фондапаринукс натрия. Принципиально важен путь введения НФГ: его следует назначать исключительно (!) в виде постоянной внутривенной инфузии через дозирующие устройства под контролем АЧТВ. Цель такой терапии — достижение величины АЧТВ в 1,5–2 раза большей по отношению первоначального значения. Для этого первоначально НФГ вводят внутривенно в виде болюса 60 Ед/кг (но не более 4000 Ед), с последующей внутривенной инфузией в дозе 12 Ед/кг в час, но не превышающей 1000 Ед/ч под регулярным (через 3, 6, 12 и 24 ч после начала инфузии) контролем АЧТВ и соответствующей коррекцией дозы НФГ.

Если системный тромболизис проводили с помощью тканевого активатора плазминогена, в качестве антикоагулянтной терапии может быть использован либо эноксапарин, либо нефракционированный гепарин.

Нитраты. Органические нитраты — препараты, уменьшающие ишемию миокарда. Однако убедительных данных в пользу применения нитратов при неосложненном течении ИМпST нет, поэтому их рутинное применение в таких случаях не показано. Внутривенное введение нитратов может применяться в течение первых 1–2 сут ИМпST при клинических признаках сохраняющейся ишемии миокарда, при высокой АГ, при сердечной недостаточности. Начальная доза препарата составляет 5–10 мкг/мин, при необходимости она увеличивается на 10–15 мкг/мин, пока не будет достигнут требуемый эффект либо систолическое АД не достигнет уровня 100 мм рт.ст.

Применение **β -адреноблокаторов** на раннем этапе лечения больных с ИМпST (за счет снижения потребности миокарда в кислороде) способствует уменьшению ишемии миокарда, ограничению зоны некроза и вероятности возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма, в том числе фибрилляции желудочков. У «стабильных» больных, не имеющих нарушений гемодинамики (артериальной гипотензии, острой левожелудочковой недостаточности), нарушений проводимости сердца, бронхиальной астмы, в первые часы ИМпST возможно внутривенное введение β -адреноблокаторов с последующим переходом на поддерживающий прием внутрь. Однако у большинства больных, после стабилизации их состояния, предпочтительнее сразу назначение β -адреноблокаторов (метопролол, бисопролол, карведилол, пропранолол) внутрь. При этом сначала β -адреноблокаторы назначаются в небольшой дозе с последующем ее увеличении под контролем АД, ЧСС и состояния гемодинамики.

Ингибиторы АПФ следует назначать с первых суток ИМпST, если нет противопоказаний. Могут применяться каптоприл, эналаприл, рамиприл, периндоприл, зофеноприл, трандолаприл и др. Учитывая нестабильность гемодинамики в первые сутки ИМпST, возможность одновременного применения β -адреноблокаторов и нитратов, первоначальные дозы ингибиторов АПФ должны быть небольшими с последующим их увеличением под контролем АД, уровня калия и креатинина плазмы крови до максимально переносимых доз либо до достижения их целевых значений. Если больной не переносит ингибиторы АПФ, можно использовать блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан, телмисартан и др). Особенно эффективны ингибиторы АПФ у больных ИМпST, у которых в ранней фазе заболевания имелось снижение фракции выброса или были признаки сердечной недостаточности.

Осложнения инфаркта миокарда и их лечение

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — одно из наиболее грозных осложнений ИМ. Обычно она развивается при резком снижении сократимости миокарда левого желудочка вследствие обширной зоны ишемии или некроза, захватывающей более 40% миокарда левого желудочка. Нередко ОСН развивается на фоне уже имевшейся ранее хронической сердечной недостаточности либо осложняет течение повторных ИМ.

Различают два клинических варианта ОСН:

- застой крови в малом круге кровообращения, т.е. отек легких (интерстициальный либо альвеолярный);
- кардиогенный шок.

Иногда оба эти варианта ОН сочетаются. Такие больные имеют наихудший прогноз, поскольку летальность у них превышает 80%.

- **Отек легких** развивается вследствие повышения давления крови в капиллярах малого круга кровообращения. Это приводит к поступлению плазмы крови из внутрисосудистого русла в ткань легких, обуславливая их повышенную гидратацию. Обычно это происходит, когда гидростатическое давление в капиллярах легких повышается до 24–26 мм рт.ст. и начинает превышать величину онкотического давления крови. Различают интерстициальный и альвеолярный отек легких.

— При альвеолярном отеке жидкость, богатая белком, проникает в альвеолы и, перемешиваясь с вдыхаемым воздухом, образует стойкую пену, заполняющую дыхательные пути, резко затрудняет дыхание, ухудшает газообмен, вызывает гипоксию, ацидоз и нередко заканчивается смертью больного.

- В основе кардиогенного шока лежит критическое снижение минутного выброса сердца (сердечный индекс $\leq 1,8$ л/мин в 1 м^2), сопровождающееся выраженным снижением систолического АД ≤ 90 мм рт.ст. (на протяжении не менее 30 мин), что приводит к развитию тяжелой гипоперфузии всех органов и тканей, проявляющейся акроцианозом, олиго- и анурией (< 30 мл мочи в 1 ч), гипоксией и метаболическим ацидозом. Одновременно происходит «централизация» кровообращения, при которой за счет компенсаторных механизмов, в первую очередь за счет периферической вазоконстрикции и спазма артериол в поперечно-полосатой мускулатуре, кишечнике, селезенке, печени и др., поддерживается кровообращение только в жизненно важных органах (в головном мозге, сердце и легких). Если централизация кровообращения оказывается не в состоянии обеспечить адекватную перфузию жизненно важных органов и стабилизацию АД, то длительная периферическая вазоконстрикция приводит к нарушению микроциркуляции, возникновению ДВС-синдрома, развитию ишемических некрозов в почках, кишечнике, печени, других органах. В итоге развивается полиорганная недостаточность, приводящая к смерти больного.

В зависимости от клинической картины и тяжести, ОН у больных ИМ подразделяется на четыре класса (классификация Killip).

- I класс: умеренная одышка, синусовая тахикардия при отсутствии застойных хрипов в легких.
- II класс: влажные незвонкие мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких не выше лопаток, захватывающие $\leq 50\%$ поверхности легких (интерстициальный отек легких).
- III класс: влажные незвонкие мелкопузырчатые хрипы, захватывающие более 50% поверхности легких (альвеолярный отек легких).
- IV класс: кардиогенный шок.

Для лечения ОН I–II класса по Killip используют:

- ингаляцию кислорода через лицевую маску либо через носовые катетеры под контролем насыщения крови кислородом;

- внутривенное введение петлевых диуретиков (фуросемид) в дозе 20–40 мг с интервалом 1–4 ч в зависимости от необходимости;
- внутривенную инфузию нитратов (нитроглицерин, изосорбида динитрат) в начальной дозе 3–5 мг/ч при отсутствии артериальной гипотензии;
- ингибиторы АПФ внутрь при отсутствии артериальной гипотензии, гиповолемии и почечной недостаточности.

Лечение больных с ОСН III класса по Killip преследует следующую цель: добиться снижения давления заклинивания в легочной артерии <20 мм рт.ст. и увеличения сердечного индекса $\geq 2,1$ л/мин в 1 м^2 , что осуществляют следующим образом:

- оксигенотерапия, мониторинг насыщения крови кислородом и величины рН;
- при снижении pO_2 ниже 50% — неинвазивная (лицевая маска, СИРАР, ВиРАР) либо инвазивная (интубация трахеи) вспомогательная вентиляция легких;
- мониторный контроль показателей центральной гемодинамики с помощью плавающего баллонного катетера Swan-Ganz;
- внутривенное введение петлевых диуретиков (фуросемид) в дозе 60–80 мг и больше с интервалом 1–4 ч в зависимости от диуреза;
- наркотические анальгетики: внутривенно морфин (морфина гидрохлорид*) 1% по 1,0 мл на 20,0 мл изотонического раствора натрия хлорида;
- при отсутствии артериальной гипотензии ($\text{АД} > 100$ мм рт.ст.) внутривенная инфузия периферических вазодилататоров (нитроглицерина либо изосорбида динитрата в стартовой дозе 3–5 мг/ч с последующей коррекцией) под контролем АД и показателей центральной гемодинамики;
- при наличии артериальной гипотензии ($\text{АД} \leq 90$ мм рт.ст.) внутривенная инфузия инотропных препаратов — добутамина, допамина (начальная доза 2,5 мкг/кг в 1 мин с последующей коррекцией) под контролем АД и показателей центральной гемодинамики;
- скорейшая реваскуляризация миокарда (ЧКВ или коронарное шунтирование).

Лечение больных с ОСН IV класса по Killip преследует такую же цель, как и у больных с ОСН III класса по Killip, что осуществляется следующим образом:

- оксигенотерапия, мониторинг насыщения крови кислородом и величины рН;
- при снижении pO_2 ниже 50% — неинвазивная (лицевая маска, СИРАР, ВиРАР) либо инвазивная (интубация трахеи) вспомогательная вентиляция легких;
- мониторный контроль показателей центральной гемодинамики с помощью плавающего баллонного катетера Swan-Ganz;
- внутривенная инфузия инотропных препаратов — добутамина, допамина (начальная доза 2,5 мкг/кг в 1 мин с последующей коррекцией) под контролем АД и показателей центральной гемодинамики;
- внутриаортальная баллонная контрпульсация;
- скорейшая реваскуляризация миокарда (ЧКВ или коронарное шунтирование).

Внутриаортальная баллонная контрпульсация — один из методов вспомогательного кровообращения. Суть его заключается в том, что в нисходящую часть аорты (от уровня отхождения левой подключичной вены до уровня отхождения почечных артерий) пункционным способом через бедренную артерию вводят специальный баллонный катетер, который соединяют со специальным насосом, который синхронно с деятельностью сердца раздувает и сдувает баллонный катетер. В период диастолы баллонный катетер раздувается и перекрывает нисходящую аорту. За счет этого значительно повышается диастолическое давление в восходящей части аорты и в синусах Вальсальвы, что приводит к возрастанию коронарного кровотока, который осуществляется в основном в диастолу. Во время систолы баллонный катетер быстро сдувается, что приводит к уменьшению давления в нисходящей аорте и снижению сопротивления выбросу крови из левого желудочка. Одновременно снижается и потребность миокарда в кислороде. С помощью внутриаортальной баллонной контрпульсации у части больных с кардиогенным шоком удастся улучшить гемодинамику, выиграть время и подготовить больного для проведения реваскуляризации миокарда.

Дополнительно из лекарственных препаратов в лечении кардиогенного шока применяют внутривенное введение растворов декстрана (полиглюкина[▲], реополиглюкина[▲]) (либо других декстранов) и глюкокортикоидов, корректируют кислотно-основной и электролитный баланс. Однако они влияют на вторичные механизмы патогенеза и не могут ликвидировать шок до тех пор, пока не решена основная задача — восстановление насосной функции сердца.

Механические осложнения (разрывы миокарда и митральная регургитация)

Острый разрыв свободной стенки левого желудочка проявляется внезапно развившимся коллапсом в сочетании с электромеханической диссоциацией, при которой электрическая активность сердца присутствует, а механическая — отсутствует (АД и пульс не определяются). Это осложнение обычно заканчивается смертью в течение нескольких минут и не поддается реанимационным мероприятиям. Крайне редко удается выполнить кардиохирургическое вмешательство.

Подострый разрыв свободной стенки левого желудочка — сам дефект миокарда прикрыт тромбом либо прилежащими тканями; это примерно в 25% дает время для выполнения кардиохирургического вмешательства. Клинически подострый разрыв свободной стенки протекает как рецидив ИМ и сопровождается ангинозными болями, подъемом сегмента ST на ЭКГ, тяжелыми расстройствами гемодинамики в виде выраженной артериальной гипотензии. Ключевым моментом диагностики данного осложнения служит выявление признаков тампонады сердца (что осуществляют с помощью УЗИ).

Разрыв межжелудочковой перегородки проявляется внезапным ухудшением состояния больного, нередко развитием острой левожелудочковой недостаточности в виде кардиогенного шока, появлением грубого систолического шума и данными ультразвукового доплеровского исследования сердца, показывающими наличие, локализацию и размер дефекта межжелудочковой перегородки. Единственный способ спасения больного — хирургическое закрытие дефекта межжелудочковой перегородки, сроки выполнения которого зависят от размера дефекта и тяжести состояния больного.

Митральная регургитация чаще всего развивается на 2–7 день ИМ. Она может быть обусловлена растяжением кольца митрального клапана вследствие расширения и дисфункции левого желудочка либо дисфункцией папиллярной мышцы вследствие ее некроза или отрыва. Остро возникшая митральная регургитация клинически проявляется резким ухудшением состояния больного, развитием острой левожелудочковой недостаточности в виде отека легких, появлением систолического шума на верхушке сердца, проводящегося в левую подмышечную область. При трансторакальной, чреспищеводной и доплеровской ЭхоКГ определяют признаки дисфункции митрального клапана и выраженной митральной регургитации. Обычно больным с ИМ, осложнившимся остро возникшей митральной регургитацией, требуется хирургическое лечение (протезирование митрального клапана либо аннулопластика), сроки выполнения которого зависят от клинического состояния больного.

Нарушения ритма и проводимости (см. раздел учебника «Нарушения ритма и проводимости сердца»). Лечение нарушений ритма и проводимости определяется видом этих нарушений и их влиянием на гемодинамику. Для их устранения могут использоваться различные антиаритмические препараты, ЭИТ (кардиоверсия или дефибрилляция), электрическая стимуляция сердца.

Желудочковая экстрасистолия в остром периоде ИМ специальной антиаритмической терапии (за исключением β -адреноблокаторов) не требует.

Применение лидокаина и других антиаритмических препаратов с целью первичной профилактики развития фибрилляции желудочков не показано.

Для купирования эпизодов желудочковой тахикардии, не сопровождающихся тяжелыми расстройствами гемодинамики, вводят лидокаин в дозе 100–150 мг внутривенно струйно. При приступах желудочковой тахикардии, сопровождающихся резким снижением АД, а также при неэффективности лидокаина, проводят экстренную электрическую кардиоверсию разрядом мощностью 200–300 Дж.

При возникновении фибрилляции желудочков проводят экстренную электрическую дефибрилляцию сердца разрядом 300–360 Дж. Электрическая дефибрилляция — единственный эффективный метод лечения фибрилляции желудочков сердца.

При рецидивировании приступов желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков начинают терапию амиодароном (кордароном^а) в суточной дозе 600–800 мг (300–400 мг внутрь и 300–400 мг внутривенно капельно).

Для устранения устойчивой **наджелудочковой ПТ** внутривенно болюсно вводят аденозинтрифосфат (АТФ^а) в дозе 3–5 мл либо внутривенно медленно 10 мг верапамила (изоптина^а) в течение 5–10 мин (во избежание падения АД).

При мерцательной аритмии у больных ИМ, за исключением тех случаев, когда мерцание предсердий создает угрозу жизни (в таких случаях сразу проводят ЭИТ), лечение рекомендуется начинать с введения β -адреноблокаторов либо верапамила. Если лекарственные средства неэффективны, то при наджелудочковой и желудочковой тахикардии, а также при трепетании и мерцании предсердий проводят ЭИТ.

Внутрижелудочковые тромбы и системные тромбоэмболии. Образование тромбов в левом желудочке чаще всего бывает у больных обширным

передним ИМ. Обычно это осложнение легко выявляется с помощью ультразвукового исследования сердца. При наличии подвижных тромбов в левом желудочке рекомендуется терапия НМГ с последующим переходом на оральные антикоагулянты (варфарин), длительность приема которых составляет от 3 до 6 мес. При возникновении тромбоэмболии крупных периферических сосудов лечение осуществляют как с помощью лекарственных препаратов, так и хирургическим путем.

Перикардит может осложнить течение трансмурального ИМ. Клинически он проявляется возникновением боли в области сердца, что может симулировать рецидив ИМ. Однако, в отличие от ангинозного характера боли при ИМ, боль при перикардите является острой, она связана с положением тела и дыханием. Диагноз перикардита подтверждается появлением характерного шума трения перикарда. При возникновении перикардита необходимо отменить антикоагулянтную терапию (за исключением случаев, когда их применение абсолютно необходимо) и назначить НПВС (диклофенак, ибупрофен, мелоксикам).

В дальнейшем продолжают терапию ацетилсалициловой кислотой, подобранными индивидуально β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, статинами, при необходимости — пролонгированными нитратами (изосорбида мононитрат или изосорбида динитрат).

Симптоматическое лечение седативными, снотворными, слабительными средствами проводится по показаниям; дозы препаратов подбирают индивидуально.

В комплексном лечении больных ИМ важно проведение восстановительной терапии — реабилитации больных (ЛФК, гимнастика), как физической, так и психологической. Реабилитационные мероприятия в дальнейшем проводят в санаторно-курортных условиях или в специализированных реабилитационных отделениях.

Прогноз

Прогноз заболевания серьезный, возможно развитие повторного ИМ. С развитием осложнений (при сохранении АГ, хронической сердечной недостаточности) прогноз ухудшается.

Профилактика

Устраняют так называемые факторы риска ИБС, особенно у лиц, в семьях которых есть случаи раннего атеросклероза.

Немедикаментозная и медикаментозная терапия по существу представляют собой вторичную профилактику ОИМ. Рекомендовано категорическое запрещение курения, соблюдение диеты с низким содержанием насыщенных жиров, обогащенной фруктами и овощами. Вторичная профилактика ОИМ заключается в постоянном приеме антиангинальных препаратов, при измененном липидном спектре — гиполипидемических препаратов, при наличии ГБ — антигипертензивных препаратов.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Сердечная недостаточность — синдром, выражающийся в неспособности сердечно-сосудистой системы полноценно обеспечивать органы и ткани организма кровью и кислородом в количестве, достаточном для поддержания нормальной жизнедеятельности. В основе сердечной недостаточности лежат нарушение насосной функции одного или обоих желудочков, а также активация нейрогормональных систем организма, и в первую очередь симпатической системы. Это обуславливает высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий (в 5 раз больше, чем у пациентов без сердечной недостаточности).

Различают острую и хроническую сердечную недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность — финал заболеваний сердечно-сосудистой системы. Смертность пациентов с ее начальными стадиями достигает 10% в год, тогда как у больных с тяжелыми формами заболевания — 40–65%.

Этиология

Хроническая сердечная недостаточность развивается при самых разнообразных заболеваниях, сопровождающихся поражением сердца и нарушением его насосной функции. Причины последнего весьма разнообразны.

- Поражение мышцы сердца, миокардиальная недостаточность:
 - первичная (миокардиты, дилатационные кардиомиопатии);
 - вторичная (атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, гипо- или гипертиреоз, поражение сердца при диффузных заболеваниях соединительной ткани, токсико-аллергические поражения миокарда).
- Гемодинамическая перегрузка сердечной мышцы:
 - давлением (стеноз митрального или трикуспидального отверстий, устья аорты или легочной артерии, гипертензия малого или большого круга кровообращения);
 - объемом (недостаточность клапанов сердца, внутрисердечные шунты);
 - комбинированная (сложные пороки сердца, сочетание патологических процессов, приводящих к перегрузке давлением и объемом).
- Нарушение диастолического наполнения желудочков (слипчивый перикардит, гипертрофические и рестриктивные кардиомиопатии, болезни накопления миокарда — амилоидоз, гемохроматоз, гликогеноз).

Патогенез

Основной пусковой механизм хронической сердечной недостаточности — снижение сократительной способности миокарда и связанное с этим падение сердечного выброса. Это, в свою очередь, приводит к ухудшению кровоснабжения органов и тканей и включению ряда компенсаторных механизмов, одним из которых служит гиперактивация симпатико-адреналовой системы. Катехоламины (в основном норадреналин) вызывают сужение артериол и венул, что обуславливает увеличение венозного возврата крови к сердцу, возрастание диастолического наполнения пораженного левого желудочка и выравнивание

до нормы сниженного сердечного выброса. Активация симпатико-адреналовой системы, первоначально будучи компенсаторной, в дальнейшем становится одним из факторов, обуславливающих прогрессирование патологических изменений в органах сердечно-сосудистой системы и усугубление признаков сердечной недостаточности. Спазм артериол (в частности, почечных) вызывает активацию РААС и гиперпродукцию мощного вазопрессорного фактора – ангиотензина II. Кроме повышения содержания последнего в крови активируются местные тканевые РААС, в частности в миокарде, что обуславливает прогрессирование его гипертрофии. Ангиотензин II также стимулирует усиление образования альдостерона, что, в свою очередь, повышает реабсорбцию натрия, увеличивает осмолярность плазмы крови и в конечном счете способствует активации продукции АДГ (вазопрессина). Повышение содержания АДГ и альдостерона приводит к прогрессирующей задержке в организме натрия и воды, увеличению ОЦК и венозного давления, что также обусловлено констрикцией венул. Происходит дальнейшее увеличение венозного возврата крови к сердцу, в результате чего дилатация левого желудочка усугубляется. Ангиотензин II и альдостерон, действуя местно в миокарде, приводят к изменению структуры пораженного отдела сердца (левого желудочка), т.е. к так называемому ремоделированию. В миокарде происходит дальнейшая гибель миокардиоцитов и развивается фиброз, что еще больше снижает насосную функцию сердца. Снижение сердечного выброса, а точнее, фракции выброса, приводит к увеличению остаточного систолического объема и росту конечного диастолического давления в полости левого желудочка. Дилатация последнего еще больше усиливается. Это явление, согласно механизму Франка–Старлинга, сначала приводит к усилению сократительной функции миокарда и выравниванию сердечного выброса, но по мере прогрессирования дилатации механизм Франка–Старлинга перестает работать, в связи с чем возрастает давление в вышележащих отделах кровеносного русла – сосудах малого круга кровообращения. Развивается гипертензия малого круга кровообращения по типу пассивной легочной гипертензии.

Среди нейрогормональных нарушений при хронической сердечной недостаточности следует отметить увеличение содержания в крови эндотелина – мощного вазоконстрикторного фактора, секретируемого эндотелием.

Наряду с вазопрессорными факторами увеличивается концентрация предсердного натрийуретического пептида, секретируемого сердцем в кровяное русло, что связано с увеличением напряжения стенок предсердий и повышением давления наполнения соответствующих камер сердца. Предсердный натрийуретический пептид расширяет артерии и способствует экскреции соли и воды, но при хронической сердечной недостаточности выраженность вазодилаторного эффекта снижается вследствие вазоконстрикторного действия ангиотензина II и катехоламинов. Именно поэтому потенциально полезное влияние предсердного натрийуретического пептида на функцию почек ослабевает.

В патогенезе хронической сердечной недостаточности придают значение эндотелиальной дисфункции, выражающейся, в частности, в снижении продукции эндотелием оксида азота – мощного вазодилатирующего фактора.

Таким образом, в патогенезе хронической сердечной недостаточности выделяют кардиальный и экстракардиальный (нейрогормональный) механизм,

при этом пусковым фактором, вероятно, служит изменение напряжения стенки левого (правого) желудочка.

Классификация

В настоящее время используют классификацию недостаточности кровообращения, предложенную Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко. В соответствии с ней выделяют три стадии сердечной недостаточности.

- Стадия I (**начальная**): скрытая недостаточность кровообращения, манифестирующая возникновением одышки, сердцебиения и утомляемости только при физической нагрузке. В покое эти явления исчезают. Гемодинамика в покое не нарушена.
- Стадия II:
 - **период А** — признаки сердечной недостаточности в покое выражены умеренно, толерантность к физической нагрузке снижена, есть нарушения гемодинамики в большом или малом круге кровообращения умеренной степени выраженности;
 - **период Б** — выраженные признаки сердечной недостаточности в покое, тяжелые гемодинамические нарушения и в большом, и в малом круге кровообращения.
- Стадия III (**конечная**) — дистрофическая стадия с выраженными нарушениями гемодинамики, обмена веществ и необратимыми изменениями в структуре органов и тканей.

Существует также **классификация хронической сердечной недостаточности**, предложенная Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией (NYHA). В соответствии с ней выделяют четыре функциональных класса, основанных на физической работоспособности больных.

- I класс — при заболевании сердца нет ограничения физической активности.
- II класс — заболевание сердца вызывает небольшое ограничение физической активности.
- III класс — заболевание сердца вызывает значительное ограничение физической активности.
- IV класс — выполнение минимальной физической нагрузки вызывает дискомфорт.

Достоинство этой классификации заключается в том, что она допускает возможность перехода больного в процессе лечения из более высокого класса в более низкий, но в ней не учитывают состояние внутренних органов и выраженность нарушений кровообращения в большом круге. О нарушениях в малом круге можно судить лишь косвенно по степени ограничения физической работоспособности.

Наконец, своего рода синтез отечественной и Нью-Йоркской классификации был предложен в 2005 г. Американской ассоциацией сердца и Американской коллегией кардиологов (АНА/АСС). Эта классификация включает четыре стадии: А и В — предпосылки к развитию хронической сердечной недостаточности, но отсутствие клинических признаков, С и D — клиническая картина хронической сердечной недостаточности.

- А — высокий риск развития хронической сердечной недостаточности при отсутствии структурных изменений сердечной мышцы и клинических симптомов недостаточности (пациенты с АГ, атеросклерозом, сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, отягощенным семейным анамнезом в отношении кардиомиопатий и др.).
- В — существование структурных изменений сердечной мышцы при отсутствии клинических симптомов хронической сердечной недостаточности (пациенты с перенесенным ИМ, гипертрофией левого желудочка, бессимптомным течением клапанных пороков сердца и др.).
- С — существование структурных изменений сердечной мышцы в сочетании с симптомами хронической сердечной недостаточности (диагностированное заболевание сердца + одышка, повышенная утомляемость, сниженная толерантность к физическим нагрузкам).
- D — рефрактерная к лечению хроническая сердечная недостаточность (пациенты с выраженными клиническими признаками недостаточности кровообращения в покое, несмотря на проводимое медикаментозное лечение).

Клиническая картина

Симптомы хронической сердечной недостаточности определяются выраженностью нарушений внутрисердечной гемодинамики, изменениями сердца, степенью нарушений циркуляции в малом и большом круге кровообращения, выраженностью застойных явлений в органах и степенью нарушения их функций. Кроме того, для клинической картины хронической сердечной недостаточности характерно существование симптомов заболевания, послужившего причиной развития сердечной недостаточности. Таким образом, клиническая картина зависит от того, снижение сократительной функции какого отдела сердца преобладает — левого, правого желудочка (левожелудочковая или правожелудочковая недостаточность) или их сочетание (тотальная сердечная недостаточность).

На **первом этапе диагностического поиска** обнаруживают одышку — учащение дыхания, не соответствующее состоянию и условиям, в которых находится больной (возникновение одышки при различной физической нагрузке или в покое). Одышка — четкий критерий нарушения кровообращения в малом круге; ее динамика соответствует состоянию сократительной функции сердца. Больных может беспокоить сухой, с выделением небольшого количества слизистой мокроты или примесью крови (кровохарканье) кашель, также служащий признаком застойных явлений в малом круге. Иногда тяжелая одышка возникает приступообразно. Подобные приступы называют сердечной астмой.

Больные предъявляют жалобы на сердцебиение, возникающее после физической нагрузки, приема пищи и в горизонтальном положении, т.е. при условиях, способствующих усилению работы сердца.

При развитии нарушений сердечного ритма пациенты жалуются на перебои в работе сердца или его нерегулярную работу.

При возникновении застойных явлений в большом круге кровообращения отмечают жалобы на уменьшение выделения мочи (олигурия) или ее

преимущественное выделение ночью (никтурия). Тяжесть в области правого подреберья обусловлена застойными явлениями в печени и ее постепенным увеличением. При быстром увеличении органа возможны достаточно интенсивные боли в правом подреберье. Застойные явления в большом круге кровообращения вызывают нарушения функционирования ЖКТ, что выражается в снижении аппетита, тошноте, рвоте, метеоризме и склонности к запорам.

В связи с нарушением кровообращения изменяется функциональное состояние ЦНС: характерны быстрая умственная утомляемость, повышенная раздражительность, расстройство сна и депрессивное состояние.

У больных также определяют жалобы, обусловленные основным заболеванием, приведшим к развитию хронической сердечной недостаточности.

На **втором этапе диагностического поиска** прежде всего определяют признаки фонового заболевания, а также симптомы, выраженность которых будет обуславливать стадию недостаточности кровообращения.

Один из первых признаков сердечной недостаточности — цианоз: синюшная окраска слизистых оболочек и кожи, возникающая при повышенном содержании в крови восстановленного гемоглобина (более 50 г/л), который, в отличие от оксигемоглобина, имеет темную окраску. Просвечивая через кожный покров, темная кровь придает ему синюшный оттенок, особенно в областях с тонкой кожей (губы, щеки, уши и кончики пальцев). Переполнение сосудов малого круга при нарушении сократительной функции левого желудочка и изменении оксигенации крови в легких обуславливают возникновение диффузного (центрального) цианоза. Замедление кровотока и усиление утилизации кислорода тканями (причины развития периферического цианоза) отмечают при преобладании явлений правожелудочковой недостаточности.

В обоих случаях цианозу способствуют увеличение ОЦК (компенсаторный фактор) и содержание гемоглобина.

При прогрессировании хронической сердечной недостаточности и усилении застойных явлений в печени нарушаются ее функции и структура, что может обусловить присоединение к цианозу желтушного оттенка.

Важный симптом хронической сердечной недостаточности — отеки. Задержка жидкости сначала может быть скрытой и выражаться лишь в быстром увеличении массы тела больного и уменьшении выделения мочи. Видимые отеки первоначально возникают на стопах и голенях, а затем развивается распространенный отек подкожной жировой клетчатки и водянка полостей: асцит, гидроторакс и гидроперикард.

Во время обследования органов дыхания при длительном застое обнаруживают эмфизему легких и пневмосклероз (снижение подвижности нижнего легочного края, малая экскурсия грудной клетки). Во время аускультации определяют застойные хрипы (преимущественно в нижних отделах, мелкопузырчатые, влажные, незвонкие) и жесткое дыхание.

Независимо от этиологии хронической сердечной недостаточности, возникает ряд симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленных снижением сократительной функции миокарда. К ним относят увеличение сердца вследствие миогенной дилатации (иногда — весьма значительное, *cor bovinum*), глухость сердечных тонов (особенно I тона), ритм галопа, тахикар-

дию, систолические шумы относительной недостаточности митрального и (или) трехстворчатого клапана. Систолическое давление снижается, а диастолическое незначительно повышается. В ряде случаев развивается застойная АГ, уменьшающаяся по мере ослабления симптомов хронической сердечной недостаточности. Застой в большом круге кровообращения также манифестирует набуханием яремных вен, что может быть особенно резко выражено в горизонтальном положении больного (вследствие большего притока крови к сердцу).

При обследовании органов пищеварения обнаруживают увеличенную, слегка болезненную печень, которая со временем становится более плотной и безболезненной. Селезенка обычно не увеличивается, но в редких случаях выраженной недостаточности кровообращения отмечают ее незначительное увеличение (нельзя безапелляционно отвергать и другие причины ее увеличения).

По мере прогрессирования хронической сердечной недостаточности регистрируют усиливающееся снижение массы тела больного — развивается так называемая сердечная кахексия, больной как бы «высыхает». Бросается в глаза резкая атрофия мышц конечностей в сочетании со значительно увеличенным животом (асцит). Возникают трофические изменения кожи в виде ее истончения, сухости и образования пигментации на голенях.

Таким образом, после второго этапа формирования и выраженность сердечной недостаточности становятся несомненными.

На **третьем этапе диагностического поиска** уточняют выраженность гемодинамических нарушений, степень снижения сократительной функции сердца, а также степень поражения и функциональное состояние различных органов и систем организма. Наконец, уточняют диагноз основного заболевания, обусловившего развитие сердечной недостаточности.

Выраженность гемодинамических сдвигов и сократительную функцию сердца определяют с помощью неинвазивных методов исследований, наибольшее распространение из которых получила ЭхоКГ. Этот метод позволяет определить снижение сердечного выброса (признак систолической сердечной недостаточности), конечный систолический и диастолический объем левого желудочка, скорость циркулярного укорочения сердечных мышечных волокон, а также существование регургитации митрального и (или) трикуспидального клапана. С помощью ЭхоКГ также определяют признаки диастолической сердечной недостаточности (нарушение наполнения сердца в период диастолы, что определяют по изменению соотношения скорости начального и конечного диастолического наполнения левого желудочка).

Величину сердечного выброса также можно установить прямым методом при зондировании полостей сердца. Определяют увеличение ОЦК и замедление скорости кровотока. Венозное давление отчетливо повышается при развитии правожелудочковой недостаточности.

При рентгенологическом исследовании уточняют состояние малого круга кровообращения (существование и выраженность признаков легочной гипертензии) и степень увеличения камер сердца. При развитии сердечной недостаточности, независимо от причины, вызвавшей ее, отмечают расширение границ сердца по сравнению с периодом компенсации. Степень увеличения сердца может быть показателем состояния его сократительной функции: чем

больше увеличено сердце, тем больше снижена его сократительная способность.

При ЭКГ каких-либо характерных изменений обнаружить не удастся: ЭКГ демонстрирует изменения, типичные для фонового заболевания.

Лабораторные методы определения концентрации ренина, норадреналина, некоторых электролитов (калия и натрия) и альдостерона в крови, а также кислотно-основного состояния позволяют выяснить степень выраженности гормональных и обменных нарушений в каждом конкретном случае. Тем не менее выполнение этих исследований не считают обязательным при диагностике хронической сердечной недостаточности.

Для определения степени поражения внутренних органов и систем и их функционального состояния используют комплекс инструментально-лабораторных исследований.

Осложнения

При длительном течении хронической сердечной недостаточности возможно развитие осложнений, служащих признаком поражения органов и систем в условиях хронического венозного застоя, недостаточности кровоснабжения и гипоксии. К ним относят:

- нарушения электролитного обмена и кислотно-основного состояния;
- тромбозы и эмболии;
- ДВС-синдром;
- нарушения ритма и проводимости;
- кардиальный цирроз печени с возможным развитием печеночной недостаточности (в последние годы в связи с внедрением в клиническую практику рекомендацией по лечению кардиологических больных регистрируют крайне редко).

Диагностика

Диагностика хронической сердечной недостаточности основана на обнаружении ее характерных симптомов при одновременном определении вызвавшей ее причины. Обычно достаточно проведения первых двух этапов диагностического поиска, и лишь для установления ранних (доклинических) стадий хронической сердечной недостаточности приходится прибегать к помощи инструментальных методов исследования (в частности, к ЭхоКГ). В связи с этим, согласно рекомендациям Европейского и Всероссийского общества кардиологов, диагностика сердечной недостаточности на ранней стадии основана на обнаружении двух клинических симптомов (одышки и отеков) и признаков нарушения сократительной функции сердца (по данным ЭхоКГ). В последние годы важным лабораторным диагностическим критерием хронической сердечной недостаточности считают повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида.

Формулировка развернутого клинического диагноза должна учитывать:

- основное (фоновое) заболевание;
- стадию хронической сердечной недостаточности;

дию, систолические шумы относительной недостаточности митрального и (или) трехстворчатого клапана. Систолическое давление снижается, а диастолическое незначительно повышается. В ряде случаев развивается застойная АГ, уменьшающаяся по мере ослабления симптомов хронической сердечной недостаточности. Застой в большом круге кровообращения также манифестирует набуханием яремных вен, что может быть особенно резко выражено в горизонтальном положении больного (вследствие большего притока крови к сердцу).

При обследовании органов пищеварения обнаруживают увеличенную, слегка болезненную печень, которая со временем становится более плотной и безболезненной. Селезенка обычно не увеличивается, но в редких случаях выраженной недостаточности кровообращения отмечают ее незначительное увеличение (нельзя безапелляционно отвергать и другие причины ее увеличения).

По мере прогрессирования хронической сердечной недостаточности регистрируют усиливающееся снижение массы тела больного — развивается так называемая сердечная кахексия, больной как бы «высыхает». Бросается в глаза резкая атрофия мышц конечностей в сочетании со значительно увеличенным животом (асцит). Возникают трофические изменения кожи в виде ее истончения, сухости и образования пигментации на голенях.

Таким образом, после второго этапа формирования и выраженность сердечной недостаточности становятся несомненными.

На третьем этапе диагностического поиска уточняют выраженность гемодинамических нарушений, степень снижения сократительной функции сердца, а также степень поражения и функциональное состояние различных органов и систем организма. Наконец, уточняют диагноз основного заболевания, обусловившего развитие сердечной недостаточности.

Выраженность гемодинамических сдвигов и сократительную функцию сердца определяют с помощью неинвазивных методов исследований, наибольшее распространение из которых получила ЭхоКГ. Этот метод позволяет определить снижение сердечного выброса (признак систолической сердечной недостаточности), конечный систолический и диастолический объем левого желудочка, скорость циркулярного укорочения сердечных мышечных волокон, а также существование регургитации митрального и (или) трикуспидального клапана. С помощью ЭхоКГ также определяют признаки диастолической сердечной недостаточности (нарушение наполнения сердца в период диастолы, что определяют по изменению соотношения скорости начального и конечного диастолического наполнения левого желудочка).

Величину сердечного выброса также можно установить прямым методом при зондировании полостей сердца. Определяют увеличение ОЦК и замедление скорости кровотока. Венозное давление отчетливо повышается при развитии правожелудочковой недостаточности.

При рентгенологическом исследовании уточняют состояние малого круга кровообращения (существование и выраженность признаков легочной гипертензии) и степень увеличения камер сердца. При развитии сердечной недостаточности, независимо от причины, вызвавшей ее, отмечают расширение границ сердца по сравнению с периодом компенсации. Степень увеличения сердца может быть показателем состояния его сократительной функции: чем

больше увеличено сердце, тем больше снижена его сократительная способность.

При ЭКГ каких-либо характерных изменений обнаружить не удастся: ЭКГ демонстрирует изменения, типичные для фонового заболевания.

Лабораторные методы определения концентрации ренина, норадреналина, некоторых электролитов (калия и натрия) и альдостерона в крови, а также кислотно-основного состояния позволяют выяснить степень выраженности гормональных и обменных нарушений в каждом конкретном случае. Тем не менее выполнение этих исследований не считают обязательным при диагностике хронической сердечной недостаточности.

Для определения степени поражения внутренних органов и систем и их функционального состояния используют комплекс инструментально-лабораторных исследований.

Осложнения

При длительном течении хронической сердечной недостаточности возможно развитие осложнений, служащих признаком поражения органов и систем в условиях хронического венозного застоя, недостаточности кровоснабжения и гипоксии. К ним относят:

- нарушения электролитного обмена и кислотно-основного состояния;
- тромбозы и эмболии;
- ДВС-синдром;
- нарушения ритма и проводимости;
- кардиальный цирроз печени с возможным развитием печеночной недостаточности (в последние годы в связи с внедрением в клиническую практику рекомендацией по лечению кардиологических больных регистрируют крайне редко).

Диагностика

Диагностика хронической сердечной недостаточности основана на обнаружении ее характерных симптомов при одновременном определении вызвавшей ее причины. Обычно достаточно проведения первых двух этапов диагностического поиска, и лишь для установления ранних (доклинических) стадий хронической сердечной недостаточности приходится прибегать к помощи инструментальных методов исследования (в частности, к ЭхоКГ). В связи с этим, согласно рекомендациям Европейского и Всероссийского общества кардиологов, диагностика сердечной недостаточности на ранней стадии основана на обнаружении двух клинических симптомов (одышки и отеков) и признаков нарушения сократительной функции сердца (по данным ЭхоКГ). В последние годы важным лабораторным диагностическим критерием хронической сердечной недостаточности считают повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида.

Формулировка развернутого клинического диагноза должна учитывать:

- основное (фоновое) заболевание;
- стадию хронической сердечной недостаточности;

- функциональный класс хронической сердечной недостаточности;
- осложнения хронической сердечной недостаточности.

Лечение

Назначают комплекс мероприятий, направленных на создание бытовых условий, способствующих снижению нагрузки на сердечно-сосудистую систему, а также лекарственные средства, призванные воздействовать на миокард и различные звенья патогенеза хронической сердечной недостаточности. Объем проводимых мероприятий определяется стадией заболевания.

Существуют следующие пути достижения поставленных целей при лечении хронической сердечной недостаточности:

- соблюдение определенной диеты;
- соблюдение определенного режима физической активности;
- психологическая реабилитация (организация врачебного контроля, школ для больных хронической сердечной недостаточности);
- медикаментозное лечение;
- хирургические, механические и электрофизиологические методы лечения.

Диета для больных хронической сердечной недостаточностью

При I функциональном классе не следует употреблять соленую пищу (до 3 г соли в день). При II функциональном классе рекомендуют не досаливать пищу (не более 1,5 г соли в день). При III–IV функциональном классе необходимо употреблять продукты с уменьшенным содержанием соли и готовить пищу без соли (по 1 г соли в день).

При тяжелом течении хронической сердечной недостаточности, требующем внутривенного введения диуретиков, рекомендовано ограничение потребления жидкости. В обычных ситуациях максимум приема жидкости составляет 1,5 л.

Пища должна содержать достаточное количество белка и быть легко усваиваемой.

Ожирение ухудшает прогноз, и при индексе массы тела более 25 кг/м² требуются применение специальных мер и ограничение энергетической ценности пищи. В то же время резкое снижение массы тела (индекс менее 19 кг/м²) свидетельствует о критической активации нейрогормональных систем и требует сочетания коррекции нейрогормональных расстройств (см. раздел «Патогенез») и парентерального питания.

Режим физической активности

При хронической сердечной недостаточности I стадии (I функциональный класс) обычная физическая нагрузка не противопоказана. Допустимо выполнение нетяжелой физической работы и занятия физкультурой без значительного напряжения.

При хронической сердечной недостаточности II функционального класса занятия физкультурой и тяжелая физическая работа исключены. Рекомендованы сокращение продолжительности рабочего дня и введение дополнительного дня отдыха.

Больным с хронической сердечной недостаточностью III стадии (особенно при IV функциональном классе заболевания) рекомендован домашний режим,

а при прогрессировании симптомов — полупостельный режим. Очень важен достаточный сон (не менее 8 ч/сут).

При развитии хронической сердечной недостаточности следует исключить употребление алкоголя, крепкого чая и кофе — средств, возбуждающих работу сердца прямым путем и посредством активации симпатико-адреналовой системы.

Психологическая реабилитация

Заключается в обучении больного и его ближайших родственников приемам контроля течения хронической сердечной недостаточности и методам самопомощи. Больной должен иметь возможность регулярно консультироваться со специалистами для своевременной коррекции своего состояния.

Медикаментозное лечение

Цели медикаментозного лечения:

- разгрузка сердца путем воздействия на нейрогормональные механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности и периферические сосуды;
- нормализация водно-солевого обмена;
- повышение сократимости сердца (инотропная стимуляция);
- воздействие на нарушенные процессы метаболизма в миокарде.

В связи с этим все лекарственные средства для лечения хронической сердечной недостаточности можно разделить на две основные группы.

- Основные препараты — ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к альдостерону, антагонисты к рецепторам ангиотензина II (при непереносимости ингибиторов АПФ), диуретики, сердечные гликозиды.
- Вспомогательные средства — их применение диктуют особые клинические ситуации. Их не используют для лечения собственно недостаточности кровообращения. К ним относят:
 - блокаторы медленных кальциевых каналов (при стенокардии и стойкой АГ);
 - пролонгированные нитраты (при стенокардии);
 - антиаритмические средства (в основном III класса при опасных для жизни желудочковых аритмиях);
 - ацетилсалициловую кислоту (для вторичной профилактики после перенесенного ИМ);
 - непрямые антикоагулянты (при риске развития тромбоэмболических осложнений, особенно у больных с МА, внутрисердечных тромбах, после операций на сердце);
 - глюкокортикоиды (симптоматическое средство при упорной гипотензии);
 - цитопротекторы (триметазидин) — для улучшения функционирования кардиомиоцитов при недостаточности, развившейся на почве ИБС.

Важное место в лечении занимает разгрузка сердца путем воздействия на нейрогормональные механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности. С этой целью назначают ингибиторы АПФ, которые препятствуют переходу ангиотензина I в ангиотензин II, который обладает мощным вазопрес-

сорным действием и стимулирует образование альдостерона. Кроме того, ингибиторы АПФ уменьшают избыточный синтез норадреналина и вазопрессина. Особенностью этих препаратов считают их воздействие не только на циркулирующие, но и на локальные органные (тканевые) РААС. Комплекс этих влияний определяет широкий спектр клинических эффектов ингибиторов АПФ: снижение пред- (вследствие расширения венозных сосудов) и постнагрузки (в результате снижения периферического сосудистого сопротивления), ЧСС и АД; блокирование ремоделирования левого желудочка и крупных сосудов; уменьшение гипертрофии и дилатации левого желудочка; диуретическое действие; нормализация и предотвращение возникновения электролитных нарушений; антиаритмические эффекты.

Ингибитор АПФ короткого действия каптоприл назначают в дозе 25,0–50,0 мг/сут, разделенной на 2–4 приема. Ингибитор АПФ пролонгированного действия (действуют в течение 12–24 ч) эналаприл назначают в дозе 10–20 мг/сут в два приема, рамиприл — в меньших дозах (по 2,5–5 мг/сут в 1–2 приема), лизиноприл — в дозе 10–20 мг/сут, периндоприл — в дозе 4–6 мг/сут. Для достижения терапевтического эффекта ингибиторы АПФ следует использовать не менее 2–4 нед. В дальнейшем препараты принимают постоянно. Стартовая доза ингибиторов АПФ обычно составляет 1/4–1/8 максимальной, что позволяет предотвратить развитие так называемого эффекта первой дозы, заключающегося в возникновении гипотензии. Для предупреждения этого явления следует придерживаться определенных правил: не допускать чрезмерного диуреза перед началом лечения ингибиторами АПФ (за 24 ч отменить диуретики) и начинать с приема малых доз вечером, когда больной находится в горизонтальном положении.

При назначении ингибиторов АПФ могут возникать побочные реакции в виде сухого кашля, вызываемого избыточным образованием брадикинина (при назначении препаратов деградации брадикинина не происходит). В этих случаях, а иногда и с самого начала лечения, назначают блокаторы рецепторов к ангиотензину II — лозартан (по 50–100 мг/сут) и валсартан (по 80–160 мг/сут).

β -Адреноблокаторы следует назначать всем больным, не имеющим противопоказаний к их применению, причем эти препараты применяют не изолированно, а обязательно в сочетании с ингибиторами АПФ. Как доказывают многочисленные исследования, β -адреноблокаторы замедляют прогрессирование болезни, число госпитализаций и улучшают прогноз у декомпенсированных больных. Тяжесть декомпенсации не играет самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению препарата. Используют бисопролол (максимальная доза — 10 мг/сут), карведилол (по 50 мг/сут), метопролол сукцинат (по 200 мг/сут) и небиволол (по 5–7,5 мг/сут). Лечение β -адреноблокаторами начинают после стабилизации состояния больного (без признаков выраженных застойных явлений), при этом первоначальная доза составляет 1/8 максимальной. Дозу удваивают не чаще 1 раза в две недели до достижения оптимально переносимой. Противопоказания к назначению β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности: плохо контролируемая БА, брадикардия менее 50 в минуту, гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт.ст.), предсердно-желудочковая блокада II степени и более, а также тяжелый облитерирующий эндартериит.

Нормализации водно-солевого обмена достигают назначением мочегонных препаратов. Диуретики не замедляют прогрессирование хронической сердечной недостаточности и не улучшают прогноз, но существенно повышают качество жизни. Существуют разные группы препаратов, применение которых зависит от выраженности заболевания и индивидуальной реакции больного на них.

На I стадии диуретики не назначают. При хронической сердечной недостаточности IIА стадии или при II функциональном классе заболевания (при существовании симптомов застоя) применяют тиазидные средства (гидрохлоротиазид, хлорталидон). Начальная доза составляет 25 мг, максимальная — 75–100 мг. Не следует применять массивную диуретическую терапию (так называемый ударный диурез 1 раз в несколько дней). Правильным будет ежедневное назначение умеренных доз диуретиков (превышение диуреза над принятой жидкостью должно составлять 0,5–1,0 л при снижении массы тела на 1 кг/сут). При достижении эффекта переходят на поддерживающее лечение (диурез должен быть сбалансированным, а масса тела — стабильной), т.е. на ежедневный прием меньших доз препарата.

Если такая мочегонная терапия гидрохлоротиазидом (хлорталидоном) недостаточно эффективна, то следует назначать петлевые диуретики — фуросемид (стартовая доза — 20–40 мг, максимальная — до 200 мг) или торасемид (стартовая доза — 5 мг, максимальная — 20 мг).

При хронической сердечной недостаточности IIБ стадии, сопровождающейся выраженным отечным синдромом и трудно поддающейся лечению, следует использовать фуросемид или торасемид в сочетании с антагонистами альдостерона (спиронолактон). Если такая комбинация мочегонных окажется недостаточно эффективной, то следует сочетать фуросемид с гидрохлоротиазидом (или диакарбом) и теми же антагонистами альдостерона.

При рефракторном отечном синдроме решающим фактором может оказаться дополнение лечения осмотическими диуретиками (маннитол), блокирующими реабсорбцию натрия и воды в проксимальной части канальцев нефрона, снижающими сопротивление почечных сосудов и улучшающими почечный кровоток. Увеличивая «загрузку» натрием нижележащих отделов нефрона, они повышают эффективность других диуретиков (прежде всего, фуросемида и торасемида).

Антагонисты альдостерона заняли особое место в лечении хронической сердечной недостаточности после получения результатов крупных исследований, в которых их назначение в небольших дозах (спиронолактон по 25–50 мг/сут) к стандартному лечению приводило к увеличению продолжительности жизни больных. Это можно объяснить нейтрализацией токсического действия повышенной концентрации альдостерона на сердечную мышцу и, в частности, замедлением прогрессирования фиброза в миокарде, ведущего к развитию жизнеугрожающих аритмий.

Механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардальная пункция, парацентез) применяют лишь по жизненным показаниям.

В настоящее время при лечении хронической сердечной недостаточности применяют сердечные гликозиды, хотя в последнее десятилетие отношение к

ним изменилось. Эти препараты не улучшают прогноз у больных и не замедляют прогрессирование болезни, но уменьшают клинические симптомы.

Сердечные гликозиды обычно назначают больным при хронической сердечной недостаточности IIА стадии. Выбор оптимального препарата для лечения конкретного больного — важная задача, основанная на ряде принципов.

- Внутривенное назначение гликозидов (строфантин К, дигоксин, ландыша листьев гликозид) должно быть ограничено лишь случаями обострения хронической сердечной недостаточности, когда эффект необходимо получить немедленно. В остальных случаях лечение лучше начинать с приема внутрь дигоксина или дигитоксина.
- При запущенной хронической сердечной недостаточности и выраженных изменениях ЖКТ целесообразно вводить гликозиды внутривенно, так как принятый внутрь препарат плохо всасывается и усиливает диспептические явления. Так как в дальнейшем предстоит перевод больного на прием препарата внутрь, то лечение рекомендуют начинать с внутривенного введения дигоксина.
- При сочетании хронической сердечной недостаточности с МА и трепетанием предсердий (особенно при тахиаритмиях) дигоксин считают препаратом выбора при отсутствии противопоказаний к его применению. После его назначения и получения терапевтического эффекта следует перевести больного на поддерживающие дозы, которые у пожилых пациентов не должны превышать 1/4–1/2 таблетки в день.

Сердечные гликозиды далеко не во всех случаях позволяют добиться желаемого терапевтического эффекта, особенно у больных с тяжелыми поражениями миокарда (пороки сердца, кардиомиопатии, постинфарктный кардиосклероз). Нередко гликозиды вызывают интоксикацию (тошнота, рвота, потеря аппетита, эктопические аритмии). Их нельзя применять при брадикардии и нарушениях проводимости (особенно предсердно-желудочковой).

Прогрессирование хронической сердечной недостаточности сопровождается усугублением различных видов метаболических нарушений в миокарде. В связи с этим целесообразно проводить оксигенотерапию и назначать средства, корректирующие обмен веществ (анаболические стероиды, триметазидин).

Хирургические, механические, электрофизиологические методы:

- если хроническая сердечная недостаточность развивается на фоне ИБС, то оправданной считают реваскуляризацию миокарда (аортокоронарное шунтирование), но выполнение подобной операции не рекомендовано тяжелым больным (при фракции выброса менее 35%);
- коррекция митральной недостаточности (трансплантация искусственного митрального клапана может улучшить клиническую картину);
- ресинхронизирующая терапия — установка определенного вида кардиостимулятора (так называемая трехкамерная стимуляция, когда три электрода устанавливают в различных отделах сердца) позволяет устранить асинхронию в работе желудочков и установить оптимальную для каждого больного предсердно-желудочковую задержку, что позволяет сердцу работать в более правильном временном режиме;

- имплантация кардиовертера-дефибриллятора — устройства, самостоятельно распознающего и устраняющего жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма методом ЭИТ.

Прогноз

Возможность излечения основного заболевания (например, эффективное хирургическое лечение порока сердца) значительно улучшает прогноз. Больные с хронической сердечной недостаточностью I стадии трудоспособны, но тяжелый физический труд им противопоказан. При IIА стадии трудоспособность ограничена или утрачена, при IIБ — утрачена. Больные с хронической сердечной недостаточностью III стадии нуждаются в постоянном уходе.

Профилактика

Предупреждения развития хронической сердечной недостаточности достигают систематическим лечением заболеваний сердца (в том числе хирургическим), а также медикаментозной и немедикаментозной профилактикой развития сердечно-сосудистых осложнений.

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Хронический гастрит	400
Язвенная болезнь	415
Заболевания кишечника	426
Хроническая диарея (хронический энтерит)	427
Неспецифический язвенный колит (проф. В.М. Махов)	434
Болезнь Крона	444
Синдром раздраженного кишечника	450
Хронический гепатит (проф. В.М. Махов)	455
Цирроз печени (проф. В.М. Махов)	474
Хронический холецистит.....	491
Хронический панкреатит (проф. В.М. Махов)	504

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

Хронический гастрит (ХГ) — заболевание желудка, характеризуется хроническим воспалительным процессом слизистой оболочки, выражающимся в уменьшении количества железистых клеток, нарушении физиологической регенерации, дисплазии слизистой оболочки (при прогрессировании — развитии атрофии и кишечной метаплазии), расстройстве секреторной, моторной и нередко инкреторной функций желудка.

Статистические исследования показывают, что примерно 50% трудоспособного населения развитых стран страдает ХГ.

Среди заболеваний органов пищеварения ХГ занимает первое место (около 35%), а среди всех заболеваний желудка ХГ встречается в 80–85% случаев, часто выступая предшественником таких заболеваний, как язвенная болезнь и рак желудка.

Классификация

В настоящее время пользуются классификацией ХГ, которая содержит основные положения так называемой Сиднейской системы (1990, 1994), которую в полной мере можно назвать этиопатогенетической. Согласно этой системе выделяют:

- аутоиммунный — фундальный гастрит (ХГ типа А);
- ассоциированный с *Helicobacter pylori* — антральный гастрит (ХГ типа В);

- химически обусловленный (ХГ типа С), в том числе рефлюкс-гастрит, алкоголь, НПВС;
- смешанный гастрит (ХГ типа А+В);
- особые формы ХГ (лимфоцитарный, эозинофильный, гранулематозный, гиперпластический);
- идиопатический ХГ (с невыясненной этиологией и патогенезом).

Из числа всех ХГ 70% приходится на гастриты, ассоциированные с НР, 15–18% — на аутоиммунные ХГ. В группе ХГ типа С на долю рефлюкс-гастрита приходится менее 5%, а около 10% — на ХГ, ассоциируемые с НПВС. На особые формы ХГ приходится около 1% ХГ, в связи с чем их называют редкими.

Этиология

ХГ — полиэтиологическое заболевание. В настоящее время к наиболее вероятным причинам, вызывающим ХГ, относят следующие:

- инфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*;
- генетический фактор, приводящий к образованию аутоантител к обкладочным клеткам;
- повреждающее действие дуоденального содержимого (желчных кислот, лизолецитина) на слизистую оболочку желудка при рефлюксе его содержимого после резекции желудка и органосберегающих операций.

Кроме этого выделяют 2 большие группы факторов — экзогенных и эндогенных; не являясь этиологическими, они могут приводить к обострению заболевания.

- К экзогенным факторам относят:

- нарушение питания (нарушение ритма приема пищи, переедание, недостаточное пережевывание пищи, злоупотребление грубой, острой, горячей пищей, неполноценное питание);
- курение и алкоголь;
- профессиональные вредности (заглатывание металлической, хлопковой пыли, паров, щелочей и кислот);
- длительный прием некоторых лекарственных средств (НПВС, глюкокортикоиды, препараты наперстянки*).

- К эндогенным факторам относятся:

- хронические инфекции (полости рта и носоглотки, неспецифические заболевания органов дыхания и туберкулез, хронический холецистит и пр.);
- заболевания эндокринной системы (болезнь Аддисона, гипотиреоз, диффузный токсический зоб, болезнь Иценко–Кушинга, сахарный диабет);
- нарушение обмена веществ (ожирение, дефицит железа, подагра);
- заболевания, приводящие к тканевой гипоксии (сердечная и легочная недостаточность и пр.);
- аутоинтоксикация (уремия).

Среди экзогенных факторов главное место отводят алиментарным нарушениям и приему лекарственных препаратов, среди эндогенных — воспалительным заболеваниям органов брюшной полости, эндокринным расстройствам и метаболическим нарушениям.

Патогенез

Представления о том, что ХГ служит результатом перенесенного острого гастрита, не получили убедительного подтверждения. Считают, что ХГ — самостоятельное заболевание, с самого начала характеризующееся хроническим течением.

Под влиянием различных этиологических факторов (и при участии сопутствующих) происходит ряд функциональных и морфологических изменений желудка, что проявляется секреторными и моторными нарушениями, находящими свое отражение в клинической картине болезни. Предполагают, что первоначально возникают функциональные расстройства секреции и моторики желудка. В дальнейшем к ним присоединяются органические расстройства. Так, например, избыток ионов водорода при гиперсекреции соляной кислоты угнетает активность сульфатазы (фермент, ответственный за поддержание нормальных соотношений компонентов желудочного сока), результатом чего выступают дальнейшее подавление желудочной секреции и повреждение эпителиальных структур слизистой оболочки желудка с последующим нарушением физиологической регенерации.

Нарушение физиологической регенерации железистого эпителия служит ведущим звеном в развитии всех форм ХГ, кроме поверхностной, при которой этих нарушений нет или они незначительны. При всех остальных формах ХГ нарушение физиологической регенерации выражается в преобладании процессов пролиферации клеток эпителия над дифференциацией. Эпителий не стареет, а лишь теряет свойственные ему морфологические и функциональные признаки за счет вытеснения дифференцированных клеток более молодыми, незрелыми. Нарушение камбиального слоя эпителиальных клеток изменяет процессы репаративной регенерации. При ХГ не только уменьшается количество железистых клеток, но и происходит перестройка железистого аппарата; в слизистой оболочке появляются островки желез, аналогичные по своему строению кишечным железам. Все это приводит к снижению секреции соляной кислоты. Кроме структурных изменений, в слизистой оболочке появляется клеточная инфильтрация (неспецифическое воспаление).

При ХГ типа А в развитии атрофии слизистой оболочки принимают участие аутоиммунные процессы: образующиеся аутоантитела к обкладочным клеткам желудочных желез приводят к их гибели.

При гастрите типа В основной причиной возникновения болезни служит *Helicobacter pylori*. Заражение осуществляется фекально-оральным и орально-оральным путями. Инфицирование происходит в детском, подростковом, а также молодом (до 20 лет) возрасте. Цитотоксин, вырабатываемый большинством штаммов *H. pylori*, и аммиак, образующийся при расщеплении мочевины уреазой, приводят к гибели эпителиальных клеток. Воспалительная реакция, развивающаяся в слизистой оболочке в ответ на внедрение *H. pylori*, сама по себе способствует нарушению целостности желудочного эпителия. Бактериальные ферменты нарушают целостность мембран эпителиальных клеток и снижают их резистентность к повреждающим факторам. Нарушается защитная функция желудочной слизи. Гастрит типа В развивается в молодом возрасте и встречается в 4 раза чаще, чем гастрит типа А.

Моторно-эвакуаторные нарушения, в результате которых содержимое двенадцатиперстной кишки (секрет поджелудочной железы и желчные кислоты) попадает в желудок, также участвуют в повреждении слизистой оболочки. Этот механизм — главный в развитии рефлюкс-гастрита, так называемого гастрита типа С, так же как прием НПВС и злоупотребление алкоголем.

Кроме того, в слизистой оболочке желудка происходит раскрытие шунтов между артериями и венами. Шунтирование в подслизистом слое способствует развитию ишемии, которая приводит к повреждению слизистой оболочки желудка и ее желез, нарушению регенераторных процессов. Первоначально изменения слизистой оболочки локализуются в антральном отделе (по типу поверхностного гастрита), затем они распространяются по направлению к фундальному отделу и становятся со временем диффузными. Кроме того, эти изменения распространяются и «вглубь», приобретая постепенно атрофический характер.

При ХГ изменяется также клеточный состав стромы слизистой оболочки желудка, увеличивается количество плазматических и уменьшается количество тучных клеток. Очевидно, с этим связаны усиление синтеза иммуноглобулинов (плазматические клетки) и уменьшение выработки эндогенного гистамина (тучные клетки).

Развивающаяся структурная перестройка служит основой морфологических изменений, способствующих длительному хроническому процессу в желудке (рис. 3-1).

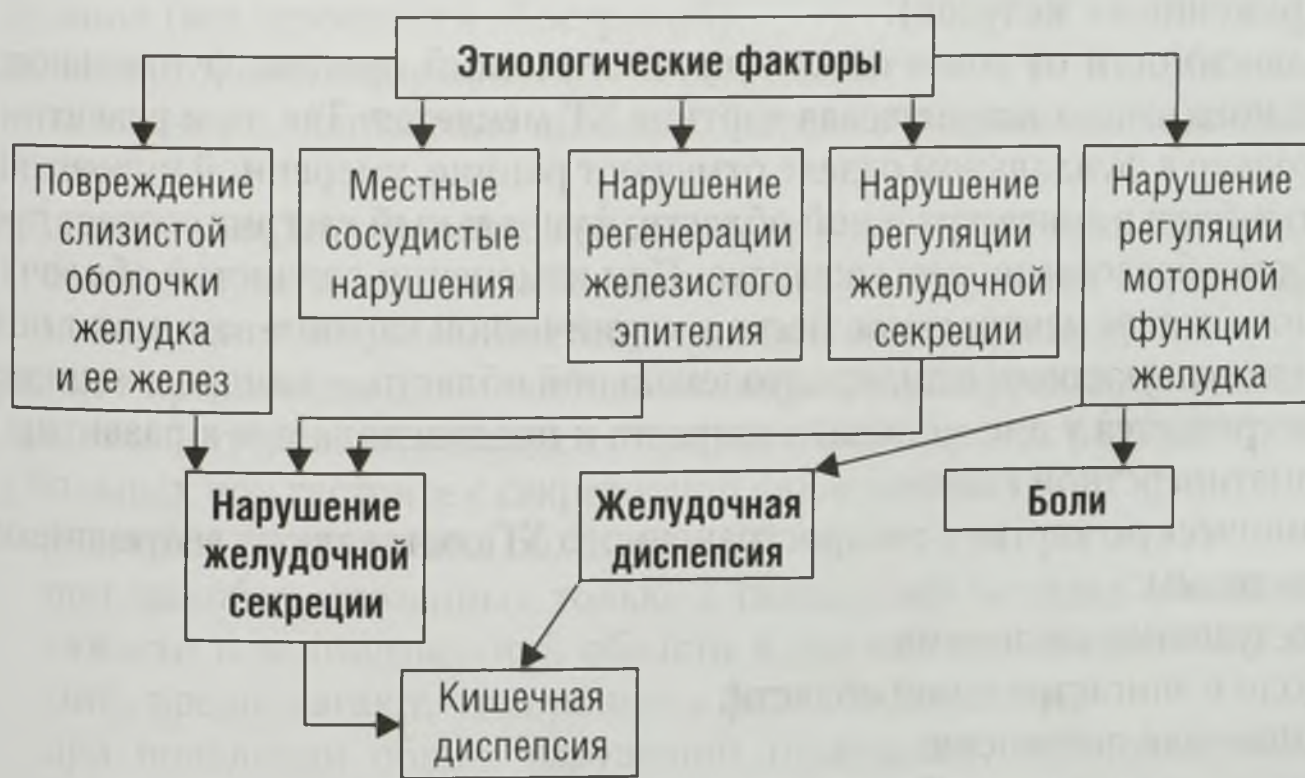


Рис. 3-1. Патогенез хронического гастрита

Клиническая картина

ХГ типа А обнаруживают преимущественно в среднем и пожилом возрасте, а наиболее часто встречающаяся форма ХГ — хеликобактерная (тип В) — развивается в молодом возрасте. Секреторная функция при ХГ типа В не нарушена или даже повышена в начале заболевания. При развитии гипоацидности у этих больных не наблюдают гастринемии, что служит существенным отличием ХГ

типа В от ХГ типа А. Основные отличительные признаки ХГ типа А и типа В представлены в табл. 3-1.

Таблица 3-1. Характеристика ХГ типа А (аутоиммунного) и ХГ типа В (хеликобактерного)

Критерии	Тип А	Тип В
Морфологические: – преимущественная локализация; – воспалительная реакция; – развитие атрофии эпителия; – эрозии	Дно, тело желудка Слабо выражена Первичное Редко	Анtrum Выражена Вторичное Часто
Иммунологические: – инфекционный фактор (<i>H. pylori</i>); – наличие антител к <i>H. pylori</i> ; – антитела к париетальным клеткам; – антитела к внутреннему фактору	Нет Нет Есть Есть	Есть Есть Нет Нет
Клинические: – выраженная гастринемия; – гипоацидность; – развитие В ₁₂ -анемии – сочетание с язвенной болезнью – малигнизация	Есть Выраженная Есть Редко Крайне редко	Нет Любой тип секреции Нет В 100% случаев Часто

При ХГ типа А при рентгенологическом исследовании отмечается угнетение моторики («вялый» желудок), тогда как при ХГ типа В – усиление моторики («раздраженный» желудок).

В зависимости от вовлечения в патологический процесс фундального или антрального отдела клиническая картина ХГ меняется. Так, при развитии процесса только в фундальном отделе отмечают ранние, умеренной интенсивности разлитые боли в эпигастральной области; фундальный гастрит создает предпосылку для образования язвы желудка. При изменении слизистой оболочки антрального отдела центральное место в клинической картине занимают поздние боли, локализующиеся в пилородуоденальной области, и синдром «ацидизма»; чаще встречается у лиц молодого возраста и предрасполагает к развитию язвы двенадцатиперстной кишки.

Клиническую картину распространенного ХГ составляют следующие основные синдромы:

- желудочная диспепсия;
- боли в эпигастральной области;
- кишечная диспепсия;
- астеноневротический синдром.

Реже встречаются анемический синдром, проявления полигиповитаминоза и гипокортицизма.

В тяжелых случаях ХГ типа А нередко развивается В₁₂-дефицитная анемия и выявляются характерные клинические признаки: бледность кожи, глоссит, неврологические нарушения и др.

При обострении ХГ клинические проявления выражены ярко:

- синдром желудочной диспепсии (у 90% больных) включает «кислую» диспепсию (изжога, «раннее» ощущение голода, кислая отрыжка, кислый

вкус во рту) и «дисмоторную» диспепсию (тяжесть, чувство распирания в эпигастральной области после еды, отрыжка, срыгивание, тошнота, рвота, снижение аппетита, неприятный вкус во рту);

- боли в эпигастральной области неинтенсивного характера;
- симптомы «кишечной» диспепсии встречаются менее чем у половины больных (20–40%) и проявляются метеоризмом, урчанием и переливанием в животе, нарушением стула (запор, понос, неустойчивый стул);
- астеноневротический синдром выражен практически у всех больных при обострении ХГ, о чем свидетельствуют раздражительность, неустойчивость настроения, мнительность, канцерофобия, быстрая утомляемость, плохой сон.

Клиническая картина гастрита с секреторной недостаточностью отличается от проявлений ХГ с сохраненной или повышенной секреторной функцией.

Хронический гастрит с выраженной секреторной недостаточностью

Этот вариант ХГ встречается чаще у лиц зрелого и пожилого возраста.

На **первом этапе** диагностического поиска:

- делают предположение о заболевании желудка на основании жалоб на боли в эпигастральной области и симптомы желудочной диспепсии;
- уточняют вариант течения: хронический, доброкачественный (большая длительность заболевания, сохраненная работоспособность, нерезко выраженное нарушение общего состояния);
- устанавливают отсутствие определенной закономерности в течении заболевания (нет сезонности обострений);
- выявляют возможные причины обострения:
 - экзогенные (нарушение питания, бытовые и промышленные интоксикации);
 - эндогенные (проявление патологии других внутренних органов, могут быть получены сведения о длительно существующей железодефицитной анемии, заболеваниях эндокринной системы и пр.);
- делают предположение о состоянии секреторной функции: отрыжка тухлым, тошнота, рвота, анорексия при маловыраженных болях встречаются у больных при гастрите с секреторной недостаточностью;
- определяют фазу течения болезни:
 - при жалобах, связанных только с патологией желудка (боли, чувство тяжести в эпигастральной области и проявления желудочной диспепсии), предполагают, что процесс в фазе компенсации;
 - при появлении общих нарушений (похудание, астеноневротический синдром), жалоб, свидетельствующих о нарушении функции поджелудочной железы, кишечника (понос, чередующийся с запором, вздутие живота, урчание, переливание и др.), следует думать о стадии декомпенсации.

Для больных ХГ с выраженной секреторной недостаточностью характерной жалобой служит понос (диарея).

Причинами «гастрогенной» диареи могут быть:

- недостаточное измельчение поступающей в желудок пищи;
- резкое нарушение переваривания клетчатки;

- ускоренное опорожнение желудка в связи с нарушением замыкательного рефлекса привратника;
- выпадение бактерицидной функции желудка;
- недостаточность поджелудочной железы.

Больных могут беспокоить резкая слабость и головокружение после приема богатой углеводами пищи — проявление демпинг-синдрома, обусловленного быстрым поступлением пищи в двенадцатиперстную кишку при сниженной секреторной способности желудка.

Слабость, адинамия, снижение массы тела, сочетающиеся с жалобами на потемнение кожных покровов, могут быть проявлением гипокортицизма.

Данные, полученные на первом этапе, имеют существенное значение для постановки предварительного диагноза. Однако, учитывая их малую специфичность, достоверность этого этапа для постановки окончательного диагноза относительно невысока.

Получаемая на **втором этапе диагностического поиска** информация малоспецифична для данного заболевания. На этом этапе можно выявить разлитую болезненность в эпигастральной области при обострении процесса; в этой же области может быть незначительная мышечная защита.

Установленная при пальпации передней брюшной стенки болезненность в точке желчного пузыря, головки поджелудочной железы и зонах, характерных для ее поражения, болезненность при пальпации по ходу толстой кишки, спастически сокращенные участки кишечника отражают вовлечение этих органов в воспалительный процесс. Патологические изменения других органов пищеварительной системы при ХГ выявляют часто.

Обнаруженное при пальпации эпигастральной области «опухоловое образование» делает предполагаемый диагноз ХГ как самостоятельного заболевания, менее вероятным.

При физикальном исследовании могут быть выявлены симптомы полигиповитаминоза (В и С): сухость кожи, покраснение и разрыхленность десен, утолщение языка, сохранение отпечатков зубов на боковой поверхности языка, атрофия и сглаженность его сосочков, ангулярный стоматит и пр. Отмечается выраженная бледность кожи и слизистых оболочек при сопутствующей анемии; могут быть выявлены потемнение кожи в области ладонных складок, сосков, снижение АД — косвенное указание на гипокортицизм.

Постановка окончательного диагноза возможна только с учетом данных **третьего этапа диагностического поиска**.

Комплекс лабораторно-инструментальных исследований позволяет:

- выявить характер нарушения желудочной секреции;
- определить характер и глубину поражения слизистой оболочки;
- уточнить или выявить осложнения ХГ.

Характер нарушений желудочной секреции определяют по данным фракционного исследования желудочного сока тонким зондом. Главный признак данного варианта гастрита — секреторная недостаточность желудка, приобретает достаточную надежность лишь при проведении **гистаминовой стимуляции**. Исследование проводят следующим образом. Утром натощак, после удаления содержимого желудка, в течение часа изучают базальную секре-

цию. После получения базального секрета вводят гистамин 0,008 мг на 1 кг массы тела — субмаксимальный гистаминовый тест. Максимальный гистаминовый тест — 0,025 мг на 1 кг массы тела гистамина, применяют редко, так как возможны побочные явления, хотя за 30 мин до введения гистамина предварительно вводят антигистаминный препарат. На протяжении следующего часа собирают отделяющийся сок. Все исследование длится 2 ч.

Очень важно, что базальное и стимулированное гистамином сокоотделение исследуют за равные отрезки времени.

Проведение гистаминовой стимуляции у пожилых требует осторожности, даже при субмаксимальной стимуляции за 30 мин до введения гистамина подожно вводят антигистаминный препарат (общее действие гистамина смягчается, способность возбуждать секрецию желудка при этом не снижается).

Существуют противопоказания к проведению стимуляции гистамином:

- значительные органические изменения сердечно-сосудистой системы;
- склонность к аллергическим реакциям;
- недавнее кровотечение из пищеварительного тракта;
- подозрение на феохромоцитому.

В таких случаях рекомендуют пользоваться пентагастрином для возбуждения секреторного ответа. Пентагастрин лишен общего действия и обладает исключительно сильной сокогонной способностью.

В лабораторных условиях изменяют объем желудочного сока во все фазы секреции (тощаковая порция, за час до стимуляции — базальная секреция и стимулированная — в течение часа после стимуляции), исследуют общую кислотность, свободную соляную кислоту, кислотную продукцию и пепсин.

О количестве вырабатываемой соляной кислоты судят в основном по показателям общей кислотности и затем на их основе вычисляют по формуле величину кислотной продукции (дебит соляной кислоты).

Ацидограмма (исследование рН желудочного сока в базальную и стимулированную фазы) и электрофореграмма желудочного сока проводятся только в специализированных отделениях и широкого распространения до настоящего времени не нашли.

Кислотность желудочного сока может выражаться в условных титрационных единицах или ммоль/ч. Для более точного учета выработки соляной кислоты желудком в фазе базальной секреции или при оценке субмаксимальной (максимальной) секреции вычисляют так называемый **дебит-час**, выражаемый в ммоль. Средние нормальные показатели базальной кислотной продукции составляют 1–4 ммоль, субмаксимальной — 6,5–12 ммоль, максимальной — 16–24 ммоль. Для здоровых лиц соотношение базальной кислотной продукции к субмаксимальной считают равным 1÷3, а максимальной — 1÷6.

При ХГ с секреторной недостаточностью происходит сближение уровней базальной и субмаксимальной кислотообразующей продукции, соотношение их становится 1÷1,8 (1÷2); снижается общая кислотность, как в базальную, так и в стимулированную фазу до 30–20 титрационных единиц. Свободную соляную кислоту в желудочном соке после стимуляции гистамином не обнаруживают; отмечают уменьшение объема желудочного сока во всех исследуемых порциях; снижается уровень пепсина до 10–20 г/л (содержание пепсина в желудочном

соке не полностью коррелирует с нарушением кислотообразования и обычно снижается медленнее).

Свободная соляная кислота может определяться при ХГ с нерезко выраженной секреторной недостаточностью, но уровень ее значительно снижен.

В ацидограмме при ХГ с резко выраженной секреторной недостаточностью рН базальной фазы 6,0, стимулированной фазы — также 6,0; при нерезком снижении секреции — рН базальной фазы 2,1–5,0, а стимулированной фазы — 2,1.

Характер изменений слизистой оболочки желудка выявляют при проведении фиброгастродуоденоскопии (ФГДС). При ХГ с секреторной недостаточностью отмечают бледность и истонченность слизистой оболочки желудка, при обострении процесса на поверхности слизистой оболочки видны кровоизлияния.

ФГДС должна сочетаться с множественной ступенчатой и прицельной биопсией (4–6 биоптатов по малой и большой кривизне, а также из передней и задней стенок тела желудка).

При ФГДС могут быть выявлены эрозии (эрозивный гастрит), уточнен характер осложнений. Это главный метод диагностики опухолей желудка (полипы, рак желудка), и в подобных случаях диагноз ХГ отвергают именно на этом этапе обследования.

Однако ФГДС не является абсолютно точным методом. При его применении возможны диагностические ошибки; не выявляются изменения моторной функции желудка; невозможно обнаружить опухоли с эндофитным ростом (скирр). В связи с этим эндоскопическое исследование обязательно проводят в сочетании с полноценным рентгенологическим обследованием.

При рентгеноскопии желудка выявляют нарушения его эвакуаторной и моторной функций. У больных ХГ с секреторной недостаточностью отмечают усиленную моторику и ускорение эвакуации взвеси сульфата бария. Рентгеноскопия желудка также важна для отграничения ХГ от рака.

Локальное отсутствие сократимости желудка очень подозрительно на опухолевый процесс с инфильтративным, эндофитным ростом.

Окончательная диагностика гастрита возможна только с учетом данных биопсии и морфологической оценки изменений слизистой оболочки желудка.

Данные биопсии при ХГ с нечетко выраженной секреторной недостаточностью свидетельствуют об умеренно выраженном атрофическом гастрите с поражением желез, часто без их атрофии. При ХГ с резко выраженной секреторной недостаточностью в биоптате обнаруживают атрофию желез и явления кишечной метаплазии.

Клинический и биохимический анализ крови, исследование кала помогают установить вовлеченность в патологический процесс других органов и систем. Так, при поражении поджелудочной железы в крови может быть увеличен уровень амилазы, ингибитора трипсина, а в кале — нейтрального жира. Повторное исследование кала на скрытую кровь в случае отрицательного ответа позволяет отвергнуть предположение о кровотечении. Положительная реакция Вебера настораживает в отношении кровоточащего полипа, эрозивного гастрита, язвы или рака желудка.

Язвенная болезнь желудка, полипоз и рак желудка — характерные осложнения ХГ с секреторной недостаточностью. Диагноз гипокортицизма, поставленный на предыдущих этапах обследования, основан на снижении уровня глюкокортикоидных гормонов в крови. Снижение уровня железа, небольшой процент насыщения железом трансферрина, определяемые при биохимическом анализе крови, по современным представлениям служат причинами развития гастрита с секреторной недостаточностью.

Хронический гастрит с нормальной или повышенной секреторной функцией желудка

Этот вариант ХГ встречается чаще у лиц молодого возраста.

На **первом этапе диагностического поиска** вне обострения больные могут не предъявлять жалоб.

При обострении преобладают болевой и (или) диспепсический синдромы. Боли, как правило, четко связаны с приемом пищи:

- чаще они возникают непосредственно или спустя 20–30 мин после еды;
- реже встречаются «голодные» или поздние боли;
- ранние и поздние боли могут сочетаться, что указывает на поражение как тела, так и выходного отдела желудка.

Обычно боли умеренные, иногда они сводятся лишь к чувству давления и тяжести в подложечной области. «Поздние» боли отличаются большей интенсивностью, но почти никогда не достигают по интенсивности язвенных болей.

При сочетании с выраженной кишечной дискинезией, часто развивающейся при этой форме ХГ, боли могут приобретать разлитой характер, распространяясь на весь живот. Больные часто жалуются на запор. Возникновение запора объясняется воздействием кислого содержимого желудка на моторную функцию кишечника, а также гипертонусом блуждающего нерва.

Диспепсический синдром проявляется отрыжкой воздухом, кислым; изжогой; тошнотой; иногда срыгиванием; неприятным вкусом во рту и пр. Типичен для ХГ с сохраненной и особенно с повышенной секрецией — синдром **ацидизма**. Он обусловлен не столько повышенной кислотообразующей функцией желудка, сколько забросом желудочного содержимого в пищевод. Синдром проявляется, прежде всего, изжогой. Иногда изжога настолько мучительна, что становится главной жалобой больных.

Выражен неврастенический синдром: повышенная раздражительность, изменчивость настроения, плохой сон, быстрая утомляемость.

Такое сочетание эпигастральных болей, желудочной диспепсии с выраженным синдромом ацидизма у больных с соответствующим анамнезом при подозрении на ХГ позволяет предположить сохраненную или повышенную желудочную секрецию.

В анамнезе больных удается установить нарушение ритма и качества питания, злоупотребление алкоголем и другие экзогенные причины. Погрешности в диете (употребление тяжелой, непривычной острой или соленой пищи, особенно в избыточном количестве и в сочетании с алкогольными напитками) часто служат причиной обострения заболевания.

Течение ХГ с сохраненной и особенно с повышенной секреторной функцией характеризуется чередованием обострений и ремиссий, но без выраженной сезонности.

На **втором этапе диагностического поиска** физикальное исследование дает мало опорных данных для диагностики.

Пальпация эпигастральной области выявляет умеренную разлитую болезненность, вне обострения живот безболезненный.

При обострении иногда отмечается болезненность по ходу толстой кишки и в проекции желчного пузыря, обусловленная выраженной дискинезией. Воспалительные поражения кишечника и желчевыделительной системы не свойственны этому варианту ХГ (если они наблюдаются, то их следует рассматривать как самостоятельные заболевания). Выражены симптомы усиления функции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы: красный дермографизм, холодные влажные кисти и стопы, гипергидроз, акроцианоз, гипотония.

На **третьем этапе диагностического поиска** исследуют желудочную секрецию. При этом выявляют повышение тощачковой и базальной секреции, общей кислотности: в стимулированную фазу ее показатели равны 80–100 титрационным единицам и более, базальной кислотной продукции — 1,5–5,5 ммоль и выше, уровня пепсина — 2,1–4,5 г/л и выше. Анализ ацидограммы (если определяют рН желудочного сока) показывает следующие изменения: при нормацидном состоянии рН базальной фазы 1,6–2,0; стимулированной — 1,2–2,0; при гиперацидном состоянии — соответственно 1,5 и 1,2.

При рентгенологическом исследовании пищеварительного тракта в желудке обнаруживают грубые ригидные складки, спазм привратника. Спастические явления прослеживаются и при прохождении сульфата бария по толстой кишке.

ФГДС, проведенная в стадии обострения процесса, выявляет отек слизистой оболочки, очаги гиперемии, плотную фиксацию слизи на складках слизистой оболочки желудка при поверхностном гастрите. При гипертрофическом гастрите отмечают бархатистость или зернистость слизистой оболочки, утолщенные складки, выраженную гиперемию.

Значение ФГДС велико в дифференциации данного клинического варианта ХГ и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Обнаружение язвенной «ниши», рубца или рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки исключает ХГ как нозологически самостоятельную патологию.

Морфологические исследования биоптата слизистой оболочки выявляют при поверхностном гастрите дистрофические изменения поверхностного (ямочного) эпителия, а при более глубоком поражении желудка — вовлечение в процесс желез. Клетки желез, преимущественно главных и париетальных, гиперплазируются, подвергаются вакуолизации и другим изменениям.

Диагностика

Для постановки диагноза ХГ принимают во внимание:

- клиническую симптоматику (преимущественно субъективные данные):
 - преобладание диспепсических синдромов при обострении, сочетающихся с неинтенсивными болями в эпигастральной области;
 - длительное течение;
 - связь обострений с нарушением диеты;
- изменение секреторной функции желудка;
- изменение слизистой оболочки желудка (по данным рентгеноскопии, ФГДС, гастробиопсии).

В настоящее время основное значение в диагностике ХГ отводят морфологическому изучению структуры, степени выраженности и распространенности патологического процесса в слизистой оболочке желудка (при проведении повторных исследований — динамике патологических изменений). Так, ХГ с нейтрофильной инфильтрацией эпителия и стромы почти всегда служит реакцией на инфицирование *H. pylori*; нередко при этом имеются эрозии и язвы. ХГ типа А (аутоиммунный) характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией желез и их разрушением.

Большое значение в диагностике ХГ придается выявлению *H. pylori*. Все методы обнаружения *H. pylori* можно условно разделить на инвазивные и неинвазивные.

- Инвазивные тесты: для этих исследований необходимо проведение ФГДС, во время которой забирают 4 биоптата (по 2 из антрального отдела и тела желудка). Применяют 3 метода выявления *H. pylori*:
 - бактериологический — состоит в выращивании бактерий на селективной питательной среде;
 - морфологический — заключается в обнаружении *H. pylori* в биоптатах, обработанных определенным способом (гистологический метод, золотой стандарт выявления *H. pylori*);
 - биохимический (уреазный тест) — состоит в обнаружении аммиака в среде, содержащей мочевины и биоптат слизистой оболочки (уреаза *H. pylori* превращает мочевины в аммиак).
- Неинвазивные методы:
 - обнаружение в сыворотке крови антител к *H. pylori*;
 - дыхательный тест (пациент принимает внутрь раствор, содержащий меченую [^{13}C] или [^{14}C] мочевины; в присутствии *H. pylori* выдыхаемый воздух содержит CO_2 с меченым изотопом углерода (^{13}C или ^{14}C); этот тест успешно контролирует эрадикацию (удаление) *H. pylori*.

Формулировка развернутого клинического диагноза учитывает:

- морфологическую и гастроскопическую характеристику ХГ:
 - поверхностный;
 - с поражением желез без атрофии;
 - атрофический;
 - гипертрофический;
 - эрозивный;
 - другие особые формы гастрита;
- состояние желудочной секреции:
 - повышенная;
 - сохраненная;
 - сниженная:
 - ◇ незначительно;
 - ◇ умеренно;
 - ◇ выражено;
- фазу течения:
 - обострение;
 - стихающее обострение;
 - ремиссия;

- наличие выраженных моторных нарушений (желчного пузыря, кишечника и пр.);
- осложнения (кровотечение и пр.).

Примечания

- Морфологическая характеристика гастрита указывается на основании результатов биопсии.
- Для выявления *H. pylori* наиболее перспективен экспресс-метод его определения в биоптате слизистой оболочки непосредственно во время гастроскопии.

Лечение

ХГ обычно лечат амбулаторно, госпитализация показана при выраженном обострении, необходимости проведения сложных исследований и дифференциальной диагностики. Комплекс лечебных мероприятий зависит от типа гастрита, секреторной функции желудка, фазы заболевания. Лечебные мероприятия включают определенный диетический режим, фармакотерапию, физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение. Задачи терапии при ХГ различных типов отличаются друг от друга.

- При ХГ типа А предусмотрена:
 - заместительная терапия;
 - минимизация моторных нарушений.
- При гастрите типа В предусмотрены:
 - эрадикация *H. pylori*;
 - снижение кислотопroduкции;
 - «защита» слизистой оболочки желудка.
- При гастрите типа С предусмотрены:
 - назначение синтетических простагландинов;
 - «защита» слизистой оболочки желудка;
 - снижение кислотопroduкции.

Диетотерапия — неотъемлемый компонент лечения любого типа ХГ и предусматривает частое дробное питание (5–6 раз в день), пища не должна быть горячей.

- При отсутствии атрофии слизистой оболочки и повышенной секреции исключают блюда и продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка (соленые, копченые блюда, маринады, острые приправы, наваристые бульоны).
- При наличии атрофии слизистой оболочки и снижении секреторной функции желудка показана диета, предусматривающая механическое щажение в сочетании с химической стимуляцией секреторной активности желудка: рацион содержит мясные, рыбные и овощные супы, крепкие бульоны, нежирное мясо и рыбу, овощи, фрукты, соки.
- После наступления ремиссии рекомендуют полноценное питание с исключением трудно перевариваемых продуктов, а также продуктов, усиливающих бродильные процессы (цельное молоко, свежие изделия из теста, виноград и пр.).

Заместительная терапия секреторной недостаточности желудка предусматривает назначение препаратов, усиливающих секрецию соляной кислоты (настойка травы горькой полыни, настой корня одуванчика, сок подорожника или плантаглюцид* по 0,5–1 г 3 раза в сутки). При отсутствии соляной кислоты в желудочном содержимом прибегают к заместительной терапии — натуральный желудочный сок, 3% раствор соляной кислоты, таблетки ацидин-пепсина*. Ранее применявшиеся «стимуляторы» репаративных и регенеративных процессов (ретаболил*, масло облепихи, карнитин, витамин U*) в настоящее время не используются.

При резко сниженной секреции и кислотности желудочного сока следует назначать хлоридные и хлоридно-гидрокарбонатные натриевые воды достаточной минерализации (Ессентуки № 4, № 7 и др.). Если снижение секреции сопровождается воспалением слизистой оболочки желудка, то предпочтительны воды невысокой минерализации, содержащие, кроме ионов натрия, значительное количество ионов кальция (Славяновская, Смирновская, Миргородская и др.). Больные с пониженной секрецией желудочного сока должны пить воду небольшими глотками за 10–15 мин до еды.

Коррекция нарушений моторной функции желудка (дисмоторной дискинезии) предусматривает назначение препаратов, повышающих тонус привратника и внутрижелудочного давления (так называемых прокинетики), что предотвращает заброс в желудок содержимого двенадцатиперстной кишки: метоклопрамид или домперидон (мотилиум*) по 10 мг 3 раза в день за 30 мин до еды (в течение 2–3 нед), а также сульпирид (эглонил*) в инъекциях (2 мл 5% раствора 1–2 раза в день) или внутрь (по 50–100 мг 2–3 раза в день).

Для защиты слизистой оболочки применяют обволакивающие препараты: отвар семян льна, белую глину*, смекту* (препарат природного происхождения) по 3 г 3 раза в день, растворяя содержимое пакетика в 1/2 стакана воды.

Для коррекции возможных нарушений кишечного пищеварения при гастрите типа А применяют ферментные препараты — панкреатин (фестал*, дигестал[®], панзинорм* форте, мезим* форте).

Снижение кислотопродукции при гастрите типа В достигается назначением 5 основных групп препаратов:

- невсасывающиеся антациды (алмагель*, фосфалюгель*) лишены многих побочных эффектов всасывающихся антацидных средств (гидрокарбонат натрия, карбонат кальция и др.); антациды принимают через 1–2 ч после еды 3–4 раза в сутки или за 30–60 мин до еды, а также на ночь;
- блокаторы H₂-рецепторов гистамина — ранитидин (зантак*, ранисан*) по 150 мг 2 раза в сутки внутрь или внутримышечно, фамотидин (квamatел*) по 20 мг 2 раза в сутки внутрь или внутримышечно — эти препараты обладают мощным антисекреторным действием;
- селективные m₁-холинолитики — пирензепин (гастроцепин*) внутрь по 25–50 мг/сут (утром и вечером за 30 мин до еды);
- неселективные m-холинолитики (атропин, метацин*, платифиллин) дают незначительный антисекреторный эффект, действуют непродолжительно, часто оказывают побочные эффекты (сухость во рту, тахикардия, нару-

шение мочеиспускания), в связи с чем в настоящее время их используют крайне редко;

- ингибиторы H^+ , K^+ -АТФазы — омепразол по 20 мг 2 раза в сутки, лансопразол по 15, 30 мг/сут, рабепразол (париет[®]) 20 мг/сут, эзомепразол (нексиум[®]) по 20, 40 мг/сут — оказывают высокоселективное тормозящее действие на кислотообразующую функцию желудка.

При гастрите типа В (А+В) проводят эрадикацию *H. pylori*. Показания к эрадикации:

- ХГ с кишечной метаплазией слизистой оболочки;
- ХГ с атрофией слизистой оболочки;
- ХГ с эрозиями.

Применяют однонедельную трехкомпонентную схему (терапия первой линии) или четырехкомпонентную схему (терапия второй линии при неэффективности предыдущего трехкомпонентного курса).

- Трехкомпонентная схема состоит из одного кислотоподавляющего препарата (ингибитора H^+ , K^+ -АТФазы или блокатора H_2 -рецепторов) и двух антимикробных препаратов, например:
 - омепразол по 20 мг 2 раза в сутки;
 - амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки;
 - кларитромицин по 250 мг 2 раза в сутки;

или

- омепразол по 20 мг 2 раза в сутки;
- тинидазол по 500 мг 2 раза в сутки;
- кларитромицин по 250 мг 2 раза в сутки.

Последняя комбинация выпускается в виде таблеток под наименованием пилобакт[®].

Для оценки эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* необходимо выдержать по меньшей мере 4-недельный интервал после курса антихеликобактерной терапии. При проведении диагностических мероприятий в более ранние сроки можно получить ложноотрицательные результаты.

- При неэффективности терапии назначают резервную четырехкомпонентную схему лечения (терапия второй линии), состоящую из одного ингибитора H^+ , K^+ -АТФазы + препарата солей висмута + двух антимикробных препаратов, например:
 - омепразол по 20 мг 2 раза в сутки (утром и вечером, но не позже 20 ч, с обязательным интервалом в 12 ч);
 - коллоидный висмута трикалия дицитрат (де-нол[®]) по 120 мг 3 раза за 30 мин до еды и 4-й раз спустя 2 ч после еды перед сном;
 - метронидазол по 250 мг 4 раза в день после еды или тинидазол 500 мг 2 раза в сутки после еды;
 - амоксициллин или тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки.

Уже через месяц после эрадикации *H. pylori* исчезает нейтрофильная инфильтрация эпителия, а в более поздние сроки — и мононуклеарная инфильтрация.

Случаи самопроизвольного излечения от инфекции *H. pylori* у взрослых не описаны — она характеризуется пожизненным течением, поэтому прогноз определяется эффективностью антихеликобактерного лечения.

Физиотерапия широко применяется в комплексном лечении больных ХГ. Для купирования болевого синдрома используют электрофорез с прокакаином (новокаином^а), платифиллином, озокеритовые и парафиновые аппликации.

В период ремиссии больным ХГ показано санаторно-курортное лечение. При ХГ с сохраненной и повышенной секрецией соляной кислоты рекомендуют гидрокарбонатные минеральные воды, при ХГ с секреторной недостаточностью — хлоридные и натриевые воды.

Прогноз

При нормальной или повышенной секреторной функции желудка прогноз удовлетворительный. Если секреторная функция снижена, то прогноз ухудшается вследствие возможности развития рака желудка (особенно при гистаминоустойчивой ахилии). В связи с этим больных ХГ с выраженной секреторной недостаточностью ставят на диспансерный учет, им регулярно (1–2 раза в год) проводят ФГДС или рентгенологическое исследование желудка.

Профилактика

При ХГ профилактика состоит в рациональном питании и соблюдении режима питания, а также в борьбе с употреблением алкогольных напитков и курением. Необходимо следить за состоянием полости рта, носоглотки, своевременно лечить другие заболевания органов брюшной полости, устранять профессиональные вредности и глистно-протозойные инвазии.

Профилактика обострения ХГ должна предусматривать противорецидивное лечение тех больных, у которых заболевание имеет тенденцию к рецидивированию.

В проведении вторичной профилактики большое значение имеет диспансеризация больных ХГ. Она включает комплексное обследование и противорецидивное профилактическое лечение 1–2 раза в год.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Язвенная болезнь (ЯБ) — хроническое, рецидивирующее заболевание, склонное к прогрессированию, морфологическим субстратом которого служит рецидивирующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, возникающая, как правило, на фоне гастрита, вызванного инфекцией *Helicobacter pylori*.

Заболевание возникает вследствие расстройств нейрогуморальной и эндокринной регуляции секреторных и моторных процессов, а также нарушений защитных механизмов слизистой оболочки этих органов.

Язвенная болезнь встречается у людей любого возраста, но чаще в возрасте 30–40 лет, ею болеют около 8% взрослого населения. Городское население страдает ЯБ чаще по сравнению с сельским, мужчины болеют в 6–7 раз чаще женщин (особенно ЯБ двенадцатиперстной кишки).

Следует строго разделять ЯБ и симптоматические язвы — изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, встречающиеся при различных заболеваниях и состояниях. Таковы язвы при эндокринной пато-

логии, стрессах, острых и хронических нарушениях кровообращения, приеме НПВС.

Этиология

Причины развития заболевания остаются недостаточно изученными. В настоящее время считают, что ее возникновению способствуют следующие факторы:

- длительное или часто повторяющееся нервно-эмоциональное перенапряжение (стресс);
- генетическая предрасположенность, в том числе стойкое повышение кислотности желудочного сока конституционального характера;
- другие наследственно-конституциональные особенности (0 группа крови; HLA-B3-антиген; снижение активности антитрипсина);
- наличие хронического гастрита, дуоденита (ассоциированных с *H. pylori*), функциональных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки (предъязвенное состояние);
- нарушение режима питания;
- курение и употребление крепких спиртных напитков;
- употребление некоторых лекарственных препаратов, обладающих ulcerогенными свойствами (ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, индометацин и пр.).

Патогенез

Механизм развития ЯБ до сих пор изучен недостаточно. Повреждение слизистой оболочки с образованием язв, эрозий и воспаления связывают с преобладанием факторов агрессии над факторами защиты слизистой оболочки желудка и (или) двенадцатиперстной кишки. К местным факторам защиты относят секрецию слизи, способность к быстрой регенерации покровного эпителия, хорошее кровоснабжение слизистой оболочки, локальный синтез простагландинов и др. К агрессивным факторам причисляют соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты. Однако нормальная слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки устойчива к воздействию агрессивных факторов желудочного и дуоденального содержимого в нормальных (обычных) концентрациях.

В последние годы доказана роль инфекции *H. pylori* в патогенезе ЯБ.

Так, благодаря особенностям строения и функционирования слизистой оболочки желудка часть людей генетически невосприимчивы к *H. pylori*. У этой категории людей *H. pylori*, попадая в организм, не способна к адгезии (прилипанию) на эпителий и поэтому не повреждает его. У других лиц (у которых впоследствии развивается ЯБ) *H. pylori*, попадая в организм, расселяются преимущественно в антральном отделе желудка, что приводит к развитию активного хронического воспаления (нейтрофильная инфильтрация эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки, а также мононуклеарная инфильтрация).

Цитокины клеток воспалительного инфильтрата играют существенную роль в повреждении слизистой оболочки. При адгезии *H. pylori* к эпителиальным клеткам последние отвечают продукцией целого ряда цитокинов (в первую очередь ИЛ-8). В очаг воспаления мигрируют лейкоциты и макрофаги, секретирую-

ющие ФНО- α и γ -интерферон, что привлекает очередные клетки, участвующие в воспалении. Метаболиты активных форм кислорода, вырабатываемого нейтрофилами, также повреждают слизистую оболочку. Заселение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка возможно после формирования в ней очагов желудочной метаплазии в ответ на кислотную агрессию. *H. pylori* тесно связан с факторами агрессии при ЯБ. Предполагается, что *H. pylori* непосредственно, а также опосредованно через цитокины воспалительного инфильтрата приводит к дисгармонии взаимоотношений G-клеток (продуцирующих гастрин) и D-клеток (продуцирующих соматостатин и играющих роль в функционировании париетальных клеток). Гипергастринемия приводит к увеличению числа париетальных клеток и повышению продукции соляной кислоты. Роль *H. pylori* в развитии ЯБ подтверждается тем, что успешная эрадикация этого микроорганизма обуславливает резкое снижение частоты рецидивов (не более 5%), тогда как при отсутствии успешной эрадикации рецидивы ЯБ в течение года возникают в 50–80% случаев.

Одновременно развивается своеобразное нарушение моторики желудка, при котором происходит ранний сброс кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку, что приводит к «закислению» содержимого луковицы двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, *H. pylori* являются главной причиной, поддерживающей обострение в гастродуоденальной области.

H. pylori находят в 100% случаев при локализации язвы в антропилородуоденальной зоне и в 70% случаев — при язве тела желудка.

В зависимости от локализации язвенного дефекта различают некоторые патогенетические особенности язвенной болезни. Так, в развитии язвенной болезни с локализацией язвенного дефекта в теле желудка существенная роль принадлежит снижению местных защитных механизмов слизистого барьера в результате воспаления слизистой оболочки, нарушения муцинообразования, регенерации покровно-ямочного эпителия, ухудшения кровотока и локального синтеза простагландинов. Кроме этого существенную роль играет дуоденогастральный рефлюкс с регургитацией желчных кислот и изолецитинов, разрушающих слизистый барьер и обуславливающих ретродиффузию ионов H^+ и образование язвенного дефекта под воздействием пепсина.

Язвообразование в пилородуоденальной зоне слизистой оболочки связывают с длительной гиперхлоргидрией и пептическим протеолизом, обусловленным гиперваготонией, гипергастринемией и гиперплазией главных желез желудка, а также гастродуоденальной дисмоторикой. Кроме этого играет роль и неэффективная нейтрализация содержимого желудка мукоидными субстанциями и щелочным компонентом двенадцатиперстной кишки, длительным закислением пилородуоденальной среды. Приблизительная схема патогенеза ЯБ представлена на рис. 3-2.

Классификация

Язвенную болезнь подразделяют:

- по клинико-морфологическим признакам:
 - язвенная болезнь желудка;
 - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;

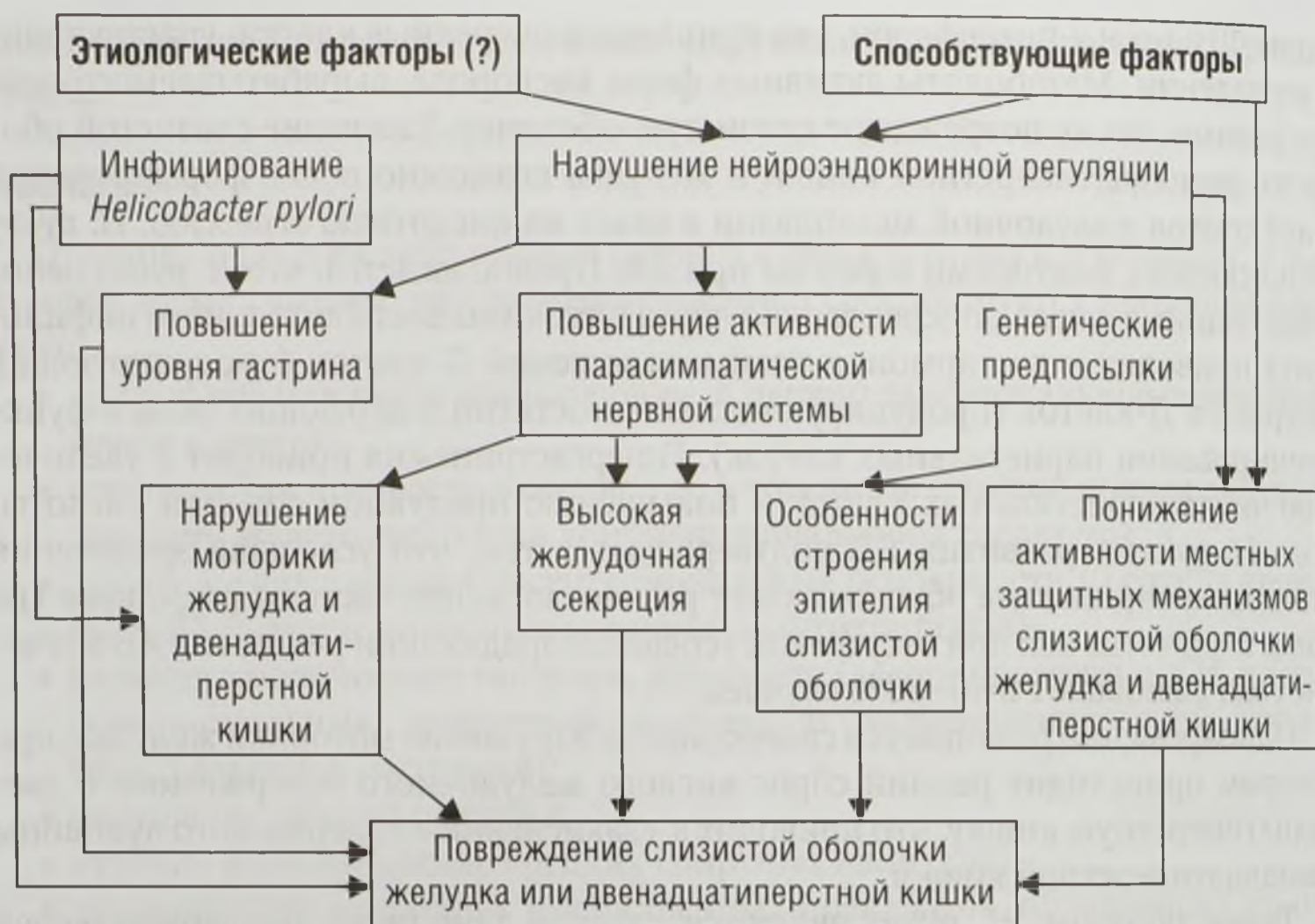


Рис. 3-2. Патогенез язвенной болезни

- по форме заболевания:
 - впервые выявленная;
 - рецидивирующая;
- по локализации выделяют поражение:
 - кардиальной части;
 - малой кривизны желудка;
 - препилорического отдела желудка;
 - луковицы двенадцатиперстной кишки;
 - внелуковичного отдела (постбульбарные язвы);
- по фазам течения:
 - обострение;
 - стихающее обострение;
 - ремиссия;
- по тяжести течения:
 - доброкачественное (язвенный дефект небольшой и неглубокий, рецидивы редки, осложнений нет; консервативное лечение дает четкий эффект приблизительно через месяц);
 - затяжное (стабильное течение, характерны неполный эффект лечения, большие сроки его; возможны рецидивы в течение первого года);
 - прогрессирующее (характеризуется минимальным эффектом от лечения, развитием осложнений; рецидивы часты);
- по наличию осложнений:
 - осложненная;
 - неосложненная.

Осложнения язвенной болезни проявляются кровотечением, пенетрацией, перфорацией, малигнизацией, стенозом привратника и луковицы, перивисцеритами.

Клиническая картина

Клинические проявления ЯБ отличаются многообразием и зависят от фазы течения (обострения или ремиссии), клинико-морфологического варианта (ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки) и наличия осложнений.

При обострении ЯБ независимо от ее клинического варианта выражены следующие основные синдромы:

- болевой (имеет определенные закономерности в зависимости от локализации язвы);
- желудочной диспепсии;
- кишечной диспепсии;
- астеновегетативный;
- локальных изменений;
- осложнений.

Язвенная болезнь желудка

Язвенная болезнь желудка встречается, как правило, у людей зрелого возраста, чаще у мужчин. Дефект локализуется преимущественно на желудочной дорожке малой кривизны или в антральном отделе, но может обнаруживаться в кардиальном и пилорическом отделах.

На **первом этапе диагностического поиска** выявляют жалобы, связанные с проявлением самой язвенной болезни, с наличием осложнений, вовлечением в процесс других органов пищеварительной системы.

При обострении ЯБ желудка ведущая жалоба на боль в верхней половине эпигастральной области. Хотя локализация боли не имеет абсолютного значения, считают, что при язвах кардиальной части и язвах на задней стенке желудка боли локализуются за грудиной, могут иррадиировать в левое плечо (напоминают боли при стенокардии).

Для язв малой кривизны желудка характерен четкий ритм болей: возникают через 15–60 мин после еды, особенно при погрешности диеты. Сразу после приема пищи боли возникают при локализации язвы в кардиальной части или на задней стенке желудка.

О язве антрального отдела желудка свидетельствуют «голодные», ночные, поздние (через 2–3 ч после еды) боли, напоминающие боли при ЯБ двенадцатиперстной кишки. При язвах пилорического отдела боли интенсивные, не связанные с приемом пищи.

Присоединение болей опоясывающего характера или иррадиация их в спину, интенсивный характер предполагают на последующих этапах диагностического поиска исследование поджелудочной железы (реактивный панкреатит, пенетрация в поджелудочную железу).

Синдром желудочной диспепсии выражен в меньшей степени, проявляется отрыжкой воздухом, пищей, срыгиванием; тошнота и рвота часто отмечаются при язвах канала привратника.

Рвота — нередкая жалоба при ЯБ, рвотные массы состоят преимущественно из примесей пищи. Частая рвота, усиливающаяся к вечеру, содержащая давно съеденную пищу, сочетающаяся с чувством переполнения желудка, похуданием, заставляет заподозрить стеноз выходного отдела желудка.

Кишечный и астеновегетативный синдромы менее выражены при ЯБ желудка, чем при ЯБ двенадцатиперстной кишки. Часть больных жалуются на запор, сочетающийся с болями по ходу толстой кишки и вздутием живота.

Наклонность к кровотечениям характерна для язвы антрального отдела желудка у молодых; кровотечения у пожилых пациентов настораживают в отношении малигнизации (развитие язвы–рака желудка).

На этом этапе обследования оценивают эффективность проводившегося ранее лечения, выясняют частоту рецидивов, т.е. уточняют характер течения процесса — доброкачественный или прогрессирующий.

На втором этапе диагностического поиска выявляют:

- симптомы локальных изменений;
- осложнения;
- вовлечение в процесс других отделов пищеварительной системы.

Физические признаки ЯБ при неосложненном течении немногочисленны. Как правило, отмечают умеренную локальную мышечную защиту в эпигастрии и точечную болезненность в различных отделах этой области. При кардиальных язвах точечная болезненность возникает под мечевидным отростком; при язвах пилорической части — в пилородуоденальной зоне.

Разлитая болезненность в эпигастральной области при одновременном наличии локальной болезненности — признак обострения ХГ (ХГ сопутствует ЯБ) или перигастрита (осложнение ЯБ). При физикальном исследовании могут быть получены данные о развитии других осложнений. Так, появление шума плеска спустя 5–6 ч после приема жидкости свидетельствует о развитии стеноза привратника.

Бледность и влажность кожных покровов, субфебрильная температура тела, тахикардия, снижение АД, исчезновение болезненности в эпигастральной области при пальпации живота служат признаками язвенного кровотечения.

Третий этап диагностического поиска позволяет:

- определить характер нарушения желудочной секреции;
- уточнить характер и локализацию язвенного поражения;
- выявить или уточнить осложнения.

Исследование желудочной секреции выявляет ее нарушения в сторону понижения или умеренного повышения, т.е. характерного нарушения секреции при ЯБ желудка не существует.

Рентгенологическое исследование желудка позволяет обнаружить главный признак ЯБ — «нишу» примерно у 3/4 больных. Поверхностные язвы, не сопровождающиеся воспалительной реакцией окружающей слизистой оболочки, могут рентгенологически не выявляться.

При отсутствии прямого рентгенологического признака («ниши») принимают во внимание косвенные признаки: «пальцевое» втяжение, задержку сульфата бария в желудке свыше 6 ч после его приема, локальную болезненность при пальпации во время исследования. При рентгенологическом исследовании

могут быть выявлены рубцовое сужение привратника, опухоль желудка (полипы, рак и др.).

Наиболее ценную информацию о «нише», ее локализации, глубине, характере (наличие каллезной язвы) и для уточнения осложнений (малигнизация, пенетрация, кровотечение и пр.) дают результаты ФГДС.

ФГДС в сочетании с прицельной биопсией облегчает выявление малигнизации язвы.

При наличии анемии и положительной реакции Вебера при исследовании кала можно с уверенностью говорить о рецидивирующих кровотечениях.

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречается преимущественно у молодых мужчин; у женщин отмечен рост заболеваемости в период климакса.

В подавляющем большинстве случаев дефект локализуется в луковице двенадцатиперстной кишки, чаще на задней стенке; встречаются так называемые «целующиеся» язвы, поражающие как заднюю, так и переднюю стенку луковицы.

На **первом этапе диагностического поиска** по совокупности жалоб можно с большой вероятностью предположить возможность обострения ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Самый главный симптом — **боли**, возникающие через 1,5–3 ч после приема пищи (так называемые поздние боли), часто натощак (голодные боли) и ночью (ночные боли); проходят после приема пищи и щелочей. Отчетливо проявляется сезонность болей (обострение весной и осенью).

Структура болевого синдрома может быть представлена следующим образом: голод → боль → пища → облегчение → голод → боль и т.д. Четкой локализации болей не отмечено: они могут быть в подложечной области, правом верхнем квадранте живота, около пупка и т.д.

Изменение характера боли указывает на возможность развития осложнения: при пенетрации в поджелудочную железу появляются боли в левом верхнем квадранте живота, иррадиируют в позвоночник. Для пенетрации язвы в желчный пузырь характерны доминирующие боли в правом подреберье с иррадиацией под правую лопатку, в спину.

Второй важный симптом — **рвота**, возникает обычно на высоте болей, особенно при осложненных формах заболевания. Рвота, как правило, приносит облегчение (уменьшаются боли).

Ранним и наиболее частым симптомом является **изжога** (симптом «ацидизма»). Отрыжка кислым реже беспокоит больных, возникает обычно после приема пищи.

Характерен запор, обусловленный изменением моторики кишечника, патогномоничным для ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Отличает данное заболевание также выраженность астеновегетативных проявлений (повышенная раздражительность, нарушение сна, снижение работоспособности и пр.).

На **втором этапе диагностического поиска** данные менее информативны. При физическом обследовании выявляют симптомы:

- вегетативной дисфункции (повышенная потливость, красный и белый дермографизм, дисгидроз);

- локальной болезненности и напряжения мышц в эпигастральной области и пилородуоденальной зоне;
- усиления моторной функции желудка и толстой кишки (гиперперистальтика, спастическое состояние);
- вовлечения в процесс других органов пищеварительной системы (поджелудочная железа, желчный пузырь).

Данные третьего этапа диагностического поиска позволяют:

- поставить окончательный диагноз;
- уточнить развитие осложнений;
- обнаружить вовлечение в патологический процесс других органов.

Для ЯБ двенадцатиперстной кишки характерно повышение секреторной функции желудка. При исследовании желудочного сока выявляют повышение базальной и стимулированной секреции соляной кислоты и пепсина в 1,5–2 раза по сравнению с показателями секреции у здоровых людей.

Прямым признаком ЯБ служит обнаружение «ниши», которая наиболее часто локализуется в луковице двенадцатиперстной кишки, реже вне луковицы (постбульбарная). Основные методы ее диагностики — рентгенологический и эндоскопический (ФГДС).

Рентгенологическое исследование выявляет:

- прямые признаки:
 - «ниша» с радиарной конвергенцией складок;
 - типичная деформация луковицы;
- косвенные признаки:
 - спазм привратника;
 - дискинезия луковицы, повышение тонуса и усиление перистальтики двенадцатиперстной кишки;
 - зубчатость контуров слизистой оболочки луковицы;
 - гиперсекреция желудка.

Стеноз луковицы и степень его выраженности также обнаруживают рентгенологически.

Для диагностики постбульбарных язв используют рентгеноконтрастную дуоденографию, проводят ее при гипотонии двенадцатиперстной кишки.

При ФГДС непосредственно выявляют язвенные дефекты слизистой оболочки.

Клинический анализ крови помогает при наличии анемии заподозрить массивное или рецидивирующее кровотечение.

Серийное исследование кала на скрытую кровь помогает выявить скрытое кровотечение.

Диагностика

Для постановки правильного диагноза необходимо учитывать следующие признаки.

- Основные:
 - характерные жалобы и типичный язвенный анамнез;
 - обнаружение язвенного дефекта при ФГДС;
 - выявление симптома «ниши» при рентгенологическом исследовании.

- **Дополнительные:**
 - локальные симптомы (болевыe точки, локальное мышечное напряжение в эпигастральной области);
 - изменения базальной и стимулированной секреции;
 - «косвенные» симптомы при рентгенологическом исследовании;
 - скрытые кровотечения из пищеварительного тракта.

Формулировка развернутого клинического диагноза учитывает:

- **клинический вариант:**
 - ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки;
- **форму заболевания:**
 - впервые выявленное;
 - рецидивирующее;
- **локализацию язвы:**
 - малая кривизна, антральный отдел, канал привратника;
 - внедуоденальная язва и сочетанные язвы (на основании данных эндоскопического и рентгенологического исследований);
- **фазу течения:**
 - обострение;
 - стихающее обострение;
 - ремиссия;
- **наличие осложнений:**
 - желудочно-кишечное кровотечение; перфорация; пенетрация, стенозирование, перивисцерит, развитие рака, реактивный панкреатит.

Лечение

Консервативное лечение ЯБ всегда комплексное, дифференцированное с учетом факторов, способствующих заболеванию, с учетом патогенеза, локализации язвенного дефекта, характера клинических проявлений, степени нарушения функций гастродуоденальной системы, осложнений и сопутствующих заболеваний.

В период обострения больных необходимо госпитализировать как можно раньше, так как установлено, что при одной и той же методике лечения длительность ремиссий выше у больных, лечившихся в стационаре. Лечение в стационаре должно проводиться до полного рубцевания язвы. Однако к этому времени все еще сохраняются гастрит и дуоденит, в связи с чем следует продолжить лечение еще в течение 3 мес в амбулаторных условиях.

Противоязвенный курс включает в себя:

- устранение факторов, способствующих рецидиву болезни;
- лечебное питание;
- лекарственную терапию;
- физические методы лечения (физиолечение, гипербарическая оксигенация, иглорефлексотерапия, лазеротерапия, магнитотерапия).

Устранение факторов, способствующих рецидиву болезни, предусматривает организацию регулярного питания, оптимизацию условий труда и быта, категорическое запрещение курения и употребления алкоголя, запрещение приема лекарственных препаратов, обладающих ульцерогенным эффектом.

Лечебное питание обеспечивают назначением диеты, содержащей физиологическую норму белка, жира, углеводов и витаминов. Предусматривают соблюдение принципов механического, термического и химического щажения.

Лекарственная терапия имеет своей целью:

- эрадикацию *H. pylori*;
- подавление избыточной продукции соляной кислоты и пепсина или их нейтрализацию и адсорбцию;
- восстановление моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки;
- защиту слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- стимуляцию процессов регенерации клеточных элементов слизистой оболочки и купирование воспалительно-дистрофических изменений в ней.

Физические методы лечения — тепловые процедуры применяют в период стихания обострения (аппликации парафина^а, озокерита) при неосложненном течении заболевания и отсутствии признаков скрытого кровотечения. При длительно не рубцующихся язвах, особенно у больных пожилого и старческого возраста, в комплексной терапии применяют гипербарическую оксигенацию (ГБО), позволяющую уменьшить гипоксию слизистой оболочки выраженного органа. Наконец, описан положительный опыт применения облучения язвенного дефекта лазером (через фиброгастроскоп), 7–10 сеансов облучения в существенной степени укорачивают сроки рубцевания.

Медикаментозное лечение

- Эрадикация *H. pylori* достигается проведением однонедельного курса «трехкомпонентной» схемы (терапия первой линии):
 - омепразол по 20 мг 2 раза в сутки;
 - амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки;
 - кларитромицин по 250 мг 2 раза в сутки;
 или
 - омепразол по 20 мг 2 раза в сутки;
 - тинидазол по 500 мг 2 раза в сутки;
 - кларитромицин по 250 мг 2 раза в сутки;
 или
 - ранитидина висмута цитрат^б (пилорид^б) по 400 мг 2 раза в день в конце еды;
 - кларитромицин по 250 мг, или тетрациклин по 500 мг, или амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день;
 - тинидазол по 500 мг 2 раза в день вместе с едой.
- При неэффективности эрадикации назначают на 7 дней резервную четырехкомпонентную схему лечения (терапия второй линии), состоящую из одного ингибитора H⁺, K⁺-АТФазы, препарата солей висмута, двух антимикробных препаратов, например:
 - омепразол по 20 мг 2 раза в сутки (утром и вечером, но не позже 20 ч, с обязательным интервалом в 12 ч);
 - коллоидный висмута трикалия дицитрат (де-нол^а) по 120 мг 3 раза за 30 мин до еды и 4-й раз спустя 2 ч после еды перед сном;

- метронидазол по 250 мг 4 раза в день после еды или тинидазол 500 мг 2 раза в сутки после еды;
- амоксициллин или тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки после еды.
- После окончания комбинированной эрадикационной терапии следует продолжить лечение еще в течение 5 нед при ЯБ двенадцатиперстной кишки и 7 нед при ЯБ желудка с использованием одного из следующих препаратов:
 - ранитидин по 300 мг в 19–20 ч, или фамотидин по 40 мг в 19–20 ч, или ранитидина висмута цитрат[®] (пилорид[®]) по 400 мг утром и вечером.
- Подавление избыточной секреции желудка достигается с помощью селективных м-холиноблокаторов — пирензепин (гастроцепин[▲]) в суточной дозе 75–100 мг (по 25–50 мг утром за 30 мин до завтрака и 50 мг перед сном).
- Для снижения секреции используют также блокаторы H_2 -рецепторов (фамотидин, ранитидин). Эти препараты, блокируя H_2 -рецепторы, находящиеся в обкладочных клетках желудка, тормозят базальную и стимулированную гистамином и пентагастрином секрецию соляной кислоты. Используют также ингибитор H^+ , K^+ -АТФазы — омепразол, применяемый 2 раза в день по 20 мг. При лечении антисекреторными препаратами (омепразолом, фамотидином, ранитидином и в меньшей степени пирензепином) в слизистой оболочке желудка развивается гиперплазия гастрин- и гистаминообразующих клеток. В связи с этим необходимы постепенная отмена данных препаратов после рубцевания язвы и обязательное сочетание их приема с нерастворимыми антацидами: алмагель[▲], фосфалюгель[▲], сималдрат (гелусил[▲]), которые принимают только в межпищеварительный период (через 1,5–2 ч после еды и на ночь) до наступления полной ремиссии.
- Для нормализации моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки назначают метоклопрамид (церукал[▲]) по 10 мг 3–4 раза в день или сульпирид (эглонил[▲]) по 50 мг 3 раза в день или домперидон по 10 мг.
- Для защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки применяют коллоидный субцитрат висмута (де-нол[▲]), который, соединяясь с белками, освобождающимися в язвенном и эрозивном дефектах, образует вокруг них нерастворимый преципитат, покрывающий слизистую оболочку белково-висмутовой пленкой. Де-нол[▲] назначают по 1–2 таблетки за 30 мин до еды 3–4 раза в день. Другой препарат, образующий на поверхности слизистой оболочки защитный слой, резистентный к деструктивному действию соляной кислоты и пепсина, — сукральфат по 1 таблетке 3 раза в день за 30–40 мин до еды и 4-й раз перед сном. Де-нол[▲] и сукральфат[▲] особенно показаны больным, которые не могут самостоятельно прекратить курение, поскольку курение в несколько раз снижает эффективность блокаторов H_2 -рецепторов.
- В клиническую практику в последние годы введены новые препараты — синтетические аналоги простагландинов. Синтетический аналог простагладина E1 — риопростил[®] — обладает выраженным антисекреторным

эффектом, высокоэффективен также энпростил[®] (аналог простагландина E2).

В ряде случаев возникает необходимость в хирургическом лечении. Оперативное лечение показано больным ЯБ с частыми рецидивами при непрерывной терапии поддерживающими дозами противоязвенных препаратов.

Операция показана в случаях пенетрации, перфорации язвы, стеноза пилородуоденального отдела с выраженными эвакуаторными нарушениями и при профузном желудочно-кишечном кровотечении.

В период ремиссии ЯБ необходимо:

- исключение ulcerогенных факторов (прекращение курения, употребление алкоголя, крепкого чая и кофе, лекарственных препаратов – НПВС);
- соблюдение режима труда и отдыха, диеты;
- санаторно-курортное лечение;
- диспансерное наблюдение с проведением поддерживающей терапии.

Непрерывная поддерживающая терапия проводится в течение нескольких месяцев (и даже лет) антисекреторным препаратом в половинной дозе (например, принимать ежедневно вечером ранитидин по 150 мг или фамотидин по 20 мг).

Показания для непрерывной поддерживающей терапии:

- неэффективность проведенной эрадикационной терапии;
- осложнения (кровотечение или перфорация в анамнезе);
- наличие сопутствующих заболеваний, требующих приема НПВС;
- сопутствующий эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит;
- возраст старше 60 лет в случае ежегодного обострения ЯБ, несмотря на адекватную терапию.

Прогноз

Для неосложненных форм ЯБ прогноз благоприятный, ухудшается при часто рецидивирующих формах, серьезный при осложнениях.

Профилактика

В целях профилактики ЯБ рекомендовано устранение нервного напряжения, отрицательных эмоций, интоксикаций; прекращение курения, злоупотребления алкоголем; нормализация питания; соответствующее трудоустройство, активная лекарственная терапия хеликобактерной инфекции у больных ХГ.

Профилактическая терапия «по требованию» назначается при появлении симптомов, характерных для обострения ЯБ и включает в себя:

- прием одного из антисекреторных препаратов (ранитидин, фамотидин, омепразол) в полной суточной дозе в течение 2–3 дней, а затем в половинной дозе – в течение 2 нед.

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Заболевания кишечника довольно распространены, однако их истинная встречаемость точно неизвестна, так как поражение кишечника может быть как самостоятельной патологией, так и сопутствовать другим заболеваниям

пищеварительного тракта (например, хроническому гастриту, хроническому панкреатиту). Точный учет частоты заболеваний кишечника затруднен еще и потому, что на различные патологические воздействия кишечник реагирует достаточно однотипной реакцией — диареей (поносом) или запором. Между тем, эти симптомы могут быть проявлением сугубо функциональных расстройств кишечника, определяться характером питания пациента или же быть следствием приема некоторых лекарственных средств.

В настоящее время нет единого подхода к классификации и диагностике заболеваний кишечника. Одни и те же страдания часто обозначаются различными терминами. В качестве самостоятельного диагноза могут фигурировать отдельные симптомы (запор, диарея), синдромы — синдром недостаточности всасывания (синдром мальабсорбции), синдром недостаточности пищеварения (синдром мальдигестии), синдром избыточного роста бактерий в тонкой кишке, кишечная лимфэктазия, а также определенные нозологические формы (БК, НЯК).

В наибольшей степени терминологическое разнообразие наблюдают при обозначении заболеваний тонкой кишки. Фигурируют термины, обозначающие как нозологические формы — болезнь Уиппла, кишечная лимфэктазия, так и синдромы — нарушенное всасывание (мальабсорбция) различных субстанций — мальтозы, сахарозы-изомальтозы, глиадин (фракция глютена — белка пшеничной муки), синдром «короткой кишки», неинфекционная диарея (секреторная, осмотическая), дисбактериоз кишечника, тонкокишечная диарея (инфекционная или неинфекционная). В отечественной литературе также используют термин «хронический энтерит», по существу обозначающий группу состояний, протекающих с многолетним нарушением кишечного пищеварения и всасывания (этот термин можно рассматривать как групповое понятие). При хроническом энтерите (ХЭ) основными клиническими признаками выступают синдромы нарушенного всасывания (мальабсорбция) и нарушенного кишечного пищеварения (мальдигестия), обуславливающие появление основного признака ХЭ — хронической тонкокишечной диареи.

Используемый в отечественной литературе термин «хронический колит» также трактуют чрезмерно широко и включают в него не только собственно воспалительные заболевания толстой кишки, но и ферментопатии, функциональную патологию, дисбактериоз, диспепсию (бродильную или гнилостную), неинфекционную диарею. Существование хронического неспецифического (неязвенного) колита признают не все авторы, относя его к СРК. Истинными же заболеваниями толстого кишечника рассматривают НЯК и гранулематозное поражение толстой кишки (БК). Все это чрезвычайно затрудняет работу врача и не способствует единому подходу к заболеваниям кишечника.

В данном разделе учебника представлены хроническая диарея (ХЭ), НЯК, БК и СРК.

ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ (ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНТЕРИТ)

Хронический энтерит (ХЭ) — хроническое воспалительно-дистрофическое поражение тонкой кишки, приводящее к морфологическим изменениям слизистой оболочки и нарушению моторной, секреторной, всасывательной и

других функций тонкой кишки. Основным проявлением заболевания служит хроническая диарея.

Для заболевания характерны воспалительные изменения слизистой оболочки (отек, нерезко выраженная инфильтрация слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками, эрозии) с последующим развитием атрофических процессов. Одновременно поражаются кровеносные капилляры и лимфатические сосуды кишки, а также внутрстеночные нервные сплетения. Дистрофические изменения обнаруживаются также в чревном сплетении и пограничных симпатических стволах.

Этиология

Причины развития ХЭ весьма разнообразны:

- наследственно-конституциональный фактор: врожденный дефицит ферментов (в частности, участвующих в расщеплении различных углеводов);
- алиментарные нарушения, безрежимное питание, алкоголизм;
- ранее перенесенные кишечные инфекции;
- интоксикация лекарственными и химическими веществами;
- воздействие проникающей радиации (как правило, ХЭ такой этиологии наблюдают при рентгеновском облучении или лучевой терапии по поводу опухолей различного происхождения);
- заболевания ЖКТ — вторичные энтериты.

Патогенез

В кишечнике развивается ряд патологических процессов, степень выраженности которых зависит от особенностей ведущего этиологического фактора. Так, нарушения моторики тонкой кишки и снижение барьерной функции стенки кишки (вследствие снижения продукции иммуноглобулинов и лизоцима, а также нарушения целостности эпителия) опосредованно приводят к нарушению переваривания (синдром мальдигестии) и всасывания (синдром мальабсорбции в узком смысле слова). Оба эти синдрома обычно объединяют термином «**мальабсорбция**» (в широком понимании). Существенную роль в развитии синдрома нарушенного всасывания играет **дисбактериоз** — появление в тонкой кишке условно-патогенной или сапрофитной флоры и обильного ее роста (содержание бактерий в 1 мл составляет 10^5 – 10^7 и более). Часть бактерий вызывают гидролиз желчных кислот и препятствуют их конъюгированию. Продукты гидролиза желчных кислот оказывают токсическое действие на слизистую оболочку кишки. Кроме того, недостаток желчных кислот препятствует образованию мицелл (соединение жирных кислот и моноглицеридов с желчными кислотами), что нарушает всасывание жиров. Кишечная флора может усиленно поглощать витамин B_{12} , приводя к дефициту его в организме. Нарушается также выделение собственных ферментов, что приводит к расстройству всасывания углеводов и белков. Воспалительные изменения стенки кишечника обуславливают также экссудацию жидкой части крови и электролитов в просвет кишечника (синдром экссудативной энтеропатии). Отмечают также нарушение двигательной активности кишки (повышение). Все перечисленное обуслов-

ливает диарею — частый (более 2–3 раз в сутки) обильный (более 250 г/сут) кашицеобразный или жидкий стул. Отличительный признак диареи — увеличение содержания воды в кале (более 85%).

Классификация

Как уже сказано выше, общепринятой классификации болезней кишечника (в том числе тонкой кишки) не существует. Суммируя имеющиеся данные, можно предположить следующую классификацию:

- по этиологии (рассмотрена выше);
- по клиническому течению:
 - легкое течение;
 - средней тяжести;
 - тяжелое;
- по характеру функциональных нарушений тонкой кишки:
 - синдром недостаточности пищеварения;
 - синдром недостаточности всасывания;
 - синдром экссудативной энтеропатии;
- по течению:
 - фаза ремиссии;
 - фаза обострения.

Клиническая картина

На **первом этапе диагностического поиска**, прежде всего, удастся выявить особенности начала заболевания, а также проявления основных синдромов. Медленное, постепенное начало более характерно для ХЭ алиментарной этиологии. Сведения о профессиональных вредностях, злоупотреблении лекарственными средствами (особенно слабительными на фоне постоянного запора), эпизодах лучевой терапии, непереносимости отдельных видов пищи должны помочь в установлении этиологии заболевания.

Наиболее часто больные жалуются на расстройство функции опорожнения, что проявляется преимущественно в виде диареи. **Диарея (понос)** характеризуется частым опорожнением кишечника и выделением неоформленных каловых масс. Диарея при ХЭ обладает всеми свойствами так называемой тонкокишечной диареи: стул обычно бывает 2–3 раза в день, обильный, так как нарушение переваривания и всасывания в тонкой кишке приводит к значительному увеличению количества непереваренной пищи, поступающей в толстую кишку. Поскольку резервуарная функция толстой кишки сохранена, дефекация происходит лишь несколько раз в день, но с выделением большого количества кала. Отсутствие воспалительных изменений в левой половине толстой кишки и прямой кишке исключает тенезмы, а также наличие в испражнениях крови. При ХЭ позывы к дефекации возникают спустя 20–30 мин после приема пищи и сопровождаются сильным урчанием и переливанием в животе. Часто пациенты отмечают непереносимость молока. Вызывают обострение также прием острой пищи, переизбыток, пища, содержащая большое количество жиров и углеводов. Больные обращают внимание на своеобразный желтоватый (золотистый) цвет

каловых масс, обусловленный присутствием в них невосстановленного билирубина и большого количества жира.

Дискинетический синдром проявляется также болями. При поражении тонкой кишки боли чаще локализуются возле пупка, носят тупой, распирающий характер, не иррадируют, появляются через 3–4 ч после приема пищи, сопровождаются вздутием, переливанием в животе, затихают после согревания живота.

У больных ХЭ часто отмечается **метеоризм** — вздутие живота вследствие повышенного газообразования. Для преобладания бродильных процессов типично отхождение большого количества газов без запаха. При длительном течении ХЭ, особенно тяжелой формы, астеноневротический синдром выражен ярко: больные отмечают слабость, повышенную физическую и умственную утомляемость.

При поражении тонкой кишки, вследствие нарушения всасывания продуктов расщепления белков, витаминов, липидов, снижается масса тела, тогда как для поражения толстой кишки этот симптом не характерен. Однако и в последнем случае возможно снижение массы тела вследствие добровольного отказа больного от приема пищи из-за боязни болей и расстройства функции кишечника. Таким образом, после первого этапа складывается впечатление о заболевании кишечника.

На **втором этапе диагностического поиска** объем информации меньше. Однако эта информация также имеет значение для постановки диагноза, так как обнаружение ряда симптомов при несомненном предположении о наличии ХЭ будет указывать на более легкое течение заболевания, отсутствие осложнений. Данные второго этапа будут во многом определяться вовлечением в патологический процесс кишечника, а также реакцией со стороны остальных органов пищеварительной системы. ХЭ, выступая в части случаев осложнением ряда заболеваний, способствует поражению печени, желчных путей, желудка, поджелудочной железы.

При тяжелом поражении тонкой кишки появляются признаки синдрома мальабсорбции: снижение массы тела, трофические изменения кожи (сухость, шелушение, истончение) и ее дериватов (выпадение волос, ломкость ногтей). Гиповитаминоз В₂ проявляется хейлитом, ангулярным стоматитом; гиповитаминоз РР — глосситом, гиповитаминоз С — кровоточивостью десен.

При нарушении всасывания в кишечнике кальция возникают патологическая хрупкость костей, а также признаки гипопаратиреоидизма (положительные симптомы Хвостека и Труссо, в тяжелых случаях — судороги).

При развитии надпочечниковой недостаточности появляются признаки аддисонизма — гиперпигментация кожи, особенно кожных складок ладоней, слизистой оболочки рта, артериальная и мышечная гипотензия. Нарушение функции половых желез у мужчин проявляется импотенцией, у женщин — аменореей. Однако эти эндокринные нарушения возникают лишь при тяжелом течении ХЭ, когда синдром мальабсорбции резко выражен.

При пальпации живота отмечают болезненность в области пупка — в зоне Поргеса (болезненность при пальпации живота и сильном давлении несколько левее и выше пупка), симптом Герца (шум плеска при пальпации слепой кишки

вследствие быстрого пассажа химуса по тонкой кишке и поступления непереваренного и невсосавшегося жидкого содержимого и кишечного газа в слепую кишку).

На **третьем этапе диагностического поиска**, прежде всего, необходимо подтвердить предположение о поражении кишечника. Этому помогают результаты исследования кала, эндоскопии и рентгенологического метода.

Анализ кала предусматривает микроскопию, химическое и бактериологическое исследование. На основании результатов этих исследований выделяют типичные **копрологические синдромы**.

- Синдром недостаточности переваривания в тонкой кишке:
 - жидкий желтый кал щелочной реакции;
 - большое количество мышечных волокон, немного соединительной ткани, нейтрального жира и йодофильной микрофлоры;
 - значительное количество жирных кислот и мыл;
 - очень большое содержание крахмала и перевариваемой клетчатки.
- Синдром ускоренной эвакуации из тонкой кишки:
 - жидкий желтый или светло-коричневый кал слабощелочной реакции;
 - значительное количество мышечных волокон, жирных кислот и мыл, немного соединительной ткани;
 - очень много нейтрального жира, крахмала и перевариваемой клетчатки.

Определенное значение имеет исследование бактериальной микрофлоры кала для выявления дисбактериоза, наличие которого способствует развитию энтерита и в дальнейшем поддерживает его хроническое течение. У больных ХЭ снижено число бифидо- и лактобактерий, увеличено число гемолитических и лактозонегативных эшерихий, патогенного стафилококка, протей, гемолитического стрептококка. Восстановление нормальной бактериальной флоры в кишечнике служит хорошим критерием успешного лечения.

При ХЭ с преимущественным поражением тонкой кишки концентрация энтерокиназы и щелочной фосфатазы (ферменты, участвующие в процессе всасывания белка и жирных кислот) значительно повышается во всех ее отделах и в кале.

Повышение концентрации ферментов в тонкой кишке объясняется компенсаторным увеличением выработки их и усиленной десквамацией кишечного эпителия, содержащего эти ферменты. Увеличение количества ферментов в кале обусловлено усилением моторики кишечника и нарушением процессов дезактивации ферментов в дистальных отделах кишечника вследствие активации бактериальной флоры.

Для выявления синдрома нарушения всасывания используют тест с D-ксилозой и витамином B₁₂ (тест Шиллинга). Для проведения теста с D-ксилозой внутрь дают 5 г D-ксилозы — моносахарида, всасывающегося из верхнего отдела тонкой кишки без предварительного расщепления. При нарушении всасывания только в верхних отделах тонкой кишки выделение D-ксилозы с мочой снижается в первые 2 ч, при более обширных поражениях в течение 5 ч. Если же выделение D-ксилозы нарушено только в первые 2 ч, а в течение последующих 5 ч протекает нормально, то нарушение всасывания в верхней части тонкой кишки компенсируется всасыванием в ее дистальном отделе.

При поражении слизистой оболочки тонкой кишки нарушается всасывание витамина B_{12} . Тест Шиллинга состоит в следующем: больному внутрь дают витамин B_{12} , меченный радиоактивным кобальтом, через 2 ч витамин B_{12} вводят парентерально, затем определяют количество витамина B_{12} , выделенного с мочой за сутки. В норме выделяется 10% введенного количества, выделение же менее 3% указывает на нарушение всасывания.

При рентгенологическом исследовании (контрастное вещество вводят в тонкую кишку через зонд) выявляются нарушение моторики, изменение рельефа слизистой оболочки.

В настоящее время используют так называемую «энтерокапсулу» — компьютерное устройство длиной 2–3 см, которое пациент проглатывает и в течение всего прохождения через кишечник капсула передает на экран компьютера изображение слизистой оболочки того или иного участка кишечника. Перспективы получения информации с помощью такого исследования весьма велики.

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки возможно при получении материала с помощью специального биопсийного зонда, вводимого в полость тонкой кишки. При микроскопии выявляют выраженную в различной степени атрофию ворсинок.

Биохимическое и общеклиническое исследование крови в выраженных случаях обострения выявляет острофазовые неспецифические показатели (увеличение СОЭ, увеличение содержания фибриногена и α_2 -глобулина, появление СРБ). Кроме того, при ХЭ наблюдается дистрофически-анемический синдром (железодефицитная или B_{12} -фолиеводефицитная анемия, гипопротейнемия и гипоальбуминемия, гипохолестеринемия). При вовлечении в патологический процесс других органов системы пищеварения (печень, желчные пути, поджелудочная железа) лабораторно-инструментальные исследования помогают обнаружить соответствующие изменения.

Течение

На основании информации, полученной на всех этапах диагностического поиска, выделяют три степени тяжести ХЭ.

- Легкое течение: в клинической картине преобладают «кишечные» симптомы, масса тела снижена не более чем на 5–7 кг, общие симптомы отсутствуют.
- Средней тяжести: наряду с типичными «кишечными» симптомами имеется развернутый синдром мальабсорбции (гиповитаминоз, значительное снижение массы тела).
- Тяжелое течение: выраженный синдром мальабсорбции. В патологический процесс вовлечены другие органы.

Осложнения

К числу осложнений ХЭ относят в основном осложнения, связанные с реакцией других органов пищеварения, а также обусловленные снижением иммунобиологической реактивности организма:

- хронический холецистит;
- жировая дистрофия печени, хронический персистирующий гепатит (ХПГеп);

- хронический панкреатит;
- хронический гастрит с секреторной недостаточностью;
- инфекция мочевыводящих путей (пиелиты, циститы).

Диагностика

Распознавание болезни основано на выявлении следующих признаков:

- характерные «кишечные» симптомы;
- патологические изменения кала (в период обострения):
 - характерные изменения копрограммы;
 - измененная микрофлора (дисбактериоз);
 - увеличение выделения с калом ферментов;
- синдром мальабсорбции (выраженный в разной степени).

Диагноз ХЭ поставить достаточно трудно, так как синдром хронической диспепсии и мальабсорбции встречается при других поражениях тонкой кишки.

Дифференциальная диагностика

Своеобразной редкой формой ХЭ выступает регионарный илеит (БК), протекающий с преимущественным прогрессирующим поражением подвздошной кишки, повышением температуры тела, выраженной диспротеинемией, острофазовыми показателями крови, поражением других органов (артрит, узловатая эритема, ириты) и своеобразной эндоскопической картиной.

Глютенная и дисахаридная энтеропатии — заболевания, вызванные наследственным дефицитом ферментов, расщепляющих глютен — белок, содержащийся в пшенице, ржи, ячмене, и фермента дисахаридазы, содержащегося в слизистой оболочке тонкой кишки. Заболевания эти начинаются в детском возрасте, при глютенной энтеропатии преобладает стеаторея, а при дисахаридной энтеропатии — полифекалия с кислой реакцией каловых масс.

Болезнь Уиппла (интестинальная липодистрофия) — редкое заболевание, вызванное *Tropheryma whipplei*, возникающее в среднем возрасте и проявляющееся поносом, обильным стулом со стеатореей, полиартралгиями, лимфаденопатией, умеренной лихорадкой. В большинстве случаев диагноз устанавливают при морфологическом исследовании биоптатов тонкой кишки.

Лечение

Лечебные мероприятия строят по патогенетическому принципу и предусматривают воздействия на различные звенья патологического процесса, которые определяют клиническую картину. Коррекция метаболических нарушений — белковых, жирового баланса и других видов обмена — наиболее важный аспект терапевтических назначений.

В период обострения больного следует госпитализировать. Назначают полноценную диету, содержащую нормальное количество углеводов, жиров и увеличенное количество белка (130–140 г). Исключают тугоплавкие жиры животного происхождения, ограничивают продукты, содержащие большое количество клетчатки. В период обострения пища должна быть механически щадящая (жидкая или кашицеобразная).

Для борьбы с дисбактериозом антибиотики не применяют из-за опасности его усиления. Без результатов микробиологического исследования предпочтительно назначение эубиотиков (называемых также «пробиотики»), обладающих широким спектром антибактериального и противогрибкового действия, но не влияющих на нормальную микрофлору:

- линекс^а по 1–2 капсулы 3 раза в день;
- бифиформ^а по 1–2 капсулы 2 раза в день;
- лактобактерин^а по 5 доз 2 раза в день.

При определении флоры (стафилококк, синегнойная палочка) назначают антибиотики (эритромицин), а также нитрофураны.

При поносе показан прием лоперамида (по 1 таблетке под язык после каждого акта дефекации). Используют также отвары из плодов черемухи, коры дуба, гранатовых корок.

Широко используют ферментные препараты (панзинорм^а, мезим-форте^а, панкреатин в больших дозах).

Витаминотерапия обязательно проводится больным с ХЭ, так как у них нарушен эндогенный синтез витаминов. В первую очередь назначают витамины группы В^а (В₂, В₆, никотиновая кислота).

При тяжелом синдроме мальабсорбции парентерально вводят белковые препараты и растворы электролитов.

Прогноз

При легком течении ХЭ больные сохраняют трудоспособность, но им не рекомендуются работы, связанные с нерегулярным питанием. При тяжелом течении показан перевод на инвалидность.

Профилактика

Рациональное питание, предупреждение токсических (бытовых и производственных) воздействий, своевременное лечение заболеваний органов пищеварения.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — хроническое рецидивирующее заболевание кишечника неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением слизистой оболочки прямой и ободочной кишки. НЯК в иностранной литературе и в последнее время в России называют язвенным колитом.

В ранней стадии НЯК проявляется нарушением целостности эпителия и сосудистой реакцией, позднее присоединяются изъязвления слизистой оболочки, не распространяющиеся глубоко в стенку кишки. В выраженной стадии слизистая оболочка отекает, с многочисленными небольшими или обширными язвами неправильной формы. В слизистой оболочке развиваются псевдополипы, что связано с регенерацией эпителия. При хронизации процесса репаративно-склеротические изменения начинают преобладать, происходит рубцевание язв.

образуются обширные зоны рубцовой ткани, приводящие к резкой деформации и укорочению кишки, просвет ее сужается.

НЯК болеют люди всех возрастных групп (чаще в возрасте 20–40 и 60–70 лет), мужчины и женщины болеют одинаково часто. Заболеваемость – 50–80 на 100 тыс. населения. Чаще болеют жители Северной Америки и северной части Европы.

Этиология

Точных сведений о причине развития болезни в настоящее время нет. Предполагается наследственная предрасположенность (связь заболевания с носительством антигенов HLA-DR27 и B27), при которой инфекционные факторы (в том числе дисбактериоз) и иммунные реакции запускают воспалительный процесс.

Патогенез

Основными патогенетическими механизмами являются изменение иммунологической реактивности, дисбактериоз и своеобразие нервно-вегетативных реакций организма (рис. 3-3).

Дисбактериоз и, в частности, увеличение количества *Escherichia coli* и *Yersinia* оказывают местное токсическое и алергизирующее влияние. Особенности нервно-вегетативных реакций вызывают дисфункцию вегетативной и гормональной регуляции, а также изменение проницаемости слизистой оболочки

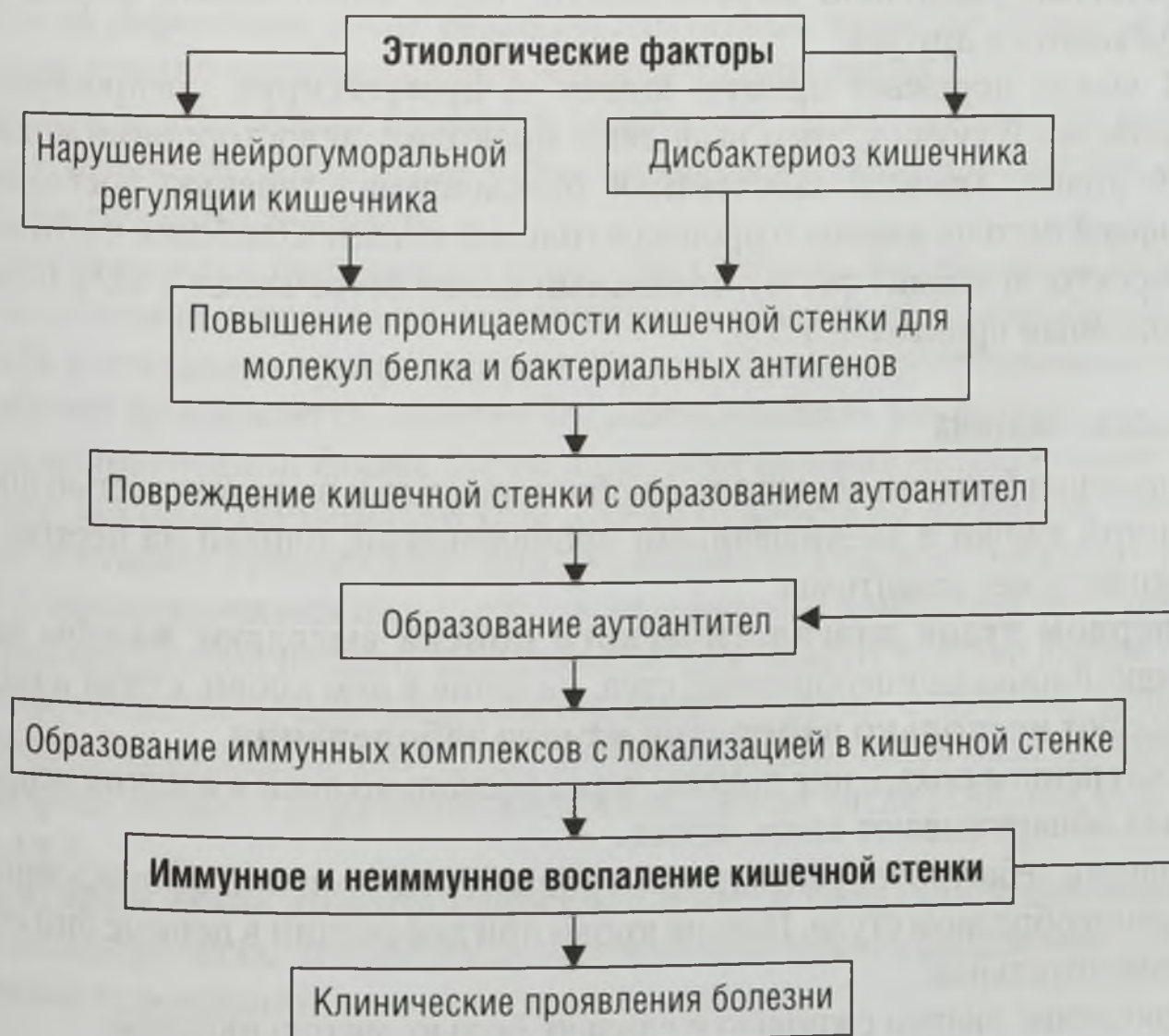


Рис. 3-3. Патогенез неспецифического язвенного колита

толстой кишки. В результате облегчается проникновение веществ, обладающих антигенными свойствами. Известно, что антигены некоторых штаммов *E. coli* индуцируют синтез антител к ткани кишечника. Цитопатогенное действие противотолстокишечных антител сочетается с действием протеолитических и иных продуктов метаболизма микрофлоры кишечника и вызывает иммунное и неиммунное воспаление стенки кишечника.

Иммунные механизмы обуславливают вовлечение в патологический процесс других органов и систем (внекишечные поражения), к которым относятся поражения кожи, органа зрения, полости рта, опорно-двигательного аппарата, системы крови.

Классификация

В настоящее время общепринятой классификации НЯК нет. Для практических целей выделяют **3 основные формы**: острую, хроническую и рецидивирующую. В пределах каждой клинической формы встречаются легкие, среднетяжелые и тяжелые варианты течения болезни.

- **Острая (молниеносная)** форма встречается редко, отличается тяжестью общих и местных проявлений, ранним развитием осложнений. Процесс развивается бурно, как правило, захватывает всю толстую кишку.
- **Хроническая форма** характеризуется непрерывным, длительным, истощающим течением, с постепенным нарастанием симптоматики.
- **Рецидивирующая форма** встречается наиболее часто. Для нее характерны ремиссии продолжительностью 3–6 мес и более, сменяющиеся обострениями различной выраженности. Одна клиническая форма может переходить в другую.

НЯК всегда поражает прямую кишку и, прогрессируя, распространяется проксимально. В связи с этим выделяют проколит, левосторонний колит, тотальный колит. Тяжесть заболевания обусловлена степенью воспаления и топографией патологического процесса толстой кишки. Наиболее часто наблюдается проктосигмоидит (67%), тотальный колит встречается у 16% больных, изолированный проктит — у 5%.

Клиническая картина

Проявления болезни обусловлены обширностью и выраженностью поражения толстой кишки и внекишечными проявлениями, однако на первом месте стоят «кишечные» симптомы.

На **первом этапе диагностического поиска** выявляют жалобы на диарею, жидкий или кашицеобразный стул, наличие в нем крови, слизи и гноя.

Выделяют **несколько вариантов начала заболевания**.

- Постепенное появление поноса; через несколько дней в жидких испражнениях обнаруживают слизь, кровь.
- Болезнь дебютирует ректальными кровотечениями при оформленном или кашицеобразном стуле. Потеря крови при дефекации в первые дни обычно незначительная.
- Появление диареи с кровью и слизью, болью, интоксикацией.

При развернутой картине болезни дискинетический и язвенно-геморрагический синдромы проявляются в виде частого жидкого стула с примесью крови и гноя, иногда слизи, что служит основным симптомом. Стул до 20 раз в сутки, а при тяжелом течении число дефекаций достигает 40 и более, преимущественно ночью и утром. Больные тяжелой формой НЯК нередко страдают недержанием кала, что связано с поражением наружного сфинктера заднего прохода и общей слабостью. Примесь крови в стуле бывает значительной, иногда выделения из толстой кишки состоят из одной крови. В период обострения больные в день теряют 100–300 мл крови.

Количество слизи в испражнениях зависит от сохранности слизистой оболочки кишки. При тотальном глубоком поражении слизистой оболочки слизи в испражнениях отсутствует.

В период обострения испражнения представляют собой зловонную гнойно-слизистую жидкость с примесью крови. Во время ремиссии понос может полностью прекратиться, но чаще стул кашицеобразный, 3–4 раза в день, с незначительным включением слизи и крови.

Обязательный симптом тотального НЯК — схваткообразные боли. Больные не всегда могут точно определить локализацию боли, лишь приблизительно указывая зону основного поражения. Чаще всего это область сигмовидной ободочной и прямой кишки, реже — область пупка и слепой кишки. Типично усиление болей перед дефекацией и ослабление после опорожнения кишечника. Прием пищи также усиливает боль и диарею, так что иногда больные отказываются от еды.

Поражение прямой и сигмовидной ободочной кишки приводит к тенезмам. Позывы на дефекацию носят резко императивный характер. Больные нередко отмечают чувство неполного опорожнения прямой кишки.

При неспецифическом язвенном проктите и проктосигмоидите некоторые больные отмечают запор по 2–3 дня, чередование поноса с запором, которое носит спастический характер.

Практически все больные жалуются на слабость, похудание. В период ремиссии состояние улучшается, увеличивается масса тела. С каждым рецидивом слабость и похудание прогрессируют. При проктите и проктосигмоидите масса тела обычно не снижается, аппетит сохранен, слабость умеренная.

При молниеносной форме бурно нарастают явления интоксикации: тошнота, рвота, высокая температура тела, слабость вплоть до адинамии. Похудание быстро достигает степени кахексии. Развиваются синдром органических поражений и астеноневротический синдром в виде резкого изменения психики (больные становятся обидчивыми, плаксивыми, утрачивают чувство юмора).

Неэффективность противодизентерийной терапии в дебюте, дальнейшее прогрессирование заболевания, вовлечение других органов и систем позволяют заподозрить тяжелое поражение кишечника, в том числе НЯК, опухоль, туберкулез и т.д.

На **втором этапе диагностического поиска** выявляют клинические признаки дистрофическо-анемического и дискинетического синдромов, местных и системных осложнений.

При остром течении и тотальном поражении кишечника больные впадают в проstration, истощены, обезвожены. Наблюдается сухость кожи и слизистых оболочек, резко снижен тургор. Кожные покровы бледные, температура тела 39–40 °С и выше. Отмечаются тахикардия, артериальная гипотензия, уменьшение диуреза. Печень и селезенка нередко увеличены. Пальпируется болезненная урчащая толстая кишка с уплотненными стенками. Кожа вокруг заднего прохода мацерирована, слизистая оболочка прямой кишки пролабирует.

Острая форма часто сопровождается осложнениями. Наибольшую опасность представляет перфорация, возможны множественные перфорации. Перфорации, возникшие на фоне тяжелой интоксикации, резких болей в животе, часто протекают атипично, без бурного начала, без острых болей. Не сразу возникает мышечная защита. В связи с этим наличие перфорации можно предполагать на основании только общего ухудшения состояния больного в сочетании с учащением пульса, падением АД.

Для острой токсической дилатации толстой кишки характерны резкое расширение и вздутие отдельных сегментов, чаще поперечной ободочной кишки. Участок кишки резко растягивается жидкостью и газами, что может закончиться прободением и перитонитом. При этом осложнении частота дефекации уменьшается, стул теряет каловый характер, увеличивается выделение крови, гноя и слизи. Определяются высокая лихорадка, значительная тахикардия, коллапс. Живот вздут, пальпация по ходу вздутых участков толстой кишки резко болезненна. Перистальтика вялая или отсутствует.

При хронической форме НЯК в клинической картине преобладают проявления гиповитаминоза, анемии, эндокринных расстройств (дистрофически-анемический синдром).

На втором этапе выявляется также ряд патологических изменений других органов и систем (синдром органных поражений). Типичным проявлением кожных изменений НЯК служит узловатая эритема: появляются единичные или множественные узлы, чаще на разгибательной поверхности голени. При тяжелых формах болезни встречаются гангренозная пиодермия и массивные изъязвления кожи нижних конечностей.

Для тяжелых форм НЯК характерны также поражение слизистой оболочки рта, афтозный стоматит, глоссит и гингивит. Обычно отмечается изъязвление края или нижней поверхности языка, реже десен. Боли при приеме пищи настолько сильны, что больные отказываются от пищи. Возможен язвенный эзофагит.

При НЯК могут возникать ириты, конъюнктивиты и блефариты. Отмечается четкая зависимость выраженности глазных симптомов от формы и фазы болезни.

НЯК может осложниться полиартритом. Обычно поражаются голеностопные и коленные суставы с небольшим ограничением движений и нерезкими болями. Артриты возникают одновременно с НЯК и исчезают при ремиссии, не оставляя деформации. У некоторых больных развиваются спондилиты.

Сравнительно часто НЯК осложняется сужением просвета кишки, что проявляется картиной толстокишечной непроходимости.

При пальцевом исследовании прямой кишки можно выявить осложнения, которые при НЯК возникают часто (перианальные абсцессы, анальные трещи-

ны, парапроктит, флегмона клетчатки параректального пространства, прямокишечные и ректовагинальные свищи).

На **третьем этапе** выявление характерных изменений слизистой оболочки толстой кишки позволяет поставить окончательный диагноз.

Для постановки диагноза НЯК (с учетом постоянного поражения прямой кишки) достаточно ректороманоскопии. В начале болезни наблюдаются отек и контактная гиперчувствительность слизистой оболочки. Малейшее механическое раздражение ведет к кровотечению (контактная кровоточивость). Слизистая оболочка гиперемирована, отечна, покрыта слизью, под которой отмечается «зернистость» с точечными и мелкими изъязвлениями. Позднее под слизистой оболочкой образуются характерные просовидные абсцессы; после их вскрытия остаются мелкие язвы, которые в дальнейшем сливаются.

При тяжелой острой форме возможно полное разрушение слизистой оболочки и глубже лежащих слоев; внутренняя поверхность становится более гладкой, стенка хрупкой, легко рвется.

Стиханию клинических проявлений соответствует эндоскопическая картина в виде частичной эпителизации, уменьшения размеров язв, появления псевдополипов. В период ремиссии происходит полная эпителизация, слизистая оболочка гладкая, со стертым сосудистым рисунком, могут выявляться мелкие псевдополипы.

Для определения степени и характера поражения толстой кишки, выявления ряда осложнений следует проводить ирригоскопию.

Рентгенологическая картина в ранние стадии НЯК при неглубоких морфологических изменениях скудна и неспецифична. После длительного лечения при рентгенологическом исследовании выявляют отсутствие гаустрации, ригидность, равномерные атрофию и сужение кишки, ее укорочение. Кишка имеет вид «водопроводной трубы». В фазу обострения можно выявить изменение рельефа: широкие поперечные валики с краевыми зубцами, псевдополипоз. Этот метод может обнаружить стриктуру кишки и возможную малигнизацию.

При токсической дилатации толстой кишки, в связи с опасностью ирригоскопии (провокация перфорации), диагностическое значение приобретает обзорная рентгенография: на снимках видны растянутые (от 10 см и более) сегменты кишки. При подозрении на перфорацию следует чаще прибегать к обзорной рентгеноскопии брюшной полости для обнаружения «свободного» газа.

Фиброколоноскопия позволяет точно определить характер изменений на всем протяжении толстой кишки, а также выявить поражение илеоцекального клапана (баугиниева заслонка) и терминального отдела тонкой кишки.

При хроническом течении НЯК и в фазе ремиссии в диагностике помогают эндомикроскопическое исследование и биопсия слизистой оболочки.

Лабораторное исследование крови позволяет определять степень и характер анемии. При массивном кишечном кровотечении возникает острая постгеморрагическая анемия. Постоянная ежедневная, даже «скрытая» кровопотеря также приводит к дефициту железа в организме и развитию анемии.

У некоторых больных развивается приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия (с положительной реакцией Кумбса, ретикулоцитозом и неконъюгированной гипербилирубинемией). При тотальном НЯК с вовлечением

тонкой кишки возникает дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂, в генезе которого определенную роль играет дисбактериоз.

Для острого НЯК и рецидивов характерны повышение СОЭ и небольшой лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Важным является определение СОЭ в динамике, так как количество лейкоцитов часто остается нормальным даже в тяжелых случаях, что связывают с гипокортицизмом и приемом сульфаниламидов. Нечасто возникающий высокий лейкоцитоз почти всегда служит сигналом тяжелого осложнения.

Биохимическое исследование крови помогает установить степень нарушения белкового и электролитного обмена, а также выявить поражение печени и почек.

Копрологическое исследование отражает степень воспалительно-деструктивного процесса. Микроскопически обнаруживают скопления лейкоцитов, эритроциты, большие скопления клеток кишечного эпителия. Резко положительная реакция на растворимый белок в кале (проба Трибуле) свидетельствует также о воспалении кишечной стенки.

Бактериологическое исследование кала в дебюте НЯК помогает исключить острую дизентерию. Определение характера и степени дисбактериоза необходимо для проведения антибактериальной терапии. Показательными для нарушенного биоценоза кишечника служат количественные сдвиги облигатной микрофлоры: отсутствие роста бифидобактерий в разведении 10⁻⁷ и резкое изменение количества кишечной палочки. Дисбактериоз проявляется также высоким представительством кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами (более 10%), лактозонегативных энтеробактерий (более 5%), появлением микроорганизмов рода протей, грибов рода кандиды, гемолизирующих эшерихий, стафилококка.

Диагностика

Распознавание НЯК основано на выявлении следующих признаков:

- «характерных» изменений стула: частый, неоформленный стул с примесью крови и гноя;
- патологических изменений при копрологическом исследовании: скудные неоформленные испражнения, кровь, слизь, гной в кале, стул типа «малинового желе»; резко положительная реакция на растворимый белок;
- «специфических» изменений слизистой оболочки: контактная кровоточивость, отсутствие сосудистого рисунка, просовидные абсцессы, язвы различной величины и формы, псевдополипы;
- «типичных» изменений кишки при ирригоскопии: укорочение, сужение, отсутствие гаустрации, кишка в виде «водопроводной трубы».

На основании данных, полученных на всех трех этапах диагностического поиска, выработаны критерии тяжести НЯК (табл. 3-2).

Дифференциальная диагностика

В силу того что клиническая картина НЯК сходна с проявлениями других поражений кишечника, его приходится дифференцировать от ряда заболеваний.

Прежде всего, НЯК дифференцируют от острой инфекционной диареи. НЯК протекает тяжелее, быстро возникают осложнения, введение антибиотиков не

Таблица 3-2. Клинико-лабораторные критерии тяжести неспецифического язвенного колита

Симптом	Клиническая форма неспецифического язвенного колита	
	легкая	тяжелая
Диарея	Стул 4 раза в сутки или реже, кашицеобразный	Стул 8 раз в сутки и более, жидкий
Примесь крови	В небольшом количестве	В большом количестве
Лихорадка	Отсутствует	38 °С и выше
Тахикардия	Отсутствует	Пульс 90 в минуту и чаще
Уменьшение массы тела	Отсутствует	На 20% и больше
Анемия	Отсутствует	Выражена значительно
Увеличение СОЭ	Отсутствует	Более 30 мм/ч

улучшает состояния, как при бактериальной дизентерии, а усугубляет его. При бактериальной дизентерии, в отличие от НЯК, ректороманоскопия не выявляет обширных язвенных полей, диффузной кровоточивости, псевдополипоза. Диарея, возбудителем которой служит *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит), обусловлена приемом антибиотиков, возникает остро, с лихорадкой, кровавой диареей. В диагностике псевдомембранозного колита (ПМК), ишемического колита вследствие нарушения мезентериального кровоснабжения, дивертикулита ведущая роль принадлежит эндоскопическому исследованию.

НЯК следует дифференцировать также от БК (терминальный илеит), при которой отмечают боли в илеоцекальной области, понос, сменяющийся запором (без примеси крови), лихорадку, анемию. Поперечная и нисходящая ободочная кишка интактны, поэтому не наблюдаются понос и выраженные кровотечения. В ряде случаев в патологический процесс вовлекается сигмовидная, ободочная и прямая кишка, и тогда дифференцировать НЯК можно только по данным эндоскопического исследования, а также микроскопии биоптата слизистой оболочки.

При хронических формах НЯК, когда ведущими симптомами служат кашицеобразный стул и выделение крови из прямой кишки, дифференциальную диагностику проводят с новообразованием прямой и толстой кишки. Окончательный диагноз ставят с учетом результатов эндоскопии.

Формулировка развернутого клинического диагноза строится по следующей схеме:

- клиническая форма;
- степень вовлечения отделов толстой кишки;
- степень тяжести;
- фаза заболевания;
- осложнения.

Лечение

Объем лечебных мероприятий зависит от тяжести течения болезни, фазы (обострение или ремиссия) и наличия или отсутствия осложнений. Комплексное лечение предусматривает борьбу с воспалительным процессом, воздействие

на моторику и микрофлору кишечника, коррекцию обменных нарушений, создание психического и физического покоя.

Общие мероприятия включают диету, создание физического и психического покоя. Больные с НЯК легкого течения в госпитализации не нуждаются.

Пища должна быть достаточно калорийной и включать 110–120 г белка в сутки, в период обострения больного переводят на диету № 4 (механически щадящая пища с исключением сырых и вареных овощей, фруктов, молока), при стихании обострения пища может быть непротертой.

В период ремиссии некоторые больные не переносят определенные продукты, которые следует исключить из рациона, это касается молока, винограда, изюма, кваса, пива.

Больные НЯК эмоционально лабильны, тревожны. Большая роль принадлежит доверительным взаимоотношениям врача и больного. При необходимости назначают седативные препараты или, главным образом, антидепрессанты.

Больные с тяжелым течением болезни нуждаются в неотложной госпитализации и строгом постельном режиме. Назначают парентеральное питание (путем катетеризации подключичной вены вводят различные растворы — аминокислоты^а, альвезин^б, липофундин^а или интралипид^а, глюкозу^а вместе с электролитами и витаминами комплекса В^а).

Из противовоспалительных препаратов (если нет показаний к хирургическому лечению) назначают глюкокортикоиды, особенно если одновременно имеются внекишечные проявления болезни. Преднизолон вначале вводят внутривенно (в дозе эквивалентной 40 мг преднизолона), при недостаточном эффекте добавляют цитостатики (азатиоприн внутрь по 2,5 мг/кг в сутки). Затем переходят на прием преднизолона внутрь (1 мг/кг массы тела); при достижении эффекта дозу постепенно снижают. При лихорадке, клинических симптомах септического состояния назначают антибактериальную терапию ципрофлоксацин внутривенно по 500 мг каждые 8 ч до стихания симптомов.

При НЯК средней тяжести в периоде обострения больных необходимо госпитализировать. Назначают преднизолон 40–60 мг/сут (снижая дозу в зависимости от клинической картины на 5–10 мг в неделю) и месалазин внутрь по 4,0 г/сут, снижая дозу при достижении ремиссии приблизительно на 1 мг в неделю.

Исчезновение симптомов, нормализация эндоскопической картины и лабораторных показателей свидетельствуют об эффективности лечения. Эффективность сульфасалазина и месалазина оценивают на 14–21-й день терапии, глюкокортикоидов — на 7–21-й день, азатиоприна — через 2–3 мес.

В фазе ремиссии, для которой характерно отсутствие жалоб, лихорадки, анемии и других патологических показателей, обычно назначают на длительное время прием сульфасалазина по 2–3 г/сут без существенных ограничений в диете или месалазин 1,0–1,5 г/сут. Если рентгенологические, эндоскопические данные нормальны в течение длительного времени (не менее 2 лет), то можно на несколько месяцев полностью отменить прием сульфасалазина.

В периоды обострения или же при сохранении ряда симптомов в периоде улучшения состояния при частом стуле используют антидиарейные препараты — реасек^б (ломотил^б) по 20–30 мг в день, желателен его со

спазмолитиками; следует применять также вяжущие средства (отвар коры дуба, плодов черники, черемухи).

Лицам с длительностью НЯК более 10 лет следует проводить колоноскопию 1–2 раза в год (опасность малигнизации).

Борьба с осложнениями включает в себя консервативное лечение острой токсической дилатации толстой кишки. Для этого необходимо ограничить прием пищи и полностью отменить холинолитики и опиаты. Требуется полноценная коррекция электролитного обмена, особенно калиевого, а также восполнение потери жидкости и белка. Проводят гемотрансфузии, как правило, прямое переливание крови. Назначают антибиотики широкого спектра действия. Осторожно проводят декомпрессию желудка с помощью зонда. Клизмы противопоказаны. Необходимо соблюдать осторожность с газоотводной трубкой (опасность перфорации сигмовидной и ободочной кишки).

Применение сульфасалазина позволило ограничить прием глюкокортикоидов и проводить длительные курсы поддерживающей терапии. Считается, что действующим эффектом обладает 5-аминосалициловая кислота; клинические наблюдения позволяют считать, что и сам сульфасалазин, как комплексный препарат, обладает противовоспалительным эффектом. Сульфасалазин обладает как дозозависимыми побочными эффектами (тошнота, рвота, головная боль, алоpecia), так и дозозависимыми (агранулоцитоз, гемолитическая анемия, гепатит, панкреатит, фиброз легких).

Применение при НЯК блокатора ФНО- α — инфликсимаба не получило однозначной оценки.

При неэффективности консервативных мероприятий выполняют тотальную колэктомию с наложением илеостомы (одномоментно).

В случае перфорации толстой кишки ушивание не производят. Показана геми- или тотальная колэктомия с наложением илеостомы.

Показания к оперативному лечению:

- обоснованное подозрение на перфорацию;
- острая токсическая дилатация толстой кишки, не поддающаяся терапии в течение 24 ч;
- профузное кишечное кровотечение;
- неэффективность комплексной интенсивной терапии при острой тяжелой форме в течение 7–10 дней;
- неэффективность комплексной терапии рецидивирующего НЯК;
- развитие стриктур с явлениями частичной кишечной непроходимости;
- малигнизация.

У больных с илеостомой в дальнейшем необходимо стремиться к осуществлению реконструктивных и восстановительных операций (илеоректальный анастомоз, создание искусственной ампулы и т.д.).

Прогноз

Прогноз при НЯК зависит от клинической формы заболевания, распространенности процесса и тяжести его течения. При тяжелом течении НЯК прогноз неблагоприятный вследствие развития различных осложнений. Комплексная терапия может смягчить проявления болезни, однако полной и длительной ремиссии обычно не наступает.

Профилактика

Специфические профилактические меры неизвестны. Профилактика сводится к предупреждению обострений, что достигается упорным лечением. Больных ставят на диспансерный учет, чтобы своевременно выявить начинающееся обострение или осложнение.

БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона (БК) — хроническое рецидивирующее заболевание неясной этиологии, характеризующееся гранулематозным воспалением с сегментарным поражением разных отделов пищеварительного тракта. Патологический процесс при БК локализуется преимущественно в кишечнике, хотя могут поражаться все отделы ЖКТ, включая пищевод, желудок, ротовую полость. Выделяют БК с поражением подвздошной кишки (терминальный илеит) — 30–35%; илеоцекального отдела — около 40%; толстой кишки, включая аноректальную зону, — 20%; тонкой кишки — 10%. В 5% случаев болезнь может дебютировать с поражением пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки или перианальной области.

Неспецифическое иммунное воспаление распространяется на всю толщу кишечной стенки, имеет регионарный характер: зоны воспалительной инфильтрации клеточными элементами (лимфоциты, плазматические клетки, в меньшей степени — нейтрофилы) чередуются с относительно неизменными участками кишки. В слизистой оболочке, в зоне инфильтрации образуются глубокие язвы, развиваются абсцессы и свищи с последующим рубцеванием и сужением просвета кишки. Протяженность поражения пищеварительного тракта при БК весьма различна: от 3–5 см до 1 м и более.

Распространенность БК в разных регионах мира колеблется в широких пределах — 20–150 случаев на 100 000 населения. Отмечено, что БК страдают чаще люди трудоспособного возраста (20–50 лет) обоего пола. У родственников первой линии пациентов с БК риск развития данного заболевания в 10 раз выше, чем в популяции.

Этиология

Причины развития болезни неизвестны. Предполагают этиологическую роль бактерий, вирусов, пищевых аллергенов, генетических факторов (семейный характер болезни отмечен в 5% случаев). Отмечено, что БК ассоциируется с антигеном гистосовместимости HLA-B27.

Патогенез

Точные представления о механизмах развития болезни отсутствуют. В настоящее время рабочей гипотезой служит предположение о нарушении иммунного ответа организма на кишечную микрофлору у генетически предрасположенных лиц. Предполагают, что органы иммуногенеза вырабатывают аутоантитела к клеткам слизистой оболочки кишечника, а также сенсibilизированные лимфоциты, обладающие повреждающим действием. Отмечено, что кишечной ми-

крофлоре принадлежит важная роль, так как при БК выявляются значительные нарушения микробиоценоза кишечника. Характерно уменьшение количества бифидобактерий при одновременном увеличении числа энтеробактерий и появлении энтеробактерий с признаками патогенности.

В развитии воспалительного процесса придают большое значение провоспалительным цитокинам, в особенности фактору некроза опухоли- α (ФНО- α), который синтезируется разными типами клеток (макрофагами, Т-лимфоцитами, клетками эндотелия). При воспалении ФНО- α ведет себя как активный провоспалительный агент. Биологические реакции, связанные с его гиперпродукцией, весьма обширны (в частности, индукция синтеза свободных кислородных радикалов, увеличение сосудистой проницаемости, торможение апоптоза воспалительных клеток, индукция синтеза ИЛ-1, ИЛ-2 и др.). Одни из самых мощных индукторов ФНО- α — бактериальные липополисахариды, которые при БК в избытке присутствуют в просвете толстой кишки, поэтому нарушение состава микрофлоры может быть причиной повышения уровня этого цитокина. Кроме того, ФНО- α участвует в формировании воспалительной гранулемы.

Воспалительный процесс при БК начинается в подслизистом слое и распространяется на все слои кишечной стенки. В подслизистом слое на фоне диффузной инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками отмечается гиперплазия лимфоидных фолликулов, которые могут изъязвляться. Язвы при БК имеют удлиненную щелевидную форму и глубоко проникают в подслизистый и мышечные слои, образуя свищи и абсцессы. Наличие свищей, стриктур и кишечного стаза способствует развитию дисбактериоза. Распространенное поражение тонкой кишки вызывает тяжелый синдром нарушения всасывания (мальабсорбция). Снижение всасывания железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты вызывает анемию, чему способствуют и повторные кровопотери.

Возникновение воспалительного процесса и изъязвлений в кишечнике приводит также к интоксикации, профузным поносам, потере массы тела, нарушениям электролитного обмена.

Клиническая картина

Клинические проявления и характер течения заболевания определяются тяжестью морфологических изменений, анатомической локализацией и протяженностью патологического процесса, наличием осложнений и внекишечных поражений.

К проявлению собственно кишечных поражений относят боль в животе, диарею, синдром недостаточного всасывания, поражения аноректальной области (свищи, трещины, абсцессы), ректальные кровотечения (редко). К внекишечным признакам относят лихорадку, анемию, снижение массы тела, артрит, узловатую эритему, афтозный стоматит, поражения глаз (ирит, увеит, эписклерит), вторичную аменорею у женщин. Однако, несмотря на значительную вариабельность клинических проявлений при БК, в 90% случаев доминируют боль в животе, диарея, снижение массы тела.

На **первом этапе диагностического поиска** обращают на себя внимание боли в животе, которые бывают практически у всех больных, они носят чаще тупой или схваткообразный характер (при поражении толстой кишки). Мак-

симптомная выраженность болей отмечается при вовлечении в процесс тонкой кишки.

Причины болей разнообразны:

- вовлечение в патологический процесс брюшины;
- повышение давления в просвете кишки в результате повышенного газообразования и увеличения объема кишечного содержимого вследствие нарушения всасывания;
- наличие осложнений (частичная кишечная непроходимость, свищи, абсцессы).

Больные также предъявляют жалобы на диарею, имеющую достаточно упорный характер. Частота стула достигает 4–6 раз в сутки, масса испражнений — более 200 г в сутки, кал разжиженный или водянистый. Диарея возникает после каждого приема пищи, но может быть и ночью. Объем стула зависит от локализации патологического процесса в кишечнике: при поражении высоких отделов тонкой кишки объем кала оказывается большим, нежели при дистальной локализации воспалительного процесса. Тенезмы отмечаются лишь при вовлечении в процесс аноректальной области. Ректальные кровотечения, обычно необильные, отмечаются у половины больных.

В период обострения отмечается лихорадка, сочетающаяся с общей слабостью и уменьшением массы тела. Температура тела может повышаться до 39 °С. В ряде случаев повышение температуры «опережает» местные кишечные симптомы, такая ситуация может продолжаться в течение длительного времени, что создает большие диагностические трудности. Другое частое внекишечное проявление болезни — боли в крупных суставах (артралгии).

Таким образом, при сборе анамнеза выявляют кишечные симптомы и системные (внекишечные) проявления. Эти признаки не позволяют еще сформулировать определенную диагностическую концепцию, однако направление диагностического поиска можно определить. Гораздо сложнее, когда в клинической картине доминируют «общие» признаки: лихорадка, уменьшение массы тела, артралгии, артрит.

На **втором этапе диагностического поиска** уточняют симптомы со стороны ЖКТ в виде болезненности при пальпации живота (преимущественно вокруг пупка), урчания, болезненного уплотнения терминального отдела подвздошной кишки, болезненности, урчания и «шума плеска» при пальпации слепой кишки. Отмечают уменьшение массы тела, особенно при длительном течении болезни. Снижение массы тела обусловлено, прежде всего, синдромом нарушенного всасывания.

Синдром нарушенного всасывания имеет сложный патогенез и обусловлен рядом факторов:

- уменьшением всасывающей поверхности кишки из-за воспалительного процесса слизистой оболочки;
- дефицитом кишечных ферментов (дисахаридазы, лактазы);
- снижением активности панкреатических ферментов;
- нарушением всасывания желчных кислот, что приводит к блокированию всасывания воды и электролитов.

Кроме того, снижение массы тела связано с уменьшением приема пищи вследствие анорексии (особенно в период обострения болезни).

В 25% случаев можно обнаружить перианальные поражения: отек кожи вокруг анального сфинктера, трещины и изъязвления сфинктера, свищи и периректальные абсцессы. При этом наружные анальные поражения преобладают над поражением слизистой оболочки прямой кишки, в отличие от НЯК, при котором эти соотношения обратные.

При осмотре могут быть выявлены внекишечные проявления в виде артрита крупных суставов (дефигурация сустава), узловой эритемы, поражения глаз. При тяжелом течении болезни и выраженном синдроме нарушенного всасывания отмечают симптомы гиповитаминоза и дефицита железа: сухость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей, хейлит, глоссит, кровоточивость десен.

На **третьем этапе диагностического поиска** необходимо убедиться в характере и обширности поражения кишечника, а также оценить выраженность обменных расстройств и внекишечных поражений.

Для постановки окончательного диагноза прежде всего необходимо выполнить эндоскопию (колоноскопию), позволяющую осмотреть слизистую оболочку всей толстой кишки и терминального отдела подвздошной. Выявляются отечность слизистой оболочки, исчезновение сосудистого рисунка, небольшие афтозные язвы с последующим образованием глубоких щелевидных трещин, изменяющих рельеф слизистой оболочки по типу «булыжной мостовой», возможно появление стриктур кишки. Биопсия слизистой оболочки кишки выявляет характерные морфологические изменения в виде гранулем туберкулоидного и саркоидного типов, содержащие многоядерные гигантские клетки Пирогова–Лангханса. Аналогичные изменения слизистой оболочки выявляются и при фиброгастродуоденоскопии (в случаях поражения верхних отделов ЖКТ).

Рентгенологическое исследование кишечника (ирригоскопия, энтероскопия) в выраженных случаях болезни демонстрирует сегментарность поражения кишечника с наличием неизмененных участков кишки между пораженными сегментами. В области поражения отмечают волнистый или неровный контур кишки, продольные язвы, образующие рельеф «булыжной мостовой», псевдивертикулы (представляющие собой глубокие язвы, проникающие в результате фиброзных изменений в кишечную стенку — «симптом шнура»).

Лабораторное исследование крови позволяет определить степень и характер анемии (железодефицитная, V_{12} -дефицитная). Для рецидива болезни характерны повышение СОЭ, иногда достигающее значительных величин (50–60 мм/ч). Биохимическое исследование крови отражает нарушения белкового, жирового и электролитного обмена (гипоальбуминемия, гиполипидемия, гипогликемия, гипокальциемия), обусловленные выраженностью синдрома нарушенного всасывания.

Для выявления нарушения всасывания используют также тест с D-ксилозой и цианокобаламином (тест Шиллинга). Более детально на этих тестах авторы останавливались при описании ХЭ. Анализ кала предусматривает микроскопию, химическое и бактериологическое исследование. Недостаточность переваривания и всасывания в тонкой кишке проявляется большим количеством мышечных волокон, значительным количеством жирных кислот и мыл; определяется небольшое количество соединительной ткани, нейтрального жира и

йодофильной флоры. Степень изменений копрограммы обусловлена тяжестью болезни и ее фазой (ремиссия–обострение).

При вовлечении в патологический процесс других органов системы пищеварения (печень, желчные пути, поджелудочная железа) лабораторно-инструментальным исследованием можно обнаружить соответствующие изменения.

Осложнения

Большинство осложнений БК — хирургическая проблема: кишечная непроходимость, перфорация кишки с развитием абсцессов и перитонита, кишечные кровотечения, формирование энтеро-энтеральных, кишечно-кожных, кишечно-пузырных и ректовагинальных свищей.

Диагностика

Распознавание болезни в развитой форме при наличии болей и типичных кишечных симптомов, увеличенной СОЭ не представляет сложностей и основывается на сочетании эндоскопических, рентгенологических и морфологических данных, свидетельствующих о наличии очагового, асимметричного, трансмурального и гранулематозного воспаления. Однако достаточно часто возникают ситуации, когда в течение длительного периода доминируют общие симптомы: лихорадка, снижение массы тела, признаки гиповитаминоза, неспецифические лабораторные показатели при отсутствии местных кишечных признаков. Это существенно затрудняет своевременную диагностику, заставляя врача предполагать совершенно иное заболевание. Во всяком случае в круг диагностического поиска при БК включается большое количество заболеваний, имеющих сходные черты с БК. Прежде всего, это злокачественные образования, хронические инфекции, системные заболевания (диффузные заболевания соединительной ткани). Несмотря на совершенство методов исследования, диагноз БК ставят спустя 1–2 года после появления первых симптомов. Если доминируют «кишечные» симптомы, то диагностировать болезнь можно значительно раньше. При наличии «кишечных» симптомов дифференциальная диагностика проводится с кишечными инфекциями (дизентерия, сальмонеллез), НЯК, хроническим неязвенным колитом, ХЭ, раком толстой кишки. В любом случае при наличии «кишечных» симптомов у больного БК должна включаться в круг диагностического поиска.

Формулировка развернутого клинического диагноза строится по следующей схеме:

- клиническая форма (с учетом преимущественного поражения тех или иных отделов желудочно-кишечного тракта);
- степень тяжести поражения кишечника (с учетом данных эндоскопии);
- фаза заболевания (ремиссия–обострение);
- внекишечные поражения;
- осложнения.

Лечение

При лечении БК следует учитывать локализацию процесса, активность и продолжительность заболевания, возраст и общее состояние больного.

Диета, приближаясь к нормальной, не должна содержать плохо переносимые продукты. При поражении тонкой кишки с наличием стеатореи и непереносимости жиров рекомендуют диету с высоким содержанием белка и ограничением жира, лактулозы и грубоволокнистых продуктов. Этиологическая терапия БК невозможна, так как этиология и патогенез болезни неизвестны. Тем не менее к препаратам первого ряда относят сульфасалазин, глюкокортикоиды и метронидазол.

При обострении легкой и средней тяжести в случае локализации процесса в подвздошной и толстой кишке показан прием месалазина 3–4 г/сут внутрь с постепенным снижением дозы при достижении ремиссии (приблизительно 1 г в неделю) или же назначают сульфасалазин внутрь 3–6 г/сут, а затем по 2–4 г/сут в течение 6–8 нед с постепенным переходом на поддерживающую дозу (половина лечебной), которая сохраняется не менее 1 года. Препарат принимают вместе с пищей, что предупреждает раздражение желудка. Возможно применение метронидазола внутрь по 10 мг/кг в сутки, однако длительно этот препарат назначать не следует из-за опасности развития периферической полиневропатии.

При обострениях средней тяжести и тяжелых используют глюкокортикоиды внутрь — преднизолон по 40–60 мг/сут сроком до 4 нед с последующим снижением дозы (по 5 мг каждую неделю). Поддерживающая доза может составлять 5–10 мг в течение 6 мес и более.

Более 50% пациентов, получавших глюкокортикоиды в фазе обострения, становятся гормонозависимыми или гормонорезистентными. Добавление к глюкокортикоидам азатиоприна (внутри 2,5 мг/кг в сутки) или метотрексата парентерально (25 мг в неделю) эффективность лечения повышается.

При диарее назначают антидиарейные препараты (лоперамид, реасек[®]), ферментные препараты. Гипоальбуминемия корригируется введением плазмы, растворов альбумина и аминокислот, при электролитных нарушениях вводят растворы калия, кальция.

По достижении ремиссии активную терапию в полной дозе медикаментов прекращают и переходят на поддерживающие дозы (сульфасалазин или месалазин (более 3 г/сут), возможно применение цитостатиков (азатиоприн или метотрексат) в сочетании с небольшими дозами глюкокортикоидов).

Проводится заместительная терапия, включающая цианокобаламин, фолиевую кислоту, микроэлементы. Антидиарейные препараты (лоперамид, реасек[®]) назначают при необходимости. Продолжительность ремиссии БК различна, в среднем она составляет 2 года.

Прогноз

Зависит от распространенности поражения, выраженности синдрома нарушенного всасывания и осложнений. Комплексная терапия может существенно смягчить проявления болезни, однако длительная ремиссия обычно не наступает. Хирургические вмешательства при патологии аноректальной области улучшают состояние больных. При адекватном лечении больные могут «сосуществовать» со своим заболеванием и вести полноценную жизнь. При развитии осложнений прогноз неблагоприятный.

Профилактика

Специфических методов профилактики не существует. Профилактика сводится к предупреждению обострений, что достигается упорным лечением. Больных ставят на диспансерный учет, чтобы своевременно выявить начинающееся обострение или осложнение.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — устойчивая совокупность функциональных расстройств, проявляющаяся болью и (или) чувством дискомфорта в животе, которые проходят после дефекации, и сопровождающаяся изменением частоты и консистенции стула. Эти расстройства должны продолжаться не менее 12 нед на протяжении последних 12 мес.

Заболевание широко распространено, по данным мировой статистики, СРК страдает 15–20% населения, женщины болеют в 2–4 раза чаще, чем мужчины. Наибольшая распространенность заболевания отмечается среди лиц 30–40 лет. Первое появление симптомов заболевания в пожилом возрасте считается маловероятным, поэтому диагноз СРК в подобных случаях сомнителен.

Этиология

В развитии болезни имеет значение наследственная предрасположенность (симптомы СРК у однояйцовых близнецов встречаются чаще, чем у двуяйцовых). Большое внимание уделяют психоэмоциональному стрессу (в анамнезе таких больных часто отмечаются так называемые жизненные стрессовые ситуации, состояние тревоги или же эпизоды депрессии).

Патогенез

В патогенезе важное место отводят различным нарушениям двигательной функции кишечника. Эти нарушения, хотя и не являются специфичными для СРК и встречаются при других заболеваниях кишечника, все же считаются основной причиной возникновения болей и нарушения стула. У больных с СРК отмечают также снижение порога чувствительности прямой кишки (висцеральная гипералгезия). Висцеральная гипералгезия проявляется снижением порога восприятия боли, а также более интенсивным ощущением боли при нормальном ее восприятии. У части больных с СРК отмечают изменения толстой кишки в виде уменьшения его емкости («короткий» кишечник) либо в виде увеличения емкости (наличие дополнительной петли в области сигмы).

Классификация

В Рекомендациях Международных рабочих совещаний (Рим, 1988, 1998) выделяют 3 формы заболевания:

- с преобладанием болей и метеоризма;
- с преобладанием диареи;
- с преобладанием запора.

Для СРК характерны следующие симптомы:

1. Частота стула менее 3 раз в неделю.
2. Частота стула более 3 раз в день.
3. Твердый или комковатый стул.
4. Жидкий (кашицеобразный) стул.
5. Напряжение при акте дефекации.
6. Неотложные (императивные) позывы на дефекацию.
7. Ощущение неполного опорожнения кишечника.
8. Выделение слизи при дефекации.
9. Вздутие живота.

Для варианта СРК с преобладанием диареи характерно сочетание признаков 2, 4, 6 и отсутствие признаков 1, 3, 5.

Для варианта СРК с преобладанием запора характерно сочетание признаков 1, 3, 5 при отсутствии признаков 2, 4, 6.

Клиническая картина

На **первом этапе диагностического поиска** опрос больного позволяет с большой вероятностью предположить у пациента наличие СРК.

Боли локализуются обычно в подвздошных областях, они могут быть ноющими, тупыми или схваткообразными, не иррадируют, усиливаются после приема пищи и уменьшаются после отхождения газов или дефекации. Ночью боли, как правило, не возникают. У женщин боли могут усиливаться во время менструаций.

При преобладании запоров боли могут быть постоянными и зависят от спастического сокращения сигмовидной кишки. Нарушение двигательной функции толстой кишки обуславливает изменение характера стула в виде «овечьего» кала или «орешков». Для нормализации функции кишечника больные часто прибегают к приему слабительных или применению очистительных клизм.

Диарея у пациентов с СРК имеет ряд особенностей: она отсутствует ночью и возникает либо рано утром (при пробуждении больного) — так называемый «симптом будильника» или после приема пищи («гастроколитический» рефлекс — старая терминология). Позывы на дефекацию носят часто императивный характер, что объясняется усилением двигательной функции кишечника и повышенным газообразованием. Такие больные плохо переносят легко бродящие продукты (молоко, черный хлеб, мороженое, виноград), тогда как кисломолочные продукты переносятся хорошо, точно так же как и вареное мясо, каши (особенно гречневая). Частота стула, как правило, не превышает 2–5 раз в день. Позывы на дефекацию возникают с небольшими интервалами в течение короткого времени. При первом акте дефекации стул может быть оформленным, при последующих — кашицеобразным и жидким. Общая масса выделенного кала обычно не превышает 200 г.

Достаточно часто встречаются внекишечные симптомы в виде склонности к сердцебиениям, частым головным болям (типа мигрени), общей повышенной возбудимости, неудовлетворенностью дыханием (гипервентиляционный синдром). Кишечные нарушения часто сочетаются с синдромом раздраженного

мочевого пузыря (до 30%), неязвенной диспепсии (изменение аппетита, отрыжка, изжога), сексуальными нарушениями.

На **втором этапе диагностического поиска** выявляют мало признаков, значимых для диагноза. Тем не менее, можно обнаружить непостоянную болезненность по ходу спазмированной толстой кишки, «шум плеска» и урчание в области слепой кишки. Отмечают симптомы вегетативной дисфункции – холодные кисти и стопы, повышенное потоотделение, выраженный дермографизм, склонность к тахи- или брадикардии, часто гипотонию.

Данные **третьего этапа диагностического поиска** нужны, прежде всего, для исключения других заболеваний ЖКТ, так как диагноз СРК является «диагнозом исключения». Этому помогают исследования кала, эндоскопия и рентгенологическое исследование.

Анализ кала предусматривает микроскопию, химическое исследование (определение в суточном кале аммиака и органических кислот), бактериологическое исследование. На основании этих исследований выделяют типичные **копрологические синдромы** при СРК.

- Синдром бродильной диспепсии:
 - кашицеобразный кал кислой реакции;
 - незначительное количество мыл и жирных кислот;
 - очень много крахмала, перевариваемой клетчатки и йодофильной флоры;
 - содержание органических кислот в суточном количестве кала увеличено.
- Синдром гнилостной диспепсии:
 - кашицеобразный темно-коричневый кал щелочной реакции с гнилостным запахом;
 - в кале содержание обычных ингредиентов не превышает норму;
 - резко увеличено содержание аммиака в суточном количестве кала.

Исследование бактериальной флоры кала выявляет часто **дисбактериоз** – уменьшение количества бифидо- и лактобактерий, увеличение количества гемолитических и лактозонегативных эшерихий, патогенного стафилококка, протей, гемолитического стафилококка.

Определение суточной потери жира позволяет исключить внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Для выявления скрытой лактозной недостаточности прибегают к тесту с нагрузкой лактозой.

При эндоскопическом исследовании различных отделов толстой кишки прежде всего исключают воспалительные заболевания (НЯК, БК), а также опухоли, полипы, дивертикулы. Слизистая оболочка толстой кишки обычно не изменена.

При рентгенологическом исследовании обнаруживают типичные признаки дискинезии: неравномерное наполнение и опорожнение, чередование спастически сокращенных и дилатированных участков кишечника, избыточную секрецию в просвет кишечника.

Данные ультразвукового исследования (по показаниям выполняют компьютерную томографию брюшной полости) позволяют исключить желчнокамен-

ную болезнь, наличие кист и кальцинатов в поджелудочной железе, объемных образований в органах брюшной полости, способных обусловить симптомы кишечных расстройств.

Биохимическое и клиническое исследование крови не обнаруживает каких-либо изменений.

Диагностика

Распознавание болезни основано на выявлении типичных симптомов (указанных выше) и исключении «органических» поражений кишечника, а также других заболеваний ЖКТ, сопровождаемых кишечными расстройствами.

Существенно, что клинические критерии, укладывающиеся в рамки Римских критериев СРК, не являются специфичными и могут встречаться при многих органических заболеваниях (опухолях кишечника, БК, НЯК, хроническом панкреатите). В то же время можно отметить ряд признаков, при наличии которых диагноз СРК становится весьма вероятным. К ним относят следующие:

- длительное течение заболевания (как правило, многолетнее) без заметного прогрессирования;
- многообразии имеющихся жалоб, обусловленных вегетативными дисфункциями;
- изменчивый характер жалоб;
- связь ухудшения самочувствия с психоэмоциональными факторами;
- отсутствие болей и кишечных расстройств (диареи) в ночное время;
- обязательное отсутствие так называемых «симптомов тревоги» — примесей крови в кале, лихорадки, необъяснимого похудения, анемии, увеличения СОЭ и др.

Необходимо также исключить следующие заболевания.

- **Кишечную диспепсию**, как изолированный признак, наблюдают при различных алиментарных перегрузках, чаще всего при перегрузке углеводами, реже — белковой пищей. В первом случае отмечается диарея, во втором — запор. Вне пищевых нарушений жалоб может и не быть. Причины диареи — размножение йодофильной флоры, что возможно и на фоне обычного питания. При эндоскопии изменений слизистой оболочки не отмечают. При исследовании кала обнаруживают типичные копрологические синдромы бродильной или гнилостной диспепсии без признаков воспаления или повышенного выделения ферментов. Рентгенологически обнаруживают признаки дискинезии толстой кишки. Общее состояние пациента не меняется. Нормализация питания быстро приводит к улучшению состояния.
- **Опухоли кишечника** следует исключить при первом обращении больного к врачу. При локализации опухоли в правой половине толстой кишки в клинической картине доминирует железодефицитная анемия, а «кишечные» симптомы выражены мало. В связи с этим всем больным среднего и пожилого возраста с железодефицитной анемией следует проводить колоноскопию. Локализация опухоли в левой половине толстой кишки обуславливает упорные запоры (иногда прерываемые эпизодами диареи). Слабительные средства, клизмы сначала способствуют опорожнению ки-

шечника, а в дальнейшем становятся малоэффективными. Эти симптомы должны привлечь внимание врача (диагноз устанавливают после эндоскопического исследования).

- ХЭ, НЯК и БК (см. соответствующие разделы данной главы).

Следует еще раз напомнить, что диагноз СРК ставят после исключения целого ряда заболеваний и состояний, сопровождающихся нарушением деятельности кишечника.

Лечение

Лечение больных СРК должно быть комплексным и содержать:

- общие мероприятия, включающие «образование больного», для правильного понимания им существа имеющихся у него симптомов;
- диетические мероприятия;
- лекарственную терапию (в зависимости от преобладания диареи или запора).

Необходимо объяснить больному доброкачественность его страдания, демонстрируя ему данные лабораторных и инструментальных исследований, свидетельствующих об отсутствии у него тяжелых заболеваний (и, прежде всего, опухолей кишечника и других отделов желудочно-кишечного тракта).

Диетические рекомендации в настоящее время подвергли существенному пересмотру, тем не менее следует подробно расспросить больного о переносимости тех или иных продуктов для того, чтобы дать определенные советы. Так, при диарее необходимо исключить легкобродящие углеводы, грубую клетчатку; напротив, при запоре оправданы пищевые добавки — пшеничные отруби, семя льна.

- При СРК с преобладанием диареи назначают:
 - регуляторы моторики: лоперамид в дозе 0,002 г по 2 таблетки 1 раз в день (под язык) до стабилизации стула (1–3 дня и более);
 - смекта^а по 1 пакетик 3 раза в день перед едой, до оформления стула;
 - один из пробиотиков: бифиформ^а 1–2 капсулы 2 раза в день (2 нед), линекс^а по 1–2 капсулы 3 раза в день (4 нед), лактобактерин^а по 5 доз 2 раза в день (4 нед);
 - пребиотик: хилак-форте^а по 60 капель 3 раза в день (4 нед).
- При СРК с преобладанием запора назначают:
 - мукофальк^а по 1–2 чайные ложки на ночь (в течение 2 нед) или макрогол 4000 по 10–20 г (1–2 пакетика) на ночь;
 - лактулоза по 10–30 мл.
- При СРК с преобладанием болей применяют:
 - спазмолитик миотропного ряда — мебеверин по 0,2 г 2 раза в день;
 - пинаверия бромид по 0,05 г 3 раза в день.

Важным компонентом лечения больных СРК служит применение психотропных средств, что вызвано частой связью симптомов СРК с психотравмирующей ситуацией, повышенным уровнем тревоги и депрессии, которые обнаруживают у 40–60% пациентов. Чаще всего назначают тианептин (коаксил^а) по 1 таблетке 3 раза в день на срок не менее 4–6 мес. Препарат весьма эффективен, хорошо переносится и не имеет побочных эффектов.

Прогноз

СРК не имеет тенденции к прогрессированию, что делает прогноз благоприятным, хотя полной ликвидации симптомов может и не быть.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Хронический гепатит (ХГеп) — диффузный полиэтиологический воспалительный процесс в печени, продолжающийся более 6 мес и не имеющий тенденции к улучшению. Морфологически хронический гепатит характеризуется некрозами печеночных клеток (от единичных до массивных), инфильтрацией ткани печени иммунокомпетентными клетками и полиморфно-ядерными лейкоцитами или дистрофией гепатоцитов и расширением портальных трактов за счет воспалительной инфильтрации в основном лимфоцитами и плазматическими клетками, фиброзом портальных трактов при сохранении дольковой структуры печени.

Хронический воспалительный процесс в печени может быть как самостоятельным в нозологическом отношении заболеванием, так и реакцией печеночной ткани на внепеченочные заболевания и очаговые поражения печени, т.е. быть неспецифическим реактивным гепатитом. К этой группе примыкает хронический гранулематозный гепатит. Морфологические изменения печени при неспецифическом реактивном гепатите не имеют тенденции к прогрессированию, его течение целиком зависит от динамики основного заболевания.

Классификация

В основе применявшихся до настоящего времени классификаций хронического гепатита лежало разделение гепатита по морфологическому признаку с одновременной прогностической оценкой, т.е. определением тенденции прогрессирования в цирроз печени (Акапулько, 1974).

Все хронические гепатиты безотносительно к этиологии подразделялись на:

- хронический персистирующий гепатит (ХПГеп);
- хронический активный гепатит (ХАГеп);
- хронический лобулярный гепатит (ХЛГеп).

При ХПГеп биопсия выявляла расширение и умеренное склерозирование портальных полей без нарушения дольковой архитектоники, инфильтрацию портальных трактов, умеренную дистрофию гепатоцитов без некроза. Этот вариант хронического гепатита не трансформируется в цирроз печени.

ХАГеп характеризуется обширными и сливающимися (мостовидными) некрозами, значительными дистрофическими изменениями гепатоцитов, выраженной инфильтрацией портальных трактов с распространением воспалительных инфильтратов в паренхиму, фиброзированием портальных трактов, проникающим в дольку. Этот вариант переходит в цирроз печени.

ХЛГеп характеризуется мелкими некрозами и внутريدольковой инфильтрацией. Изменения более выражены, чем при хроническом персистирующем, но не достигают степени ХАГеп.

Появление современной дифференцированной этиотропной терапии потребовало сделать акценты на этиологических аспектах.

Классификацию, подразделяющую хронические гепатиты на персистирующий, активный и лобулярный, предложено заменить новым подходом (Лос-Анджелес, 1994).

Хронический гепатит предлагают оценивать по следующим критериям:

- по этиологии;
- по клинической картине;
- по гистологическим изменениям (т.е. по выраженности некрозов и воспаления);
- по стадии хронизации (т.е. по распространенности фиброза).

Этиология

Выделяют 3 основных этиологических типа ХГеп:

- вирусный;
- аутоиммунный;
- лекарственный.

Выделена и 4-я группа — криптогенный хронический гепатит, т.е. гепатит неуточненной этиологии.

Авторы Лос-анджелесской классификации исключили алкогольный, наследственный, токсический хронический гепатит, поскольку, по их мнению, не доказаны механизмы хронизации и прогрессирования этих гепатитов.

Отечественные авторы к этиологическим факторам ХГеп относят и алкоголь, выделяя наряду с острым и хронический алкогольный гепатит, полагая, что алкогольный гиалин служит основным звеном хронизации.

В группе вирусных гепатитов выделяют следующие **этиологические факторы**:

- вирус гепатита В — HBV;
- вирус гепатита D — HDV;
- вирус гепатита С — HCV;
- неопределенные (негепатотропные) или неизвестные вирусы.

Основной массив в полиэтиологической группе хронических гепатитов составляют гепатиты вирусной этиологии, среди них чаще всего встречается гепатит, вызванный вирусом В (HBV). Полагают, что 5% населения Земли страдает хроническим вирусным гепатитом В, эта нозология занимает девятое место в ряду причин смерти. Такая высокая распространенность обусловлена высокой заболеваемостью острым вирусным гепатитом В. У 3% лиц, перенесших желтушную форму острого вирусного гепатита В, болезнь переходит в хроническую форму, причем чаще у мужчин. Носителями HBV являются 300–370 млн человек, в Западной Европе носители составляют 0,2–1%, в России — 7%. В последние годы быстрыми темпами растет заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С. При этом отмечают значительные географические различия: хроническим вирусным гепатитом С больны 0,4% населения Европы и 15% населения Центральной Африки. В структуре этиологических факторов хронических гепатитов возросло значение алкоголя и генетически детермини-

рованных заболеваний печени (болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, неалкогольный стеатогепатит).

Пути передачи HBV, HCV, HDV идентичны. Это преимущественно парентеральный и половой пути для HBV и HDV и парентеральный («шприцевой», «посттрансфузионный») для HCV. Вирусы гепатита А (HAV) и гепатита Е (HEV) не бывают причиной хронических гепатитов.

Хронический аутоиммунный гепатит (ХАИГ) был описан в 1950 г. Вальденстромом и имеет много названий, отражающих различные особенности заболевания (ювенильный цирроз, гепатит молодых женщин, гипер- γ -глобулинемический гепатит, люпоидный гепатит).

Этиология этого гепатита не известна, но ясно, что ХАИГ — заболевание, обусловленное нарушением регуляции иммунитета, дефектом супрессорных Т-клеток и продукцией аутоантител к антигенам гепатоцитов.

Список лекарств, вызывающих при определенных условиях поражение печени, весьма велик. Рассматривают 2 основных механизма повреждения печени: прямое и непрямое патологическое воздействие.

На реакцию лекарственной гепатотоксичности влияют пол, возраст, наличие ожирения, злоупотребление алкоголем, дефицит белка в пищевом рационе. К поражению предрасполагает прием одновременно нескольких лекарств (полипрагмазия), частые повторные курсы такого лечения.

Алкоголь вызывает разнообразный ряд повреждений печени: острый и хронический гепатит, жировую дистрофию печени, фиброз и цирроз печени. Характер поражения во многом зависит от дозы и длительности алкоголизации.

Отечественные морфологи и клиницисты убедительно показали механизмы хронизации гепатита при хронической алкогольной интоксикации. Алкоголь и особенно его метаболит — ацетальдегид имеют гепатотоксический эффект, разрушая клеточные мембраны гепатоцитов, повреждая микротрубочки цитоскелета и запуская процесс перекисного окисления липидов. Ацетальдегид также может образовывать комплексы с белками клеток печени (неоантигены) и нарушать репаративные процессы в ядре.

Гистологическая оценка любого ХГеп основывается на определении выраженности некроза и воспаления. Наибольшее распространение получила градация с использованием индекса гистологической активности по Кноделю. Портальное воспаление оценивается от 0 до 4 баллов, внутريدольковая дегенерация и очаговые некрозы — 0–4 балла, перипортальные некрозы, мостовидные некрозы от 0 до 10 баллов. Высокой активности соответствуют 13–18 баллов, минимальной — 1–3. Степени активности заменили ранее используемые понятия ХАГеп, ХПГеп, ХЛГеп. При этом портальное воспаление и внутридольковая дегенерация соответствуют морфологии ХПГеп, очаговые некрозы — ХЛГеп, а перипортальные и мостовидные некрозы — морфологии ХАГеп.

Патогенез

Возбудитель хронического гепатита HBV — крупный ДНК-содержащий вирус. На наружной его поверхности находится поверхностный антиген — HBsAg, ядерными антигенами являются HBcAg и HBeAg. Ядро вируса содержит ДНК HBV (HBV-DNA) и ДНК-полимеразу (DNA-P). Все эти вирусные компоненты

и антитела к его антигенам являются специфическими маркерами данной инфекции.

В своем развитии HBV проходит две фазы: фазу репликации и фазу интеграции. В фазу репликации геном вируса и клетки автономны (в эту фазу возможна полная элиминация вируса из организма). Повреждение гепатоцитов обусловлено не самим вирусом, а иммунокомпетентными клетками, распознающими его антигены. HBcAg и HBeAg обладают сильными иммуногенными свойствами, а HBsAg — слабыми иммуногенными свойствами.

В фазу репликации HBV, когда синтезируются HBcAg и HBeAg, сила иммунных реакций достаточно высока, в результате чего происходит некроз гепатоцитов.

В фазу интеграции HBV происходит встраивание генома вируса в область клеточного генома (элиминация вируса в эту фазу невозможна). В большинстве случаев формируется состояние иммунологической толерантности к HBsAg, что приводит к купированию активности процесса (в ряде случаев может происходить регресс хронического гепатита вплоть до формирования «здорового» носительства HbsAg).

Хроническому вирусному гепатиту В не всегда предшествует распознаваемая острая форма гепатита В. Хронизация зависит от продолжающейся репликации вируса и состояния иммунной системы больного. HBV не оказывает прямого повреждающего действия на гепатоцит, и лизис инфицированных гепатоцитов служит следствием иммунного ответа больного.

Нарушение гуморального и клеточного иммунитета определяет исход гепатита В.

У пациентов с хроническим вирусным гепатитом В отмечают неполноценный клеточно-опосредованный иммунный ответ на вирусную инфекцию. В случае если ответ слишком слабый, то иммунное поражение гепатоцитов или отсутствует, или весьма незначительное, но при этом продолжается репликация вируса на фоне нормально функционирующей печени. Как правило, это здоровые носители HBV. У больных с выраженным клеточно-опосредованным иммунным ответом происходит некроз гепатоцитов, но при этом ответ недостаточен для полной элиминации вируса, и развивается хронический вирусный гепатит В. Недостаточность лизиса гепатоцитов связана с цитотоксическими лимфоцитами, дефектом регуляции Т-супрессоров, наличием блокирующих антител на мембране гепатоцитов.

Вирус гепатита С, как полагают, вызывает прямое цитотоксическое действие: существует корреляция между тяжестью заболевания и уровнем вирусемии. Иммунный ответ на HCV слабый.

Длительное сохранение (персистирование) вируса в организме больного объясняется недостаточной силой иммунной реакции в ответ на появление антигенов вируса в организме (вероятно, имеется недостаточная продукция противовирусных антител). Даже отсутствие антител к HCV в ряде случаев не исключает диагноз хронического гепатита, вызванного вирусом С. В целом, антитела к HCV образуются медленно, что занимает в среднем 20 нед от момента инфицирования. У некоторых больных для образования антител требуется около года.

Кроме того, вирус, повреждая мембрану гепатоцита, высвобождает мембранный липопротеид, входящий в структуру специфического печеночного антигена. Этот антиген, воздействуя на Т-лимфоциты, приводит к образованию «агрессивных» форм этих клеток. Однако эти клетки функционально неполноценны, и «атака» ими гепатоцитов, ставших для организма чужеродными (вследствие воздействия на них вируса), хотя и приводит к гибели последних, но не обеспечивает полной элиминации вируса из организма.

Аутоиммунные реакции развиваются вследствие того, что под воздействием самых различных патогенных факторов гепатоцит приобретает новые антигенные детерминанты (становится аутоантигенным), что обуславливает ответную реакцию иммунной системы в виде продукции аутоантител. Имеющийся генетический дефект иммунной системы («слабость» Т-супрессоров) обуславливает неконтролируемую продукцию аутоантител, реакция антиген-антитело на поверхности гепатоцитов вызывает их гибель, формирующиеся иммунные комплексы (сначала циркулирующие, а затем — фиксированные в микроциркуляторном русле) обуславливают наряду с поражением гепатоцитов вовлечение в патологический процесс других органов и систем.

Гуморальные и клеточные иммунные реакции и поражение гепатоцитов обуславливают морфологические признаки хронического гепатита — гистиолимфоцитарную инфильтрацию портальных трактов, дистрофические и некротические изменения гепатоцитов и эпителия желчных ходов.

Патогенез хронического гепатита представлен на рис. 3-4.

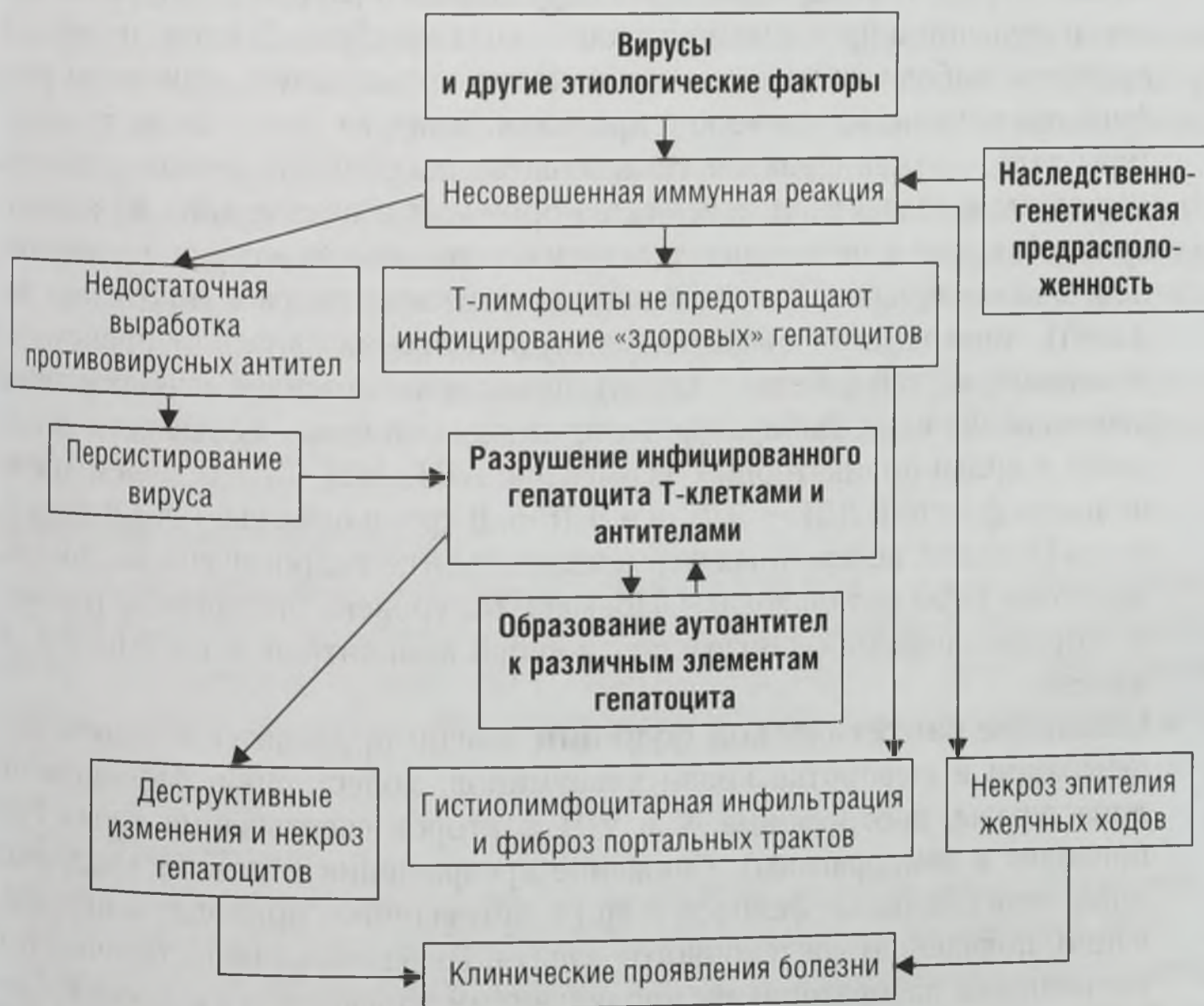


Рис. 3-4. Патогенез хронического гепатита

Клиническая картина

Проявления хронического гепатита весьма разнообразны и зависят от этиологии, степени активности и хронизации, функционального состояния печени.

Клиническая картина включает следующие клинико-лабораторные синдромы:

- болевой;
- цитолитический;
- печеночно-клеточной недостаточности;
- иммуновоспалительный;
- холестатический;
- астенический;
- диспептический.
- **Боли** при хроническом гепатите возникают при увеличении объема печени и растяжении ее фиброзной капсулы. Этот вариант болей не зависит от характера пищи и чаще всего ощущается больными как тяжесть в правом подреберье. Боль также может возникать при развитии очагов некроза вблизи крупных сосудов, желчных протоков и фиброзной капсулы, такие боли сопровождаются желтухой, повышением температуры тела и активности трансаминаз в крови.
- **Цитолитический синдром** неотделим от синдрома печеночно-клеточной недостаточности и является следствием гибели (лизиса) гепатоцитов или их дистрофии, что сопровождается нарушением функции печеночных клеток, нарушением проницаемости клеточных мембран. В кровь поступают продукты гибели клеток, что клинически проявляется снижением ряда функций печени. Клинические признаки: желтуха, повышение температуры тела, снижение массы тела. Утрата способности печени разлагать эстрогены и вазоактивные вещества приводит к повышению их концентрации в крови и появлению телеангиэктазий на коже груди и плечевого пояса, печеночных ладоней (пятнистая эритема тенора и гипотенора ладоней), гинекомастии и женскому типу оволосения у мужчин, происходит изменение ногтей («белые» ногти), появляется красный «лакированный печеночный» язык. Лабораторные признаки синдрома: повышение активности в крови индикаторных ферментов: АЛТ, АСТ, ЛДГ общей и «печеночных» фракций ЛДГ — ЛДГ-4 и ЛДГ-5. В крови повышается активность специфических печеночных ферментов: сорбитдегидрогеназы, альдолазы, фруктозо-1-фосфатаальдолазы. Повышается уровень билирубина (прямой и непрямой фракции). Возрастает в крови концентрация витамина В₁₂ и железа.
- **Снижение синтетической функции** печени приводит к падению концентрации в сыворотке крови альбуминов, холестерина, фермента холинэстеразы, протромбина, V и VIII факторов свертывания крови (что приводит к геморрагиям). Снижение превращения в печени токсичных продуктов (аммиака, фенолов и др.) в нетоксичные приводит к интоксикации, появлению «печеночного» запаха. Печеночная недостаточность с умеренными лабораторными проявлениями определяется как «малая печеночная недостаточность».

- **Иммуновоспалительный** (мезенхимально-воспалительный) синдром клинически проявляется лихорадкой, артралгиями, васкулитами с локализацией в коже, легких, почках, кишечнике, лимфаденопатией, спленомегалией. Лабораторными проявлениями служат:
 - повышение уровня γ -глобулинов, α 1-глобулинов, уровня иммуноглобулинов класса G, M, A, гиперпротеинемией, появлением патологических результатов «осадочных» проб;
 - обнаружение в крови антител к гладкомышечным клеткам, митохондриям, ДНК, появление LE-клеток;
 - снижение титра комплемента.
- **Холестатический синдром** обусловлен внутрипеченочным холестазом и повышением концентрации в крови и накоплением в тканях компонентов желчи. Клинические признаки синдрома:
 - кожный зуд, от слабого до упорного, нестерпимого;
 - желтуха;
 - бурая пигментация кожи;
 - ксантелазмы и ксантомы.
- Потемнение мочи и осветление кала не характерны для внутрипеченочного холестаза. Лабораторные признаки синдрома:
 - повышение в крови активности экскреторных ферментов (щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы);
 - повышение в сыворотке крови содержания холестерина, β -липопротеинов, фосфолипидов, желчных кислот.
- **Астенический синдром** отражает степень снижения функции печени и интоксикации. Клинические проявления: слабость, утомляемость (от ограничения физической нагрузки до невозможности самообслуживания), снижение настроения, апатия, ипохондрия.
- **Диспептический синдром** обусловлен снижением желчесинтетической функции печени, интоксикацией и проявляется кишечной диспепсией (бродильной, гнилостной) и дисмоторной желудочной диспепсией (тошнота, рвота, снижение аппетита, анорексия).

В настоящее время в связи с имеющимися возможностями проведения этиотропной терапии важнейшая задача диагностики — этиологическая верификация хронического гепатита.

Хронический вирусный гепатит В

Хронический вирусный гепатит В в своих клинических проявлениях зависит от уровня репликации вируса. Высокий уровень репликации HBV отмечают у 20–30% всех больных хроническим вирусным гепатитом В, он сопровождается яркой клинической картиной с четко выраженными клинико-лабораторными синдромами:

- астеническим;
 - диспептическим;
 - цитолитическим с проявлениями «малой печеночной недостаточности».
- Иммуновоспалительный синдром отражает реакцию на инфекцию HBV. Больные хроническим вирусным гепатитом В в период репликации (в активную фазу гепатита) предъявляют жалобы на общую слабость, легко возникаю-

щую утомляемость, их беспокоят неопределенные боли в правом подреберье и верхней половине живота. Внимательный расспрос выявляет снижение аппетита, плохую переносимость жирной пищи, алкоголя. Эти диспептические расстройства обычно не достигают значительной выраженности.

В период репликации наблюдают повышение температуры тела, обычно до субфебрильных цифр, «ревматические» жалобы: нерезко выраженные боли в суставах и мышцах, головная боль.

На **первом этапе** диагностического поиска можно выявить связь настоящего заболевания с перенесенным ранее острым вирусным гепатитом. У незначительной части пациентов хронический вирусный гепатит В может манифестировать непосредственно после острого гепатита. У значительной части заболевших такой связи установить не удастся. Важно выявить «факторы риска»: гемотрансфузию, вливание компонентов крови, частые инъекции, прививки, операции, контакт с инфекционными больными, работу с кровью.

Примерно в трети случаев от общего числа больных хронический вирусный гепатит В начинается как острый, с желудочно-кишечных симптомов, артралгий и даже с лихорадки и желтухи. Заболевание остается клинически выраженным до периода нормализации трансаминаз и снижения репликации вируса до низкого уровня.

У 2/3 больных заболевание начинается незаметно с разнообразной, неопределенной и малозначительной, по мнению пациентов, симптоматики. В анамнезе иногда можно выявить причину обострения: прием глюкокортикоидов, инсоляцию, возможна и спонтанная реактивация вируса.

Хронический вирусный гепатит В часто протекает как «немая» болезнь, клинические симптомы зачастую не имеют прямой корреляции с тяжестью поражения печени и поэтому жалобы могут практически отсутствовать.

Второй этап диагностического поиска позволяет выявить гепатомегалию, спленомегалию. Печень умеренно плотная, край заострен, чувствителен или даже болезнен при пальпации. Увеличение селезенки незначительное. Гепатоспленомегалию обнаруживают у 1/4–1/5 больных. В 70% случаев на втором этапе диагностического поиска каких-либо отклонений от нормы не определяют. Клинические признаки печеночно-клеточной недостаточности не выявляются.

Третий этап диагностического поиска имеет решающее значение для постановки диагноза хронического вирусного гепатита В.

Данные этого этапа позволяют:

- подтвердить этиологию;
- определить уровень репликации вируса;
- определить степень активности процесса;
- выявить характер морфологических изменений в печени;
- определить состояние других органов и систем, что является важным при решении вопроса о противовирусной терапии.

При клиническом анализе крови у больных хроническим вирусным гепатитом В гематологических изменений обычно не выявляют. Биохимические и вирусологические исследования могут оказать существенную помощь.

Повышение активности АЛТ и АСТ отмечают у всех больных, степень повышения прямо коррелирует с уровнем репликации вируса. Гиперферментемия не бывает высокой. Электрофорез белков сыворотки выявляет умеренное повышение γ -глобулинов. Могут быть обнаружены антитела к гладкой мускулатуре, правда, в низких титрах. Уровень билирубина отражает степень цитолиза.

Для определения маркеров вирусного гепатита применяют радиоиммунные и иммуноферментные методы.

Маркером вирусного гепатита В в клинических условиях служит HBsAg.

Для фазы репликации, когда контагиозность высокая, характерно выявление в крови HBeAg, HBV-ДНК, ДНК-полимеразы. Для фазы интеграции, когда контагиозность низкая, характерно выявление анти-HBe. Обнаружение в крови HBsAg и HBeAg свидетельствует об активном вирусном гепатите. Тест на HBV-ДНК может быть положительным даже при появлении анти-HBe. При переходе из HBeAg-положительного статуса в HBeAg-отрицательный может наблюдаться обострение хронического вирусного гепатита В с повышением активности АЛТ, АСТ и морфологической картиной лобулярного гепатита. Сероконверсия может быть спонтанной или произойти при противовирусной терапии.

Возможна и спонтанная реактивация вируса при HBeAg-отрицательном статусе. Реактивацию диагностируют по появлению в крови анти-HBcIgM.

Вирусологические исследования могут выявить суперинфицирование HDV, а также HAV и HCV. Все это сопровождается серьезным прогрессированием хронического вирусного гепатита В.

Диагностическая значимость радионуклидных исследований при хроническом вирусном гепатите В не велика, и эти методы, как правило, не используют.

УЗИ позволяет определить размеры печени, селезенки, диаметр и состояние сосудистой и протоковой системы, но в диагностике хронического вирусного гепатита В большого значения УЗИ не имеет.

Пункционная биопсия печени позволяет поставить морфологический диагноз. Проведение пункционной биопсии печени и гистологическое исследование биоптата позволяет также уточнить этиологию гепатопатии, определить степень активности (воспаления), степень фиброза, определить начальные признаки цирроза печени и объективно оценить результаты лечения.

К постоянным дифференциально-диагностическим признакам хронического вирусного гепатита В относят наличие HBsAg в виде матово-стекловидных гепатоцитов, а также обнаружение HBeAg с помощью иммунопероксидазной реакции («песочные» ядра).

Многие больные хроническим вирусным гепатитом В остаются в стабильном компенсированном состоянии. Прогноз зависит от морфологического состояния печени. Пожилой возраст, наличие мостовидных некрозов, персистенция в сыворотке HBV-ДНК, суперинфекция HDV и HCV указывают на неблагоприятный прогноз.

Хронический вирусный гепатит С

Хронический вирусный гепатит С — вялотекущее заболевание, характеризуется скудной клинической картиной.

На **первом этапе диагностического поиска** выясняют, что ведущим служит астенический синдром, при этом главным симптомом выступает слабость,

не носящая значительной степени. Больных беспокоят также плохое самочувствие, снижение трудоспособности. Диспептические жалобы, если и предъявляются больными, то не обусловлены самим хроническим вирусным гепатитом С, а являются следствием сопутствующих заболеваний. Значительная часть больных жалоб не предъявляет, у них болезнь протекает совершенно бессимптомно, и диагноз можно заподозрить при скрининговом исследовании на анти-НСV.

В анамнезе могут быть выявлены факторы риска: гемотрансфузии (НСV выступает причиной более чем 90% посттрансфузионного гепатита), внутривенное введение наркотиков, гомосексуализм. Факторы риска могут отсутствовать или скрываться. Острый вирусный гепатит обычно остается нераспознанным, отсутствуют и клинические признаки, позволяющие заподозрить и прогнозировать хронизацию гепатита. У 60–80% больных, перенесших острый вирусный гепатит С, развивается хронический гепатит. Если пациент наблюдался в медицинском учреждении, и имеются результаты биохимических и вирусологических исследований, то можно выявить, что заболевание протекало медленно, при этом эпизоды гипертрансаминаземии чередовались с нормальной активностью ферментов в крови, гиперферментемия, как правило, отражает пики вирусемии.

На **втором этапе диагностического поиска** при хроническом вирусном гепатите С физикальное исследование может выявить умеренное увеличение печени и ее умеренное уплотнение с заострением печеночного края. Реже определяют незначительное увеличение селезенки. Желтуха, как правило, отсутствует. Кожные внепеченочные знаки, а также проявления геморрагического синдрома также отсутствуют.

Третий этап диагностического поиска наиболее важен. Для хронического вирусного гепатита С характерны колебания активности АЛТ, АСТ в сыворотке крови. Лабораторные показатели холестаза и иммуновоспалительного синдрома не изменяются, то же касается уровня билирубина, γ -глобулинов, альбумина.

Важнейший момент исследования — определение антител к НCV и РНК НCV. Более чем у 90% больных хроническим вирусным гепатитом С тест на анти-НСV оказывается положительным. Показателем репликации НCV служит выявление РНК НCV в сыворотке.

При решении вопроса о проведении противовирусной терапии необходимо провести определение генотипа НCV. Это связано с тем, что генотип в значительной мере определяет успешность лечения интерфероном. Генотип вируса IВ связывают с более тяжелым течением, плохим ответом на противовирусное лечение и возможностью гепатоцеллюлярной карциномы. Для IV генотипа характерна резистентность к противовирусной терапии.

Важным моментом в решении о начале терапии и оценке эффективности терапии служит и определение степени вирусемии.

Из вышеизложенного вытекает, что характерных клинических признаков хронического вирусного гепатита С не существует, в связи с чем важнейшее место в диагностике имеет пункционная биопсия.

При наличии в крови РНК НCV биопсия печени практически всегда выявляет изменения. Высокий уровень вирусемии сопровождается высоким индексом гистологической активности и высокой гиперферментемией.

Гистологическая картина не является нозологически специфичной, но имеет ряд особенностей, к которым относят жировую дистрофию гепатоцитов, лимфоидные фолликулы, расположенные интралобулярно и в портальных трактах, активацию синусоидальных клеток и поражение желчных протоков.

Хронический аутоиммунный гепатит

Хронический аутоиммунный гепатит (ХАИГ) имеет ряд отличительных особенностей:

- чрезвычайную выраженность аутоиммунных процессов;
- высокий индекс гистологической активности (воспаления) — хронический активный гепатит;
- системный характер аутоиммунного процесса.

Существующее значительное количество синонимов и определений ХАИГ основано на каком-либо отличительном факторе клинической картины, морфологии, лабораторных исследований.

ХАИГ полностью соответствует основным критериям аутоиммунного заболевания:

- невозможность выявления этиологического фактора;
- значительное увеличение СОЭ;
- гипер- γ -глобулинемия;
- лимфоплазмочитарная инфильтрация печени;
- дефекты иммунной системы;
- появление в крови аутоантител;
- положительный терапевтический эффект от глюкокортикоидов.

При некоторых заболеваниях печени (хронический вирусный гепатит С, Д, первичный билиарный цирроз) также находят циркулирующие антитела, но только при ХАИГ неизвестной этиологии отмечена более яркая и своеобразная клиническая картина, полностью соответствующая аутоиммунному заболеванию.

Своеобразие ХАИГ, отличие от других хронических гепатитов состоит в следующем:

- системный характер аутоиммунного процесса реализуется в разнообразных внепеченочных проявлениях — артралгии, пурпуре, узловатой эритеме, легочных инфильтратах, плевритах, волчаночноподобном нефрите, гемолитической анемии;
- ХАИГ протекает одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями — тиреоидитом Хасимото, сахарным диабетом, НЯК;
- основные клиничко-лабораторные синдромы, наблюдаемые при хронических заболеваниях печени (цитолитический, печеночно-клеточной недостаточности, иммуновоспалительный и др.) имеют высокую степень выраженности.

ХАИГ возникает чаще у женщин, первый пик заболеваемости приходится на возраст 10–30 лет, второй пик — на период менопаузы.

Первый этап диагностического поиска дает важную информацию о дебюте болезни и ее течении. Жалобы больных зависят от варианта начала ХАИГ и темпа прогрессирования болезни.

- Приблизительно у 10% пациентов болезнь начинается внезапно с развития симптоматики, трудно отличимой от острого вирусного гепатита. Быстро нарастают слабость, диспептические явления, анорексия, появляется желтуха, темнеет моча, обесцвечивается кал, в крови — значительное повышение билирубина (до 10 нормальных величин и более), гиперферментемия. Больных госпитализируют в инфекционный стационар, где отмечают отсутствие типичной динамики желтухи и констатируют наличие признаков хронического поражения печени.
- Заболевание может начинаться с внепеченочных проявлений и какого-либо аутоиммунного заболевания (гемолитической анемии, тромбоцитопенической пурпуры, ревматоидного артрита, лимфаденопатии и т.д.). При обследовании выявляют преимущественное поражение печени. Если патологию печени рассматривают как реактивный гепатит, больных длительно лечат от СКВ, ревматоидного артрита (РА), васкулита, миокардита.
- У части больных отмечают малозаметное начало с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, неопределенные боли в правом подреберье, вздутие живота, снижение аппетита, субфебрильную температуру тела. К правильному диагнозу приводят выявление гепатоспленомегалии, внепеченочных знаков, повышение уровня билирубина, АЛТ, АСТ, γ -глобулинов.

Важным моментом первого этапа служат исключение злоупотребления алкоголем, наркомании, чрезмерного приема лекарств, контактов с кровью, а также оценка проводившегося ранее лечения.

Результаты второго этапа диагностического поиска зависят от характера поражения печени (активность воспаления, степень фиброза) и вовлечения тех или иных органов.

Второй этап диагностического поиска подтверждает, что для ХАИГ особенно характерно сочетание признаков тяжелого поражения печени и аномалий иммунной системы.

Часто встречаются кожные внепеченочные знаки — яркие, крупные сосудистые звездочки на лице, в области шеи, на груди, яркая пальмарная эритема. Желтуха часто носит эпизодический характер. Наблюдают кровоточивость десен, появление легко возникающих кровоподтеков. Выявляют признаки, обусловленные эндокринными изменениями, — синевато-багровые стрии на коже бедер, живота. Лицо может иметь кушингоидный вид даже без приема глюкокортикоидов, также наблюдаются угри, гирсутизм. Развитие аутоиммунного тиреоидита может сопровождаться симптомами тиреотоксикоза или гипотиреоза. Обнаруживают изменения кожи, являющиеся следствием васкулита, — аллергический капиллярит, узловатую эритему, «бабочку» на лице.

Несмотря на частые артралгии, визуально суставы изменяются незначительно — деформация обратима и обусловлена периартикулярным отеком. В процесс вовлекаются преимущественно крупные суставы нижних и верхних конечностей. Лимфаденопатия обычно генерализованная и часто сочетается с умеренной спленомегалией (без портальной гипертензии).

Физическое исследование уже на ранних стадиях определяет увеличение печени, заостренный, умеренно плотный край ее выступает на 4–5 см, край и

поверхность органа могут быть неровными. Появление асцита свидетельствует о циррозе печени.

Третий этап диагностического поиска — решающий в диагностике ХАИГ.

Клинический анализ крови демонстрирует резкое увеличение СОЭ (до 40–60 мм/ч). Часто наблюдают лейкопению и тромбоцитопению, не обусловленную гиперспленизмом. Как правило, выявляют незначительную нормохромную анемию.

Биохимические исследования свидетельствуют о выраженности цитолитического и иммуновоспалительного синдромов. Активность в сыворотке АЛТ и АСТ очень высокая и нередко превышает 10 норм, уровень билирубина повышен как за счет прямой, так и частично непрямой фракции и колеблется от 2 до 10 мг% (34–170 ммоль/л). Электрофорез белков сыворотки выявляет значительное, более чем в 2 раза, повышение уровня γ -глобулинов.

В биоптате печени при ХАИГ наблюдают резко выраженное поражение паренхимы с распространенными перипортальными очаговыми некрозами, интенсивной инфильтрацией преимущественно плазматическими клетками, фиброз печени. В большинстве случаев уже при первой биопсии находят картину цирроза печени, обычно макронодулярного типа.

Особенно важна дифференциальная диагностика вирусного и аутоиммунного гепатита (табл. 3-3), так как их этиотропная терапия принципиально различна.

Хронический алкогольный гепатит

Хронический алкогольный гепатит, наряду с острым алкогольным гепатитом, жировой дистрофией печени и циррозом печени, служит локальным проявлением системного действия алкоголя на организм больного.

Клиническая картина хронического алкогольного гепатита складывается из клинических и лабораторных проявлений алкоголизации (часто алкоголизма) и симптомов поражения печени.

Больные предъявляют жалобы на тяжесть в правом подреберье постоянного характера, чувство переполнения в эпигастральной области, тошноту, снижение аппетита, вздутие живота после еды, плохую переносимость жирной пищи.

Диспептические жалобы в основном обусловлены алкогольным хроническим гастритом и панкреатитом. У части больных жалобы отсутствуют.

При проведении **первого этапа диагностического поиска** следует помнить, что пациенты могут скрывать злоупотребление алкоголем; здесь очень важен так называемый объективный алкогольный анамнез, т.е. сведения, полученные от родственников.

На **втором этапе диагностического поиска** выявляют как стигматы алкоголизма, так и признаки поражения печени. К первым относятся контрактура Дюпюитрена, гипертрофия околоушных слюнных желез, полиневропатия с парестезиями, нарушением чувствительности в конечностях. Следует обратить внимание на одутловатость и гиперемия лица, гипергидроз, тахикардию, измененное поведение — эйфорию, фамильярность или депрессию. У мужчин часто наблюдают гиперэстрогемию (женский тип оволосения, пальмарная эритема, гинекомастия) при отсутствии цирроза печени.

Таблица 3-3. Признаки хронического аутоиммунного и вирусных гепатитов В и С

Признак	Хронический аутоиммунный гепатит	Хронический вирусный гепатит В	Хронический вирусный гепатит С
Преобладающий пол	Женский	Мужской	Без преобладания
Преимущественный возраст	15–25 лет, период менопаузы		Все возрастные группы
HBsAg в сыворотке	Отсутствует	Выявляется	Отсутствует
HCVAg в сыворотке	Отсутствует	Отсутствует	Присутствует
Внепеченочные проявления	Характерны	Могут быть	Отсутствуют
Принадлежность к группам риска	Отсутствует	Высокая	Очень высокая
Клиническое течение	Быстро прогрессирующее	Манифестное, наличие спонтанных ремиссий	Длительное, слабо манифестное
Активность трансаминаз	Высокая (увеличение в 10 раз и более)	Средняя	Низкая
Повышение уровня γ -глобулинов	Значительное	Умеренное	Умеренное или отсутствует
Антитела к актину	Определяются в высоком титре	Отсутствуют	Отсутствуют
Антинуклеарные антитела	Определяются в высоком титре	Отсутствуют	Отсутствуют
Развитие гепатоцеллюлярной карциномы	Риск низкий	Риск высокий	Риск высокий
Эффективность приема глюкокортикоидов	Выражена	Плохая	Плохая

При объективном физическом обследовании в 80–100% случаев удается обнаружить гепатомегалию. Спленомегалию выявляют редко (примерно у 15% пациентов). Пальпация позволяет выявить «заинтересованность» желудка, поджелудочной железы, кишечника.

Третий этап диагностического поиска позволяет уточнить этиологию и определить характер поражения печени. Биохимические маркеры алкоголизма — повышение активности ГГТП, высокий уровень IgA, повышение активности АСТ, превышающее повышение АЛТ в 2 раза. Хронический алкогольный гепатит протекает с умеренным повышением трансаминаз.

Клинический анализ крови демонстрирует макроцитоз. В отличие от других хронических гепатитов, при алкогольном гепатите наблюдают лейкоцитоз.

Хронический алкогольный гепатит протекает с нарушением липидного обмена, у больных повышена в крови концентрация холестерина и триглицеридов.

Биопсия печени подтверждает этиологию, определяет морфологический статус печени. Для алкогольного гепатита характерны резко выраженная жировая дистрофия, мелкие очаги некроза, значительный фиброз, наличие в гепатоцитах алкогольного гиалина.

Неалкогольный стеатогепатит

Неалкогольный стеатогепатит — заболевание, при котором морфологические изменения печени, активность в крови АЛТ, АСТ, ГГТП аналогичны алкогольному гепатиту, но больные не употребляют этанол в гепатотоксичных дозах. Неалкогольный стеатогепатит составляет 9–10% больных хроническим гепатитом, что подтверждается результатами пункционной биопсии печени. Этиологические факторы — ожирение, сахарный диабет II типа, гиперлипидемия, прием амиодарона, глюкокортикоидов, тетрациклина, НПВС.

Основным звеном патогенеза служит накопление в гепатоците свободных жирных кислот, которые являются высокоактивными субстратами перекисного окисления липидов (ПОЛ), что ведет к «окислительному стрессу» с повреждением мембран гепатоцитов и некрозу. По клинической картине и результатам биохимических исследований неалкогольный стеатогепатит не отличается от хронического алкогольного гепатита, только отсутствует употребление алкоголя в дозах, приводящих к печеночному и цитолитическому поражению. Объективизировать этиологию помогают лабораторные маркеры хронической алкогольной интоксикации:

- повышение активности в крови ГГТП;
- повышение содержания в крови IgA;
- увеличение среднего объема эритроцитов;
- повышение в крови активности АСТ, превышающее АЛТ;
- повышение содержания в крови трансферрина.

Хронический холестатический гепатит

Хронический холестатический гепатит — полиэтиологический вариант хронического гепатита с внутрипеченочным холестазом, т.е. уменьшением или прекращением тока желчи вследствие либо нарушения экскреторной способности гепатоцитов, либо поражения холангиол. Внутрипеченочный холестаза сопровождается регургитацией составных компонентов желчи в кровотоке.

В международной классификации хронический холестатический гепатит не выделен. При этом гистологическая картина его заметно отличается от картины, характерной для хронических гепатитов. К основным морфологическим признакам внутрипеченочного (гепатоцитарного) холестаза относят:

- накопление зерен желчных пигментов в гепатоцитах у билиарного полюса клетки;
- укрупнение гранул пигмента и появление их в желчных капиллярах;
- концентрация желчи в расширенных желчных капиллярах в виде сгустков (желчные тромбы).

Клиническая картина хронического холестатического гепатита отличается выраженностью синдрома холестаза.

На **первом этапе диагностического поиска** выявляют основной клинический симптом холестаза — кожный зуд (наблюдается у всех больных). Он не купируется симптоматическими препаратами, носит мучительный характер, служит нередко причиной бессонницы и депрессии, зуд часто за месяцы и даже годы предшествует желтухе, заставляя длительно лечиться у дерматолога. Желтуха может развиваться медленно, не сопровождается похуданием.

При длительном холестазае возможно появление жалоб, связанных с нарушением всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов А, D, E, K: расстройство сумеречного зрения, кровоточивость десен и кожи, боли в костях и пр.

На этом же этапе имеется возможность уточнить этиологические факторы:

- длительный прием лекарственных препаратов — хлорпромазина (аминазина*), сульфаниламидных, противодиабетических препаратов, а также диуретиков, антибиотиков, контрацептивов и прочее, вызывающих аллергический холестаз, а также метилтестостерона, анаболических стероидов, вызывающих простой неаллергический холестаз, непереносимость их;
- токсическое воздействие (алкоголь, ядохимикаты и прочие токсичные вещества);
- вирусный гепатит;
- эндокринные изменения (прием гормональных препаратов, пероральных контрацептивов, эндокринные заболевания). Последние 4 мес беременности могут протекать с холестазом.

В ряде случаев этиология может остаться неизвестной (так называемый идиопатический холестаз). Это не исключает предположения о первичном холестазае. Тщательно выясняют наличие заболеваний, которые могли бы привести к вторичному холестазау, возникающему при обструкции внепеченочных желчных путей (желчнокаменная болезнь, опухоли гепатобилиарной системы, хронический панкреатит и др.). В таких случаях диагноз хронического холестатического гепатита маловероятен. На последующих этапах производят уточняющие исследования.

На **втором этапе диагностического поиска** выявляют другие проявления холестаза: желтуху, пигментацию кожи (чаще генерализованную), ксантелазмы и ксантомы (приподнятые светло-желтые узловатые мягкие образования — отложения липидов в коже). Обнаруживают расчесы кожи.

«Печеночные ладони», сосудистые звездочки не характерны для хронического холестатического гепатита: единичные внепеченочные знаки встречаются у небольшого числа больных.

Печень увеличена незначительно, плотная, с гладким краем. У части больных наблюдают незначительное увеличение селезенки (в фазе обострения).

Наибольшее значение в диагностике имеет **третий этап диагностического поиска**.

При подозрении на вторичный холестаз основным в диагностике становятся инструментальные методы исследования, позволяющие отвергнуть (или установить) существование причин, приводящих к внепеченочному холестазау.

Биохимическое исследование крови выявляет:

- повышение активности щелочной фосфатазы, ГГТП;
- гиперхолестеринемию, повышение уровня фосфолипидов, β -липопротеидов, желчных кислот;
- гипербилирубинемия (в основном за счет связанного билирубина);
- умеренное повышение уровня аминотрансфераз как проявление поражения гепатоцитов.

Иммунологическое исследование крови позволяет обнаружить митохондриальные антитела, которые служат характерным серологическим маркером

внутрипеченочного холестаза. В моче — уменьшенное содержание уробилина, могут встретиться желчные пигменты.

Биохимические и ферментативные тесты дифференциально-диагностического значения в разграничении внепеченочного и внутрипеченочного холестаза не имеют. Основная роль принадлежит инструментальным методам.

Всем больным с желтухой неясного происхождения, прежде всего, необходимо проводить эхографию печени, желчного пузыря и поджелудочной железы для исключения патологических изменений в этих органах, которые могут послужить причиной внепеченочного холестаза.

УЗИ — наиболее применяемый и важный метод диагностики. Расширение внутрипеченочных желчных протоков свидетельствует об обструкции крупного протока (вторичный, подпеченочный холестаз). УЗИ не позволяет уточнить состояние дистального отдела желчных путей, поэтому в план обследования при вторичном холестазе включают компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Ретроградная панкреатохолангиография или чрескожная гепатохолеграфия: эти методы позволяют установить уровень обтурации желчных протоков. Разрешающая способность сцинтиграфии желчных путей с радиофармпрепаратами уступает другим методам визуализации.

При нерасширенных желчных протоках для уточнения характера процесса производят пункционную биопсию печени или лапароскопию с биопсией.

Следует отметить, что прижизненное морфологическое исследование печени имеет для диагностики холестаза второстепенное значение, поскольку констатируемые при световой микроскопии изменения (накопление компонентов желчи в гепатоцитах, желчных ходах и др.) появляются значительно позже биохимических и клинических признаков.

Кроме того, пункционная биопсия печени противопоказана при склонности к кровоточивости, что нередко отмечается у больных с холестазом.

Исключение причин внепеченочного холестаза достаточно для диагностики первичного внутрипеченочного холестаза.

Диагностика

Ведущий фактор диагностики хронических гепатитов — результат морфологического изучения биоптата.

Важные данные гистологического исследования должны дополняться другими характеристиками, т.е. учитывать клиническую картину заболевания, показатели лабораторных исследований — гематологического, биохимического, вирусологического.

Критерии диагноза хронического гепатита:

- дистрофические изменения и некроз гепатоцитов, воспалительные инфильтраты портальных трактов, фиброз без нарушения дольковой структуры (архитектоники) печени;
- лабораторные проявления цитолитического, иммуновоспалительного и холестатического синдромов;
- гепатомегалия, спленомегалия, «внепеченочные» знаки;

- подтвержденные этиологические факторы (HBV, HCV, высокая концентрация антител к гладкой мускулатуре, ДНК, к митохондриям печени и почек).

Формулировка развернутого клинического диагноза учитывает:

- этиологическую характеристику;
- индекс гистологической активности;
- гистологическую оценку степени фиброза;
- клиническую активность.

Лечение

Лечебные мероприятия при хроническом гепатите имеют следующие задачи:

- ликвидацию воздействия этиологического фактора;
- снижение активности воспалительного процесса;
- улучшение функционального состояния печени.

Все лечебные воздействия преследуют главную цель — предотвратить развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Характер проводимой терапии зависит:

- от этиологии;
- варианта течения и результатов предшествующей терапии;
- гистологической и клинической активности;
- преобладания каких-либо клинко-биохимических синдромов;
- сопутствующих заболеваний.

Больным ХГ противопоказаны вакцинации, инсоляция, какое-либо активное физиотерапевтическое лечение, тяжелая физическая нагрузка. Следует избегать переохлаждения, перегревания. Необходимо полностью исключить употребление алкоголя.

Режим физической нагрузки определяется степенью клинко-биохимической и гистологической активности. Постельный режим показан при выраженном цитолитическом и иммуновоспалительном синдроме.

В России при хроническом гепатите принято назначать диету № 5, суточный рацион которой содержит белков 100 г, жиров — 80 г, углеводов — 450–600 г, что составляет 3000–3500 ккал. Исключают жирные сорта мяса, острые блюда, соленые, копченые и жареные продукты.

Лечение хронического гепатита В

Лечение хронического гепатита В включает использование противовирусных интерферонов и аналогов нуклеотидов. Интерферон-альфа-2 применяют либо ежедневно по 5 МЕ в виде подкожных инъекций, либо по 10 МЕ в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю. Курс лечения составляет 4–6 мес.

Применяют также пэгинтерферон альфа-2а — препарат интерферона пролонгированного действия, инъекции проводят 1 раз в неделю.

Из противовирусных лекарственных средств используют ламивудин по 100 мг в сутки не менее 12 мес.

К прогностическим факторам хорошего ответа на терапию интерфероном относят высокую активность АЛТ, низкую виремию, высокий индекс гистоло-

гической активности, женский пол, небольшую длительность болезни (менее 5 лет), отсутствие суперинфекции HCV, HDV, ВИЧ. Хороший ответ на терапию при этом (исчезновение HBeAg и HBV-ДНК, уменьшение воспаления и гепатоцеллюлярного некроза) приближается к 50%.

Лечение интерфероном сопровождается значительным количеством побочных эффектов. Это гриппоподобный синдром, миалгии, головная боль, уменьшение массы тела, миелосупрессия, диарея, алоpecia, тревожность, депрессия.

Лечение хронического гепатита С

В настоящее время мировым стандартом в лечении HCV-инфекции является комбинированная терапия интерфероном с рибавирином. Важно отметить, что противовирусный эффект рибавирина при HCV-инфекции реализуется только в присутствии интерферона. Комбинированную терапию хронической HCV-инфекции, вызванной HCV генотипа I, проводят при низком уровне вiremии в течение 24 нед, при высоком уровне — 48 нед. При хронической HCV-инфекции, вызванной HCV генотипов II или III, лечение продолжают 24 нед (более продолжительные курсы необходимы только при циррозе печени). Дозы препаратов зависят от генотипа и массы тела больного. Возможно включение в терапию третьего противовирусного препарата — римантадина. Рибавирин назначают по 600–1200 мг/сут на тот же срок.

Цель противовирусной терапии хронического вирусного гепатита:

- элиминация или прекращение репликации вируса;
- купирование или уменьшение степени активности воспаления;
- предупреждение прогрессирования гепатита с развитием отдаленных его последствий, включая цирроз печени и печеночно-клеточный рак.

Даже если не происходит полной элиминации вируса, проведение курса приводит к улучшению морфологических проявлений.

Противопоказания к назначению интерферона-альфа-2: печеночно-клеточная недостаточность, лейкопения, тромбоцитопения, психическая патология.

Эффект лечения проявляется в нормализации АЛТ, исчезновении РНК-HCV из крови и снижении активности процесса в печени, однако результаты лечения все же нельзя назвать удовлетворительными.

Лечение хронического аутоиммунного гепатита

Медикаментозная терапия глюкокортикоидами продлевает жизнь при этом тяжелом заболевании. Лечение требует длительного курса глюкокортикоидов. Обычная начальная доза преднизолона 30–40 мг/сут, длительность назначения данной дозы определяется динамикой лабораторных показателей и клинических симптомов. При достижении эффекта дозу очень медленно снижают до 10–15 мг, такое количество препарата необходимо принимать не менее 2–3 лет после наступления ремиссии.

При недостаточной эффективности преднизолона, рецидивировании гепатита на фоне уменьшения дозы, а также при развитии осложнений глюкокортикоидной терапии проводят комбинированное лечение преднизолоном и азатиоприном. К преднизолону в суточной дозе 30 мг добавляют азатиоприн в дозе 50 мг, длительность приема азатиоприна составляет от нескольких меся-

цев до 1–2 лет (в комбинации с преднизолоном). Монотерапию азатиоприном в настоящее время не используют. Начинать и отменять иммуносупрессивную терапию следует только в условиях стационара. Длительная иммуносупрессивная терапия способствует наступлению ремиссии у большинства больных с хроническим аутоиммунным гепатитом.

Лечение хронического алкогольного гепатита

При хроническом алкогольном гепатите проводят лечение так называемыми гепатопротекторами (средствами, влияющими на обменные процессы в гепатоците, уменьшающими ПОЛ и стабилизирующими биологические мембраны). Используют эссенциальные фосфолипиды — эссенциале форте Н^а по 6–8 капсул в день в течение 2–3 мес или растительные флавоноиды — силимар^а, хофитол^а по 6–9 таблеток в сутки в течение 2 мес. Применяют также тиоктовую кислоту (липоевую кислоту^а, липамид^а) по 0,025–0,05 г 3 раза в день в течение 1 мес.

При холестатическом синдроме помимо препаратов, воздействующих на обмен печеночных клеток, и средств, оказывающих иммунодепрессивное и противовоспалительное действие (при активности процесса), назначают вещества, непосредственно устраняющие синдром внутрипеченочного холестаза. Это препараты урсодезоксихолевой кислоты — урсофальк^а, принимают его по 250–500 мг на ночь.

Прогноз

Наименее благоприятный прогноз при хроническом аутоиммунном гепатите. При вирусных гепатитах продолжающаяся репликация вируса приводит также к циррозу печени.

Профилактика

- Исключение вирусной инфекции (НСV).
- Вакцинация от гепатита В.
- Отказ от употребления алкоголя.
- Нормализация жирового и углеводного обмена.
- Исключение приема гепатотоксичных лекарственных препаратов.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени — хроническое прогрессирующее диффузное полиэтиологическое заболевание с поражением гепатоцитов, фиброзом и перестройкой архитектоники печени, приводящей к образованию структурно-аномальных регенераторных узлов, портальной гипертензии и к развитию печеночной недостаточности.

Цирроз печени — завершающая стадия воспалительно-некротических и дегенеративно-некротических процессов в паренхиме или желчевыводящей системе печени, характеризующихся регенераторной, фибротической и сосудистой перестройкой.

Смертность от цирроза печени занимает 4–5 место в структуре общей смертности населения, и ее показатели в разных странах составляют 15–30 на 100 000 населения.

Классификация

В настоящее время рекомендовано использовать классификацию, основанную на этиологическом и морфологическом принципах (ВОЗ, 1978).

- В этиологии цирроза печени различают следующие факторы:
 - вирусный гепатит В, В + Д, С;
 - хроническая алкогольная интоксикация;
 - метаболические нарушения (гемохроматоз, болезнь Вильсона, недостаточность α 1-антитрипсина и др.);
 - длительный внутри- и подпеченочный холестаз;
 - интоксикации, токсические воздействия лекарств;
 - недоедание, белково-витаминный дефицит;
 - нарушение венозного оттока (констриктивный перикардит, веноокклюзионная болезнь, сердечная недостаточность);
 - хронический аутоиммунный гепатит;
 - криптогенный цирроз печени.
- Морфологически выделяют:
 - мелкоузловой (характерны мелкие узлы регенерации, почти одинаковые по размеру, диаметром менее 3 мм и перегородки одинаковой ширины; в основном соответствует портальному циррозу прежних классификаций);
 - крупноузловой (свойственны узлы и септы разных размеров, превышающие 3 мм, часто состоят из многих долек и содержат беспорядочно расположенные портальные тракты; соответствует постнекротическому циррозу прежних классификаций);
 - смешанный цирроз печени (диагностируют, когда количество мелких и крупных узлов приблизительно одинаково).
- По степени функциональных нарушений и портальной гипертензии различают:
 - компенсированный цирроз печени;
 - декомпенсированный цирроз печени.

Этиология

Цирроз печени — полиэтиологическое заболевание. Более половины всех циррозов печени в Европе связано с хроническим злоупотреблением алкоголя. Количество циррозов печени вирусной этиологии зависит от региона. До четверти всех циррозов печени относят к криптогенным, т.е. неизвестной этиологии, однако успехи вирусологии и иммунологии позволяют сокращать эту группу. Часть криптогенных циррозов печени, особенно у женщин, выступает следствием хронического аутоиммунного гепатита, другая — следствием атаки неизвестным вирусом или тщательно скрываваемым злоупотреблением алкоголем.

Патогенез

Патологической регенерации и деформации дольковой архитектуры печени предшествуют либо мелкоочаговые, либо крупноочаговые некрозы паренхимы, либо прогрессирующее активное фиброобразование в области деструкции портальных и перипортальных желчных протоков. Некроз гепатоцитов или желчных протоков под воздействием различных этиологических причин — пусковой момент цирроза печени. Некротический процесс вызывает активную реакцию соединительной ткани, что, в свою очередь, приводит к некрозу ранее интактных гепатоцитов. Некроз служит стимулом регенерации клеток, которая протекает в виде концентрического увеличения сохранившегося участка паренхимы. Упорядоченному регенераторному процессу с восстановлением нормальной структуры долики мешает образование фиброзных септ в местах некроза. Возникают участки паренхимы, полностью или частично окруженные соединительнотканнми прослойками, т.е. псевдодольки. Важнейшим условием образования псевдодоек служит развитие фиброзных септ между центральными венами и портальными трактами. Часто такие септы образуются на месте мостовидных некрозов. Образование фиброзных септ препятствует восстановлению нормальной структуры. Игруют роль и воспалительные инфильтраты, распространяющиеся из портальных полей до центральных зон долек. В рубцующихся зонах нарушается сосудистый и лимфатический аппарат печени. Узлы-регенераты снабжаются кровью преимущественно из печеночной артерии, а ветви воротной вены образуют в септах анастомозы с печеночными венами, и поэтому портальная кровь недостаточно контактирует с гепатоцитами. Развивающаяся фиброзная ткань механически сдавливает венозные сосуды. Эти процессы приводят к нарушению печеночной гемодинамики — развитию портальной гипертензии, затруднению снабжения гепатоцитов портальной кровью и развитию внутрипеченочного окольного кровоснабжения. Вышеописанные процессы, способствуя нарушению печеночной гемодинамики и развитию портальной гипертензии, приводят к повторным некрозам, замыкая порочный круг: некроз → воспаление → неофибриллогенез → нарушение кровоснабжения гепатоцитов → некроз. В развитии портальной гипертензии наибольшее значение имеет сдавление разветвлений воротной вены узлами регенерирующих гепатоцитов или разросшейся фиброзной тканью. Уменьшение количества гепатоцитов и внутрипеченочный шунтовой кровоток приводят к снижению функциональной способности печени и обуславливают эндотоксемию, бактериемию.

Портальная гипертензия приводит к развитию портокавального шунтирования, асцита и спленомегалии.

Между бассейном воротной вены и системным венозным кровотоком при повышении давления в *v. portae* до 25–30 мм рт.ст. развиваются коллатерали (портокавальные анастомозы). Из них наибольшее клиническое значение имеют анастомозы в нижней трети пищевода и кардиальной части желудка, поскольку кровотоке из варикозно расширенных вен этой области — одно из самых тяжелых осложнений цирроза печени, приводящее к летальному исходу.

В развитии **асцита** ведущую роль играет внутripеченочный портальный блок вследствие механического препятствия току портальной крови из-за нарушения архитектоники и в известной мере повышения притока артериальной крови. Повышение синусоидаального давления приводит к увеличению образования лимфы — до 15–20 л (при норме 8–9 л). Такое количество не может быть удалено, часть жидкости просачивается в полость брюшины, формируя асцит. Так как значительная часть плазмы депонируется в брюшной полости, объем циркулирующей плазмы снижается. При этом из-за снижения альбуминов печени и скопления белка в асцитической жидкости, снижается и онкотическое давление плазмы. Все это вызывает активацию РААС, стимулируется секреция антидиуретического гормона и происходит задержка натрия и воды. К повышению уровня альдостерона приводят усиление его продукции вследствие гиповолемии и снижение деградации гормона в печени. При этом снижается почечный кровоток.

Спленомегалия также развивается вследствие портальной гипертензии. Помимо венозного застоя увеличению селезенки способствуют иммунные реакции и разрастание соединительной ткани.

Гиперспленизм — это чрезмерная интенсификация и извращение функции селезенки по элиминации «состарившихся» форменных элементов крови. В крови при этом снижается количество тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов.

Портальная гипертензия ведет также к значительному отеку слизистой оболочки желудка и кишечника, что приводит к нарушению всасывания, экссудативной энтеропатии и образованию «гепатогенных» язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Прохождение с портальной венозной кровью в обход паренхимы печени ряда биологически активных веществ и гормонов (в частности, альдостерона, эстрогенов, инсулина, гастрин, гистамина и др.) приводит к эндокринным и метаболическим расстройствам.

Серьезным последствием портальной гипертензии служит «портокавальная», т.е. экзогенная, энцефалопатия, которая может закончиться развитием комы.

Помимо «шунтовой» комы при циррозе печени возможно развитие и собственно печеночной или эндогенной комы. Этот вид комы — проявление гепатоцеллюлярной недостаточности. При циррозе печени обычно развивается смешанная кома вследствие обеих названных причин.

Клиническая картина

Симптоматика цирроза печени зависит от этиологии, выраженности цирротического процесса, степени нарушения функции печени, стадии портальной гипертензии и активности воспалительного процесса.

При циррозе печени, как и при гепатитах, выделяют следующие синдромы:

- астенический;
- болевой;
- диспептический;
- цитолитический;
- иммуновоспалительный;

- синдром гиперспленизма;
- холестатический;
- геморрагический.

Наличие и выраженность всех этих синдромов при различных циррозах печени колеблются в больших пределах, что будет показано при описании клинической картины различных форм цирроза.

Общим признаком, с той или иной частотой встречающимся при различных формах цирроза печени на определенной стадии его развития, служит синдром портальной гипертензии. Этот синдром — важнейшее отличие цирроза печени от хронических гепатитов.

Из ранних симптомов портальной гипертензии (до появления асцита) наблюдают:

- метеоризм («ветер предшествует дождю»);
- диспептические расстройства (снижение аппетита, тошнота).

Другие клинические проявления развиваются позднее. Это спленомегалия, асцит, варикозное расширение вен пищевода, желудка, геморроидальных вен. Нередко больные узнают о болезни после проведения УЗИ, когда выявляют расширение портальной и селезеночной вен и умеренную (не пальпируемую) спленомегалию.

При циррозе печени в большей степени, чем при хроническом гепатите, выражен синдром печеночно-клеточной недостаточности, проявляющийся внепеченочными признаками, геморрагиями, желтухой, печеночной энцефалопатией.

Заболевание в своем развитии проходит **ряд определенных стадий**.

- В начальной (**компенсированной**) стадии цирроза печени, нередко протекающей латентно, без признаков печеночной недостаточности, портальная гипертензия не выражена. Внепеченочные признаки болезни выражены слабо или отсутствуют, лабораторные показатели изменены незначительно или находятся в пределах нормы. Вместе с тем при морфологическом исследовании биоптатов печени обнаруживается характерная для цирроза печени картина. Клинически начальная стадия компенсированного цирроза печени — это гепатомегалия и спленомегалия, расширение диаметра *v. portae* при УЗИ.

- В стадии **декомпенсации** внепеченочные признаки выражены ярко, что сочетается с отчетливыми изменениями лабораторных исследований и явными признаками портальной гипертензии. Больные приобретают «типичный» вид: пониженного питания, атрофия мышц, телеангиэктазии, пальмарная эритема, увеличенная бугристая или сморщенная печень, спленомегалия, асцит, «голова медузы», желтуха, геморрагии, отеки. В этой стадии (декомпенсированной), наряду с портальной гипертензией, выраженными внепеченочными признаками являются клинико-лабораторные проявления печеночной недостаточности и гиперспленизма.

В клинической картине цирроза печени (вне зависимости от его этиологии и формы) принято выделять активность цирротического процесса, что морфологически выражается в лимфогистиоцитарной инфильтрации портальных трактов, увеличении количества некрозов гепатоцитов, усилении цитолитического

и иммуновоспалительного синдромов, появлении признаков печеночной недостаточности. Поскольку проведение чрескожной пункции показано, главным образом, только на начальной стадии болезни, нецелесообразно на поздних развернутых стадиях и противопоказано при декомпенсации цирроза печени, активность определяют по ряду признаков, к которым относятся:

- усиление выраженности «внепеченочных знаков»;
- усиление желтухи (гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции);
- повышение активности в сыворотке крови трансаминаз;
- увеличение содержания γ -глобулинов в крови и положительные «осадочные» пробы.

Не очень четкие понятия «декомпенсация», «субкомпенсация», «компенсация» в настоящее время заменены на степени тяжести, определяемые по классам А, В, С, которые, в свою очередь, определяются количеством баллов (табл. 3-4).

Таблица 3-4. Степень тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью (Child-Pugh)

Показатель	Число баллов		
	1	2	3
Билирубин (мг%)	<2	2-3	>3
Альбумины (г/л)	>3,5	2,5-3,5	<2,5
Протромбиновый индекс (%)	>70	50-70	<50
Асцит	Отсутствует	Легко контролируется	Трудно (не) контролируется
Энцефалопатия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная

Сумма баллов по всем показателям:

- класс А — от 5 до 7;
- класс В — от 8 до 10;
- класс С — от 11 и более.

Клиническая картина цирроза печени эволюционирует в зависимости от развития осложнений:

- кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка;
- печеночной энцефалопатии, прекомы и комы;
- вторичной инфекции (главным образом, пневмонии и асцит-перитонит);
- гепаторенального синдрома;
- трансформации в цирроз-рак;
- тромбоза воротной вены;
- образования конкрементов в желчных путях.

Кровотечение из вен пищевода и желудка возникает в период портального гипертонического криза, что приводит к разрыву тонкостенных венозных сосудов. Разрыв может произойти и в результате эрозии вен желудочным рефлюктом. Варикозное расширение вен пищевода находят у 60% больных цирроза печени, а 25% погибает от кровотечения из них. Острая кровопотеря приводит к появлению гипоксических некрозов печени и к развитию эндогенной комы. Наличие крови в кишечнике, ее бактериальное разложение вносит и экзогенный компонент. Кровотечение из вен пищевода проявляется рвотой

алой кровью или «кофейной гущей», обычно больной теряет 1,5–2 л крови. В ряде случаев первым симптомом служит мелена.

Печеночная энцефалопатия — результат токсического влияния на центральную нервную систему продуктов метаболизма азотистых соединений, в норме инактивируемых печенью (аммиак, производные фенола и индола, меркаптаны). В генезе энцефалопатии также участвует накопление в ЦНС ложных нейротрансмиттеров, сходных по структуре с истинными, но в 50 раз менее эффективных. Свой «вклад» вносит повышение концентрации оксимасляных кислот (β и γ).

Непосредственными причинами печеночной энцефалопатии могут быть: желудочно-кишечные кровотечения, инфекции, в том числе и суперинфекции НАV, HBV, HCV, HDV, диуретики, седативные средства, анальгетики, а также прогрессирование цирроза печени и развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

Выделяют следующие **стадии печеночной энцефалопатии**:

- субклиническая, когда нарушения можно выявить только при психомоторных тестах — «тестах линий и чисел»;
- I стадия — отмечаются легкая несобранность, беспокойство, нарушение ритма сна, объективно наблюдаются легкий тремор, нарушения координации;
- во II стадии больные сонливы, дезориентированы, неадекватны, двигательные нарушения включают дизартрию, астериксис (хлопающий, «порхающий» тремор верхних конечностей);
- в III стадии больной впадает в сопор, полностью дезориентирован; неврологическое обследование определяет гиперрефлексию, патологические рефлексы;
- IV стадия — кома, ответ на болевые раздражители отсутствует.

При **печеночной коме** наблюдаются: нервно-психические нарушения, усиление желтухи, печеночный запах, лихорадка, геморрагический диатез, непостоянными симптомами могут быть: уменьшение в размерах печени и усиление болей в правом подреберье.

Гепаторенальный синдром провоцируется остро нарастающей гиповолемией — кровотечением, рвотой, диареей, избыточным диурезом, удалением большого объема асцитической жидкости при абдоминальном парацентезе. В основе синдрома лежит почечная вазоконстрикция, главным образом в наружном слое корковой зоны почек, что ведет к снижению почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, к снижению экскреции натрия при сохранении способности к канальцевой реабсорбции.

Мелкоузловой цирроз печени

Мелкоузловой цирроз печени — часто встречающаяся форма цирроза печени (до 40% всех циррозов печени). Объем получаемой информации на каждом этапе диагностического поиска зависит от степени портальной гипертензии и этиологии цирроза.

На **первом этапе диагностического поиска** в состоянии компенсации жалоб может не быть. При нарастании портальной гипертензии ведущими выступают симптомы желудочной и кишечной диспепсии (потеря аппетита, тошнота, рвота, плохая переносимость пищи, диарея) и астении (слабость, повышенная

утомляемость, снижение работоспособности). Частый и стойкий симптом — чувство тяжести и боли в правом подреберье вследствие гепатомегалии.

При декомпенсации цирроза больной в качестве первых проявлений болезни может отмечать увеличение живота, носовые кровотечения. Кровотечения из вен пищевода как драматический дебют болезни наблюдается нередко. Возможны нарушения сна, резкая раздражительность — проявления «шунтовой» печеночной энцефалопатии.

Этиологический фактор (если цирроз алкогольный) на первом этапе на основании анамнестических данных уточнить бывает трудно, так как больные часто скрывают злоупотребление алкоголем. У части больных в анамнезе перенесенный острый вирусный гепатит, бывшая ранее белково-витаминная недостаточность и др.

На **втором этапе диагностического поиска** уже в стадии компенсации могут обнаруживаться «печеночные» знаки: сосудистые звездочки, пальмарная эритема, гинекомастия, отсутствие или снижение оволосения в подмышечных впадинах, у мужчин — на груди, лице. Ногти часто белые и ровные.

При подозрении на алкогольный генез цирроза печени следует обращать внимание на возможные соматические и неврологические проявления алкоголизма, контрактуру Дюпюитрена, увеличение околоушных желез, атрофию мышц, миопатию и полиневриты. Возможны проявления алкогольного панкреатита, болезненность в характерных зонах (подробнее см. раздел «Хронический панкреатит»). Обнаружение перечисленных признаков делает алкогольный генез болезни весьма вероятным.

Один из наиболее частых объективных симптомов — увеличение печени; край ее заостренный, поверхность ровная, консистенция плотная. Увеличенная селезенка на этой стадии пальпируется у половины больных.

В стадии декомпенсации выявляют: желтуху (степень выраженности различна в зависимости от активности цирроза), значительное похудание, развитые венозные коллатерали на груди и передней брюшной стенке, нередко — пупочную грыжу, отеки нижних конечностей, спленомегалию, асцит. Селезенка увеличена больше, чем печень.

На **третьем этапе диагностического поиска** клинический анализ крови выявляет анемию, чаще гипохромную, возможно сочетание с лейкопенией и тромбоцитопенией. Микроцитарная анемия — результат возможных кровотечений и (или) синдрома гиперспленизма.

При биохимическом исследовании крови в стадии компенсации обнаруживают незначительные отклонения в функциональных пробах печени: гиперпротеинемию, небольшое повышение билирубина (у части больных). В стадии декомпенсации — выраженную диспротеинемию (гипоальбуминемию, гиперγ-глобулинемию, положительные осадочные реакции), снижение содержания протромбина и холестерина, повышение билирубина, умеренное повышение активности аминотрансфераз.

Иммунологические нарушения выражены незначительно. У отдельных больных отчетливо повышено содержание IgA (чаще при хроническом алкоголизме).

Для выявления варикозно расширенных вен пищевода производят рентгенологическое исследование, эзофагогастродуоденоскопию. Ректоскопия выявляет варикозно расширенные геморроидальные вены.

Обследование включает УЗИ органов брюшной полости. Определяют размер и структуру печени. Печень обычно увеличена, эхогенность повышена, структура органа однородна. Диаметр воротной вены и селезеночной вены увеличен. Размеры селезенки превышают норму.

Лапароскопию проводят при неясном диагнозе, главным образом для исключения онкологической патологии. На ранних стадиях при лапароскопии можно обнаружить увеличенную печень с картиной мелкоузлового цирроза, симптомы портальной гипертензии, на поздних стадиях — картину смешанного (крупно- и мелкоузлового) цирроза. Биопсию следует проводить только на ранних стадиях процесса при дифференциальной диагностике гепатита и цирроза.

Морфологическое изучение биоптата печени при циррозе алкогольного генеза выявляет:

- жировую дистрофию гепатоцитов;
- образование ложных долек;
- обширное развитие фиброза.

Признаками алкогольной этиологии цирроза печени служат тельца Маллори (скопления гиалина в центре долек) и очаговая инфильтрация нейтрофилами портальных трактов.

Крупноузловой цирроз печени

Крупноузловой цирроз печени составляет до трети всех циррозов печени и бывает, как правило, вирусной этиологии. Весьма часто хронический аутоиммунный гепатит трансформируется в эту форму цирроза печени. Заболевание значительно чаще встречается у лиц молодого и среднего возраста. Для этой формы цирроза характерно быстрое, клинически выраженное прогрессирование. В клинической картине на первый план выступают проявления цитолитического синдрома и печеночно-клеточной недостаточности, признаки портальной гипертензии присоединяются на терминальной стадии.

Симптоматика в период обострения заболевания напоминает острый вирусный гепатит или хронический гепатит высокой активности. Характерны желтуха, лихорадка, астенический, диспептический и цитолитический синдромы.

На **первом этапе диагностического поиска** главными признаками являются желтуха, боли в животе (в правом подреберье и подложечной области), повышение температуры тела, диспептические расстройства, слабость. Степень выраженности жалоб прямо коррелирует с активностью процесса, при стихании некроза и воспаления они ослабевают (но полностью не исчезают). Это позволяет уже на данном этапе обследования больного судить об активности процесса.

В случае развития цирроза как исхода хронического аутоиммунного гепатита остается характерная для последнего полиорганность поражения, с чем связано и разнообразие жалоб (артралгии, геморрагические высыпания и др.).

На этом же этапе уточняют этиологию цирроза: у подавляющего большинства больных устанавливают связь с перенесенным вирусным гепатитом В или С, гепатотропными ядами, отмечают лекарственную непереносимость.

Выявляют характерные **особенности развития цирроза**:

- прогрессирующее течение;
- печеночная недостаточность развивается значительно раньше признаков портальной гипертензии.

На **втором этапе диагностического поиска** даже в стадии компенсации внепеченочные признаки выражены в большей степени, нежели у больных мелкоузловым циррозом печени.

В стадии декомпенсации цирроза печени отмечается выраженная желтуха, другие «печеночные» знаки по-прежнему очень яркие.

При высокой активности процесса возможны полисерозиты, иногда переходящий асцит. На поздней стадии асцит представляет постоянный признак болезни.

Печень и селезенка увеличены незначительно. Печень имеет острый и болезненный край, неровную поверхность. Болезненность при пальпации печени усиливается в период обострения.

Данные **третьего этапа диагностического поиска** по результатам клинического и биохимического анализа крови выявляют признаки выраженного печеночного цитолиза и функциональной недостаточности гепатоцитов: значительное повышение уровня билирубина (преимущественно за счет связанного), 5–10-кратное повышение уровня аминотрансфераз, ЛДГ и ее 4–5-й фракций, снижение содержания холестерина и протромбина, диспротеинемию (резкое увеличение количества γ -глобулинов и значительное понижение альбуминов, изменение осадочных проб, особенно тимоловой). Клинический анализ крови выявляет увеличение СОЭ, «сдвиг» влево в лейкоцитарной формуле, лейкоцитоза обычно не бывает, явления гиперспленизма наблюдаются реже, чем при мелкоузловом циррозе печени.

Вирусную природу цирроза печени подтверждает или выявляет обнаружение при серологическом исследовании крови маркеров вирусной инфекции.

Варикозное расширение вен пищевода, желудка и геморроидальных вен выявляют при рентгенологическом исследовании пищеварительного тракта, эзофагогастродуоденоскопии и ректороманоскопии.

УЗИ выявляет увеличение или на терминальной стадии уменьшение размеров печени, повышенную эхогенность и неравномерную структуру органа. Селезенка увеличена незначительно.

Лапароскопия помогает обнаружить крупноузловое поражение печени.

Билиарные циррозы

Билиарные циррозы встречаются у 5–10% больных циррозами печени. Различают первичный (истинный) билиарный цирроз и вторичный билиарный цирроз. Первичный билиарный цирроз поражает почти исключительно женщин, вторичный встречается и у мужчин.

В основе первичного билиарного цирроза лежит внутрипеченочный холестаза, а в основе вторичного — внепеченочный (подпеченочный) холестаза (редко — длительное нарушение оттока желчи на уровне крупных внутрипеченочных желчных протоков). Вторичный билиарный цирроз чаще всего развивается при «доброкачественной» обструкции (камень, стриктура), поскольку «злокачественная» обструкция (карцинома) приводит к смерти раньше, чем

успевает развиваться цирроз. Этиология первичного билиарного цирроза неизвестна, это аутоиммунное заболевание связано с появлением антител к структурам эпителия желчных протоков.

При первичном билиарном циррозе в печени последовательно протекает **ряд стадий**:

- лимфоплазмоцитарная инфильтрация портальных полей;
- разрушение эпителия желчных протоков;
- пролиферация мелких желчных ходов и протоков;
- замещение портальных полей рубцовой тканью, очаговые и мостовидные некрозы;
- соединительнотканые септы, «ложные» долики.

Клинические особенности билиарного цирроза состоят в доминировании холестатического синдрома, позднем проявлении и небольшой выраженности синдромов портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

На **первом этапе диагностического поиска** выявляют основные жалобы, характерные для длительного холестаза: желтуху, кожный зуд, кровоточивость, боли в костях (особенно в спине и ребрах), диарею. Асцит наблюдается лишь в поздней стадии болезни. Уже на этапе анализа анамнестических данных складывается мнение о первичном или вторичном билиарном циррозе.

Для первичного билиарного цирроза характерен предшествующий хронический гепатит с холестатическим синдромом, для вторичного — указания на имевшуюся ранее патологию желчевыводящих путей. При вторичном билиарном циррозе, наряду с симптомами холестаза, отмечают симптомы холангита — боли в правом подреберье, лихорадка с ознобами; при наличии ЖКБ — приступы желчной колики, «атаки» панкреатита в анамнезе.

На **втором этапе диагностического поиска** отчетливо проявляются симптомы длительного холестаза: желтуха, диффузная «бурая» гиперпигментация кожи, ее утолщение, огрубение, сухость, множественные следы расчесов, ксантелазмы, ксантомы на локтях, подошвах, ягодицах. Болезненность при поколачивании по костям, пальцы в виде барабанных палочек — результат остеомаляции и субпериостальных новообразований костной ткани при длительном холестазе.

Сосудистые звездочки встречаются реже и выражены слабее, чем при других видах цирроза печени. Печень всегда увеличена, плотная, может достигать огромных размеров. Селезенка также увеличена, но незначительно.

Проявления портальной гипертензии отмечают только на поздней стадии болезни. Асцит при билиарном циррозе — поздний симптом.

На **третьем этапе диагностического поиска** выявляют:

- лабораторные признаки холестаза;
- иммунные нарушения, характерные для первичного билиарного цирроза;
- проявления портальной гипертензии;
- осложнения;
- причины внепеченочного холестаза;
- морфологические признаки цирроза.

Лабораторные признаки холестаза выражены резко:

- гипербилирубинемия достигает высоких цифр, в 5–10 раз превышая норму, преимущественно увеличивается содержание связанного билирубина;

- значительно возрастает уровень общих липидов, фосфолипидов и холестерина (содержание триглицеридов не увеличивается), γ -глобулинов и β -липопротеидов;
- повышается активность щелочной фосфатазы, ГГТП в сыворотке крови.

Биохимические признаки цитолиза гепатоцитов с печеночно-клеточной недостаточностью появляются (и прогрессируют) лишь на поздних стадиях процесса. В начальном периоде билиарного цирроза подъем активности аминотрансфераз выражен слабо.

При первичном билиарном циррозе закономерно выявляют изменение иммунологических показателей: повышение титра IgG и IgM (больше IgM), резкую гипер- γ -глобулинемию, повышение СОЭ (при вторичном билиарном циррозе СОЭ также повышена, но как результат неиммунного воспаления). Весьма специфично для первичного билиарного цирроза появление антимитохондриальных антител в высоком титре.

С помощью иммуноферментного анализа выделены подтипы антимитохондриальных антител: анти-M-8 характерны для наиболее прогрессирующих форм заболевания, анти-M-9 — для доброкачественных форм заболевания.

Рентгеноскопия пищеварительного тракта и ЭФГДС позволяют выявить расширение вен пищевода. Эти методы исследования помогают обнаружить язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, как проявление осложнений билиарного цирроза. Такое осложнение, как остеомалация, выявляют при рентгенологическом исследовании костей. Рентгенологические проявления **билиарной остеопатии** — деминерализация костей, полосы просветления, выявляемые особенно часто в костях таза и лопаток, сдавление и деформация позвонков.

Инструментальные методы исследования (УЗИ, ФГДС, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, лапароскопия) позволяют в большинстве случаев выявить причины внепеченочного холестаза.

В случае подозрения на опухолевый процесс производят также МРТ, ангиографию печени и целиакографию. Методы позволяют оценить структуру печени, селезенки, поджелудочной железы и исключить или подтвердить наличие опухоли.

Гистологические признаки цирроза определяют по данным биоптата печени, полученного при лапароскопии или чрескожной пункции.

Диагноз первичного билиарного цирроза подтверждают следующие признаки:

- деструктивные изменения междольковых желчных протоков;
- отсутствие междольковых протоков более чем в половине портальных трактов;
- холестаз преимущественно на периферии дольки;
- расширение, инфильтрация и фиброз портальных полей.

При **вторичном билиарном циррозе** морфологическими критериями служат:

- расширение внутрипеченочных желчных ходов;
- некрозы в периферических частях печеночных долек с образованием желчных «озер»;
- нормальное дольковое строение в отдельных участках печени.

Биопсия печени при вторичном билиарном циррозе чревата желчным перитонитом.

Диагностика

Распознавание цирроза печени основано на выявлении:

- клинических проявлений ведущих симптомов:
 - цитолитического;
 - печеночно-клеточной недостаточности;
 - портальной гипертензии;
 - холестатического;
- лабораторно-инструментального подтверждения наличия указанных синдромов;
- этиологических факторов;
- морфологических признаков цирроза печени на начальной, доклинической (при отсутствии основных синдромов) стадии болезни.

Дифференциальная диагностика

Трудности в диагностике цирроза печени обусловлены сходством клинической картины болезни с проявлениями хронического гепатита, а также ряда других заболеваний.

От хронического гепатита цирроз печени отличают следующие признаки:

- резкое нарушение архитектоники органа (по данным морфологического исследования);
- развитие портальной гипертензии (асцит, спленомегалия, венозные коллатерали, кровотечения из пищеварительного тракта);
- глубокие дистрофические и некробиотические изменения паренхимы органа, обуславливающие большую выраженность функциональных сдвигов, печеночную недостаточность.

Заболевания, требующие проведения дифференциальной диагностики с циррозом печени:

- **Цирроз-рак и первичный рак печени.** При этой патологии асцит быстро развивается вследствие тромбоза воротной вены и ее ветвей, метастазов в перипортальные лимфатические узлы, локализующиеся в области ворот печени, и карциноматоза брюшины. Отграничить эти процессы от цирроза позволяют обнаружение α -фетопротеина, результаты данных лапароскопии и МРТ.
- **Констриктивный перикардит**, сопровождающийся увеличением печени и асцитом. Решающее значение в диагностике перикардита имеют данные рентгенокимографии и эхографии сердца.
- **Доброкачественный сублейкемический миелоз** (миелофиброз, остеомиелосклероз), проявляющийся увеличением печени и особенно селезенки. Диагностическое значение имеют данные трепанобиопсии, выявляющие характерные изменения.
- **Альвеолярный эхинококкоз**, проявляющийся не только увеличением печени, но также селезенки и изменением функциональных печеночных проб. При эхинококкозе обнаруживают специфические антитела при ре-

акции латекс-агглютинации; печень отличается необыкновенной плотностью и характерными изменениями при УЗИ и МРТ.

- **Амилоидоз, гемохроматоз** и болезнь Вильсона, сопровождающиеся гепатолиенальным синдромом, изменениями белкового обмена, обмена железа и меди. Достоверная диагностика этих заболеваний основана на характерных для каждого из них симптомах, определении амилоида в тканях, трансферрина и церулоплазмينا в крови.

Формулировка развернутого клинического диагноза учитывает следующие пункты:

- этиология (вирусный, алкогольный, криптогенный и др.);
- морфология:
 - микронодулярный (мелкоузловой);
 - макронодулярный (крупноузловой);
 - смешанный;
- класс тяжести по Чайлд–Пью;
- другие синдромы (указывают при их клинической выраженности):
 - портальная гипертензия (конкретно — асцит, варикозное расширение вен нижней трети пищевода III степени и т.д.);
 - холестаз;
 - гиперспленизм (анемия, тромбоцитопения, лейкопения);
- активность цирроза (оценивают активность трансаминаз — I, II, III степень);
- осложнения.

Лечение

Тактика лечения цирроза печени определяется этиологией, активностью патологического процесса, основными клиническими проявлениями и степенью функциональных расстройств. Для подбора адекватной терапии важно учитывать стадию течения.

Всем больным циррозом печени показано соблюдение ряда правил.

- Исключение профессиональных и бытовых вредностей, полный отказ от алкоголя.
- Соблюдение благоприятного для лечения режима труда, отдыха и питания. В компенсированной стадии цирроза печени больные могут выполнять работы, не связанные с тяжелой физической нагрузкой, длительной ходьбой или стоянием, следует избегать воздействия высокой или низкой температуры, инсоляции. При портальной гипертензии следует избегать любых физических усилий, вызывающих повышение внутрибрюшного давления. При выраженной активности и декомпенсации процесса показаны постельный режим и стационарное лечение.
- Всем больным показано соблюдение диеты (стол № 5). В случае выявления симптомов печеночной недостаточности следует исключать или ограничивать белок до уровня, при котором исчезают признаки интоксикации. Поваренную соль ограничивают, а при развитии асцита — исключают из рациона.

- Необходимы лечебные мероприятия, направленные на нормализацию процессов пищеварения и всасывания (прием пищеварительных ферментов, не содержащих желчь, — мезим[▲], панкреатин, креон[▲]), устранение кишечного дисбактериоза (пробиотики, эубиотики), санацию хронических воспалительных процессов органов брюшной полости и других сопутствующих острых и хронических заболеваний (при этом следует избегать гепатотоксичных антибиотиков).
- Запрещение проведения физиотерапевтических процедур, вакцинаций, приема гепатотоксичных препаратов, в том числе психотропных и снотворных средств.

Такое подробное описание мероприятий базисной терапии объясняется тем, что строгое ее соблюдение играет важную роль в лечении ряда больных циррозом печени.

Решающую роль играет этиотропная терапия.

При циррозе печени, вызванном HBV, показана терапия интерфероном. При наличии противопоказаний (главные — класс С по Чайлд–Пью, почечная недостаточность и др.) показана терапия ламивудином. Уменьшение виремии благоприятно сказывается на прогнозе. При циррозе печени, вызванном HCV, показана терапия интерфероном и рибавирином. При плохой переносимости и противопоказаниях от медикаментозной терапии отказываются.

При алкогольных циррозах печени проводят лечение эссенциальными фосфолипидами (эссенциале форте Н[▲]), флавоноидами (препараты плодов расторопши пятнистой — карсил[▲], силимар[▲], экстракт листьев артишока — хофитол[▲]).

Помимо этиотропной терапии, больные компенсированным неактивным или с минимальной активностью циррозом печени в другой лекарственной терапии не нуждаются. Им показано лишь соблюдение правильного образа жизни.

Больные декомпенсированным неактивным или с минимальной активностью циррозом печени нуждаются в строгом соблюдении режима и диеты, лекарственную терапию проводят патогенетическими и симптоматическими средствами. К ним относят дезинтоксикационные средства (внутривенное капельное введение 200–300 мл 5% раствора глюкозы[▲]), эссенциале[▲] по 2 капсулы 3 раза в день или препараты плодов расторопши пятнистой (карсил[▲], легалон[▲], силимар[▲]), экстракт листьев артишока (хофитол[▲]) по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 2 мес 2–3 курса в год.

Декомпенсированный цирроз печени с признаками портальной гипертензии (кроме вышперечисленных мероприятий) нуждается в лечении отечно-асцитического синдрома. Лечение асцита требует осмотрительности из-за многочисленных побочных реакций диуретической терапии. Уменьшение и особенно устранение асцита способствуют снижению портального давления и служат профилактикой портокавальной энцефалопатии и кровотечений из варикозных вен пищевода.

Следует помнить, что резорбтивная способность брюшины не превышает 400 мл/сут, и потеря большего количества жидкости приводит к обезвоживанию тканей, гипокалиемии и метаболическому алкалозу.

Первый этап — применение диеты с резким ограничением соли — до 1,5 г натрия хлорида в сутки, но даже если пищу готовить без добавления соли, в ней будет содержаться ее 3–4 г. Поэтому следует исключить продукты, изначально содержащие натрий (колбасы, консервы, сыры, морепродукты). Количество вводимой жидкости должно составлять 800–1500 мл. Если на фоне гипонатриевой диеты не снижается масса тела на 300–400 г, и нет спонтанного диуреза, то назначают антагонисты альдостерона — спиронолактон (верошпирон[▲]) 75–150 мг/сут. При отсутствии эффекта к спиронолактону добавляют фуросемид, далее — этакриновую кислоту (урегит[▲]) и триампур[▲] (гидрохлоротиазид + триамтерен). При резистентном (неконтролируемом) асците, угрозе разрыва тканей живота, дыхательной и сердечной недостаточности вследствие асцита проводят парацентез тонкой иглой с извлечением 3–4 л асцитической жидкости. Выведение больших объемов противопоказано из-за потерь электролитов и белка, ведущих к печеночной недостаточности.

Консервативное лечение **портальной гипертензии** предусматривает также прием лекарственных препаратов, снижающих портальное давление. Для этого используют пролонгированные нитраты в обычных терапевтических дозах и β-адреноблокаторы в дозах, снижающих ЧСС в покое на 25%. Такое лечение проводят в течение длительного времени (месяцы, годы), оно обязательно для больных с наличием в анамнезе кровотечения из расширенных вен пищевода.

Медикаментозная терапия асцита включает, помимо вышеописанного, введение белковых препаратов: нативную концентрированную плазму и 20% раствор альбумина. Они способствуют повышению коллоидно-осмотического давления плазмы и содержания альбумина.

Для **декомпрессии портальной системы** показана операция — наложение портокавальных сосудистых анастомозов, в тактику входит наложение внутрипеченочного шунта. Показания к операции — варикозно расширенные вены пищевода у больных, перенесших кровотечение, а также высокая портальная гипертензия. Оперативное лечение (спленэктомия) производят также больным с наличием синдрома гиперспленизма.

При билиарном циррозе печени лечение холестаза проводят аналогично таковому при хроническом холестатическом гепатите (см. выше).

Борьба с осложнениями предусматривает следующие мероприятия.

- Остановка пищеводно-желудочного кровотечения включает:
 - переливание свежезаготовленной крови дробно в объеме 100–200 мл, при необходимости повторно капельно;
 - парентеральное введение менадиона натрия бисульфит (викасол[▲]), хлорида кальция, аминокaproновой кислоты;
 - внутривенное введение питуитрина[®] или вазопрессина[▲] в 100–200 мл 5% раствора глюкозы[▲] (препарат снижает давление в воротной вене);
 - obturационное тампонирование пищевода зондом с баллоном, желудочная гипотермия; при отсутствии эффекта производят эндоскопическое склерозирование вен, обширные трансабдоминальные операции по перевязке вен сопровождаются очень высокой летальностью;
 - для предупреждения постгеморрагической комы показаны удаление крови из кишечника назначением: осмотических слабительных, препа-

ратов на основе лактулозы (дюфалак^а), промывание желудка и откачивание содержимого через зонд;

- прием антибиотиков, не всасывающихся в кишечнике (канамицин, стрептомицин) внутрь (антибиотики подавляют микрофлору кишечника, что значительно снижает бактериальный внутрикишечный протеолиз с образованием аммиака, индола, скатола и др.);
- парентеральное введение жидкости (в том числе полиглюкина^а) до 2 л/сут.

Борьба с пищеводно-желудочным кровотечением не всегда заканчивается успешно, несмотря на весь комплекс мероприятий в 20–40% случаев наступает смертельный исход.

- Лечение печеночной комы требует введения всех препаратов внутривенно:
 - для обезвреживания уже поступившего в кровь аммиака и других метаболитов — глутаминовой кислоты, орнитина;
 - для улучшения обмена печеночных клеток — эссенциале^а, витаминов группы В^а и С^а, тиоктовой (липоевой^а) кислоты, препаратов калия, которые вводят в 5% растворе глюкозы^а внутривенно капельно (за сутки — до 2–3 л);
 - постоянно контролируют электролитный баланс, кислотно-основное состояние и своевременно регулируют его введением электролитов и буферных смесей: при развитии метаболического ацидоза вводят 200–600 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия, а при выраженном метаболическом алкалозе вводят препараты калия до 10 г/сут;
 - антибиотики (мономицин^а, канамицин, стрептомицин) вводят через желудочный зонд для подавления жизнедеятельности кишечной микрофлоры.

Однако, несмотря на интенсивное лечение, печеночная кома при циррозе печени чаще всего заканчивается летальным исходом. Профилактика комы сводится к проведению лечебных мероприятий, предотвращающих развитие желудочно-кишечных кровотечений, инфекций, интоксикации; требуется осторожность в назначении диуретиков, седативных и снотворных препаратов.

К факторам плохого прогноза печеночной энцефалопатии относят: продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение, высокую степень портальной гипертензии («резистентный» асцит, варикозное расширение вен пищевода III–IV степени), длительность цирроза печени более 5 лет, степень тяжести цирроза класса С и отсутствие положительного клинического эффекта в первую неделю лечения.

Прогноз

Сформировавшийся цирроз печени является необратимым состоянием, однако этиотропная терапия, правильный образ жизни, успешное воздействие на активность процесса, проведение всего комплекса лечебных мероприятий могут способствовать тому, что цирроз печени длительное время остается компенсированным. Накапливается опыт по применению препаратов ингибиторов фиброгенеза (колхицин).

Профилактика

Мероприятиями профилактики являются устранение или ограничение действия этиологических факторов (снижение употребления алкоголя, вакцинация от гепатита В, снижение риска гепатита С), своевременное распознавание и лечение хронического гепатита и жировой дистрофии печени. При наличии цирроза необходимо проводить мероприятия, направленные на прекращение прогрессирования процесса и профилактику осложнений.

ХРОНИЧЕСКИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Хронический холецистит — воспаление желчного пузыря, преимущественно бактериального происхождения, иногда возникающее вторично при дискинезии желчных путей и желчных камнях или паразитарных инвазиях. В данном разделе будет рассмотрен хронический бескаменный холецистит. Хронический калькулезный холецистит рассматривают в курсе хирургических болезней.

Хронический бескаменный холецистит — одно из распространенных заболеваний желчевыводящих путей, встречается во всех возрастных группах, но преимущественно страдают лица среднего возраста (от 40 до 60 лет). Заболеваемость составляет 6–7 случаев на 1000 населения. Женщины болеют чаще мужчин в 3–4 раза.

Этиология

Основную роль в развитии хронического холецистита играет условно-патогенная микрофлора. Наиболее частый возбудитель — кишечная палочка (у 40% больных), несколько реже — стафилококки и энтерококки (по 15%), стрептококки (у 10% больных). У трети больных обнаруживают смешанную микрофлору. Очень редко (примерно в 2% случаев) высевают протей и дрожжевые грибы. Этиологическая роль лямблий сомнительна. Несмотря на довольно высокую частоту обнаружения лямблий в дуоденальном содержимом, в настоящее время считают, что лямблиоз наслаивается на воспалительный процесс в желчном пузыре.

Для развития хронического холецистита недостаточно только инфицирования желчи. Предрасполагают к нему застою желчи и повреждение стенок желчного пузыря.

- Застою желчи способствуют:

- нарушение режима питания (ритма, качества и количества употребляемой пищи);
- психоэмоциональные факторы;
- гиподинамия;
- иннервационные нарушения различного генеза;
- запор;
- беременность;
- нарушения обмена, приводящие к изменению состава желчи (ожирение, атеросклероз, сахарный диабет и пр.);
- органические нарушения путей оттока желчи.

- Повреждение стенок желчного пузыря возможно в результате:
 - раздражения слизистой оболочки желчного пузыря желчью с измененными физико-химическими качествами;
 - травматизации конкрементами (камни могут образоваться в желчном пузыре без предшествующего воспаления);
 - раздражения слизистой оболочки панкреатическими ферментами, затекающими в общий желчный проток;
 - травм желчного пузыря.

Патогенез

Инфекция попадает в желчный пузырь тремя путями: восходящим, гематогенным и лимфогенным.

- **Восходящим путем** инфекция проникает из кишечника. Этому способствуют гипо- и ахлоргидрия, нарушение функции сфинктера Одди, экскреторная недостаточность поджелудочной железы.
- **Гематогенным путем** инфекция может проникнуть в желчный пузырь из большого круга кровообращения по почечной артерии (чаще при хроническом тонзиллите и других поражениях рото- и носоглотки) или из кишечника по воротной вене. Способствует этому нарушение барьерной функции печени.
- **Лимфогенным путем** инфекция попадает в желчный пузырь при аппендиците, воспалительных заболеваниях женской половой сферы, пневмонии и нагноительных процессах в легких.

Благоприятные условия для развития попавшей в желчный пузырь инфекции создает застой желчи, обусловленный воздействием перечисленных причин. Застой желчи изменяет холатохолестериновый индекс (снижение уровня желчных кислот и увеличение концентрации холестерина), что способствует образованию холестериновых камней (рис. 3-5).

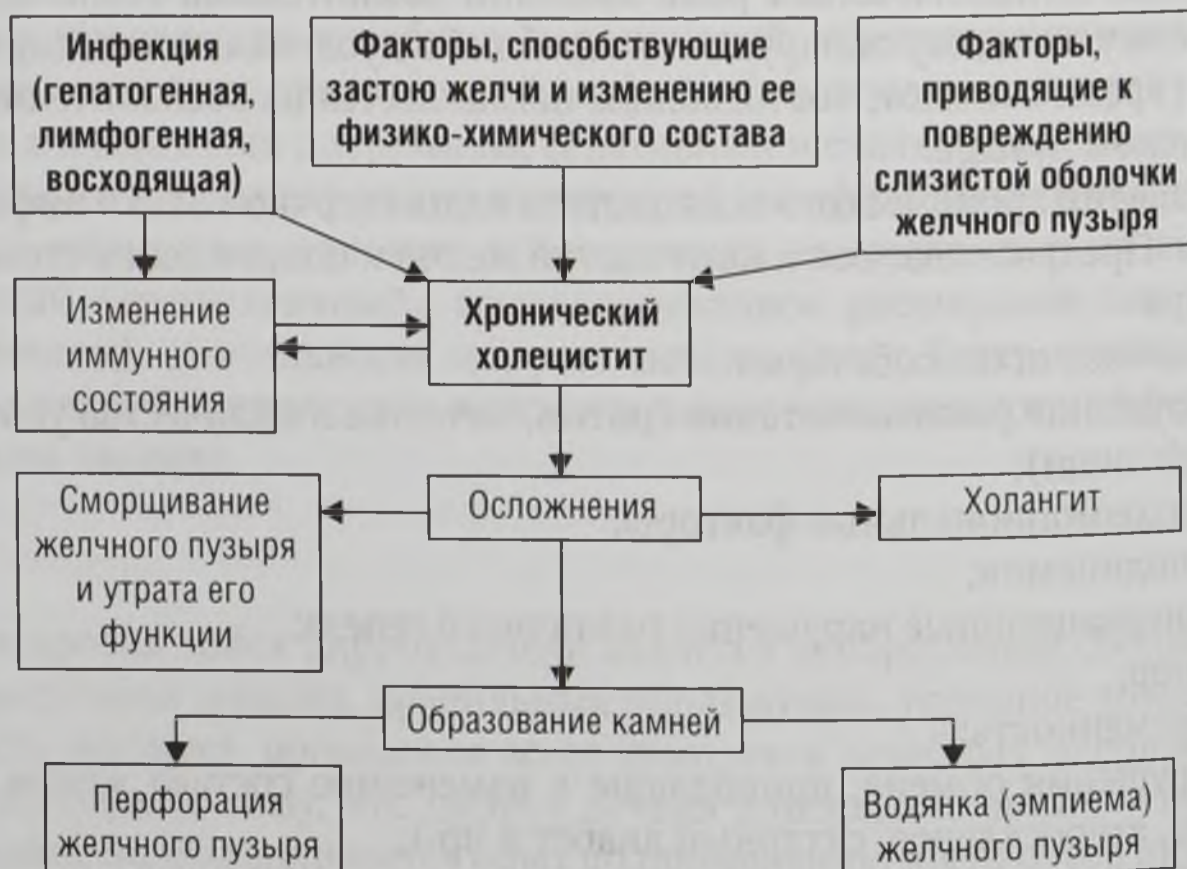


Рис. 3-5. Патогенез хронического бескаменного холецистита

В патогенезе хронического бескаменного холецистита имеют значение также факторы, приводящие к повреждению стенок желчного пузыря с травматизацией его слизистой оболочки, нарушением кровообращения и развитием воспаления. У ряда больных хроническим холециститом первично происходит повреждение слизистой оболочки желчного пузыря при нарушенном оттоке желчи, а инфекция присоединяется вторично.

Длительный воспалительный процесс, хронический очаг инфекции отрицательно влияют на иммунобиологическое состояние больных, снижают реактивность организма.

Больным хроническим холециститом свойственны специфическая и неспецифическая сенсibilизация к различным факторам внешней и внутренней среды, развитие аллергических реакций. В результате создается порочный круг: воспаление в желчном пузыре способствует поступлению в кровь микробных антигенов, что приводит к сенсibilизации, которая поддерживает хроническое течение холецистита и способствует его рецидивированию.

Если морфологические изменения развиваются только в слизистой оболочке желчного пузыря и носят катаральный характер, то функция желчного пузыря долгое время остается достаточно сохранной. Если же воспалительный процесс захватывает всю стенку желчного пузыря, то происходят утолщение и склероз стенки, сморщивание пузыря, утрачиваются его функции и развивается перихолецистит. Воспалительный процесс из желчного пузыря может распространиться на желчные ходы и привести к холангиту.

Помимо катарального воспаления, при холецистите может возникать флегмонозный или даже гангренозный процесс. В тяжелых случаях в стенке желчного пузыря образуются мелкие абсцессы, очаги некроза, изъязвления, которые могут вызвать перфорацию или развитие эмпиемы.

Длительный воспалительный процесс при нарушении оттока желчи, помимо образования камней, может привести к образованию воспалительных «пробок».

Эти «пробки», закупоривая пузырный проток, способствуют развитию водянки желчного пузыря и при бескаменной форме холецистита. Основные звенья патогенеза представлены на рис. 3-5.

Таким образом, при хроническом бескаменном холецистите могут развиваться следующие осложнения:

- перихолецистит;
- холангит;
- перфорация желчного пузыря;
- водянка;
- эмпиема желчного пузыря;
- образование камней.

Вследствие чрезвычайно тесной анатомической и физиологической связи желчного пузыря с близлежащими органами у больных хроническим холециститом поражаются печень (гепатит), поджелудочная железа (панкреатит), желудок и двенадцатиперстная кишка (гастрит, дуоденит).

Классификация

Общепринятой классификации хронического бескаменного холецистита не существует. Ниже, в несколько упрощенном виде приведена классификация, предложенная А.М. Ногаллером (1979).

- По степени тяжести:
 - легкая форма;
 - средней тяжести;
 - тяжелая форма.
- По стадиям заболевания:
 - обострения;
 - стихающего обострения;
 - ремиссии (стойкой и нестойкой).
- По наличию осложнений:
 - неосложненный;
 - осложненный.
- По характеру течения:
 - рецидивирующий;
 - монотонный;
 - перемежающийся.

Легкая форма характеризуется нерезко выраженным болевым синдромом и редкими (1–2 раза в год), непродолжительными (не более 2–3 нед) обострениями. Боли локализованные, длятся 10–30 мин, проходят, как правило, самостоятельно. Диспептические явления редки. Функция печени не нарушена. Обострения чаще обусловлены нарушением режима питания, перенапряжением, острой интеркуррентной инфекцией (грипп, дизентерия и др.).

Для хронического холецистита **средней тяжести** характерен болевой синдром. Боли стойкие, с характерной иррадиацией, связаны с нерезким нарушением диеты, небольшим физическим и психическим переутомлением. Диспептические явления выражены, часто бывает рвота. Обострения возникают 5–6 раз в год, носят затяжной характер. Могут быть изменены функциональные пробы печени. Возможны осложнения (холелитиаз).

При **тяжелой форме** резко выражены болевой и диспептический синдромы. Частые (1–2 раза в месяц и чаще) и продолжительные желчные колики. Лекарственная терапия малоэффективна. Функция печени нарушена. Осложнения развиваются часто.

При обострении воспалительного процесса в желчном пузыре, помимо выраженных субъективных ощущений (боль, диспептический синдром), отчетливо проявляются острофазовые показатели (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ, увеличение содержания α_2 -глобулинов, положительный СРБ) и изменения биохимических констант (повышение уровня билирубина, преимущественно за счет связанного, может повышаться уровень аминотрансфераз). Печень может быть увеличена.

При стихающем обострении все указанные явления выражены в меньшей степени.

В период ремиссии клинические симптомы исчезают или значительно уменьшаются, все признаки воспаления отсутствуют.

Хронический холецистит может протекать без осложнений. При длительном течении или тяжелой форме заболевания развиваются осложнения.

При рецидивирующем холецистите период обострения сменяется полной или относительной ремиссией (все клинические симптомы полностью исчезают или значительно уменьшаются).

Для монотонного течения заболевания характерно отсутствие ремиссий. Больные постоянно испытывают боль, чувство тяжести в правом подреберье или эпигастральной области, жалуются на диспептические расстройства.

При перемежающемся хроническом холецистите на фоне постоянно выраженных клинических симптомов периодически отмечаются обострения той или иной степени тяжести с повышением температуры тела или типичной желчной коликой.

Клиническая картина

Проявления болезни определяются наличием следующих синдромов:

- болевого;
- диспептического;
- воспалительного (при обострении);
- нарушением функции кишечника (кишечный дискинетический синдром);
- нарушением липидного обмена (по клинико-лабораторным данным);
- холестатического (при закупорке общего желчного протока);
- вовлечением в процесс других органов и систем.

На **первом этапе диагностического поиска** выявляют:

- болевой синдром, уточняют его характеристику;
- диспептический синдром и его проявления;
- симптомы, отражающие вовлечение в патологический процесс других органов и систем;
- факторы, приведшие к развитию заболевания и его обострению;
- характер течения заболевания.

Боли при хроническом бескаменном холецистите имеют ряд особенностей:

- локализуются главным образом в правом подреберье, реже — в подложечной области;
- иррадиируют в правую лопатку, реже в правую половину грудной клетки, ключицу, поясницу;
- по характеру, как правило, тупые;
- могут беспокоить постоянно или возникают нечасто;
- продолжительность болей от нескольких минут и часов до нескольких дней;
- обусловлены нарушением диеты, волнением, охлаждением, инфекцией, физическим напряжением, возникают, как правило, после приема жирной жареной пищи, употребления обильного количества пищи.

Боли, появляющиеся при физической нагрузке или после нее, при тряской езде, больше характерны для желчнокаменной болезни (калькулезного холецистита).

У больных вне обострения при легком течении хронического холецистита болей может не быть. При обострении характер боли становится похожим на приступ острого холецистита, интенсивность резко выражена.

Диспептические явления часто наблюдаются при хроническом холецистите. Больные жалуются на тошноту, пустую отрыжку, чувство горечи во рту, рвоту, изменение аппетита, плохую переносимость некоторых видов пищи (жиры, алкоголь, продукты, содержащие уксус и др.). Рвота при холецистите не приносит облегчения. Кроме того:

- сильные и стойкие боли в эпигастральной области могут свидетельствовать о наличии сопутствующих патологических изменений в желудке;
- боли около пупка или в нижней части живота, сопровождающиеся поносом или запором, свидетельствуют о хроническом колите;
- боли в левом подреберье или опоясывающие — о хроническом панкреатите.

Больного может беспокоить повышение температуры тела, связанное, как правило, с развитием воспаления желчного пузыря.

Фебрильная температура тела с жалобами на кожный зуд даже при отсутствии желтухи характерна для холангита.

При изучении анамнеза выявляют факторы, способствующие развитию заболевания или обострения (наличие в семье больных с патологией желчных путей, нарушение режима питания и погрешности в диете, перенесенные вирусный гепатит, дизентерия, заболевания желудка, кишечника и др.).

Определяют характер течения: монотонный, постоянный или волнообразный, рецидивирующий хронический бескаменный холецистит.

На первом этапе может сложиться достаточно убедительное впечатление о вовлечении в патологический процесс желчевыводящих путей. Характер заболевания, его нозологическую принадлежность определяют только по данным, полученным на последующих этапах обследования.

На **втором этапе диагностического поиска** обнаруживают симптомы поражения желчного пузыря и вовлечения в процесс других органов.

При обследовании больного необходимо обратить внимание на зоны кожной гиперестезии, преимущественно в правом подреберье и под правой лопаткой (характерный симптом хронического холецистита). В тяжелых случаях зоны кожной гиперестезии более обширны. При дискинезии желчных путей гиперестезия выражена слабо или отсутствует.

Поверхностная пальпация живота позволяет установить степень напряжения мышц брюшной стенки (при обострении хронического холецистита повышается резистентность брюшной стенки в правом подреберье) и область наибольшей болезненности — правое подреберье.

Основное место в физикальном обследовании больного занимают глубокая пальпация и выявление болевых точек.

Характерным пальпаторным симптомом при воспалительном поражении желчного пузыря служит болезненность в области проекции желчного пузыря при вдохе (симптом Керра).

Болезненность при поколачивании по правому подреберью (симптом Лепене), по реберной дуге справа (симптом Грекова–Ортнера) и при надавливании на диафрагмальный нерв между ножками грудиноключично-сосцевидной мышцы (симптом Георгиевского–Мюсси или френикус-симптом) также относятся к признакам, встречающимся чаще при обострении воспалительного процесса в желчном пузыре.

При неосложненном течении хронического холецистита желчный пузырь не пальпируется. Если же при пальпации желчный пузырь определяется, то это свидетельствует об осложнениях (водянка, эмпиема желчного пузыря). Увеличенный желчный пузырь может определяться при сдавлении общего желчного протока увеличенной головкой поджелудочной железы (хронический панкреатит, рак головки железы) или же при воспалительных (опухолевых) изменениях фатерова (дуоденального) соска, также обуславливающих нарушение оттока по общему желчному протоку.

При физикальном обследовании брюшной полости можно получить данные, свидетельствующие о вовлечении в процесс печени (увеличение ее размеров, изменение консистенции), поджелудочной железы (болезненность характерных зон и точек), желудка, толстой кишки.

Выявление экстрасистол (особенно у лиц молодого возраста) может быть свидетельством холецистокардиального синдрома.

При закупорке (слизистой пробкой или камнем) общего желчного протока может наблюдаться выраженная желтушность кожных покровов и слизистых оболочек. Субиктеричность склер, небольшая желтушность выявляются при обострении хронического бескаменного холецистита без закупорки желчных путей.

Решающее значение для уточнения характера поражения желчного пузыря принадлежит **третьему этапу диагностического поиска**. На этом этапе:

- уточняют степень выраженности (активности) воспалительного процесса в желчном пузыре;
- выявляют нарушения липидного и пигментного обменов;
- уточняют степень вовлечения в патологический процесс печени, поджелудочной железы и других органов;
- выявляют функциональное состояние желчного пузыря (моторная, эвакуаторная, концентрационная функции);
- определяют наличие (или отсутствие) камней, развитие осложнений;
- ставят окончательный клинический диагноз.

Клинический анализ крови вне обострения патологии не выявляет; при обострении — лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. При биохимическом исследовании крови обнаруживают повышение других острофазовых показателей (содержание α_2 -глобулинов, уровень фибриногена). Биохимическое исследование крови позволяет выявить нарушение липидного обмена: увеличение содержания холестерина, триглицеридов.

Признаки холестаза — повышение концентрации холестерина, связанного билирубина, активности щелочной фосфатазы и ГГТП — характерны для обструкции общего желчного протока (слизистой пробкой или камнем).

При вовлечении в патологический процесс печени незначительно повышен уровень АСТ, АЛТ, при поражении поджелудочной железы выявляют стеато- и креаторею, в крови повышено содержание амилазы.

О выраженности воспалительного процесса в желчном пузыре можно судить по данным визуального осмотра желчи, полученной при дуоденальном зондировании. Порция «В» (пузырная желчь) при воспалении бывает мутной, с хлопьями и слизью. При микроскопическом исследовании этой порции в большом

количестве обнаруживают лейкоциты и десквамированный эпителий. Диагностическая значимость лейкоцитов в желчи невелика. Основное значение дуоденального зондирования состоит в установлении характера сократительной (эвакуаторной и моторной) функции желчного пузыря, определении концентрационной функции.

Отсутствие порции «В» свидетельствует о нарушении сократительной функции желчного пузыря (наблюдается не только при органических поражениях, но и при функциональных изменениях).

Получение пузырной желчи в количестве более 50–60 мл указывает на застойные явления в желчном пузыре и косвенно свидетельствует о его двигательных расстройствах.

Большое количество кристаллов холестерина, билирубината кальция может косвенно свидетельствовать о снижении стабильности коллоидного раствора желчи и указывать на предрасположенность к холелитиазу на фоне застоя инфицированной желчи. Обнаружение большого количества эозинофилов при микроскопическом исследовании желчи может косвенно указывать на паразитарную инвазию.

Большую диагностическую значимость по сравнению с традиционным дуоденальным зондированием придают непрерывному фракционному зондированию (проводится в специализированных стационарах), которое позволяет с большей достоверностью судить об изменениях в желчных путях и пузыре.

При бактериологическом исследовании желчи возбудитель обнаруживается менее чем у 50% больных. Этиологическое значение микроба подтверждается нарастанием титра антител в сыворотке крови к высеянному из желчи возбудителю.

Более детально изучить функциональное состояние желчного пузыря и желчных путей позволяет сочетание дуоденального зондирования с рентгенологическими методами обследования, среди которых главное место принадлежит пероральной холецистографии. У больных хроническим бескаменным холециститом в 1,5–2 раза медленнее происходит опорожнение желчного пузыря (неизмененный желчный пузырь контрастируется до 90 мин, при холецистите — дольше). Затруднение смещаемости желчного пузыря, неровные контуры и неправильная форма, изменение обычного расположения его служат основными рентгенологическими признаками перихолецистита. При хроническом холецистите иногда выявляются расширение общего желчного протока, задержка в нем контрастного вещества и рефлюкс в печеночный проток. Холецистограмма может быть не изменена, но это не исключает наличия холецистита, холангита или дискинезии желчных путей.

У ряда больных желчный пузырь при холецистографии может не контрастироваться, что бывает в следующих случаях: при непроходимости желчных протоков вследствие наличия камней или воспалительного процесса; переполнении желчного пузыря камнями; при ослаблении концентрационной способности желчного пузыря.

Иногда отсутствие тени желчного пузыря не связано с его патологией, а отражает нарушение всасывания контрастного вещества в кишечнике (при энтерите, усиленной перистальтике), иначе говоря, «отключенный» желчный

пузырь при холецистографии еще не дает полного основания считать его патологически измененным.

Во всех случаях «отключенного» желчного пузыря производят внутривенную холеграфию. Холеграфия выявляет патологические изменения в общем желчном, пузырном и печеночных протоках, а также в большом сосочке двенадцатиперстной кишки (фатеров сосок). При холеграфии легче проследить процесс заполнения желчного пузыря контрастным веществом.

Отсутствие наполнения желчного пузыря при внутривенном введении контрастного вещества свидетельствует о значительных изменениях в желчевыводительной системе.

При наличии сморщенного атрофического желчного пузыря, заполнении его полости камнями, закупорке пузырного протока тень желчного пузыря может отсутствовать и при холеграфии, но выявляются общий желчный и печеночные протоки.

Отсутствие контрастирования желчного пузыря и протоков при внутривенной холеграфии наблюдается при желтухе, нарушении экскреторной функции печени, снижении тонуса сфинктера Одди и в некоторых других случаях.

Другие рентгенологические методы (чрескожное контрастирование желчных путей с помощью пункции печени, лапароскопическая холецистохолангиография, холангиография на операционном столе) проводятся во время операции или в предоперационном периоде при обтурационной желтухе неясного генеза.

Этим же больным проводят ФГДС, которая позволяет осмотреть большой сосочек двенадцатиперстной кишки и оценить его состояние. С помощью этого метода проводится и ретроградная панкреатохолангиография.

При тяжелых заболеваниях желчного пузыря и желчных путей, когда диагноз не удастся поставить по данным клинических, лабораторных и рентгенологических методов исследования, производят лапароскопию. Она позволяет осмотреть желчный пузырь, печень и определить патологию.

Метод ультразвуковой диагностики имеет большое значение для оценки формы желчного пузыря, состояния его стенок, наличия камней и спаек. После приема желчегонных средств можно судить о сократительной функции желчного пузыря. С помощью эхографии также выявляют расширенный желчный пузырь при патологии большого сосочка двенадцатиперстной кишки, головки поджелудочной железы.

Компьютерная томография не имеет существенных преимуществ по сравнению с УЗИ в диагностике конкрементов желчного пузыря, однако более точно, чем УЗИ, определяет кальцификацию конкрементов. Это важно в отборе больных для проведения литолитической терапии препаратами желчных кислот.

Диагностика

Диагноз хронического холецистита ставят на основании следующих признаков:

- характерный болевой синдром в сочетании с диспептическими расстройствами;

- признаки вовлечения в процесс желчного пузыря (болевые точки, зоны кожной гиперестезии);
- данные лабораторных и инструментальных методов исследования, указывающие на патологию желчного пузыря и отсутствие камней.

Большая вариабельность клинической картины хронического холецистита, присоединение осложнений, вовлечение в патологический процесс других органов и систем делают диагностику его достаточно сложной.

Хронический бескаменный холецистит необходимо дифференцировать от желчнокаменной болезни и дискинезий желчного пузыря и желчных путей.

- Для желчнокаменной болезни характерны следующие признаки:
 - особенности болей: приступообразные, интенсивные, с транзиторной желтухой, типа печеночной колики;
 - чаще болят лица пожилого возраста, среди которых преобладают женщины с ожирением и другими обменными заболеваниями (сахарный диабет, мочекаменная болезнь, артрозы), отягощенный семейный анамнез;
 - особенности дуоденального содержимого: большое количество кристаллов холестерина, билирубината кальция, «песок», холатохолестериновый индекс менее 10;
 - выявление камней при рентгенологическом и (или) ультразвуковом обследовании.
- Для дискинезий желчного пузыря характерны следующие признаки:
 - связь болей с волнениями и нервно-психической нагрузкой;
 - болевые точки и зоны кожной гиперестезии, характерные для воспаления желчного пузыря, отсутствуют или выражены нерезко;
 - при дуоденальном зондировании отмечается лабильность пузырного рефлекса; воспалительные элементы в желчи, как правило, отсутствуют;
 - при холецистографии отсутствуют признаки перихолецистита.

Дискинезия желчного пузыря (нарушение его моторики) может протекать по гипотоническому и гипертоническому типу.

Дифференциация различных моторных нарушений желчного пузыря и желчевыводящих путей возможна на основании клинических признаков, данных дуоденального зондирования, результатов рентгенологического исследования (холецистография).

- Клинические признаки:
 - при **гипертоническом типе дискинезии** боли схваткообразные, кратковременные, отмечается связь болей с нарушением диеты; периодически возникают приступы желчной колики; может быть преходящая желтуха; в промежутках между приступами болей, как правило, не бывает;
 - для **гипотонического типа дискинезии** характерны постоянные боли, которые сопровождаются чувством распираания в правом подреберье; периодически все эти явления усиливаются; боли нарастают при надавливании на желчный пузырь; приступы желчной колики крайне редки.

- Дуоденальное зондирование:
 - при гипертонической дискинезии увеличено время выделения порции «А» (гипертония пузырного протока), уменьшено время выделения порции «В» (гиперкинезия желчного пузыря) при сохраненном объеме желчного пузыря или удлиненное, прерывистое выделение желчи («гипертония желчного пузыря»); исследование часто сопровождается болями в правом подреберье;
 - при гипотонической дискинезии желчь порции «В» выделяется в большом количестве и долго, часто возникает повторный рефлекс на опорожнение желчного пузыря.
- Холецистография:
 - при гипертонической дискинезии тень пузыря округлая; опорожнение замедлено («застойный гипертонический желчный пузырь») или ускорено («гиперкинетический желчный пузырь»);
 - для гипокинетической дискинезии характерен увеличенный пузырь продолговатой формы с замедленным опорожением, несмотря на неоднократный прием желчегонных средств (например, яичных желтков).

Дискинезии желчного пузыря и желчных путей могут быть самостоятельной нозологической формой (так называемые первичные дискинезии), однако чаще они развиваются при хронических холециститах и желчнокаменной болезни (вторичные дискинезии).

Хронический холецистит редко остается изолированным заболеванием в течение длительного времени. Часто в патологический процесс вовлекаются остальные органы пищеварения (прежде всего печень). При формировании диагностической концепции необходимо уточнить характер их поражения.

Вместе с тем заболевания органов пищеварения нередко предшествуют развитию хронического холецистита, имеют сходные клинические синдромы и затрудняют раннюю диагностику хронического холецистита.

Формулировка развернутого клинического диагноза учитывает:

- стадию болезни:
 - обострение;
 - стихающее обострение;
 - ремиссию;
- степень тяжести течения:
 - легкую;
 - средней тяжести;
 - тяжелую;
- характер течения:
 - рецидивирующий;
 - монотонный;
 - перемежающийся;
- состояние функции желчного пузыря:
 - сохраненную функцию;
 - нефункционирующий или «отключенный» желчный пузырь;
 - дискинезию — гипокинетический или гиперкинетический тип;
- осложнения;

- состояние других органов и систем (хронический гепатит, хронический панкреатит и пр.).

При обнаружении конкрементов в желчном пузыре целесообразно говорить о желчнокаменной болезни и указывать осложнения, связанные с миграцией камней.

Лечение

Лечение хронического холецистита определяется фазой течения процесса – обострение или ремиссия.

В фазе обострения следует уменьшить объем и калорийность пищи с последующим постепенным увеличением суточной калорийности. Рекомендуют частое дробное питание в одни и те же часы, что способствует лучшему оттоку желчи. Исключают жареные, соленые и копченые блюда, яичные желтки, экстрактивные вещества мяса и рыбы.

Для устранения болей используют парентеральное введение дротаверина (но-шпа[®]), бенциклана (галидор[®]), папаверина, метоклопрамида. При выраженных болях используют метамизол натрия (баралгин[®]) по 5,0 мл внутривенно или внутримышечно. При стихании болей переходят на прием перечисленных препаратов внутрь. Как правило, боли купируются в первые 1–2 нед от начала лечения, обычно терапия этими препаратами не превышает 3–4 нед.

Боли при хроническом холецистите зависят не только от выраженных дискинетических расстройств желчного пузыря, сфинктеров билиарного тракта, но и от интенсивности воспалительного процесса в желчевыводящих путях. В связи с этим раннее применение антибактериальной терапии оказывается весьма эффективным. Так как определение чувствительности высеваемой из желчи микрофлоры к антибиотикам, как правило, невыполнимо, целесообразно в такой ситуации назначать антибиотики широкого спектра действия, не подвергающиеся в печени существенной биотрансформации. Исходя из этого внутрь назначают антибиотики, проникающие в желчь в очень высоких концентрациях: эритромицин по 0,25 г 6 раз в сутки, рифампицин по 0,15 г 3 раза в сутки, линкомицин внутрь по 0,5 г 3 раза в сутки за 1–2 ч до еды.

Антибиотики, проникающие в желчь в достаточно высоких концентрациях: доксициклин по 0,05–0,1 г 2 раза в сутки, метациклин[®] в дозе 0,3 г 2–3 раза в сутки. Лечение антибактериальными средствами проводят 8–10 дней. После 2–4-дневного перерыва целесообразно повторить лечение этими препаратами еще 7–8 дней.

В случае обнаружения паразитарной инвазии проводят соответствующую терапию. Так, при лямблиозе назначают метронидазол по 0,25 г 3 раза в сутки после еды в течение 7 дней или фуразолидон по 0,15 г 3–4 раза в сутки.

Назначение антибактериальных препаратов не исключает необходимости проведения комплексного лечения с использованием спазмолитических, желчегонных препаратов, а также физиотерапевтических процедур.

Спазмолитики устраняют спазм желчных путей, облегчают отток желчи и тем самым ликвидируют болевой синдром. В случае редких болевых приступов эти препараты применяют эпизодически. При длительных болях рекомендуется прием препаратов в течение 2–4 нед. Используют преимущественно мио-

тропные спазмолитики: дротаверин (но-шпа^а) по 2,0 мл внутримышечно или внутрь по 0,04 г 2–3 раза в сутки, бенциклан (галидор^а) 2,5% раствор внутримышечно или внутрь по 0,1–0,2 г 2–3 раза в сутки.

Применение желчегонных препаратов противопоказано в период обострения при выраженных воспалительных процессах в желчном пузыре и желчных протоках. Их назначают при стихании воспалительного процесса или в межприступный период.

Желчегонные препараты — холеретики (средства, стимулирующие образование желчи) — используют в фазу ремиссии у больных с признаками гипертонической дискинезии желчного пузыря. Используют препараты, содержащие желчь или желчные кислоты, — аллохол^а по 1 таблетке 3 раза в день после еды, холензим^а по 1 таблетке 3 раза в день до еды; ряд синтетических веществ — осальмид (оксафенамид^а) по 0,25 г 3 раза в день, никодин^а по 0,5 г 3 раза в день до еды; препараты растительного происхождения — сумма флавоноидов цветков бессмертника песчаного (фламин^а) по 0,05 г 3 раза в день за 30 мин до еды, отвар кукурузных рыльцев 10 г на 200 мл воды по 1/4 стакана 3–4 раза в день за 15 мин до еды.

Если же имеется гипотоническая дискинезия желчного пузыря, то назначают холекинетики (препараты, усиливающие мышечное сокращение желчного пузыря и тем самым способствующие выделению желчи в кишечник). Такой подход обусловлен тем, что у многих больных хроническим бескаменным холециститом в фазе обратного развития воспалительного процесса наблюдается растяжение желчного пузыря с повышением тонуса сфинктера Люткенса, что и приводит к застою желчи в желчном пузыре. К холекинетикам относится сорбитол 10% раствор по 50–100 мл 2–3 раза в день за 30 мин до еды в течение 1–2 мес, сульфат магния 25% раствор по 1 столовой ложке натощак в течение 10 дней, карловарская соль по 1 чайной ложке на стакан воды за 30 мин до еды.

Курс лечения желчегонными средствами после обострения хронического холецистита составляет 10–30 дней в зависимости от получаемого эффекта. После такой терапии остаточные явления обострения ликвидируются.

В фазе стихающего обострения хронического холецистита на область правого подреберья рекомендуют грелку, горячие припарки из овса или льняного семени, аппликации парафина^а, озокерита, торфа, назначают диатермию, индуктотермию.

Больным с холестериновыми камнями проводят лекарственное растворение камней с помощью препаратов хенодезоксихолевой^о (хенофальк^о) и урсодезоксихолевой кислот (урсофальк^а). Урсофальк^а назначают в течение нескольких месяцев в суточной дозе от 10 мг/кг до 12–15 мг/кг (по 2–5 капсул или 10–25 мг суспензии соответственно). Хенофальк^о внутрь перед сном, не разжевывая по 15 мг/кг в сутки, курс от 3 мес до 2 лет. Лекарственное растворение камней можно проводить, если диаметр камней не более 10–15 мм, желчный пузырь наполнен камнями не более чем на 1/3, сохранены функция желчного пузыря и проходимость общего и пузырного протоков.

Два-три раза в неделю больным при наличии гипотонической дискинезии проводится лечебное дуоденальное зондирование или тюбаж без зонда с сульфатом магния по 1/2 столовой ложки на 0,5 стакана воды или с минеральной водой. Сульфат магнезию не применяют при гиперкинетической дискинезии.

Лечебное дуоденальное зондирование показано при отсутствии камней в желчном пузыре.

При бескаменных холециститах иногда приходится прибегать к операции, что показано:

- при упорном течении заболевания с сохраненной функцией желчного пузыря, но имеющимися спайками, деформацией, перихолециститом;
- при «отключении» желчного пузыря или резко деформированном пузыре даже при отсутствии резких болей;
- в случае присоединения трудно поддающегося терапии хронического панкреатита, холангита.

В фазе ремиссии лечение включает соблюдение диеты, прием желчегонных препаратов, занятия ЛФК (утренняя гимнастика и дозированная ходьба), прием маломинерализованных щелочных вод, санаторно-курортное лечение на бальнеологических курортах с минеральными водами.

Прогноз

При нечастых обострениях прогноз удовлетворительный. Он значительно ухудшается при частых обострениях с признаками активности воспалительного процесса, выраженном болевом синдроме и развитии реактивного панкреатита.

Профилактика

С профилактической целью рекомендуют рациональное питание, активный образ жизни, физкультуру. Необходимо своевременное и рациональное лечение острого холецистита, заболеваний пищеварительного тракта, очаговой инфекции, интоксикаций, аллергий, невротических и обменных нарушений.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Хронический панкреатит (ХП) — воспалительное заболевание поджелудочной железы различной этиологии, фазово-прогрессирующего течения, финальной стадией которого являются склероз паренхимы, деформация, облитерация протоков, утрата внешнесекреторной и эндокринной функции железы.

В начальной стадии заболевание морфологически проявляется воспалением, отеком, очагами некроза паренхимы и протоков. Развитие соединительной ткани приводит к деформации протоковой системы, сегментарному и диффузному склерозу, изменению плотности и формы железы.

Заболеваемость ХП за последние 30 лет возросла в 2–3 раза и составляет 49,5–73,4 на 100 000 населения. При ХП возможность развития рака поджелудочной железы возрастает в 5 раз. Ранние осложнения ХП возникают у 30% больных, поздние у 70%, все это ведет к инвалидизации и летальности. За 20 лет течения ХП умирают 50% заболевших.

Этиология

Среди разнообразных причин ХП преобладают главные — алкогольная интоксикация, заболевания билиарного тракта, патология зоны большого дуоденального сосочка (БДС).

Употребление алкоголя в индустриально развитых странах в 50–80% служит причиной ХП. Опасной дозой, т.е. приводящей к воспалению поджелудочной железы, считают ежедневный прием 40–80 мл этанола. Ежедневная доза 96% этилового спирта* в размере 150–200 мл в течение 10 лет приводит к ХП 90% пьющих.

Заболевания желчевыводящей системы, главным образом ЖКБ, как этиологический фактор встречается в 25–50% случаев ХП, возникающие при ЖКБ и другой билиарной патологии, называют билиарнозависимыми. Процент выявляемости ЖКБ зависит от диагностических возможностей УЗИ.

Воспаление поджелудочной железы, возникающее при патологии большого дуоденального сосочка, встречается примерно у 10% больных.

Такое же количество заболевших ХП имеют другие этиологические причины.

Патогенез

По патогенезу выделяют 2 основных варианта ХП – кальцифицирующий и обструктивный.

- По кальцифицирующему варианту развиваются следующие ХП:
 - алкогольный;
 - тропический;
 - наследственный;
 - при гиперпаратиреозе;
 - идиопатический (ювенильный и старческий).

Прием алкоголя приводит к поступлению по кровеносной системе в поджелудочную железу алкоголя и его деривата ацетальдегида. Ацетальдегид, токсичность которого в 100 раз превышает токсичность этанола, нарушает проницаемость протоков и поступление в протоки межтканевой жидкости, что ведет к возрастанию внутрипротоковой концентрации белка и его преципитации. Алкоголь блокирует механизм, препятствующий осаждению кальция в образовавшиеся белковые пробки, возникают кальцинаты, усугубляющие обструкцию протоков. Выше обструкции происходят повышение давления, повреждение эпителия, поступление панкреатического сока в паренхиму поджелудочной железы.

- По обструктивному варианту возникают панкреатиты:
 - при желчнокаменной болезни;
 - стенозе большого дуоденального сосочка;
 - травматическом повреждении;
 - аномалиях главного панкреатического протока.

В дебюте процесса – нарушение оттока панкреатического сока в связи с препятствием в дистальном отделе главного панкреатического протока. Чаще всего это желчный конкремент, обтурирующий фатерову ампулу и вызывающий, раздражая слизистую протока, спазм сфинктера Одди. Вследствие обтурации происходит повышение давления в протоках поджелудочной железы и билиарного тракта; при этом, не имея выхода в двенадцатиперстную кишку, желчь забрасывается в вирсунгов проток. Происходят внутрипротоковая активация панкреатических ферментов (протеолитических и липолитических), повреждения эпителия протоков и паренхимы железы. Такой механизм возникновения присущ всем панкреатитам, входящим в группу обструктивных.

Хроническое воздействие ацетальдегида приводит к дегенерации клеток, продуцирующих гидрокарбонаты, жидкую часть сока, что увеличивает вязкость и потенцирует образование белковых пробок.

Высокое давление в зонах, расположенных выше пробок и кальцинатов, служит одной из причин атрофии ацинарных клеток и развития соединительной ткани.

Алкоголь приводит к жировой дистрофии ацинарных клеток, окислительному стрессу и локальным некрозам с последующим склерозом. Основные звенья хронического панкреатита представлены на рис. 3-6.

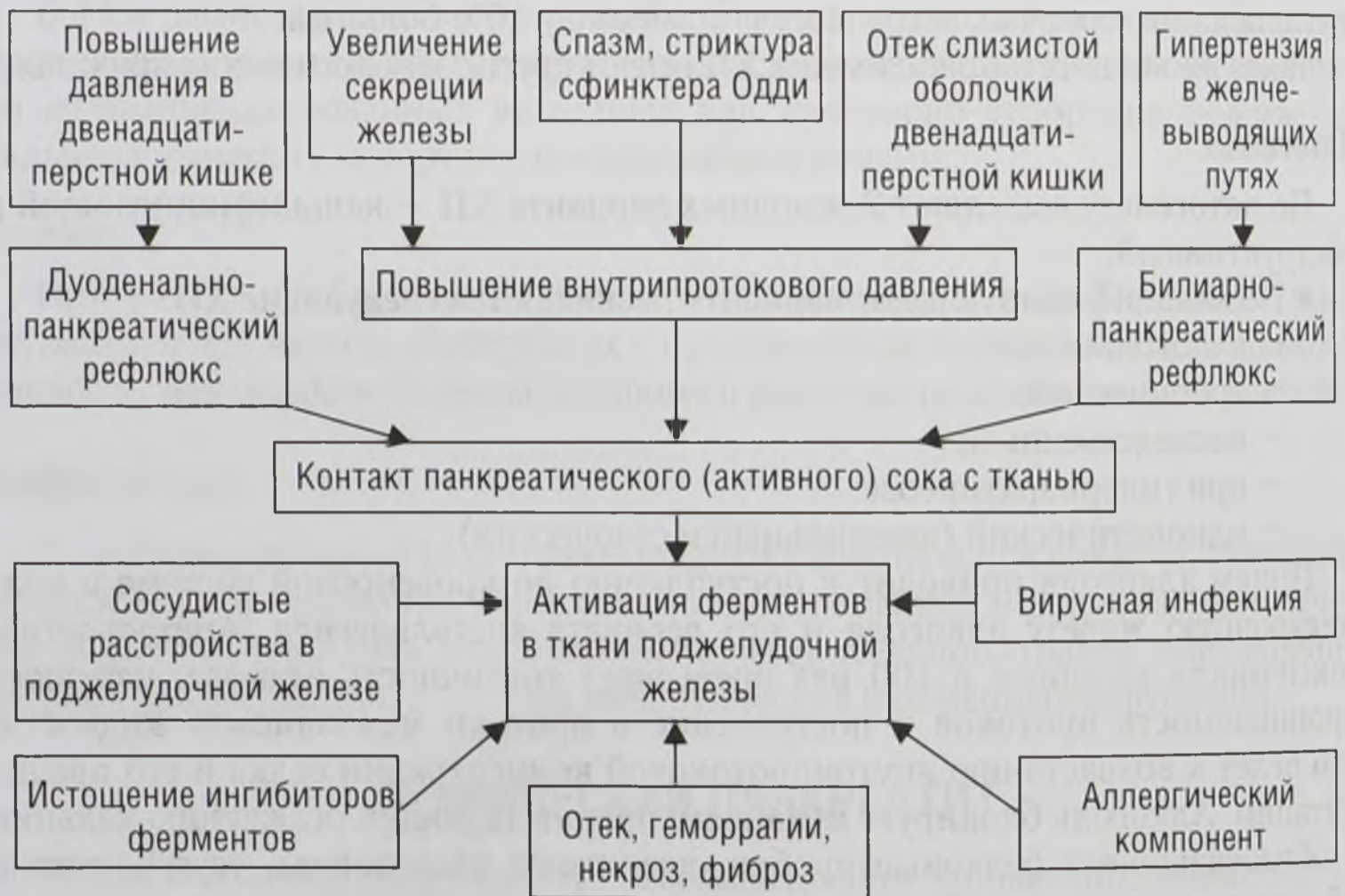


Рис. 3-6. Патогенез хронического панкреатита

Классификация

В настоящее время существует немало количество классификаций, в основе которых лежат различные подходы. Поскольку промежуточное морфологическое исследование поджелудочной железы возможно только при проведении операции (операционная биопсия) и чревато осложнениями, в основе классификации лежат клиническая картина, результаты инструментальных исследований, этиологический и патогенетические подходы.

По морфологическим признакам выделяют:

- интерстициально-отечный;
- паренхиматозный;
- фиброзно-склеротический (индуративный);
- гиперпластический (псевдотуморозный);
- кистозный.

Определяя позицию в данной классификации, используют результаты УЗИ, КТ, не прибегая к морфологическому исследованию.

Достаточно широко в Западной Европе используют этиологическо-патогенетическую классификацию, выделяя токсико-метаболический ХП (алкогольный, никотиновый, гиперкальцемический, медикаментозный и др.), идиопатический ХП, обструктивный, аутоиммунный, генетический.

О сложности выявления этиологического фактора свидетельствуют данные о том, что более 85 лекарственных препаратов, включая сульфасалазин, тетрациклин, глюкокортикоиды, осмотические диуретики (натрийуретики), вызывают ХП.

Трудности классификации обусловлены отсутствием так называемых чистых форм болезни, при которых было бы отчетливое доминирование какого-либо синдрома (симптома) на всем протяжении болезни. Тщательный анализ каждой клинической ситуации показывает, что практически у всех больных на одном этапе развития болезни преобладают какие-то одни симптомы, в то время как при длительном течении клиническая картина может существенно отличаться от начальных периодов ее развития.

Клиническая картина

Проявления хронического панкреатита при различных формах болезни (как, впрочем, и в различные фазы течения болезни: обострение или ремиссия) складываются из 3 основных синдромов:

- 1) воспалительно-деструктивного;
 - 2) нарушения внешней секреции;
 - 3) нарушения внутренней секреции.
- Воспалительно-деструктивный синдром (обусловленный некрозом ткани поджелудочной железы, ее отеком и воспалительной реакцией) включает следующие симптомы:
 - боль, имеющую четкие особенности;
 - панкреатическую гиперферментемию и гиперамилазурию;
 - симптомы интоксикации (лихорадка, артралгии, общая слабость, снижение аппетита);
 - желтуху (обусловленную сдавлением протока поджелудочной железы ее увеличенной головкой или неспецифическим реактивным гепатитом);
 - повышение неспецифических острофазовых показателей;
 - воспалительные изменения поджелудочной железы, выявляемые при УЗИ, КТ, МРТ, позитронно-эмиссионной томографии и других исследованиях.
 - Синдром нарушения внешней секреции:
 - уменьшение количества панкреатического сока и снижение содержания в нем ферментов обусловлены уменьшением ацинарной ткани и обструкцией панкреатических протоков, включает: стеаторею, креаторею, гипопроотеинемию, гипохолестеринемию, гипокальциемию;
 - полигиповитаминоз;
 - симптомы кишечной диспепсии;
 - дистрофические изменения кожи и ногтей;
 - снижение массы тела.

- Синдром нарушения внутренней секреции, вследствие уменьшения количества островков Лангерганса:
 - снижение секреции инсулина;
 - нарушение толерантности к глюкозе;
 - сахарный диабет.

На **первом этапе диагностического поиска** часто выявляют факторы, способствующие развитию хронического панкреатита, при этом особое значение придают заболеваниям желчных путей (чаще у женщин), желудка и двенадцатиперстной кишки, а также злоупотреблению алкоголем в сочетании с нерациональным питанием (чаще у мужчин).

Наиболее частая жалоба — на боль различного характера. Локализация боли, ее иррадиация зависят от местонахождения очага поражения в железе. При поражении хвоста железы боль возникает в левом подреберье, левом эпигастрии, слева от пупка. Если поражено тело поджелудочной железы, боли появляются в эпигастрии, над пупком. При поражении головки железы боли возникают в пилородуоденальной зоне, треугольнике Шоффара, правом подреберье. При тотальном поражении железы боли «охватывают» всю верхнюю часть живота. Иррадиация болей при хроническом панкреатите весьма разнообразна, что объясняется особенностями иннервации железы. Чаще всего боли иррадируют влево, в спину, в лопатку, реже в плечо.

Причиной болей служит реакция рецепторов протоков поджелудочной железы при повышении в них давления. В связи с этим все причины, увеличивающие препятствие оттоку секрета и объем панкреатического сока железы, вызывают боль, поэтому, как правило, боли возникают после приема жирных, жареных и острых блюд. Желчегонные средства, стимулируя секрецию, также служат причиной усиления болей при хроническом панкреатите.

В возникновении боли играет роль воздействие компонентов воспаления на рецепторный аппарат поджелудочной железы, а также ишемия участков паренхимы вследствие отека и фиброза. Болевые ощущения возникают при растяжении капсулы железы в результате увеличения органа или при распространении воспаления на брюшину.

Боль при хроническом панкреатите усиливается в положении больного на спине и прямо зависит от степени наполнения желудка. Все средства, снижающие секреторную функцию железы (голод, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы H^+ , K^+ -АТФазы, антациды, октреотид), снижающие спазм сфинктера Одди и нормализующие тонус двенадцатиперстной кишки (спазмолитики, метоклопрамид, домперидон), тормозящие процесс самоактивации ферментов и отек железы (ингибиторы протеолитических ферментов, мочегонные — ингибиторы карбоангидразы), уменьшают боль.

Боли чаще всего протекают по трем вариантам:

- вариант I — приступообразные боли, возникающие после приема алкоголя, жирной, жареной, копченой пищи. Локализуются в верхних отделах живота, иррадируют в спину и носят опоясывающий характер;
- вариант II — постоянные, ноющие боли, усиливающиеся после погрешности в питании;
- сочетание I и II вариантов.

При хроническом рецидивирующем панкреатите острые, режущие боли, напоминающие картину острого панкреатита, сменяются «светлыми» периодами, когда боли могут полностью исчезнуть и возобновляются при нарушении диеты, алкогольном эксцессе. При хроническом болевом панкреатите боль не интенсивна, но практически никогда не исчезает, лишь несколько ослабевает или усиливается в периоды обострения или ремиссии.

Боли при хроническом панкреатите могут носить голодный характер, усиливаться по ночам, но в отличие от болей при язвенной болезни после приема пищи они не исчезают, а становятся только глуше. В происхождении этих болей определенную роль играет дуоденит.

Боли чаще бывают при ХП, вызванные заболеваниями желчевыводящей системы, нежели при панкреатите алкогольной этиологии.

Таким образом, боли при хроническом панкреатите достаточно своеобразны и отличаются от болей при других заболеваниях пищеварительного тракта, поэтому появление подобных жалоб у пациентов, страдающих патологией органов пищеварения, должно вызвать у врача мысль о возможности возникновения панкреатита. Ситуация упрощается, если боли возникают у пациента впервые.

У больных хроническим панкреатитом часто наблюдаются симптомы желудочной диспепсии: снижение или отсутствие аппетита, тошнота, чувство быстрого насыщения; эти симптомы часто сопровождают обострения хронического панкреатита и сочетаются с болями. Тошнота бывает постоянной и весьма тягостной, так что больные значительно сокращают прием пищи или же отказываются от нее. У части больных бывает рвота, не приносящая облегчения. При обострении больные жалуются не только на отсутствие или резкое снижение аппетита, но и на боязнь принимать пищу, в особенности при усилении и учащении болей.

В период обострения могут наблюдаться явления гиперинсулинизма. Поступающий в избыточном количестве в кровь инсулин из лизированных при воспалении и аутолизе β -клеток вызывает гипогликемию и обусловленную ею симптоматику: слабость, приступы голода вплоть до «волчьего», чувство страха, неуверенности, злобы, тремор конечностей, потливость, тахикардию. Эти явления быстро проходят при приеме сахара или внутривенном введении глюкозы.

При прогрессирующем течении хронического панкреатита развивается снижение внешнесекреторной функции, что проявляется симптомами кишечной диспепсии: стеатореей, креатореей, амилореей. Клинически — это бродильная или гнилостная кишечная диспепсия. Чаще возникают жалобы на частый, неоформленный стул. Иногда эта симптоматика может быть единственным проявлением болезни.

Выраженная экзокринная недостаточность наблюдается при первичном латентном течении ХП или же в терминальной стадии течения хронического болевого панкреатита. Снижение секреции панкреатических ферментов резко нарушает процессы тонкокишечного пищеварения. При дефиците липазы нарушается гидролиз жиров, которые начинают выводиться с калом в виде нейтрального жира. Нарушается также переваривание углеводов и белков, что способствует усилению бродильных и гнилостных процессов в кишечнике, уси-

лению метеоризма и поносов. Стул бывает 3–4 раза в сутки и более, кашицеобразный, светлый, блестящий, масляного вида, по поверхности воды в унитазе плавают капельки жира. Такой стул, хотя и считается «классическим» панкреатическим, характерен для позднего проявления синдрома экзокринной недостаточности.

При псевдотуморозной форме хронического панкреатита синдром кишечной диспепсии весьма выражен, так как обусловлен прекращением поступления желчи и панкреатического сока в кишечник вследствие фиброзирования или гипертрофии тканей в головке железы, что и приводит к сдавлению общего желчного протока и протока поджелудочной железы.

Жалобы на появление желтухи, кожный зуд, потемнение мочи и обесцвечивание кала при псевдотуморозном хроническом панкреатите также обусловлены обтурационной (подпеченочной или механической) желтухой, развивающейся вследствие сдавления дистальной части общего желчного протока пролиферирующей тканью головки поджелудочной железы, а также вследствие развития реактивного гепатита.

При хроническом панкреатите больных беспокоит **запор**. К запору приводит ряд причин:

- диета, бедная клетчаткой и жиром;
- прием спазмолитиков, алмагеля^а, препаратов висмута, панкреатина и других ферментных препаратов.

Имеют значение повышение тонуса блуждающего нерва (при болях, гипогликемии) и нарушение иннервации толстой кишки.

Более половины больных хроническим панкреатитом отмечают снижение массы тела, обусловленное уменьшением количества употребляемой пищи вследствие резкого снижения аппетита, чрезмерных ограничений в диете, а также внешнесекреторной недостаточности железы.

Во время обострения хронического панкреатита больные предъявляют целый комплекс жалоб, объединяемых в «астенический синдром», — повышенную утомляемость, слабость, раздражительность, чрезмерную фиксированность на собственных болезненных ощущениях.

На **втором этапе диагностического поиска** можно обнаружить проявления основных синдромов, их выраженность, состояние других органов и систем.

При относительно коротком сроке заболевания, а также в случае легкого течения при внешнем осмотре какие-либо патологические изменения не обнаруживают. Однако при выраженности синдрома недостаточной внешней секреции отмечают дефицит массы тела, снижение тургора кожи, кожные проявления гиповитаминоза (сухость кожи, ломкость волос и ногтей, заеды в углах рта). Может отмечаться выраженная в большей или меньшей степени желтушность склер, слизистых оболочек и кожи. Однако эти симптомы не играют самостоятельной роли, но при последующей постановке диагноза хронического панкреатита указывают на тяжесть течения болезни.

Результаты физикального обследования пищеварительного тракта зависят от формы и фазы хронического панкреатита. Однако при всех клинических вариантах болезни абдоминальное расположение железы, тесные анатомические «соседства» желудка, двенадцатиперстной кишки, печени, кишечника определяют низкую диагностическую ценность данных пальпации.

При обострении хронического панкреатита часто описывают следующие физические признаки.

- На коже груди и живота могут находиться «рубиновые капельки». Этот неспецифический феномен чаще обнаруживают при длительном течении ХП. Есть мнение, что в основе лежит токсический эффект протеолитических ферментов на сосуды.
- Болезненность при пальпации проекции поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку. При поражении хвоста железы болезненность локализуется в точке Мейо-Робсона, тела железы — над пупком (выше его на 2–3 см), головки — в треугольнике Шоффара.
- Симптом поворота: при положении больного на спине пальпация в точке Мейо-Робсона вызывает болезненность. Руку врача от поджелудочной железы во время пальпации отделяют кишечник и желудок. Когда больной поворачивается на левый бок, желудок и кишечник, смещаясь, создают дополнительную «подушку», и боли при пальпации в том же месте, обусловленные панкреатитом, уменьшаются, тогда как боли, вызванные поражением желудка и кишечника, — усиливаются.
- Положительный симптом натяжения брыжейки: больной лежит на левом боку, переднюю брюшную стенку врач прижимает рукой, при резком отведении руки брыжейка резко натягивается, что сопровождается заметным усилением болей.
- Поколачивание сзади слева вдоль длинной оси железы приводит к усилению болей — «симптом хвоста», обусловлен воспалением хвоста поджелудочной железы. Симптом аналогичен симптому Пастернацкого, который тоже положителен при обострении хронического пиелонефрита.
- Положительный френикус-симптом слева.

Обострение хронического рецидивирующего панкреатита сопровождается также мышечной защитой, положительным симптомом Кача, т.е. повышением тактильной чувствительности в зоне проекции поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку и резчайшей разлитой болезненностью при пальпации верхней половины живота.

На основании всех признаков можно вынести лишь предварительное диагностическое заключение; в дальнейшем требуется лабораторно-инструментальное подтверждение диагноза.

Обострение хронического панкреатита может сопровождаться увеличением печени, что обусловлено развитием реактивного неспецифического гепатита; а при длительном течении болезни вследствие развития жировой дистрофии печени отмечается постоянное увеличение печени (в особенности если лечение хронического панкреатита проводится нерегулярно). Увеличенная головка поджелудочной железы при псевдотуморозном хроническом панкреатите может сдавливать общий желчный проток, приводя к появлению симптома Курвуазье.

Достаточно часто при обострении хронического панкреатита определяется спазмированная, болезненная при пальпации толстая кишка (в особенности поперечный ее отдел).

Третий этап диагностического поиска — решающий в диагностике хронического панкреатита. Объем лабораторно-инструментальных исследований зависит от технической оснащенности лечебного учреждения и возможности больного перенести ряд инвазивных исследований.

При обострении хронического панкреатита (в особенности хронического рецидивирующего) выявляются острофазовые показатели в виде увеличения СОЭ, α_2 -глобулинов, появления СРБ, нейтрофильного сдвига в лейкоцитарной формуле крови. Эти показатели неспецифичны и отражают активность любого воспалительного процесса. Важным аспектом диагностики служит гиперферментемия — повышение активности панкреатических ферментов в крови и моче. Увеличение их содержания в крови при обострении чаще всего выступает следствием «феномена уклонения ферментов» — поступления ферментов из протоков железы в кровь при повышении внутрипротокового давления. К гиперферментемии приводят также и некроз клеток железы, и «пропотевание» внутриклеточных ферментов из клетки в межклеточное пространство при нарушении проницаемости оболочки клетки.

Поступив в кровь, фермент поджелудочной железы амилаза выделяется с мочой. Колебание уровня фермента в крови соответственно изменяет содержание фермента в моче. При обострении хронического панкреатита уровень панкреатических ферментов в крови обычно повышается в 1,5–2,5 раза. При обострении хронического панкреатита, как и при остром панкреатите, содержание амилазы и трипсина в крови, как правило, значительно (в 3–5 раз) превышает норму.

Диагностической ценностью (как признак обострения) обладают только повышенные показатели активности ферментов. Нормальные и даже низкие показатели активности ферментов поджелудочной железы в крови не дают основания исключить хронический панкреатит. Низкая активность панкреатических ферментов в крови не является свидетельством снижения внешнесекреторной функции железы. В клинической практике наиболее часто определяют содержание амилазы в крови и моче. В основе лабораторного определения лежит способность амилазы расщеплять крахмал. Методики доступны и широко используются. Отмечают высокую диагностическую ценность активности липазы, хотя ее определение связано с техническими трудностями. Активность трипсина, определяемого радиоиммунным методом, по диагностической значимости уступает активности амилазы вследствие нахождения в крови большого количества ингибиторов протеаз.

Повышение уровня амилазы в крови происходит при поражении и других органов, например при воспалении печени и слюнных желез. В таких случаях только определение органоспецифических изоферментов позволяет выяснить происхождение ферментов.

Выраженность гиперферментемии и активности ферментов в моче нарастает параллельно таким признакам, как отек и увеличение поджелудочной железы, выявленным при УЗИ.

Для определения внешнесекреторной функции поджелудочной железы применяют прямые методы — исследование панкреатического сока, и косвенные методы — исследование кала. Обнаружение в кале нейтрального жира (стеа-

торей) и мышечных волокон (креаторей) свидетельствует о функциональной недостаточности железы, при этом в кале не обнаруживаются элементы воспаления. При сдавлении общего желчного протока увеличенной головкой железы (псевдотуморозная форма хронического панкреатита) кал ахоличен, стеркобилин не определяется.

Исследование дуоденального содержимого осуществляют с помощью двуканального зонда до и после стимуляции панкреатической секреции секретинном (приводит к секреции сока поджелудочной железы, богатого бикарбонатами) и панкреозимином (приводит к усилению секреции ферментов). Секретин-панкреозиминный тест считают золотым стандартом диагностики нарушенной внешнесекреторной функции поджелудочной железы. По мере увеличения длительности заболевания внешнесекреторная недостаточность прогрессирует: объем секреции снижен, имеется тенденция к понижению концентрации бикарбонатов, концентрация ферментов также снижается. Может наблюдаться так называемый диспанкреатизм, когда секреция одного фермента повышена, а других понижена или мало изменена. Это можно расценивать как умеренное снижение функции железы, хотя клиническая оценка такого явления затруднена, особенно если учитывать возможность адаптации железы к предшествующему пищевому режиму.

В последние годы частое применение находит метод определения ферментов в кале (трипсина, химотрипсина, эластазы-1, липазы) благодаря своей неинвазивности. Наибольшее значение имеет определение эластазы-1 в кале иммуноферментным методом. Чувствительность и специфичность эластазного теста приближаются к таковым секретин-панкреозиминного теста.

Определение степени внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы имеет существенное диагностическое значение, так как при выраженном поражении железы патологический процесс приводит к изменению островкового аппарата, инсулиновой недостаточности и возникновению явного сахарного диабета. Двух- и трехкратное определение уровня повышенной глюкозы натощак в капиллярной крови выше 5,55 ммоль/л служит основанием для диагностики сахарного диабета.

Сахарный диабет при хроническом панкреатите имеет ряд особенностей. При этой форме диабета одновременно с уменьшением секреции инсулина β -клетками происходит снижение секреции глюкагона α -клетками. Это, видимо, одна из причин того, что реже бывают явления кетоацидоза, реже возникает инсулинорезистентность. В то же время чаще возникают явления гипогликемии, особенно при обострении, когда гиперинсулинизм сочетается с уменьшением пищевого рациона. Микроангиопатия и полиневропатия развиваются и при сахарном диабете такой этиологии.

Для выявления нарушения углеводного обмена используют тест толерантности к глюкозе, в процессе которого концентрацию глюкозы определяют натощак и через 60 и 120 мин после приема сахара. Уровень инсулина, С-пептида и глюкагона в крови исследуют радиоиммунным методом, что позволяет непосредственно оценить функцию β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы.

Ультразвуковое исследование выявляет различные изменения в зависимости от формы и фазы хронического панкреатита. В фазу обострения хронического рецидивирующего панкреатита УЗИ выявляет увеличение поджелудочной железы, неровность контуров, понижение ультразвукового сопротивления (отек железы). При обострении хронического безболевого панкреатита железа может быть нормальной или слегка увеличенной, с неровными контурами. Структура железы при ХП в фазу обострения неоднородна. Участки повышенной эхогенности (фиброз железы) чередуются с участками пониженной эхогенности (отек). В фазу ремиссии хронического панкреатита орган увеличен или уменьшен, структура его неоднородна, определяются зоны фиброза, т.е. зоны повышенной эхогенности. Значение имеют выявление расширенного протока и его деформация.

УЗИ позволяет выявить также кисту и кальцификацию железы. По данным УЗИ трудно дифференцировать склеротические изменения от рака поджелудочной железы. При отсутствии четких данных УЗИ и неясности диагноза, при подозрении на опухоль железы используют другие методы исследования.

Томография (КТ и МРТ) позволяет обнаружить при ХП изменение размеров органа, неровность контуров, изменение характера окружающей железу жировой клетчатки, неоднородность структуры паренхимы, деформацию протоков, состояние лимфатических узлов. Выявляют очаговые или диффузные обызвествления, кисты. Данные методы с достаточной степенью достоверности помогают дифференцировать хронический панкреатит от рака.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) выявляет характерные для хронического панкреатита диффузные изменения протока поджелудочной железы, выражающиеся в чередовании расширений и сужений (цепочка «озер»), извилистости и неровности стенок, изменений боковых ответвлений, эвакуации контрастного вещества из главного панкреатического протока.

Проведение ЭРХПГ чревато осложнениями, кроме того, по данным этого исследования не всегда можно дифференцировать хронический панкреатит от рака поджелудочной железы.

Ограниченное значение в диагностике хронического панкреатита имеют внутривенная холецистохолангиография, ирригоскопия, обзорная рентгенография. Высокую диагностическую ценность имеют использование КТ с введением контрастного препарата, эндоскопическое УЗИ, ПЭТ, сцинтиграфия с введением гранулоцитов, меченных радиоактивным технецием.

Осложнения

Осложнения хронического панкреатита разделяют на ранние и поздние.

Ранние осложнения

- **«Подпеченочная» желтуха.** Причиной «подпеченочной» желтухи служат отек головки поджелудочной железы и сдавление общего желчного протока. Желтуха с ликвидацией отека проходит. Появление жидкости в брюшной полости при хроническом панкреатите может быть обусловлено сдавлением портальной вены увеличенной поджелудочной железой или

- псевдокистой, разрывом псевдокисты с воздействием на брюшину панкреатических ферментов. Это осложнение встречается довольно редко.
- **Абсцесс поджелудочной железы.**
 - **Кисты и псевдокисты.** Ложные кисты (псевдокисты), в отличие от истинных кист, имеют соединение с протоком железы (шейка псевдокисты). Заподозрить развитие псевдокисты можно, если при хроническом панкреатите появляются симптомы нарушения билиарной проходимости, стеноза привратника, непроходимости кишечника, портальной гипертензии. Даже при пальпации в эпигастральной области опухоли эластичной консистенции диагноз псевдокисты требует проведения УЗИ, КТ, ангиографии.
 - **Асцит.**
 - **Плеврит, пневмонит.** Развитие плеврита, чаще левостороннего, реже двустороннего, возможно при выраженном обострении хронического рецидивирующего панкреатита. Высокая концентрация амилазы в плевральной жидкости позволяет подтвердить «панкреатическую» природу плеврита.
 - **Артрит.** Поражение суставов наблюдается при тяжелом обострении хронического рецидивирующего панкреатита и проявляется либо артралгией при неизмененных суставах, либо полиартритом мелких или крупных суставов. При стихании обострения полностью исчезают и суставные симптомы.
 - **Желудочно-кишечное кровотечение.** Кровотечение при хроническом панкреатите вызывают несколько причин:
 - сдавление увеличенной поджелудочной железой воротной и селезеночной вен вызывает варикозное расширение вен пищевода и желудка;
 - разрыв псевдокисты;
 - возникающие при обострении хронического рецидивирующего панкреатита эрозии и изъязвления слизистой оболочки пищеварительного тракта при развивающемся нарушении свертывающей системы крови. Чаще обнаруживают скрытое кровотечение, приводящее к хронической железодефицитной анемии.
 - **Кальцификация поджелудочной железы** возникает чаще при длительно текущем алкогольном панкреатите. Она усугубляет течение хронического панкреатита и, как правило, сочетается с тяжелой стеатореей и сахарным диабетом. Диагноз ставят по данным УЗИ и по прицельным рентгеновским снимкам поджелудочной железы в двух проекциях.

Поздние осложнения

- **Мальабсорбция** возникает из-за нарушения процессов энтерального пищеварения: дефицит панкреатических ферментов приводит к снижению в первую очередь гидролиза жиров, а также белков и крахмала. Это ведет к уменьшению поступления из пищеварительного тракта энергетических и пластических субстанций, в том числе и кальция.
- **Мальдигестия.**
- **Остеопороз.**
- **Перипанкреатит.**

- **«Подпеченочная» желтуха.** Причиной «подпеченочной» желтухи при длительном течении ХП выступает сдавление общего желчного протока кистой или соединительной тканью при псевдотуморозном варианте ХП или при перипанкреатите.

Диагностика

- На первом и втором этапах диагностического поиска предположение о диагнозе ХП позволяют сделать:
 - типичный характер болей;
 - клинические признаки внешнесекреторной недостаточности;
 - болезненность при пальпации в «панкреатических точках».
- Третий этап позволяет выявить:
 - панкреатический цитолитический синдром — повышение активности панкреатических ферментов в крови и моче;
 - снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы:
 - ✧ лабораторные признаки нарушения расщепления жиров, крахмала, белков — стеаторея, амилорея, креаторея;
 - ✧ уменьшение количества эластазы-1 в кале;
 - снижение внутрисекреторной функции:
 - ✧ нарушение толерантности к глюкозе;
 - ✧ сахарный диабет;
 - подтвердить ХП, визуализировав патологический процесс.

В зависимости от состояния больного, клинической картины обследование следует начинать с простых, но достаточно информативных тестов. При обострении ХП в первую очередь исследуют панкреатические ферменты крови и мочи. Целесообразно провести УЗИ поджелудочной железы и смежных с ней органов, прежде всего печени и желчных путей. Дальнейшие этапы в зависимости от полученных результатов предусматривают ЭРХПГ, КТ, МРТ, ПЭТ.

Опухоль часто развивается на фоне длительно существующего хронического панкреатита.

Схема формулировки диагноза «хронический панкреатит»:

- морфологический вариант;
- этиология;
- клинический вариант;
- стадия (обострение, ремиссия);
- осложнения;
- состояние внешнесекреторной функции;
- состояние инкреторной функции.

Пример: хронический алкогольный паренхиматозный панкреатит с постоянными болями, в стадии обострения, киста хвоста поджелудочной железы, нарушение толерантности к глюкозе.

Лечение

При хроническом панкреатите необходимо воздействовать на этиологические факторы и патогенетические механизмы. Необходимо учитывать фазу обо-

стрения и ремиссии, а также клиническую форму болезни. Устранение причин, приводящих к развитию болезни, предусматривает санацию желчевыводящих путей (при необходимости холецистэктомии), лечение заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, отказ от приема алкоголя, нормализацию питания (достаточное содержание белка в диете).

При выраженном обострении ХП больным показана госпитализация.

Основные задачи лечения в этот период.

- Подавление секреции поджелудочной железы.
- Снижение кислотопродукции:
 - голод;
 - эвакуация желудочного содержимого постоянным зондом;
 - блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин);
 - ингибиторы H^+ , K^+ -АТФазы (омепразол, рабепразол, эзомепразол);
 - антациды (алмагель^а, маалокс^а).
- Прямое супрессивное воздействие на секрецию поджелудочной железы:
 - соматостатин (синтетическое производное гормона — октреотид);
 - панкреатические ферменты: панкреатин (креон^а);
 - мочегонные — ингибиторы карбоангидразы.
- Прекращение процесса аутоактивации ферментов:
 - фторурацил;
 - ингибиторы протеолитических ферментов: апротинин (трасилол^а, гордокс^а).
- Ликвидация ферментной интоксикации.

В фазе обострения нередко необходимо восстанавливать баланс жидкости и электролитов, нарушенный вследствие рвоты, диареи, аспирации желудочного содержимого. Внутривенно вводят смеси незаменимых аминокислот в сочетании с хлоридом натрия.

Рекомендации по лечению ХП в период ремиссии

- Отказ от употребления алкоголя.
- Предупреждение миграции желчных камней.
- Купирование болей (НПВС, спазмолитики, трамадол, антидепрессанты).

В фазу ремиссии патогенетическая терапия предусматривает нормализацию желудочной секреции, устранение дискинезии желчных путей, а также стимуляцию репаративных процессов в поджелудочной железе.

С целью стимуляции репаративных процессов и усиления продукции эндогенных ингибиторов протеаз показана механически и химически умеренно щадящая диета с ограничением жиров и повышенным содержанием белка. Увеличение содержания белка достигается добавлением мяса, рыбы, творога и сыра с низким содержанием жира.

Химическое щажение состоит в исключении острых блюд, жареного, бульонов, ограничении поваренной соли. Исключают грубую клетчатку (капусту, сырые яблоки, апельсины). Для уменьшения секреторной функции поджелудочной железы ограничивают жиры.

При внешнесекреторной недостаточности используют препараты экстрактов поджелудочной железы (оптимальным являются капсулы, содержащие микрогранулы или микротаблетки панкреатина, покрытые оболочкой,

растворимой в тонкой кишке). Назначают панкреатин внутрь по 20 000 ЕД 4–6 раз в сутки в начале каждого приема пищи.

Ферментные препараты должны отвечать ряду требований:

- оптимальному составу ферментов физиологической пропорции;
- кислотоустойчивости;
- равномерному и быстрому перемешиванию с пищей;
- быстрому и 100% высвобождению ферментов в двенадцатиперстной кишке;
- безопасности.

При тяжелой витаминной недостаточности дополнительно назначают жирорастворимые витамины (А*, Д*, Е*, К*), а также группы В*.

При умеренной внутрисекреторной недостаточности и сахарном диабете легкого течения ограничивают углеводы. Если нормализации гликемии не происходит, то назначают препараты инсулина.

Прогноз

При исключении этиологических факторов, адекватном лечении, компенсации внешне- и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы прогноз может быть благоприятным. Однако при длительном течении болезни трудоспособность больных снижается, возникает необходимость хирургического лечения.

Профилактика

Предупреждение болезни предусматривает, прежде всего, полный отказ от алкоголя, своевременное лечение заболеваний желчных путей, желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечника, правильное питание.

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Острый гломерулонефрит	519
Хронический гломерулонефрит	528
Амилоидоз	540
Хроническая почечная недостаточность.....	548

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Острый гломерулонефрит (ОГН) — острое диффузное заболевание почек, развивающееся на фоне иммунных нарушений и первично локализующееся в клубочках. Оно возникает вследствие различных причин (чаще всего — после перенесенного инфекционного заболевания), обычно заканчивается выздоровлением, но иногда приобретает хроническое течение.

При морфологическом исследовании (световая, иммунофлюоресцентная и электронная микроскопия) обнаруживают картину пролиферативного гломерулонефрита: отмечают пролиферацию мезангиальных и эндотелиальных клеток (иногда — эпителия капсулы клубочка), инфильтрацию нейтрофилами, отек и очаговую лейкоцитарную инфильтрацию почечной интерстициальной ткани, дистрофию и атрофию канальцевого эпителия.

ОГН — самостоятельное заболевание (так называемый первичный гломерулонефрит). Вместе с тем комплекс симптомов, напоминающих ОГН (остро возникшая АГ, олигурия, отеки, протеинурия, изменения мочевого осадка), иногда развивается при ХГН и других заболеваниях почек. Подобный симптомокомплекс называют остронефритическим синдромом и рассматривают в качестве выраженного обострения ХГН или какого-либо иного поражения почек. Таким образом, остронефритический синдром может быть признаком ОГН или дебютом ХГН и других процессов. Сделать окончательное заключение можно лишь во время динамического наблюдения за больным.

Истинная частота возникновения заболевания не известна. Обычно на один случай ОГН приходится 1 тыс. случаев ХГН. ОГН болеют преимущественно дети в возрасте 4–7 лет и лица молодого и среднего возраста (20–40 лет). Мужчины болеют примерно в 4 раза чаще женщин.

Этиология

В происхождении ОГН четко прослеживают значение инфекционных заболеваний: острых ангин и фарингитов, вызванных так называемыми нефритоген-

ными штаммами стрептококков. Основное значение имеет β -гемолитический стрептококк группы А (особенно типа 12, 49). Его выделяют у 60–80% больных. В настоящее время возросла роль вирусной инфекции. Примерно в 1/3 случаев этиологию ОГН установить не удастся (немотивированное начало).

Возникновению заболевания способствует резкое переохлаждение, особенно в условиях повышенной влажности.

Вакцинация — один из факторов развития ОГН, причем в 3/4 случаев поражение почек возникает после второй или даже третьей инъекции вакцины. После стрептококковых инфекций латентный период, предшествующий развитию симптомов болезни, составляет 2–3 нед. При остром переохлаждении или парентеральном введении белка заболевание развивается в ближайшие дни после воздействия этиологического фактора.

Патогенез

Патогенез гломерулонефрита связывают с иммунными нарушениями. В ответ на проникновение в организм инфекционного агента образуются антитела к антигенам стрептококка, которые, соединяясь с ними, образуют иммунные комплексы, активирующие комплемент. Наибольшее значение имеет антиген стрептококка эндострептозин (цитоплазматический антиген со стрептокиназной активностью) и нефритогенный плазминсвязывающий белок, обладающий высоким сродством к структурам почечного клубочка. Иммунные комплексы сначала циркулируют в сосудистом русле, а затем откладываются на поверхности базальной мембраны клубочковых капилляров и в мезангии клубочков. Привлеченные в очаг провоспалительные клетки выделяют повреждающие лизосомальные ферменты (протеазы), способствующие стимуляции и пролиферации клеток клубочка и мезангия.

Кроме антигенов бактериального происхождения, в образовании иммунных комплексов могут принимать участие и другие экзогенные антигены (лекарственные препараты, чужеродные белки и др.).

Фактор, непосредственно вызывающий клубочковое поражение, — комплемент: продукты его расщепления вызывают локальные изменения стенки капилляров и повышают ее проницаемость.

Пролиферация клеток мезангия и эндотелия способствует элиминации иммунных комплексов из организма. Если этот процесс оказывается достаточно эффективным, то наступает выздоровление. Патогенез ОГН называют иммуннокомплексным (в состав иммунных комплексов входит стрептококковый антиген). Если иммунных комплексов много и базальная мембрана существенно повреждается, то выраженная мезангиальная реакция будет приводить к хронизации процесса и развитию неблагоприятного варианта болезни — быстро прогрессирующего экстракапиллярного гломерулонефрита.

Клиническая картина

В клинической картине заболевания выделяют следующие основные синдромы: мочевого, гипертензивный и отечный.

Мочевой синдром. В моче появляются белок (протеинурия), форменные элементы (гематурия, лейкоцитурия) и цилиндры (цилиндрурия).

Протеинурия связана с повышенной фильтрацией плазменных белков через клубочковые капилляры (клубочковая или гломерулярная протеинурия). Отложения иммунных комплексов могут вызывать локальные изменения капиллярной стенки в виде увеличения размеров пор базальной мембраны, что и обуславливает увеличенную проницаемость капилляров для белковых субстанций. Фильтрации белков (в частности, альбуминов) также способствует утрата отрицательного заряда базальной мембраной (в нормальных условиях он отталкивает отрицательно заряженные молекулы, в том числе молекулы альбумина).

Патогенез гематурии окончательно не выяснен. Предполагают, что большое значение имеет вовлечение мезангия, а также поражение интерстициальной ткани. Гематурия может зависеть от некротизирующего воспаления почечных артериол и почечной внутрисосудистой гемокоагуляции. Эритроциты проникают через мельчайшие разрывы базальной мембраны, изменяя свою форму.

Лейкоцитурия не связана с инфекционным поражением мочевыводящих путей. При ОГН она обусловлена иммунным воспалением клубочков и интерстициальной ткани почек. Обычно лейкоцитурия незначительна. Кроме того, при ОГН ее регистрируют нечасто.

Цилиндрурия — выделение с мочой белковых или клеточных образований канальцевого происхождения, имеющих цилиндрическую форму и разную величину. Зернистые цилиндры состоят из плотной зернистой массы и образуются из распавшихся клеток почечного эпителия. Их образование свидетельствует о дистрофических изменениях в канальцах. Восковидные цилиндры имеют резкие контуры и гомогенную структуру. Гиалиновые цилиндры — белковые образования. Предполагают, что они образованы гликопротеином, который секретируется в канальцах.

Гипертензивный синдром обусловлен тремя основными механизмами:

- задержкой натрия и воды;
- активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем;
- снижением функции депрессорной системы почек.

Отечный синдром связывают со следующими факторами:

- снижением клубочковой фильтрации вследствие поражения клубочков, уменьшением фильтрационного заряда натрия и повышением его реабсорбции;
- накоплением воды вследствие задержки в организме натрия;
- увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) и развитием так называемого отека крови (Е.М. Тареев), что может способствовать возникновению острой сердечной недостаточности;
- вторичным гиперальдостеронизмом;
- повышением секреции антидиуретического гормона (АДГ) и увеличением чувствительности дистальных отделов нефрона к нему, что приводит к еще большей задержке жидкости;
- повышением проницаемости стенок капилляров, что способствует выходу жидкой части крови в ткани;
- снижением онкотического давления плазмы при массивной протеинурии.

На **первом этапе диагностического поиска** выясняют обстоятельства, предшествующие возникновению жалоб. Последние, к сожалению, малоспецифичны и могут сопутствовать самым разным заболеваниям. Часть из них все же позволяет предположить заболевание почек, особенно если они возникают через 2–3 нед после перенесенной ангины, обострения хронического тонзиллита, переохлаждения или введения вакцин (сыворотки). Вместе с тем некоторые больные могут не предъявлять никаких жалоб. Заболевание у них обнаруживают совершенно случайно или вообще не диагностируют. Так, некоторые пациенты могут отмечать уменьшение выделения мочи в сочетании с некоторой отечностью (пастозность) лица. При развитии отчетливых отеков снижение суточного диуреза более заметно. Дизурию (болезненное частое мочеиспускание) регистрируют лишь в 10–14% случаев. У ряда больных она служит основанием для неправильной диагностики инфекционного поражения мочевыводящих путей.

Незначительные ноющие боли в поясничной области возникают в первые дни болезни и присутствуют у одной трети всех больных. Механизм болей, вероятно, связан с увеличением размеров почек. Их продолжительность переменна: у некоторых больных они длятся несколько недель, на что обращают внимание врача сами пациенты.

Другие симптомы (повышенная утомляемость, головная боль, одышка при физической нагрузке, кратковременное повышение температуры тела до субфебрильной) регистрируют с различной частотой. Как правило, они не имеют серьезного диагностического значения. Выраженная головная боль, а также сильная одышка в сочетании с дизурией и уменьшением выделения мочи при соответствующих анамнестических данных достаточно убедительно указывают на возможность развития ОГН.

На **втором этапе диагностического поиска** можно не обнаружить никаких патологических признаков. У части больных возникают отеки (чаще — под глазами, особенно по утрам) вплоть до анасарки, асцита и гидроторакса. Время их развития самое разное: в основном они возникают позднее третьего дня болезни и весьма редко — в первый день.

Другой характерный признак ОГН — АГ, которую обнаруживают лишь у половины больных. АД обычно составляет 145–170/90–95 мм рт.ст., лишь редко достигая 180/100 мм рт.ст.

В ряде случаев обнаруживают признаки остро развивающейся сердечной недостаточности в виде одышки, тахикардии, умеренного расширения границ и глухости тонов сердца, застойных (влажных, мелкопузырчатых, незвонких) хрипов в нижних отделах легких и увеличения печени. Причины сердечной недостаточности:

- увеличение ОЦК вследствие задержки натрия и воды;
- внезапное повышение АД до значительных цифр;
- метаболические изменения миокарда.

Третий этап диагностического поиска наиболее важен в диагностике ОГН, так как независимо от клинического варианта у всех больных обнаруживают мочевой синдром. Особенно важен этот этап для больных с моносимптомным течением болезни, так как только существование этого синдрома позволяет диагностировать заболевание почек.

При исследовании мочи в 100% случаев обнаруживают протеинурию различной степени выраженности и гематурию, несколько реже — лейкоцитурию и цилиндрурию (у 92–97% больных). Кроме протеинурии, большое значение для установления диагноза имеет гематурия. Ее выраженность варьирует: чаще всего регистрируют микрогематурию (у 35% больных — до 10 эритроцитов в поле зрения); макрогематурию в настоящее время обнаруживают крайне редко (7% случаев).

В одной порции мочи можно не обнаружить эритроцитов, в связи с чем при подозрении на ОГН необходимо, кроме серии повторных исследований, провести анализ мочи по Нечипоренко (определение количества форменных элементов в 1 мкл). Относительная плотность мочи при ОГН обычно не меняется, но в период нарастания отеков она может повышаться.

У части больных в крови обнаруживают острофазовые показатели воспаления (повышение содержания фибриногена, α_2 -глобулина, СРБ и СОЭ). Количество лейкоцитов в крови практически не изменяется. Иногда отмечают умеренную анемию, обусловленную гиперволемией. При неосложненном течении ОГН содержание в крови азотистых веществ (креатинина, мочевины) не меняется.

Иммунологические показатели свидетельствуют о присутствии в крови ЦИК, повышенном содержании анти-О-стрептолизина, антигена к стрептококку и снижении концентрации комплемента. Следует учитывать, что проведение этих исследований не обязательно для диагностики ОГН.

В начальной фазе болезни отмечают изменение пробы Реберга — уменьшение клубочковой фильтрации и увеличение канальцевой реабсорбции, нормализующейся по мере выздоровления.

При рентгенологическом исследовании у больных с выраженной АГ можно отметить умеренное увеличение левого желудочка, который принимает прежние размеры по мере выздоровления больного.

На ЭКГ иногда обнаруживают изменения конечной части желудочкового комплекса в виде снижения амплитуды и инверсии зубца Т (преимущественно в левых грудных отведениях). Они возникают вследствие острого перенапряжения миокарда при АГ, а также в результате метаболических нарушений.

Пункционная биопсия почки рекомендована лишь при затяжном течении заболевания, когда возникает необходимость в проведении активного лечения (глюкокортикоиды, цитостатики).

Выделяют три клинических варианта ОГН.

- **Моносимптомный:** жалобы отсутствуют или выражены незначительно, нет отеков и АГ (если есть повышение АД, то оно весьма незначительное и сохраняется недолго). Присутствует лишь мочево́й синдром. В настоящее время этот вариант ОГН регистрируют наиболее часто (85–90%).
- **Нефротический:** выраженные отеки, олигурия. Повышение АД регистрируют несколько чаще, чем при моносимптомном варианте, но достигает более высоких цифр.
- **Развернутый (ранее — отечно-гипертонический):** АГ, часто достигающая высоких цифр (более 180/100 мм рт.ст.), выраженные отеки, сердечная недостаточность.

Осложнения

Исключительно при развернутой форме ОГН регистрируют нижеперечисленные осложнения.

- Сердечная недостаточность (не более 3% случаев), обусловленная перегрузкой сердца в условиях высокого АД и задержки жидкости.
- Энцефалопатия (эклампсия) — судорожные припадки с потерей сознания. Отмечают крайне редко в связи с ранним применением дегидратационной терапии. Обычно припадки развиваются в период нарастания отеков и при высоком АД. После спинномозговой пункции приступ прекращается. Это дает основание полагать, что в его этиологии имеет значение повышение внутричерепного давления и задержка жидкости. Иногда во время приступа возникает острая потеря зрения при существовании только умеренного отека диска зрительного нерва. В большинстве случаев зрение полностью восстанавливается.
- Почечная недостаточность, протекающая по типу острой, характеризуется анурией и задержкой в крови азотистых продуктов. Это осложнение, как правило, успешно ликвидируют. В настоящее время острую почечную недостаточность в качестве осложнения ОГН регистрируют очень редко (в 1% случаев).

Течение

Преднефритический период обычно находится вне поля зрения врача, и заболевание в этот период не диагностируют. После проведения систематического исследования мочи (например, после вакцинации или перенесенной ангины) можно обнаружить постепенное развитие мочевого синдрома. Систематическое измерение массы тела и АД также позволяет обнаружить самые начальные изменения этих показателей.

Собственно нефритический период представлен развернутой клинической картиной болезни с большим или меньшим числом симптомов (в зависимости от варианта), но с обязательными изменениями в моче.

Длительность существования отдельных симптомов варьирует: первыми исчезают общие жалобы и головная боль. Из объективных признаков раньше всего исчезают отеки: у 1/3 больных они сохраняются менее 2 нед, у остальных — в течение 3–4 нед. АД в 15% случаев нормализуется в течение одной недели, в 52% — в течение месяца, а у остальных больных АД сохраняется значительно дольше.

Наиболее устойчивыми оказываются изменения мочи: допустимо сохранение протеинурии и изменений мочевого осадка в течение года. Если за этот период изменения мочи не исчезают, то следует думать о формировании ХГН.

Таким образом, течение типичного варианта ОГН циклическое и завершается полной ликвидацией патологических симптомов.

Существуют также ациклические варианты течения болезни, когда нет указанной закономерности в возникновении и исчезновении отдельных симптомов. У больных отсутствует острое начало болезни, в связи с чем своевременная диагностика затруднительна. Ациклические формы болезни чаще трансформируются в ХГН.

Исходы заболевания: выздоровление, переход в ХГН и смерть. В настоящее время выздоравливают примерно 70–85% больных, а у остальных пациентов процесс переходит в хронический. При ациклическом течении и моносимптомной форме болезни вероятность развития хронического нефрита особенно высока.

В настоящее время ОГН редко служит причиной смерти. Ранее к ней часто приводило кровоизлияние в мозг в сочетании с эклампсией, а также острая сердечная недостаточность).

Диагностика

Диагностика ОГН основана на следующих признаках:

- острое начало в сочетании с мочевым синдромом (протеинурия, микро- или реже макрогематурия);
- преходящая АГ;
- отеки;
- отсутствие системных заболеваний и иных почечных нарушений, гипертензии и протеинурии в прошлом.

Дифференциальная диагностика

Симптомы ОГН не специфичны, в связи с чем при установлении диагноза необходимо дифференцировать ОГН от ряда похожих заболеваний.

- ОГН необходимо отличать от ХГН. Это не представляет сложностей при четком остром начале ОГН и последующем полном обратном развитии симптомов. Дифференциальная диагностика существенно осложняется при отсутствии острого начала, а также при длительном сохранении отдельных признаков болезни (прежде всего мочевого синдрома). Обычно оказывается, что наблюдаемое якобы острое заболевание — обострение протекавшего латентно и не диагностированного ранее ХГН. При затруднении дифференциальной диагностики приходится прибегать к пункционной биопсии почки.
- ОГН трудно дифференцировать от пиелонефрита вследствие развития при обоих заболеваниях лейкоцитурии, но ОГН сопровождается более массивной протеинурией и в ряде случаев отеками. Дифференциальной диагностике также помогают клинические симптомы пиелонефрита в виде более выраженных болей в пояснице, сочетающихся с повышением температуры тела и дизурией. При хроническом пиелонефрите в анамнезе больных присутствуют указания на неоднократное возникновение этих симптомов. Кроме того, диагностическую ценность имеет определение при пиелонефрите бактериурии и «активных» лейкоцитов, а также данные рентгенологического (деформация чашек) и изотопно-ренографического (асимметрия функции почек) исследования.
- ОГН необходимо дифференцировать от хронических диффузных заболеваний соединительной ткани, при которых он служит одним из симптомов болезни. Эта ситуация обычно возникает при выраженности мочевого, гипертензивного и отечного синдрома и недостаточной четкости других симптомов заболевания. Чаще всего это бывает при СКВ. В этом слу-

чае правильный диагноз позволяют поставить обнаружение суставного синдрома, поражения кожи и, возможно, других органов (в частности, суставов), определение выраженных иммунологических изменений (обнаружение высокого титра противоорганных антител, LE-клеток, антител к ДНК и РНК), а также наблюдение за динамикой клинической картины. При формулировке развернутого клинического диагноза следует учитывать:

- клинический вариант заболевания;
- наиболее выраженные синдромы (отечный, гипертензивный);
- осложнения.

Лечение

В комплекс лечебных мероприятий входит:

- режим;
- диета;
- медикаментозное лечение.

Режим. При выраженной клинической картине больного следует госпитализировать. Назначают строгий постельный режим до ликвидации отеков и нормализации АД (в среднем — на 2–4 нед). Пребывание в постели обеспечивает равномерное согревание тела, что приводит к уменьшению спазма сосудов и снижению АД, а также к увеличению клубочковой фильтрации и диуреза. В зависимости от полноты ликвидации основных симптомов болезни, в стационаре больной находится 4–8 нед. Домашнее лечение продлевают до 4 мес со дня начала заболевания (даже при «спокойном» течении ОГН). Такое длительное лечение — лучшая профилактика перехода ОГН в ХГН.

Диета. Основное правило — ограничение жидкости и поваренной соли в зависимости от выраженности клинических симптомов. При бурном начале болезни (отеки, олигурия, АГ) необходимо резко ограничить потребление натрия (до 1–2 г в день) и воды. В первые 24 ч рекомендуют полностью прекратить прием жидкости, что может привести к уменьшению отеков. В дальнейшем количество употребляемой жидкости не должно превышать объем выделенной. При отсутствии отеков и АГ общее количество выпитой воды за сутки должно соответствовать объему мочи, выделенной за предыдущие сутки, плюс еще 300–500 мл. Больного переводят на диету с ограничением белка (до 60 г/сут). Общее количество соли не должно превышать 3–5 г/сут. Такую диету следует соблюдать до исчезновения всех внепочечных симптомов и резкого улучшения состава мочевого осадка.

Медикаментозное лечение. Назначают антибиотики, мочегонные и гипотензивные средства, а также иммуносупрессивную терапию, которую проводят только при определенных, достаточно жестких показаниях.

- Курс антибактериальной терапии следует проводить лишь в том случае, если связь ОГН с инфекционным поражением установлена достоверно, возбудитель (стрептококк) выделен, и с момента начала заболевания прошло не более 3 нед. Обычно назначают бензилпенициллин или полусинтетические пенициллины в общепринятых дозах. Антибактериальную терапию также следует проводить при явных ОХИ (тонзиллит, гайморит и пр.).

- Мочегонные средства назначают лишь при задержке жидкости, повышении АД и развитии сердечной недостаточности. Наиболее эффективен фуросемид (в дозе 40–80–120 мг). Диуретики принимают до ликвидации отеков и АГ. Обычно нет необходимости назначать эти препараты длительно (считают достаточным 3–4 приема).
- При отсутствии отеков, но сохраняющейся АГ, а также при недостаточном антигипертензивном эффекте диуретиков назначают антигипертензивные препараты (предпочтение отдают недигидропиридиновым блокаторам медленных кальциевых каналов и ингибиторам АПФ). Длительность их применения, а также дозирование обусловлены стойкостью сохранения и степенью повышения АД.
- Иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды) назначают лишь при нефротической форме ОГН и затянувшемся течении (преднизолон по 1 мг/кг в день в течение 4–8 нед с последующим постепенным снижением дозы).
- При ОГН с выраженными отеками и значительным снижением диуреза вводят гепарин натрия по 20–30 тыс. ЕД/сут в течение 4–6 нед, добиваясь увеличения времени свертывания крови в 2–3 раза. Этот препарат обладает широким спектром действия: улучшает микроциркуляцию в почках, оказывает противовоспалительное и умеренное иммуносупрессивное действие.
- При прогрессирующем гломерулонефрите с быстрым развитием почечной недостаточности рекомендована биопсия почки. При обнаружении полуний проводят пульс-терапию метилпреднизолоном (внутривенно в дозе 500–1000 мг ежедневно в течение 3–5 дней).

Цитостатики (в том числе пульс-терапию циклофосфамидом) можно применять только при отсутствии активной инфекции.

Лечение осложнений

- При эклампсии внутривенно вводят сульфат магния, диазепам или дроперидол. Одновременно можно провести кровопускание (300–500 мл), а также спинномозговую пункцию (если остальные назначения не дают отчетливого эффекта).
- При острой почечной недостаточности, не поддающейся медикаментозному лечению и диетотерапии, рекомендован гемодиализ.
- При острой левожелудочковой недостаточности назначают мочегонные средства (внутривенное введение фуросемида).

После выписки из стационара больной должен соблюдать ряд рекомендаций: запрещена работа в холодных и сырых помещениях и тяжелый физический труд. В течение трех лет после перенесенного ОГН женщинам не рекомендуют беременеть. Все эти мероприятия способствуют полному излечению. Больных, перенесших ОГН, в целях динамического наблюдения и определения окончательного исхода болезни ставят на диспансерный учет. Лица, перенесшие ОГН, должны находиться под наблюдением врача в течение двух лет. В первые 6 мес мочу исследуют 1 раз в месяц, в дальнейшие 1–2 года — 1 раз в 3 мес.

Прогноз

При ОГН прогноз благоприятный. В большинстве случаев острый постстрептококковый гломерулонефрит заканчивается полным выздоровлением.

При затянувшемся течении (5–10% случаев) происходит хронизация процесса с трансформацией в одну из форм ХГН.

Профилактика

Профилактика ОГН сводится к эффективному лечению очаговой инфекции и рациональному закаливанию. В целях своевременного определения начала болезни после вакцинации и перенесенных острых респираторных инфекций у всех больных необходимо обязательно исследовать мочу.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) — хроническое диффузное заболевание почек, развивающееся преимущественно на фоне иммунных нарушений. Характеризуется первичным поражением клубочкового аппарата с последующим вовлечением в патологический процесс других структур почки и прогрессирующим течением, в результате чего неуклонно развивается нефросклероз и хроническая почечная недостаточность (ХПН). ХГН лишь у 5–10% больных служит следствием неизлеченного ОГН. В большинстве случаев ХГН формируется как исходно хроническое заболевание.

В зависимости от преимущественной локализации и характера изменений в нефроне выделяют несколько основных морфологических вариантов ХГН. Морфологические особенности заболевания накладывают отпечаток на клинические признаки болезни, но полного параллелизма между ними нет.

ХГН может быть самостоятельным заболеванием или одним из симптомов какого-либо другого (например, ИЭ, СКВ, геморрагического васкулита) патологического процесса. В последнем случае может создаться трудная для диагностики ситуация, когда в картине болезни на первый план выступает поражение почек при отсутствии или минимальной выраженности других признаков основного заболевания. В то же время присоединение почечных нарушений может сгладить ранее яркую картину основного заболевания. Эти ситуации можно обозначить как нефритические маски различных заболеваний. Лишь в 5–10% случаев ХГН развивается как исход ОГН. Заболевание чаще регистрируют у лиц любого возраста, но преимущественно у молодых пациентов. ХГН — одна из основных причин развития ХПН, требующей проведения программного гемодиализа или трансплантации почки.

Этиология

Причины развития ХГН весьма разнообразны, как правило, — инфекционные и токсические факторы.

- Инфекционное поражение:
 - бактериальные инфекции (стрептококковая, стафилококковая, туберкулез, малярия, сифилис);
 - вирусные инфекции (вирусный гепатит В и С, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция).
- Токсическое поражение (органические растворители, алкоголь, наркотики, ртуть).

Связь ХГН с инфекционным поражением очень четко видна при ИЭ. Среди вирусов особенно часто обнаруживают вирус гепатита В, причем поражение почек может и не сочетаться с вирусным гепатитом или циррозом печени. Токсические факторы в качестве причины развития ХГН выступают существенно реже. К сожалению, точный этиологический фактор при ХГН удастся установить лишь в 10% случаев.

Патогенез

Существует два возможных механизма поражения почек: иммунокомплексный и антительный.

Имунокомплексный механизм аналогичен таковому при ОГН. ХГН развивается в тех случаях, когда гиперплазия эндотелия и мезангиальных клеток оказывается недостаточной и иммунные комплексы не удаляются из почки, что приводит к хроническому течению воспалительного процесса. Развитие ХГН также обусловлено и антительным механизмом, когда в ответ на внедрение в организм различных антигенов иммунокомпетентная система вырабатывает тропные к базальной мембране капилляров антитела, которые фиксируются на ее поверхности. Происходит повреждение мембраны, и ее антигены становятся чужеродными для организма, в результате чего вырабатываются аутоантитела, которые также закрепляются на базальной мембране. Комплемент оседает на мембране в зоне локализации комплекса «аутоантиген-аутоантитело». В дальнейшем происходит миграция клеток воспаления (нейтрофилов, макрофагов-моноцитов, тромбоцитов) в очаг повреждения. Они выделяют повреждающие факторы — активные радикалы кислорода, прокоагулянтные молекулы, протеазы, вазоактивные субстанции (эндотелин, эндотелиальный релаксирующий фактор), а также цитокины (ИЛ-1, фактор некроза опухолей, тромбоцитарный фактор роста и др.), которые стимулируют пролиферацию собственных клеток почечных клубочков (мезангиальных, эндотелиальных и эпителиальных). Активация свертывающей системы усиливает коагулирующую активность и отложение фибрина в зоне расположения антигена и антитела. Хроническое течение процесса обусловлено постоянной выработкой аутоантител к антигенам базальной мембраны капилляров.

В процессе прогрессирования ХГН также принимают участие неиммунные механизмы: гемодинамические, среди которых следует упомянуть повреждающее действие АГ, внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации, и метаболические (гиперхолестеринемия, гиперкоагуляция, усиление активности перекисного окисления липидов, отложение солей кальция в ткани почек). Кроме того, отмечают уменьшение синтеза простагландинов, ухудшающее почечную гемодинамику.

Длительный волнообразно протекающий воспалительный процесс с периодами ремиссий и обострений, в конце концов приводит к склерозу, гиалинозу, запустеванию клубочков и развитию ХПН.

Клиническая картина

В зависимости от клинического варианта заболевания, ХГН может быть весьма разнообразным по клиническим признакам. В свою очередь, тот или

иной клинический вариант болезни определяется различным сочетанием и выраженностью трех основных синдромов (мочевого, гипертонического, отечного), а также развивающейся со временем ХГН.

На первом этапе диагностического поиска наибольшее значение для диагностики приобретают обстоятельства обнаружения заболевания почек, а также жалобы больных. Примерно у 1/5 больных ХГН обнаруживают случайно (например, при обследовании по поводу длительно существующей АГ, во время профилактического осмотра, при заполнении санаторно-курортных карт или диспансеризации, у женщин — во время беременности). В практической работе врач сталкивается со следующими наиболее типичными ситуациями:

- ОГН не разрешается, мочевого синдром, АГ и отеки не исчезают, и через год можно говорить о сформировавшемся ХГН;
- в анамнезе есть ОГН, как будто бы полностью разрешившийся, но через несколько лет обнаруживают мочевого синдром (изолированный или в сочетании с АГ);
- сразу обнаруживают ХГН (в анамнезе нет указаний на перенесенный ОГН);
- на фоне имеющегося заболевания (например, СКВ, ИЭ и др.) обнаруживают стойко сохраняющиеся изменения в моче (иногда АГ, отечный синдром), что дает основание диагностировать ХГН.

Больные предъявляют жалобы на головную боль, утомляемость и боли в пояснице, частота которых колеблется в самых разных пределах. У части пациентов жалоб может не быть или они связаны с другим заболеванием. Периодически возникает дизурия. Все эти жалобы неспецифичны и могут встречаться при самых разнообразных заболеваниях.

Часть жалоб связана с существованием гипертензивного (головные боли, головокружение, боли в области сердца, одышка при физической нагрузке, снижение зрения) или отечного синдрома (уменьшение выделения мочи, возникновение отеков разной степени выраженности). Изменение окраски мочи больные отмечают нечасто.

На втором этапе диагностического поиска можно не обнаружить никаких патологических изменений либо они связаны с гипертензивным и (или) отечным синдромом. В зависимости от выраженности АГ отмечают смещение левой границы сердца латерально, усиление и смещение верхушечного толчка, а также акцент II тона во втором межреберье справа от грудины. Кроме того, можно выслушать систолический шум. АД колеблется в самых разных пределах; его повышение может быть стабильным или транзиторным.

Отеки при ХГН обнаруживают далеко не у всех больных. Как правило, они локализируются на лице, нижних конечностях или по всему телу. Если ХГН служит частью какого-то другого заболевания, то можно обнаружить соответствующие признаки (например, ИЭ, СКВ и др.).

Таким образом, на этом этапе исследования сделать точное диагностическое заключение не всегда представляется возможным.

Третий этап диагностического поиска считают решающим. Не будет преувеличением утверждение, что у ряда пациентов диагноз можно поставить лишь после проведения лабораторно-инструментальных исследований. Для

больных ХГН типична протеинурия, которая может изменяться в зависимости от клинического варианта болезни. Именно поэтому крайне важно определять содержание белка в суточной моче. Характерны изменения мочевого осадка: гематурия выражена в различной степени и редко достигает макрогематурии. С большим постоянством у больных обнаруживают цилиндрурию.

При исследовании крови в период обострения гломерулонефрита у отдельных больных регистрируются острофазовые показатели (увеличение СОЭ, гипер- α_2 -глобулинемия, повышение содержания фибриногена и СРБ), но эти показатели не считают основными признаками обострения.

При биохимическом исследовании крови пределы колебаний отдельных показателей (концентрация холестерина, триглицеридов, общего белка и его фракций) весьма значительны и определяются клиническим вариантом ХГН. Содержание азотистых шлаков (креатинин, мочевины), а также величина клубочковой фильтрации зависит от функционального состояния почек (более подробно см. «Хроническая почечная недостаточность»).

При рентгенологическом исследовании у больных с АГ можно обнаружить увеличение левого желудочка, а при ее длительном существовании — расширение восходящей части аорты, обусловленное развитием атеросклероза.

На ЭКГ при АГ отмечают гипертрофию левого желудочка разной степени выраженности.

При исследовании глазного дна обнаруживают изменения сосудов, обусловленные АГ.

Существуют четкие показания к выполнению пункционной биопсии почек: обнаружение тех или иных морфологических изменений в почках, необходимое для выбора лечения и определения прогноза болезни.

Выделяют несколько **морфологических вариантов** заболевания.

- Минимальные изменения: незначительное расширение мезангия, очаговое утолщение базальных мембран капилляров. При электронномикроскопическом исследовании обнаруживают слияние малых отростков подоцитов.
- Мембранозный ХГН: диффузное утолщение стенок капилляров, обусловленное изменением базальной мембраны, на которой локализуется иммуноглобулин, комплемент и фибрин (в виде отдельных гранул).
- Мезангиальный ХГН: иммунные комплексы откладываются в мезангии и под эндотелием сосудов клубочков; клетки мезангия реагируют на эти отложения. В рамках этого типа выделяют мезангиопролиферативный (выраженная пролиферация мезангиальных клеток), мезангиокапиллярный (пролиферация мезангиальных клеток сочетается с неравномерным диффузным утолщением и расщеплением стенок капилляров), мезангиомембранозный (минимальные изменения в сочетании с увеличением количества мезангиальных клеток) и лобулярный (пролиферация мезангиальных клеток сочетается со смещением капилляров к периферии долек и ранним гиалинозом центра сосудистых долек) ХГН.
- Фокально-сегментарный ХГН: гломерулосклероз (гломерулогиалиноз) начинается исключительно в юкстамедуллярных нефронах. В процесс вовлекаются отдельные клубочки (фокальные изменения), в которых воз-

никает склероз отдельных сегментов сосудистого пучка (сегментарные изменения). Остальные клубочки интактны.

- Фибропластический ХГН: склероз капиллярных петель клубочка, утолщение и склероз капсулы, образование сращений капсулы с сосудистыми петлями.

Мезангиальный и фибропластический вариант рассматривают как воспалительный процесс, тогда как минимальные изменения, мембранозные изменения и фокально-сегментарный ХГН (гиалиноз) — как невоспалительные гломерулопатии (В.В. Серов).

На основании данных всех этапов диагностического поиска выделяют **клинические варианты ХГН** (Е.М. Тареев):

- Латентный гломерулонефрит — самая частая форма (44%), манифестирующая изолированным мочевым синдромом (умеренная протеинурия, гематурия, небольшая лейкоцитурия), иногда — умеренной АГ. Течение медленно прогрессирующее. При отсутствии обострения ХПН развивается через 15–20 лет (десятилетняя выживаемость составляет 85–90%). Морфологически выделяют мезангиопролиферативный и мембранозный гломерулонефрит. Гемограмма и биохимические показатели не изменены.
- Гематурический гломерулонефрит — редкий вариант (6%), манифестирующий постоянной гематурией, иногда — с эпизодами макрогематурии. Как самостоятельную, четко отграниченную форму, выделяют ХГН с отложением в клубочках IgA (IgA-гломерулопатия или болезнь Берже), чаще возникающий у молодых мужчин и протекающий с эпизодами макрогематурии после респираторных инфекций. Морфологически обнаруживают клубочки с очаговой сегментарной или диффузной пролиферацией мезангия. Базальная мембрана не изменена. Течение гематурической формы благоприятное, ХПН развивается поздно.
- Гипертонический гломерулонефрит регистрируют у 21% больных ХГН. Заболевание преимущественно манифестирует гипертоническим синдромом. Изменения в моче незначительны: протеинурия не превышает 1 г/сут, небольшая гематурия. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и глазного дна соответствуют степени АГ и продолжительности ее существования. Морфологически отмечают явления мезангиопролиферативного или реже мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита. Течение заболевания благоприятное и напоминает латентную форму, но его обязательным исходом считают ХПН. Если больной не умирает от последней, то причиной смерти служат осложнения АГ (инсульт, ИМ, сердечная недостаточность).
- Нефротический гломерулонефрит, обнаруживаемый у 22% больных ХГН, получил свое название в связи с развитием у больных нефротического синдрома. Для него характерно сочетание упорных отеков с массивной протеинурией (более 3,5 г/сут белка), гипоальбуминемией, развивающейся вследствие протеинурии, гипер- α_2 -глобулинемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Течение умеренно прогрессирующее (морфологически отмечают мембранозный или мезангиопролиферативный гломерулонефрит) или ускоренно прогрессирующее (мезангиокапил-

лярный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз). АГ сначала отсутствует или незначительно выражена (становится значительной спустя 4–5 лет). Течение волнообразное: в периоды обострения нарастают отеки и протеинурия, в перерывах между рецидивами сохраняется умеренно выраженный мочево́й синдром. Реже отмечают постоянные отеки с выраженной протеинурией. ХПН развивается спустя 5–6 лет, при этом отеки уменьшаются или исчезают полностью, но развивается стойкая АГ. Течение этого варианта ХГН у части больных характеризуется возникновением так называемых нефротических кризов, когда внезапно повышается температура тела, появляются рожеподобная эритема на коже, симптомы раздражения брюшины, снижается АД, а развивающиеся тромбозы почечных вен резко ухудшают функцию почек. В тяжелых случаях возникает ДВС-синдром. Патогенез нефротического криза не совсем ясен. Вероятно, имеет значение накопление в крови и отечной жидкости вазоактивных веществ, обладающих резким сосудорасширяющим действием, что усиливает сосудистую проницаемость и ведет к прогрессированию гиповолемии и падению АД.

- Смешанный гломерулонефрит (нефротический + гипертонический) характеризуется сочетанием нефротического синдрома и АГ. Эта форма — наиболее неблагоприятный вариант течения болезни (морфологически обнаруживают мезангиокапиллярный гломерулонефрит), регистрируемый в 7% случаев ХГН и характеризующийся неуклонно прогрессирующим течением. ХПН развивается спустя 2–5 лет. Десятилетняя выживаемость составляет всего 30%.
- В качестве самостоятельной формы выделяют подострый (злокачественный) гломерулонефрит — быстро прогрессирующее заболевание, характеризующееся сочетанием нефротического синдрома с АГ и быстрым (в течение первых месяцев болезни) развитием почечной недостаточности. Начало заболевания подобно таковому при ОГН, но симптомы не претерпевают обратного развития, напротив, стабилизируется АГ, сохраняются отеки, развиваются гипопроteinемия и гиперхолестеринемия. На этом фоне возникают признаки почечной недостаточности. Морфологически обнаруживают пролиферативный экстракапиллярный гломерулонефрит (пролиферация эпителия клубочков с образованием полулуний). Летальный исход наступает через 1–2 года, но после применения пульс-терапии (ударных сверхвысоких доз) глюкокортикоидов и цитостатиков или проведения плазмафереза возможен и более благоприятный исход.
- ХГН, развивающийся при системных заболеваниях, составляет до 19% всех случаев ХГН. Тем или иным системным заболеваниям свойствен определенный тип поражения почек. Так, при СКВ в первые два года болезни чаще всего развивается ХГН нефротического или смешанного типа. Гематурическую форму регистрируют преимущественно при геморрагическом васкулите (болезнь Шенлейна–Геноха), но с увеличением возраста больных чаще диагностируют ХГН нефротического и гипертонического типа.

Поражение почек обнаруживают у 3/4 больных узелковым периартериитом, у которых оно протекает в форме гипертонического варианта ХГН. Отмечают

злокачественное течение гипертонического синдрома с быстрым развитием тяжелой ретинопатии, слепоты и почечной недостаточности.

Для ИЭ характерна латентная форма ХГН, но со временем происходит повышение АД. Часть больных ХГН первоначально страдают заболеванием нефротического типа, причем клиническая картина настолько яркая, что признаки поражения сердца отходят на второй план.

Течение

Оценка степени активности патологического процесса имеет большое значение для своевременного начала лечения.

Об активности (обострении) ХГН свидетельствуют следующие клинические признаки:

- усиление протеинурии и гематурии после какого-либо провоцирующего воздействия (например, после перенесенной инфекции или переохлаждения) в 10 раз и более;
- переход одного клинического варианта ХГН в другой (например, латентного в нефротический, нефротического — в смешанный);
- прогрессирующее снижение азотовыделительной функции почек на протяжении от нескольких недель до 1–2 лет;
- острофазовые показатели (величина СОЭ, концентрация α_2 -глобулина, фибриногена, СРБ и др.).

В качестве ретроспективного критерия течения ХГН используют срок возникновения ХПН, при этом выделяют:

- быстро прогрессирующий ХГН — терминальная ХПН развивается через 6–8 мес с начала болезни, морфологически — пролиферативный экстракапиллярный гломерулонефрит;
- ускоренно прогрессирующий ХГН — терминальная ХПН развивается через 2–5 лет с начала болезни, морфологически — мезангиокапиллярный, фибропластический гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз;
- медленно прогрессирующий ХГН — терминальная ХПН наступает не ранее чем через десять лет с начала болезни, морфологически — мембранозный, мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

Эти ретроспективные критерии мало применимы для практической деятельности, но они позволяют оценить влияние морфологических изменений на скорость развития ХПН.

Осложнения

К осложнениям ХГН относят:

- склонность к инфекционным заболеваниям (пневмонии, бронхиты, абсцессы, фурункулы);
- ранний атеросклероз при существовании АГ с возможным развитием мозговых инсультов;
- сердечная недостаточность как исход стабильно высокой АГ (регистрируют редко).

Диагностика

Диагностический поиск при ХГН проводят в определенной последовательности.

- Прежде всего необходимо убедиться в том, что клиническая картина болезни обусловлена именно гломерулонефритом, а не иным поражением почек (пиелонефрит, амилоидоз, опухоль почки, мочекаменная болезнь и др.), так как мочевого синдром может возникать и при других заболеваниях почек.
- Определяют — ХГН или ОГН у больного.
- Диагностировав ХГН, следует установить, самостоятельное ли это заболевание или оно развилось на фоне какого-либо иного патологического процесса.

Основные критерии диагностики ХГН:

- стабильно сохраняющийся мочевого синдром;
- длительность заболевания не менее 1–1,5 года;
- отсутствие причин, обуславливающих возникновение мочевого синдрома;
- при обнаружении АГ и отечного синдрома — исключение прочих причин их развития.

Дифференциальная диагностика

Из вышеизложенного следует, что диагностика ХГН основана на тщательной дифференциальной диагностике с другими заболеваниями. Сложнее всего различить ОГН и ХГН. На ОГН может указывать острое начало заболевания с развитием мочевого синдрома, АГ и отеков. Тем не менее такая клиническая картина возможна и при обострении ХГН, и тогда последний можно принять за начало ОГН.

Существенным для дифференциальной диагностики считают следующее:

- надежные сведения об отсутствии изменений мочи в предшествующий период, подтверждающие острый характер процесса;
- стойкость обнаруженного мочевого синдрома и АГ, свидетельствующую скорее о ХГН;
- обнаружение почечной недостаточности, не претерпевающей обратного развития (делает достоверным диагноз ХГН).

В остальных случаях вопрос о диагнозе решают только при динамическом наблюдении за больным в течение 1–2 лет. Полное исчезновение симптомов свидетельствует об ОГН, их сохранение — в пользу ХГН.

При дифференциальной диагностике различных вариантов ХГН со сходными заболеваниями необходимо учитывать ряд клинических факторов.

- Мочевого синдром, наблюдаемый при латентной форме ХГН, может возникать при различных заболеваниях (пиелонефрит, амилоидоз, поражение почек при подагре). Основой для исключения хронического пиелонефрита служит отсутствие высокой лейкоцитурии, бактериурии, периодической лихорадки с ознобами и дизурией. Амилоидоз (его начальная стадия — протеинурическая) можно заподозрить при обнаружении изменений в моче у больных, страдающих хроническими инфекционными заболеваниями

- ями (туберкулез, остеомиелит, хронические гнойные заболевания легких) и РА. О поражении почек при подагре можно думать при типичных приступах подагрического артрита (в том числе по данным анамнеза), повышенной концентрации мочевой кислоты, обнаружении подкожных узлов (тофусов) и изменений суставов при рентгенологическом исследовании (подробнее см. «Подагра»).
- Гематурический ХГН следует дифференцировать от урологических заболеваний: мочекаменной болезни, опухолей, туберкулеза почки, заболеваний мочевого пузыря. Для этого применяют специальные методы исследования (цистоскопия, контрастная урография, контрастная ангиография, эхолокация почек).
 - Гематурический вариант ХГН может быть первым признаком ИЭ (его первичной формы), но клиническая картина болезни (лихорадка, значительные гематологические сдвиги и признаки поражения сердца) и эффект от антибактериальной терапии позволяют поставить правильный диагноз.
 - Гематурический вариант гломерулонефрита отмечают при геморрагическом васкулите, но существование кожных высыпаний, болей в брюшной полости и артралгии нехарактерно для изолированного ХГН.
 - Большие сложности представляет диагностика гипертонической формы ХГН. В клинической картине доминируют симптомы, обусловленные АГ, но более старший возраст больных, патологическая наследственность и повышение АД до развития мочевого синдрома свидетельствуют в пользу ГБ.
 - Реноваскулярную гипертензию исключают с помощью рентгенорадиологических методов исследования (радиоизотопная ренография, внутривенная урография, ангиография). Иногда при реноваскулярной гипертензии выслушивают систолический шум над областью стеноза почечной артерии. При ГБ и реноваскулярной гипертензии почечная недостаточность развивается редко (в отличие от ХГН).
 - Нефротический гломерулонефрит дифференцируют, прежде всего, от амилоидоза почек. Вторичный амилоидоз почек достаточно уверенно исключают при учете основного заболевания (туберкулез, РА, хронические гнойные заболевания). Сложнее распознать первичный (генетический, идиопатический) амилоидоз. Указания в анамнезе на лихорадочные приступы в сочетании с болями в животе, гепатоспленомегалия, поражение сердца и невропатия позволяют с большей уверенностью диагностировать амилоидоз почек.

В ряде случаев установление точного диагноза возможно лишь после проведения пункционной биопсии.

Нефротический синдром может быть спутником опухолевого процесса (паранеопластическая нефропатия). Этот факт следует учитывать при обследовании больных среднего и пожилого возраста, в связи с чем требуется провести тщательный диагностический поиск для исключения опухоли. Исключительно важна дифференциальная диагностика ХГН нефротического типа и нефротического синдрома, обусловленного другими причинами, так как она определяет возможность проведения активного лечения (глюкокортикоиды, цитостатиче-

ские препараты), которое рекомендовано лишь при ХГН и может нанести больному вред при других заболеваниях.

Вопрос о том, развивается ли ХГН на фоне какого-то другого заболевания, решают с учетом всей клинической картины болезни. При этом необходимо четко представлять возможности развития ХГН у больных ИЭ, СКВ, геморрагическим васкулитом и др.

Формулировка развернутого клинического диагноза должна учитывать следующие компоненты:

- клинико-анатомическую форму ХГН (при наличии данных пункции почки указывают морфологическую форму гломерулонефрита);
- характер течения (медленно, быстро прогрессирующий процесс);
- фазу болезни (обострение, ремиссия);
- состояние азотовыделительной функции почек (отсутствие или существование почечной недостаточности, ее стадия);
- осложнения.

Лечение

Методы лечения больных ХГН зависят от:

- клинического варианта;
- особенностей морфологических изменений в почке;
- активности патологического процесса;
- развивающихся осложнений (существования и степени выраженности ХПН).

Общими лечебными мероприятиями считают:

- соблюдение определенного режима;
- диетические ограничения;
- медикаментозное лечение (иммуносупрессивные препараты, диуретики, антигипертензивные средства, препараты для коррекции гиперлипидемии);
- элиминацию из крови ЦИК (плазмаферез) и продуктов азотистого обмена (гемодиализ и гемосорбция).

Соблюдение режима питания, диеты и следование определенному образу жизни обязательны для всех больных, тогда как медикаментозное лечение рекомендовано не всем пациентам с ХГН. Это означает, что далеко не каждому больному, у которого обнаружен ХГН, следует спешить назначать лекарственные препараты.

Режим определяют клинические признаки болезни. При ХГН следует избегать переохлаждения, чрезмерного физического и психического утомления. Запрещается ночная работа. 1 раз в год больного следует госпитализировать. При простудных заболеваниях его следует выдержать на домашнем режиме и при выписке на работу сделать контрольный анализ мочи.

Диета зависит от формы ХГН. При ХГН с изолированным мочевым синдромом можно назначить общий стол, но при этом прием соли следует ограничить до 10 г/сут. При ХГН гипертонического и нефротического типа количество употребляемой соли снижают до 3–5 г/сут. При нарастании отеков рекомендуют еще большее ограничение соли.

Медикаментозное лечение в значительной степени определяется формой ХГН, существованием или отсутствием обострения, а также особенностями морфологических изменений в почках. Оно складывается:

- из активной терапии, направленной на ликвидацию обострения болезни (активности патологического процесса);
- симптоматической терапии, воздействующей на отдельные симптомы болезни и развивающиеся осложнения.

Активное лечение по своему характеру считают патогенетическим, так как оно влияет на суть патологического процесса — повреждение базальной мембраны и мезангия иммунными комплексами или антителами. В связи с этим содержанием активной терапии служат иммуносупрессия и воздействие на процессы гемокоагуляции и агрегации.

Иммуносупрессивное лечение проводят с помощью назначения глюкокортикоидов и цитостатических средств (как изолированно, так и в комбинации).

Применение глюкокортикоидов рекомендовано при нефротическом синдроме или выраженной протеинурии с высокой вероятностью развития нефротического синдрома. Противопоказанием к их назначению считают плохо контролируемую АГ и ХПН. Препараты этой группы наиболее эффективны при мезангиопролиферативном гломерулонефрите или минимальных изменениях клубочков. При мембранозном заболевании эффект нечеткий. При мезангиокапиллярном и фокально-сегментарном гломерулонефрите применение глюкокортикоидов бесперспективно.

Эти средства можно вводить двумя путями:

- внутрь — средняя суточная доза преднизолона составляет 1 мг/кг (в течение 2 мес) с последующим постепенным снижением;
- пульс-терапия — при высокой активности ХГН и, в частности, при резком усилении протеинурии назначают метилпреднизолон внутривенно капельно в дозе 1000 мг 1 раз в сутки в течение трех дней подряд с последующим переходом на обычные дозы.

Другие иммуносупрессивные препараты — цитостатики, которые назначают по следующим показаниям:

- неэффективность глюкокортикоидов;
- осложнения после лечения глюкокортикоидами;
- морфологические формы, при которых эффект от глюкокортикоидов сомнителен или отсутствует (мезангиокапиллярный гломерулонефрит);
- сочетание нефротического ХГН с АГ;
- нефриты при системных заболеваниях, когда глюкокортикоиды недостаточно эффективны;
- рецидивирующий и стероидозависимый нефротический синдром.

Применяют циклофосфан (по 2–3 мг/кг в сутки), хлорамбуцил (по 0,1–0,2 мг/кг в сутки) и циклоспорин (по 2,5–3,5 мг/кг в сутки). Препараты этой группы назначают внутрь, а циклофосфан, кроме того, — внутривенно ежемесячно в виде пульс-терапии по 15 мг/кг.

На процессы гемокоагуляции и агрегации воздействуют гепарином натрия и антиагрегантами. Гепарин натрия назначают при ХГН нефротического типа со склонностью к тромбозам, а также при обострении ХГН с выраженными отека-

ми. Препарат применяют в течение 1–2 мес по 20–40 тыс. ЕД/сут, добиваясь увеличения времени свертывания крови в 2–3 раза). Одновременно с гепарином натрия назначают антиагреганты — дипиридамол (по 400–600 мг/сут) или клопидогрел (по 0,2–0,3 г/сут).

При высокой активности ХГН назначают так называемую трехкомпонентную (цитостатики или глюкокортикоиды, антиагреганты, гепарин натрия) или четырехкомпонентную схему, включающую цитостатик, преднизолон, гепарин натрия и дипиридамол. Курс лечения можно продолжать неделями и даже месяцами. При достижении эффекта дозы препаратов снижают.

Антигиперлипидемические средства назначают при гиперлипидемии (чаще — при нефротическом синдроме). Предпочтительно применение статинов (например, розувастатин в дозе 10–20 мг/сут, аторвастатин в дозе 20–40 мг/сут, симвастатин в дозе 30–40 мг/сут).

Симптоматическое лечение включает назначение мочегонных, антигипертензивных средств и антибактериальных препаратов (при инфекционных осложнениях).

Антигипертензивные препараты (преимущественно ингибиторы АПФ или блокаторы медленных кальциевых каналов) рекомендованы больным ХГН, протекающим с АГ. АД необходимо снижать до нормальных цифр. Ингибиторы АПФ оказывают не только антигипертензивный эффект, они ингибируют процессы пролиферации в почечных клубочках, поэтому их применение можно отнести и к патогенетическому лечению. Предпочтительно назначать недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил), так как они оказывают сосудорасширяющее действие на эфферентную артериолу почечного клубочка.

Мочегонные препараты применяют при ХГН нефротического типа с выраженными отеками в качестве средства, лишь улучшающего состояние больного, но не оказывающего действия на собственно патологический процесс в почках. Обычно используют фуросемид или торасемид (по 20–60 мг/сут).

Естественно, что объем медикаментозного лечения зависит и от клинической формы ХГН.

При ХГН с изолированным мочевым синдромом (латентный ХГН) активная иммуносупрессивная терапия не рекомендована. Проводят регулярное наблюдение за больным с контролем АД и концентрацией креатинина в крови. При протеинурии более 1,5 г/сут назначают ингибиторы АПФ.

При гематурической форме ХГН рекомендован длительный прием ингибиторов АПФ и дипиридамола (эффект иммуносупрессивной терапии неотчетлив).

При гипертонической форме ХГН необходима коррекция АД ингибиторами АПФ и недигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов (верапамил). Следует снижать АД до 120–125/80 мм рт.ст. При обострениях (особенно по типу остроснефритического синдрома) применяют цитостатики в составе трехкомпонентной схемы. Иногда в нее вводят глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 0,5 мг/кг в сутки).

Нефротическую форму ХГН рассматривают в качестве показания к назначению трех- или четырехкомпонентной схемы. При отеках применяют диуретики, а также антигиперлипидемические препараты.

ХГН смешанного типа активно лечат с применением трех- или четырехкомпонентных схем. Также назначают ингибиторы АПФ и диуретики.

Больных ХГН ставят на диспансерный учет. Периодически их осматривает врач. Не реже 1 раза в месяц проводят исследование мочи.

С успехом применяют санаторно-курортное лечение больных ХГН в санаториях, расположенных в зоне жаркого климата. В условиях сухого и жаркого климата происходит расширение периферических сосудов и улучшается почечная гемодинамика. Возможно, что при длительном пребывании в таком климате улучшается иммунологическая реактивность.

Климатическое лечение рекомендовано больным ХГН, протекающим с изолированным мочевым синдромом (особенно при выраженной протеинурии). На курорты также можно направлять пациентов с гипертонической формой, но при условии умеренного повышения АД. Санаторно-курортное лечение должно продолжаться не менее 40 дней, а при развитии эффекта его повторяют на следующий год.

Обострение любой формы ХГН — показание к госпитализации. Нетрудоспособность более 2 мес (без обратного развития признаков обострения заболевания) считают основанием для получения больным инвалидности.

Прогноз

Продолжительность жизни больных ХГН зависит от формы заболевания и состояния азотовыделительной функции почек. Прогноз благоприятен при латентной форме ХГН, серьезен — при гипертонической и гематурической форме, неблагоприятен — при нефротической и особенно смешанной форме заболевания.

Профилактика

Первичная профилактика заключается в рациональном закаливании, ослаблении чувствительности к холоду, рациональном лечении ОХИ, а также использовании вакцин и сывороток только по строгим показаниям.

АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз — заболевание, характеризующееся нарушением обмена веществ, в результате чего образуется новое для организма вещество (амилоид), которое откладывается в различных органах, приводя к склерозу и атрофии паренхимы и нарушению их функции.

Амилоид, будучи специфическим нерастворимым фибриллярным белком, — сложный гликопротеид, в котором фибриллярные и глобулярные белки тесно связаны с полисахаридами. Фибрилла амилоида состоит из полипептидных белков. Кроме фибриллярного белка, в состав амилоида входит и другой белок — так называемый Р-компонент, одинаковый при всех формах амилоида. Предполагают, что это нормальный сывороточный белок, связанный с амилоидными фибриллами.

Амилоидоз может возникать в качестве осложнения каких-либо заболеваний или развиваться как самостоятельный процесс.

В настоящее время выделяют несколько форм амилоидоза, имеющих свойственный только им белковый состав амилоидных фибрилл. Определенному типу амилоидных фибрилл соответствует строго специфичный белок-предшественник.

В классификации ВОЗ (1993) каждый тип амилоида имеет буквенное обозначение, в котором первая прописная буква «А» указывает на амилоид, а последующие буквы — на краткое название основного фибриллярного белка амилоида. Выделяют следующие типы амилоидоза.

- АА-амилоидоз — вторичный амилоидоз, возникающий на фоне хронических воспалительных заболеваний, ревматоидного и псориатического артрита, болезни Бехтерева (ББ), лимфогрануломатоза, а также семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). Белок-предшественник АА-амилоида — острофазовый белок SAA, относящийся к α -глобулинам), синтезируемый клетками разных типов (гепатоцитами, нейтрофилами, фибробластами). Органы-мишени — почки, печень, селезенка, кишечник и надпочечники.
- AL-амилоидоз — первичный (идиопатический) амилоидоз, а также амилоидоз, развивающийся при множественной миеломе и В-клеточных опухолях. Белок-предшественник AL-амилоидоза — варибельные участки легких цепей моноклонального иммуноглобулина, продуцируемые аномальным клоном плазматических или В-клеток в костном мозге. Органы-мишени — почки, сердце, язык, ЖКТ, нервная система и кожа.
- ATTR-амилоидоз — наследственно-семейный амилоидоз. Белок-предшественник ATTR-амилоидоза — транстиретин (компонент молекулы преальбумина), транспортный белок для тироксина (тиреоидного гормона). Наследственный семейный амилоидоз возникает в результате мутации в гене, ответственном за синтез транстиретина. Органы-мишени — нервная система (развитие полинейропатии), реже — почки и сердце. Этот тип амилоидоза нередко развивается у лиц преклонного возраста (старческий системный амилоидоз), характеризуется меньшей тяжестью поражения и сочетается с атеросклерозом.
- $A\beta_2M$ -амилоидоз развивается у больных, находящихся на плановом гемодиализе. Белок-предшественник — β_2 -микроглобулин, плохо фильтрующийся через диализные мембраны. Основные органы-мишени — кости и периартикулярные ткани.

Патогенез

Хорошо известны лишь отдельные звенья патогенеза. Под влиянием мутации генов, а также воздействия внешних факторов изменяется иммунитет, в связи с чем уменьшается количество Т-лимфоцитов. Это приводит к снижению их контролирующего воздействия на В-лимфоциты. В результате уменьшается количество В-лимфоцитов, несущих нормальные иммуноглобулины, и увеличивается число В-лимфоцитов, синтезирующих предшественников амилоидной фибриллы. Амилоидобласты в повышенном количестве продуцируют фибриллярный белок, что обуславливает синтез амилоида в большом количестве. Вследствие генетического дефекта амилоидокластов, способствующего

снижению их ферментативной активности, достаточной резорбции амилоида не происходит. В результате происходит усиленное отложение амилоида в тканях и органах.

При множественной миеломе амилоидоз развивается в результате повышенной продукции плазмочитами парапротеина, идущего на построение амилоида.

При поражении миокарда и периферических нервов (преимущественно при идиопатической форме амилоидоза) амилоид откладывается вокруг коллагеновых волокон соединительной ткани. Его отложение вокруг ретикулярных волокон отмечают при поражении почек, кишечника, печени, надпочечников и поджелудочной железы (при наследственном и вторичном амилоидозе). Возможно сочетание периколлагенового и периретикулярного отложения амилоида, что обеспечивает сочетанное поражение различных органов и систем.

При отложении амилоида в тканях уменьшается количество функционирующих элементов, кардиомиоцитов, гепатоцитов, нервных волокон и почечных клубочков, что в дальнейшем приводит к развитию недостаточности органа.

Так, в сердце амилоид откладывается под эндокардом, в строме и сосудах миокарда, а также по ходу вен в эпикарде. Орган при этом резко увеличивается в размерах, а количество кардиомиоцитов быстро убывает. Все это приводит к снижению сократительной функции миокарда и сердечной недостаточности, а также к нарушениям проводимости и ритма сердца. В головном мозге при старческом амилоидозе амилоид находят в так называемых сенильных бляшках коры, сосудах и оболочках. В коже амилоид откладывается в сосочках и стенках сосудов, что приводит к резкой атрофии эпидермиса. В печени он накапливается между звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами синусоидных сосудов, в стенках сосудов и протоков, а также в соединительной ткани порталных трактов. По мере накопления амилоида печеночные клетки атрофируются.

В почках амилоид откладывается в мембране клубочковых капилляров и канальцев нефрона, в мезангии, капиллярных петлях и по ходу артериол. По мере накопления амилоида большинство нефронов атрофируется, погибает или замещается соединительной тканью, т.е. возникает амилоидно-сморщенная почка.

В клинической картине амилоидоза почек выделяют три стадии:

- начальную (протеинурическую);
- развернутую (нефротическую);
- терминальную (азотемическую).

Клиническая картина

Признаки амилоидоза разнообразны и обусловлены:

- локализацией амилоида в том или ином органе;
- степенью выраженности отложений амилоида в органе;
- основным заболеванием, на фоне которого развился амилоид (при вторичной форме амилоидоза);
- степенью нарушения функций пораженных органов.

При диагностике могут возникнуть затруднения, обусловленные тем, что клинические признаки заболевания будут заметны лишь при определенном

количестве отложившегося амилоида. В связи с этим неизбежен латентный период, продолжающийся с момента отложения амилоида до возникновения симптомов нарушения функций органа или системы.

Особенно яркую клиническую картину отмечают при поражении почек — наиболее частой локализации отложений амилоида.

На **первом этапе диагностического поиска** в начальной стадии практически никакой информации, свидетельствующей о поражении почек амилоидозом, получить не удастся. Жалобы больных связаны с основным заболеванием (при вторичном амилоидозе).

В анамнезе есть указания на то или иное заболевание (туберкулез легких, остеомиелит, РА и др.), его течение и проводимое лечение. Сами по себе эти сведения не позволяют диагностировать амилоидоз почек, но обращают внимание врача на такую возможность.

В развернутой стадии амилоидоза больные предъявляют жалобы, вызванные развитием нефротического синдрома, на уменьшение количества мочи, отеки разной степени распространенности и выраженности, слабость, отсутствие аппетита и снижение работоспособности. Наряду с ними при вторичном амилоидозе сохраняются жалобы на основное заболевание.

В терминальной стадии жалобы вызваны развивающейся ХПН и представлены снижением аппетита, тошнотой, рвотой (диспептические расстройства), головной болью, нарушением сна (нарушения нервной системы) и кожным зудом.

На **втором этапе диагностического поиска** в ранней стадии можно обнаружить только симптомы, характерные для основного заболевания (при вторичном амилоидозе).

В развернутой стадии обнаруживают:

- отеки различной локализации и выраженности (при значительной задержке жидкости возможно развитие гидроторакса, гидроперикарда и преходящего асцита);
- АГ (регистрируют у 12–20% больных амилоидозом), дилатацию и гипертрофию левого желудочка;
- увеличение печени и селезенки вследствие отложения в тканях амилоида (печень и селезенка плотная, безболезненная, с заостренным краем);
- симптомы основного заболевания (при вторичном амилоидозе).

В терминальной стадии клиническая картина определяется выраженностью почечной недостаточности:

- дистрофический синдром (изменения кожи и слизистых оболочек);
- серозно-суставной синдром (остеоартропатии, вторичная подагра, сухой перикардит, плеврит);
- АГ.

На **третьем этапе диагностического поиска** при амилоидозе почек получают наиболее значимую для установления диагноза информацию, которую можно систематизировать следующим образом:

- мочевого синдром;
- нарушения белкового и липидного обмена;
- обнаружение отложений амилоидных масс.

Мочевой синдром. Протеинурия — важнейший симптом амилоидоза, возникающий при всех его формах, но чаще всего — при вторичном амилоидозе. Протеинурия обычно бывает значительной, за сутки выделяется 2–20 г белка, основную часть которого составляют альбумины. В меньшем количестве выделяются глобулины. Возможна элиминация с мочой сывороточного предшественника амилоида (белок SAA). В терминальной стадии протеинурия сохраняется. В моче можно обнаружить α - и γ -гликопротеиды.

В соответствии со степенью протеинурии обнаруживают гиалиновые и реже зернистые цилиндры. Нечасто диагностируют микрогематурию или лейкоцитурию, но ее выраженность обычно не соответствует степени протеинурии (как, например, при гломерулонефрите). Степени нарушений липидного обмена при амилоидозе соответствует липоидурия с присутствием двоякопреломляющих кристаллов в осадке мочи.

Нарушения белкового и липидного обмена:

- гипопропротеинемия в сочетании с гипоальбуминемией и гипер- α_2 - и гипер- γ -глобулинемией;
- гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипер- β -липопротеидемия.

Выраженная диспротеинемия и нарушения липидного обмена приводят к значительному увеличению СОЭ.

Большое значение для диагностики имеет обнаружение амилоидных масс в органах и тканях: в печени (50% случаев), селезенке (при пункционной биопсии), слизистой оболочке десны и прямой кишки.

В начальной стадии (протеинурической) при биопсии слизистой оболочки десны чаще получают отрицательный, а прямой кишки — положительный результат. В развернутой стадии (нефротической) в первом случае результаты положительные у половины больных, а во втором — еще чаще.

Наконец, при ХПН данные биопсии ткани десны положительны более чем в половине наблюдений, а при исследовании слизистой оболочки прямой кишки — почти во всех случаях. Таким образом, биопсию слизистой оболочки десны следует рекомендовать при далеко зашедшем процессе, а прямой кишки — в любой стадии амилоидоза.

При подозрении на идиопатический амилоидоз (чаще протекает с поражением сердца и периферических нервов, реже — почек) прежде всего целесообразно провести биопсию слизистой оболочки десны, а при вторичном (приобретенном) амилоидозе и его наследственных формах (протекают с преимущественным поражением почек) — биопсию слизистой оболочки прямой кишки.

Ряд других исследований помогает:

- уточнить диагноз заболевания, на фоне которого развился амилоидоз;
- оценить функциональное состояние почек (проба Реберга, Зимницкого, определение концентрации креатинина крови).

Течение

Клиническая картина амилоидоза почек имеет особенности, отличающие его от поражения органа иного происхождения.

- Нефротический синдром развивается постепенно и нередко после длительной стадии протеинурии. Он отличается упорным течением, отеки

часто резистентны к применению мочегонных средств. При ХГН нефротический синдром возникает, как правило, уже в начале болезни и в дальнейшем часто рецидивирует.

- АГ возникает нечасто (даже в стадии ХПН).
- При первичном амилоидозе ХПН протекает более доброкачественно в отличие от вторичного амилоидоза или ХГН, что связано с меньшей тяжестью поражения клубочков по сравнению со вторичными формами амилоидоза.
- Течение вторичного амилоидоза в значительной степени зависит от основного заболевания, при частых обострениях которого возможно значительное прогрессирование процесса.

Осложнения

При амилоидозе в 2–5% случаев развивается:

- тромбоз почечных вен (при вторичном амилоидозе), манифестирующий гематурией, болями в поясничной области, нарастанием протеинурии и уменьшением диуреза;
- интеркуррентная инфекция;
- фибринозно-гнойный перитонит, возникновение которого сопровождается резким усилением асцита.

Диагностика

Клинические признаки амилоидоза неспецифичны. Каждый из симптомов (отеки, протеинурия, АГ) можно обнаружить при различных заболеваниях почек. Единственный метод достоверной диагностики амилоидоза — биопсия органа (почка, печень, слизистая оболочка прямой кишки или десны), но она не всегда выполнима. Именно поэтому в большинстве случаев приходится ориентироваться на клинические признаки патологического процесса.

- Существование заболевания, при котором может развиваться вторичный амилоидоз (клинические или анамнестические признаки).
- Возникновение и прогрессирование протеинурии или развитие нефротического синдрома.
- Заболевание, при котором может развиваться амилоидоз, отсутствует, но существует протеинурия или нефротический синдром.
- Существование стойкой тяжелой сердечной недостаточности, синдрома недостаточности всасывания, полинейропатии (если при этом последние три синдрома трудно объяснить другими причинами).

Существование амилоидоза можно предположить при следующих лабораторных признаках нефротического синдрома, который, как известно, может развиваться и при других заболеваниях почек:

- выраженная диспротеинемия в сочетании с гипоальбуминемией, гипер- α_2 - и гипер- γ -глобулинемией;
- повышение концентрации α_2 -гликопротеида и β -липопротеидов;
- обнаружение в моче α - и особенно γ -гликопротеидов и α -липопротеидов.

Во всех случаях вероятность развития амилоидоза увеличивается при обнаружении гепато- и спленомегалии, а также изменений сердца, свойственных амилоидозу (в подобных случаях речь идет об идиопатическом генерализованном амилоидозе).

Следовательно, диагноз амилоидоза почек с достаточной уверенностью можно поставить в развернутой (нефротической) или терминальной стадии, тогда как в начальной (протеинурической) стадии это сделать намного труднее. В этих случаях преходящую или постоянную протеинурию приходится дифференцировать от гломерулонефрита (острого, хронического). При этом следует учитывать:

- более медленное прогрессирование поражения почек при амилоидозе;
- отсутствие при амилоидозе четкой связи с простудными заболеваниями;
- постоянное существование микрогематурии при гломерулонефритах (при амилоидозе — в 20% случаев).

Иногда правильный диагноз можно поставить лишь после длительного наблюдения за больным. Вопрос решают значительно быстрее, если есть возможность выполнить пункционную биопсию почки.

Формулировка развернутого клинического диагноза амилоидоза должна включать следующие компоненты:

- форму амилоидоза;
- стадию амилоидоза (протеинурическая, нефротическая, терминальная);
- функциональное состояние почек (отсутствие или существование почечной недостаточности, степень ее выраженности);
- основное заболевание (при вторичном амилоидозе);
- состояние других органов (сердце, печень, нервная система и др.) при идиопатическом (первичном) амилоидозе.

Лечение

Лечебные мероприятия зависят от типа амилоидоза, поражения органов-мишеней и клинической формы болезни:

- в первую очередь лечение должно быть направлено на снижение синтеза белков-предшественников амилоидных фибрилл;
- необходимо воздействие на клинические признаки болезни (нефротический синдром, АГ, ХПН, нарушения ритма сердца, хроническую сердечную недостаточность).

При АА-амилоидозе лечение должно быть направлено на обязательное удаление очага, стимулирующего образование сывороточного белка SAA:

- устранение очагов хронического гнойного воспаления (консервативное или хирургическое лечение бронхоэктатической болезни, остеомиелита, БК, НЯК);
- активная иммуносупрессивная терапия РА;
- лечение периодической болезни колхицином (при развившемся амилоидозе почек препарат назначают пожизненно в дозе 1,8–2 мг/сут);
- хирургическое удаление опухоли.

По-прежнему рекомендуют проведение «печеночной» терапии (прием сырой печени в дозе 80–120 г в течение 6–12 мес).

При AL-амилоидозе лечение направлено на подавление продукции моноклональных легких цепей иммуноглобулинов.

При множественной миеломе назначают различные схемы химиотерапии, но чаще всего — сочетание цитостатика мелфалана с преднизолоном (мелфалан в дозе 0,15 мг/кг, преднизолон — по 0,8 мг/кг) курсами по 7 дней каждые 4–6 нед. Длительность лечения — до 2–3 лет. Результаты лечения при поражении почек лучше, чем при поражении сердца.

Воздействие на основные клинические признаки болезни предусматривает ликвидацию отеков, АГ, а также включает мероприятия, направленные на борьбу с развивающейся почечной недостаточностью.

- При развитии нефротического синдрома и отеков требуется физиологическое содержание в пище белка (около 1 г/кг в сутки), снижение содержания поваренной соли (до 2–4 г/сут), а также прием тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид по 25–100 мг/сут). Их можно комбинировать с спиронолактонами (спиронолактон в дозе 25–200 мг/сут). При выраженной почечной недостаточности их применение противопоказано. Именно поэтому при выраженном снижении скорости клубочковой фильтрации (менее 20 мл/мин) назначают петлевые диуретики (фуросемид в начальной дозе 20–40 мг, максимальная доза — до 400 мг). Фуросемид позволяет несколько увеличить прием натрия.
- АГ редко возникает при амилоидозе, но, когда она достигает высоких цифр, необходимо назначение различных антигипертензивных средств. Предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ (эналаприл, лизиноприл, периндоприл и др.), так как эта группа препаратов кроме антигипертензивного действия обладает нефропротективным эффектом (замедляют развитие склероза почечной ткани). При их непереносимости назначают блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан, ирбесартан и др.). Среди блокаторов медленных кальциевых каналов предпочтительны ретардные недигидропиридиновые препараты (верапамил, дилтиазем), которые снижают внутриклубочковую гипертензию за счет расширения эфферентной артериолы клубочков (как, впрочем, и афферентной артериолы). Ингибиторы АПФ и блокаторы медленных кальциевых каналов можно комбинировать.
- При развитии почечной недостаточности лечение проводят по общепринятому плану (ограничение белка в пище, достаточное введение жидкости, коррекция минерального обмена). При почечной недостаточности, обусловленной амилоидозом, возможно проведение гемодиализа и трансплантации почек.

Прогноз

Длительность протеинурического периода установить трудно, но после его обнаружения обычно через три года развиваются отеки, на фоне которых быстро возникает ХПН. После развития последней пациенты обычно живут менее одного года, а после возникновения хронической сердечной недостаточности — около 4 мес. Все это делает прогноз весьма серьезным.

Профилактика

При идиопатическом и генетическом амилоидозе меры первичной профилактики неизвестны. При вторичном амилоидозе профилактика состоит в лечении заболеваний, ведущих к его развитию.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — синдром, развивающийся вследствие уменьшения числа и изменения функции оставшихся нефронов, что приводит к нарушению экскреторной и секреторной функции почек, которые больше не могут поддерживать нормальный состав внутренней среды организма. Иногда снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) длительное время протекает бессимптомно, и пациент вплоть до развития уремии считает себя здоровым. Совокупность всех клинических и лабораторных признаков, развивающихся при ХПН, называют уремией.

ХПН — конечная фаза любого прогрессирующего поражения почек.

Этиология

Наиболее распространенные причины развития ХПН:

- заболевания, протекающие с первичным поражением клубочков, — гломерулонефриты;
- поражение почечных сосудов — стеноз почечных артерий, АГ (ГБ, злокачественная гипертензия);
- заболевания, протекающие с первичным поражением канальцев и интерстиция почки, — хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит;
- заболевания мочевыводящих путей — мочекаменная болезнь, гидронефроз, опухоли мочевой системы;
- диффузные заболевания соединительной ткани;
- болезни обмена веществ — сахарный диабет, амилоидоз, подагра, нарушение обмена кальция;
- врожденные заболевания почек — поликистоз, гипоплазия почек.

Патогенез

Несмотря на разнообразие этиологических факторов, морфологические изменения в почках однотипны и сводятся к развитию склеротических процессов, запустеванию клубочков с утратой морфологических особенностей исходного патологического процесса и гипертрофией оставшихся нефронов. Последние неполноценны в структурном и функциональном отношении, а степень усиления их функции недостаточна.

Значительное уменьшение массы действующих нефронов при ХПН выражается в неспособности почки поддерживать нормальный водно-электролитный и осмотический гомеостаз.

- При ХПН в организме задерживаются продукты обмена и азотистые шлаки (мочевина, креатинин, мочевая кислота), которые не могут быть выве-

дены из организма другим путем. Задержка креатинина — наиболее четкий показатель степени ХПН.

- Нарушается водно-электролитное равновесие. На ранних стадиях ХПН изменяется концентрационная функция почек. Оставшиеся нефроны функционируют в условиях повышенной осмотической нагрузки и должны вывести в минуту гораздо больше растворимых веществ, чем нормальные нефроны. Для этого им необходимо повысить объем выводимой мочи: развивается полиурия, изменяется суточный ритм выведения мочи, возникает изостенурия. В терминальной стадии ХПН объем мочи резко уменьшается и развиваются олигурия и анурия.
- По мере нарастания ХПН почки теряют способность сохранять натрий, возникает так называемое солевое истощение. У некоторых больных отмечают тенденцию к задержке натрия.
- В ранней стадии ХПН (полиурической) обнаруживают гипокалиемию, в конечной стадии — гиперкалиемию.
- Нарушается кислотно-основное равновесие, развивается ацидоз, чему способствует выраженная потеря бикарбонатов с мочой (следствие нарушения реабсорбции бикарбонатов в условиях снижения активности карбоангидразы), а также уменьшение секреции канальцами водородных ионов и органических кислот.
- Изменяется фосфорно-кальциевый обмен: вследствие снижения всасывания кальция в кишечнике развивается гипокальциемия, а также гиперфосфатемия.
- Нарушается выработка эритропоэтина в почках, что приводит к развитию анемии.
- Выработка ренина продолжается, что способствует развитию стойкой АГ. У части больных задержка натрия также обуславливает поддержание высокого АД.

Классификация

Е.М. Тареев предложил простое и удобное в практическом отношении деление ХПН на стадии в соответствии с показателем СКФ:

- легкая — СКФ равна 30–50 мл/мин;
- умеренная — СКФ равна 10–30 мл/мин;
- тяжелая — СКФ равна 5–10 мл/мин;
- терминальная — СКФ менее 5 мл/мин.

Основной метод лечения больных в легкой и умеренной стадии — консервативная терапия, то в тяжелой и терминальной стадии необходима заместительная почечная терапия — внепочечное очищение крови (гемодиализ, перитонеальный диализ) или трансплантация почки.

Клиническая картина

Симптомы ХПН зависят:

- от стадии;
- выраженности расстройств различных компонентов гомеостаза.

В клинической картине ХПН можно выделить следующие синдромы:

- неврологический;
- гастроэнтерологический;
- дистрофический;
- анемически-геморрагический;
- серозно-суставной;
- костный.

На **первом этапе диагностического поиска** в начальной стадии ХПН больные могут не предъявлять никаких жалоб. Клиническая картина обусловлена заболеванием, в результате которого развилась ХПН. При ее прогрессировании, прежде всего, возникают признаки неврологического синдрома: слабость, сонливость, утомляемость и апатия. Гастроэнтерологический синдром манифестирует тошнотой, рвотой, потерей аппетита вплоть до отвращения к пище, поносом (реже — запором). Иногда больных можно накормить лишь утром. Обычно диспептические жалобы связывают с развитием уремического гастрита, но большее значение, вероятно, имеет уремическая интоксикация, так как после гемодиализа нарушения быстро исчезают. При нарастании почечной недостаточности гастроэнтерологический синдром прогрессирует, возникают признаки энцефалопатии (вялость, раздражительность, бессонница), а также симптомы периферической невропатии (расстройство чувствительности и моторики).

Зуд, носовые и желудочно-кишечные кровотечения и подкожные геморагии объясняют задержкой уремических токсинов. При длительной задержке мочевой кислоты в организме могут возникать боли в суставах — признак уремической подагры. АГ приводит к снижению зрения вследствие развития тяжелой ретинопатии.

В анамнезе у некоторых больных обнаруживают какое-либо заболевание почек, так что указанные жалобы — не неожиданность для врача. Быстрота развития симптомов ХПН с момента обнаружения заболевания почек различна: иногда проходят многие годы, а при злокачественном (подостром) гломеруло-нефрите ХПН развивается через несколько месяцев после начала болезни.

На **втором этапе диагностического поиска** в начальном периоде ХПН обнаруживают снижение массы тела, сухость (в том числе в подмышечных впадинах) и бледно-желтоватый цвет кожного покрова вследствие развития анемии и задержки урохромов. Возникает аммиачный запах изо рта. Кожа имеет следы расчесов, шелушится; нередко присутствуют подкожные геморагии.

При обследовании сердечно-сосудистой системы обнаруживают АГ, расширение границ сердца влево, акцент II тона во втором межреберье справа от грудины. У некоторых больных при ХПН могут быть нормальные показатели АД. В терминальной стадии развивается уремический перикардит, манифестирующий шумом трения перикарда и одышкой. Серозно-суставной синдром может выражаться в развитии плеврита (чаще — сухого) и уремической подагры (тофусы, деформация суставов — см. «Подагра»). Язык сухой, обложен коричневатым налетом. При пальпации живота обнаруживают разлитую болезненность в эпигастральной области и по ходу толстой кишки.

У больных с ХПН отмечают склонность к инфекционным заболеваниям; часто возникают пневмонии, резко ухудшающие функциональное состояние

почек. Нарастание неврологических нарушений выражается в судорожных подергиваниях, полинейропатии, развитии коматозного состояния с шумным дыханием (Куссмауля), причиной которого служит прогрессирующий ацидоз. Часто отмечают гипотермию. При инфекционных заболеваниях (пневмониях) температура тела иногда не повышается. Вследствие развивающегося остеопороза могут возникать патологические переломы.

На **третьем этапе диагностического поиска** прежде всего необходимо оценить функциональное состояние почек и степень задержки азотистых шлаков.

При проведении пробы Зимницкого отмечают монотонное выделение мочи низкой относительной плотности (изо-, гипостенурия). В осадке уменьшается содержание форменных элементов, снижена степень протеинурии.

Степень задержки креатинина и определяемая по содержанию эндогенного креатинина в сопоставлении с креатининурией клубочковая фильтрация — надежные критерии оценки функционального состояния почек. Степень креатинемии увеличивается по мере ухудшения состояния больного.

При далеко зашедшей ХПН в крови повышается содержание мочевой кислоты, т.е. возникает гиперурикемия. В периферической крови определяют гипохромную анемию, сочетающуюся с токсическим лейкоцитозом ($6-8 \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофилезом. Отмечают тромбоцитопению со снижением агрегации тромбоцитов, что служит одной из причин кровоточивости. Нарушение выделения водородных ионов обуславливает развитие метаболического ацидоза. В терминальной стадии ХПН развивается гиперкалиемия.

На третьем этапе диагностического поиска данные инструментальных методов исследования более детально характеризуют состояние органов при ХПН. На ЭКГ — синдром гипертрофии левого желудочка (следствие АГ). При развитии гиперкалиемии ЭКГ может измениться: повышается сегмент ST и увеличивается амплитуда позитивного зубца T.

При исследовании глазного дна обнаруживают тяжелую ретинопатию.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки отмечают своеобразные изменения в легких — так называемое уремическое легкое: двусторонние очаговые затемнения, начинающиеся от ворот легкого и обусловленные левожелудочковой недостаточностью или повышенной транссудацией из легочных капилляров.

При рентгенографии костей обнаруживают их деминерализацию.

Желудочная секреция снижена, а при гастроскопическом исследовании отмечают изменения слизистой оболочки (преобладают признаки ее атрофии и перестройки).

Течение

В значительной мере течение ХПН определяется основным заболеванием. При ХГН почечная недостаточность отличается более быстрым прогрессированием, чем при других заболеваниях.

Постепенное прогрессирование ХПН отмечают у лиц зрелого возраста со спокойным течением болезни, редкими обострениями и относительно стабильной гипертензией.

Более быстрое прогрессирование ХПН характерно для больных, у которых обострение основного заболевания почек способствует усилению АГ. Часто одновременно возникают отеки.

Диагностика

Диагностика ХПН обычно не представляет затруднений. Она основана на данных анамнеза (наличие длительно существующего заболевания почек), непосредственного обследования больного, результатах лабораторного исследования (снижение СКФ, уменьшение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, увеличение содержания креатинина в крови и др.).

Значительно сложнее диагностировать заболевание почек, приведшее к ХПН.

Большие трудности возникают при дифференциальной диагностике первично- и вторично-сморщенной почки. Следует ориентироваться на данные анамнеза: при первично-сморщенной почке есть указания на длительно существующую АГ без четкой связи с патологическими изменениями почек; суточная протеинурия небольшая, изменения мочевого осадка также незначительны. Характерна значительная выраженность изменений органов-мишеней — сердца (выраженная гипертрофия левого желудочка) и глазного дна.

Трудности возникают в случаях развития ХПН при амилоидно-сморщенной почке. При вторичном амилоидозе есть указания на основное заболевание, приведшее к поражению почек (туберкулез, остеомиелит, РА и пр.), а также длительное существование нефротического синдрома. Сложнее диагностировать случаи первичного (семейного) амилоидоза, когда врач, не зная предшествующего анамнеза, наблюдает больного в период развития у него ХПН. Следует иметь в виду, что ХПН у таких пациентов развивается в возрасте 15–20 лет.

Формулировка развернутого клинического диагноза при ХПН аналогична таковой при ХГН и амилоидозе:

- заболевание, приведшее к возникновению ХПН (название, клиническая форма, морфологический вариант);
- характер течения и фаза процесса (обострение, ремиссия);
- стадия ХПН;
- основные синдромы ХПН при их достаточной выраженности.

Лечение

Основная задача заключается в поддержании гомеостаза, замедлении прогрессирования поражения почек и улучшении самочувствия больного.

Лечение ХПН включает несколько направлений:

- предупреждение и устранение причин, вызывающих ухудшение функций почек у больных с медленно прогрессирующей почечной недостаточностью;
- воздействие на основные клинические признаки ХПН — водно-электролитные нарушения (гипергидратацию, гиперкалиемию), метаболический ацидоз, АГ, анемию и остеодистрофию;
- при снижении СКФ менее 10 мл/мин — применение активных методов (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки).

Неожиданно быстрое снижение СКФ у больных ХПН, равно как и у пациентов с заболеванием почек и сохранной функцией органа, может быть вызвано самыми разными причинами:

- снижением ОЦК вследствие чрезмерного ограничения употребления натрия с пищей или неправильного использования диуретиков;
- внезапным развитием тяжелой АГ;
- применением нефротоксических лекарств (аминогликозиды, НПВС, циклоспорин, рентгеноконтрастные вещества).

Прием оптимального количества жидкости определяет целый ряд факторов, в том числе степень креатининемии и величина СКФ.

- При креатининемии более 4 мг% (354 мкмоль/л), но не выше 15 мг% (1326 мкмоль/л) или СКФ около 40 мл/мин, но не ниже 10 мл/мин, больной должен принимать такое количество жидкости, которое обеспечивает суточный диурез 2–3 л. Такой диурез позволяет уменьшить реабсорбцию шлаков и способствует их максимальному выведению. При клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин (когда больной не может выделять более 1 л мочи в день) прием жидкости регулируют в зависимости от диуреза: суточный прием жидкости равен количеству выделенной мочи за предыдущий день плюс 300–500 мл.
- Регуляцию введения натрия и калия осуществляют в соответствии с данными клинического обследования больного. Прием натрия больным с ХПН без отеков и АГ не следует ограничивать. Употребление натрия хлорида до 3–5 г/сут ограничивают только больным ХГН с отеками и выраженной АГ.
- При умеренной гиперкалиемии (5–6 ммоль/л) необходимо сократить употребление продуктов, содержащих калий. Не следует назначать калийсберегающие мочегонные средства (спиронолактон). Рекомендовано применение ионообменных смол. При содержании калия в крови 6,5–7 ммоль/л внутривенно вводят 5% раствор декстрозы в дозе 500 мл с 8 ЕД инсулина. При выраженной гиперкалиемии (более 7 ммоль/л) желательное введение тех же средств с добавлением 10% раствора кальция глюконата в дозе 20–30 мл или 5% раствора натрия гидрокарбоната в дозе 200 мл. Введение последнего особенно необходимо при метаболическом ацидозе и не рекомендовано в случаях, когда противопоказано применение натрия. Борьба с ацидозом позволяет уменьшить гиперкалиемию.
- Для уменьшения образования и задержки конечных продуктов белкового обмена у больных с умеренным и стабильным снижением СКФ (25–55 мл/мин) рекомендовано умеренное ограничение употребления белка (по 0,8–1 г/кг массы тела, т.е. по 50–60 г/сут), при этом 40 г белка должно быть животного происхождения.
- В случае дальнейшего прогрессирования ХПН или развития уремических симптомов необходимо перевести больного на малобелковую диету с ограничением употребления белка до 0,8 г/кг в сутки.
- При величине СКФ около 13–25 мл/мин суточное количество белка составляет 0,6 г/кг в сутки (до 40 г/сут), при этом 30 г белка должно быть животного происхождения. Широко используют картофельную и картофельно-яичную диету.

- Если СКФ равна 10–13 мл/мин и менее, то употребление белка ограничивают до 0,3 г/кг массы тела (20 г/сут) с добавлением кетоаналогов аминокислот, причем весь белок должен быть полноценным. Высокая энергетическая ценность пищи при этом обеспечивается за счет углеводов и жиров. Высокая калорийность пищи уменьшает распад собственного белка. Источником калорий может быть раствор 5% декстрозы, применяемый внутрь или внутривенно (в дозе 500 мл с добавлением 10 ЕД инсулина).
- Существенно улучшает течение ХПН рациональное использование диеты в сочетании с сорбентами — веществами, связывающими и выводящими азотистые вещества. В качестве сорбентов применяют повидон, лигнин гидролизный, оксицеллюлозу, окисленный крахмал и карболен. Энтеросорбенты, изготавливаемые на основе ионообменных смол, весьма эффективны, но они противопоказаны больным с желудочно-кишечными кровотечениями. При их приеме возможно развитие запора; у некоторых больных усиливается тошнота и рвота.
- Антигипертензивная терапия предотвращает прогрессирование ХПН. АД следует поддерживать на уровне 130/80 мм рт.ст., причем при протеинурии более 1 г/сут необходимо достижение более низкого показателя — 125/75 мм рт.ст. Возможно назначение антигипертензивных препаратов разных классов, но лучшими нефропротективными свойствами обладают ингибиторы АПФ, что связано с их способностью ингибировать внутрипочечный эффект ангиотензина II (устранять спазм выносящей артериолы клубочков и внутриклубочковую гипертензию), а также его пролиферативное действие. Рекомендовано применение ретардных препаратов, метаболизирующихся в печени (рамиприл, фозиноприл) в обычных дозах. Возможно назначение блокаторов рецепторов к ангиотензину II (лозартан, валсартан). При противопоказаниях к приему ингибиторов АПФ назначают необходимые дозы β -адреноблокаторов (метопролол, небиволол, бетаксолол). Оправдано применение и недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов (продолжительные формы верапамила).
- Для лечения анемии назначают рекомбинантный человеческий эритропоэтин (препараты, назначаемые в виде инъекций, — эпоэтин-бета, эпоэтин-альфа). Препараты эритропоэтина противопоказаны при неконтролируемой АГ, а также при непереносимости препарата. Лечение эритропоэтином следует начинать после устранения дефицита железа. В виде внутримышечных инъекций в больших дозах применяют андрогены (тестостерон). Андрогены активируют синтез эритропоэтина.
- При почечной (уремической) остеодистрофии применяют средства, связывающие фосфор в кишечнике, в первую очередь препараты кальция (кальция ацетат*). Кроме того, ограничивают прием продуктов, богатых фосфором.
- Важная задача — борьба с инфекционными осложнениями. У больных с ХПН в связи со значительным угнетением иммунитета нередко инфекционные осложнения (пневмонии, инфекции мочевыводящих путей), при-

водящие к значительному снижению функции почек. Следует применять антибиотики, не оказывающие нефротоксического действия: бензилпенициллин, оксациллин и эритромицин в обычных дозах.

- В терминальной стадии ХПН необходимо проведение хронического гемодиализа — метода, с помощью которого осуществляют внепочечное очищение крови. Он основан на диффузии через полупроницаемую мембрану веществ, задерживающихся в крови при уремии. Сеансы гемодиализа продолжительностью 5 ч обычно проводят 3 раза в неделю.

Показания к проведению гемодиализа:

- величина клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин;
- стабильное снижение суточного диуреза ниже 700 мл;
- повышение концентрации креатинина в крови более 700 мкмоль/л;
- увеличение содержания калия в крови более 7 ммоль/л (норма — 3,4–5,3 ммоль/л);
- симптомы начинающегося перикардита, энцефалопатии и нейропатии.

К другим методам лечения ХПН относят трансплантацию почек и перитонеальный гемодиализ.

Прогноз

На ранних стадиях ХПН больные трудоспособны, но ухудшение функций почек приводит к инвалидности. Внедрение программного гемодиализа и трансплантации почки сделало прогноз более благоприятным.

Профилактика

С целью профилактики тщательно проводят лечение заболеваний, потенциально ведущих к развитию ХПН.

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Гемобластозы	556
Острый лейкоз	559
Хронические лейкозы	571
Хронический миелолейкоз	571
Эритремия (истинная полицитемия)	577
Хронический лимфолейкоз	584
Множественная миелома	590
Анемии	599
Железодефицитная анемия	601
Сидероахрестическая анемия	608
В ₁₂ -дефицитная анемия	610
Гемолитические анемии	616
Наследственный микросфероцитоз	618
Талассемия	620
Аутоиммунная гемолитическая анемия	621
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	625
Гипопластические (апластические) анемии	627
Геморрагические диатезы	631
Тромбоцитопенические пурпуры	635
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	636
Гемофилии	639
Ангиопатии (вазопатии)	642
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	644

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Гемобластозы — опухолевые заболевания кроветворной ткани. Их подразделяют на две большие группы — лейкозы и гематосаркомы.

Лейкозы — опухоли из кроветворной ткани с первичной локализацией в костном мозге. Опухолевые клетки легко выходят в периферическую кровь, что приводит к формированию характерной гематологической картины.

Гематосаркомы — опухоли из кроветворной ткани с первичной внекостно-мозговой локализацией и выраженным местным опухолевым ростом.

Лейкозы и гематосаркомы связаны между собой генетическим родством клеток, из которых они происходят, и могут переходить друг в друга. Все лей-

kozy на основании морфологических особенностей опухолевых клеток, составляющих субстрат опухоли, делят на острые и хронические. При острых лейкозах субстратом опухоли служат так называемые бластные клетки, при хронических — созревающие и зрелые клетки.

Разделение острых лейкозов на отдельные формы основано на цитохимических особенностях бластных клеток, в которых с помощью цитохимических исследований обнаруживают определенные вещества и ферменты. Различные формы хронических лейкозов выделяют на основе морфологических свойств клеток, составляющих опухоль.

Выделяют хронические лейкозы миелопролиферативной и лимфопролиферативной этиологии. Подобное разделение основано на том, какая клетка-предшественница — миело- или лимфопоэза — подвергается мутации.

Гематосаркомы в зависимости от типа клеток, составляющих опухоль, делят на лимфогранулематоз (с обязательным присутствием клеток Березовского–Штернберга и Ходжкина) и так называемые нелимфогранулематозные (неходжкинские) лимфомы. Среди последних в зависимости от морфологии опухолевых клеток выделяют лимфоцитарные (зрелоклеточные), лимфобластные (малодифференцированные) и гистиоцитарные (ретикулосаркомы) лимфомы.

Этиология

Причины возникновения гемобластозов окончательно не ясны. Мужчины болеют чаще, чем женщины (3:2), а у детей и лиц пожилого и старческого возраста гемобластозы регистрируют чаще, чем у лиц зрелого возраста. Установлен ряд факторов, влияющих на заболеваемость гемобластозами.

- Радиационный фактор: воздействие ионизирующей радиации в атмосфере, облучение по поводу различных заболеваний, применение радиоактивных изотопов.
- Химический фактор: воздействие бензола и других токсичных веществ, в том числе лекарственных препаратов цитостатического действия (метотрексат, хлорамбуцил, азатиоприн, циклофосфан и др.) и других лекарственных средств (фенилбутазон, хлорамфеникол и др.).
- Наследственные хромосомные дефекты. Чаще всего наследуется не сам лейкоз, а нестабильность генома, предрасполагающая родоначальные миелоидные или лимфоидные клетки к лейкозной трансформации.
- Обменные нарушения — изменение обмена триптофана (лейкозогенное действие метаболитов триптофана).
- Вирусный фактор (в частности, вирус Эпштейна–Барр).

Все указанные факторы имеют значение при определенных формах гемобластозов, но их несомненное участие в развитии заболевания в каждом конкретном случае не установлено.

Патогенез

Предполагают, что этиологический фактор повреждает ДНК кроветворной клетки, нарушает генетический код и приводит к безостановочному размножению и нарушению дифференцировки той или иной разновидности клеток. В

соответствии с этой точкой зрения в настоящее время общепризнанной считают клоновую теорию патогенеза гемобластозов, как и опухолей вообще. Лейкозные клетки представлены клоном — потомством одной мутировавшей клетки. Полагают, что мутация происходит почти непрерывно, но мутировавшие клетки уничтожает система фагоцитирующих макрофагов или иммунные силы организма. Можно предполагать, что для развития опухоли, в том числе и гемобластома, необходимо сочетание мутации клеток и ослабления иммунной защиты. Дальнейшее распространение опухоли происходит путем метастазирования этих клеток по кроветворной системе. Предполагают также, что гемобластозы происходят из клеток первого и второго класса схемы кроветворения. Иначе говоря, родоначальником опухолевого процесса кроветворной ткани чаще всего служит клетка-предшественница миело- или лимфопоэза.

Другая патогенетическая особенность многих гемобластозов — постепенное озлокачествление опухолевого процесса, обозначаемое термином «опухолевая прогрессия». Опухолевая прогрессия выражается следующими процессами:

- угнетением нормального кроветворения;
- развитием бластного криза (смена дифференцированных опухолевых клеток недифференцированными);
- возникновением у лейкозных клеток способности к росту вне органов кроветворения;
- уходом лейкозных клеток из-под контроля цитостатических препаратов;
- неодинаковыми свойствами лейкозных клеток в разных очагах лейкозной пролиферации.

Эти признаки опухолевой прогрессии находят клиническое выражение при гемобластомах. Общий патогенез представлен на рис. 5-1.

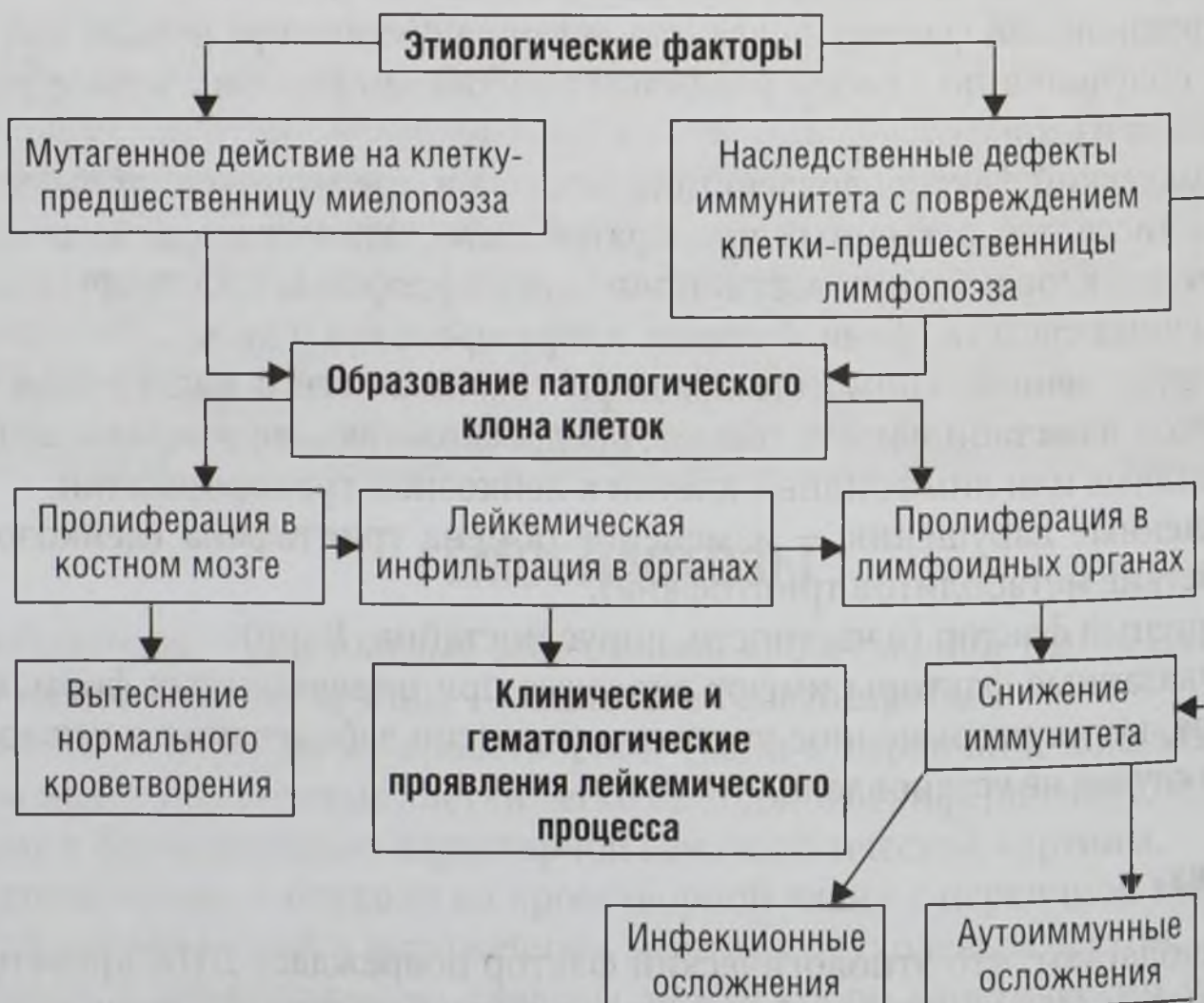


Рис. 5-1. Патогенез лейкоза

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

Острый лейкоз (ОЛ) — опухолевое заболевание кроветворной системы, при котором субстрат опухоли составляют бластные клетки. Опухолевая трансформация осуществляется на самых ранних этапах дифференцировки стволовой кроветворной клетки, и ее дальнейшее созревание не происходит. Термин «острый лейкоз» отражает не временной фактор (длительность течения болезни), а морфологические и цитохимические особенности опухолевых клеток.

ОЛ — одно из наиболее тяжелых заболеваний из группы гемобластозов, занимающее первое место в структуре заболеваемости ими и составляющее приблизительно одну треть их общего числа. ОЛ регистрируют у лиц любого возраста, при этом отмечают два пика заболеваемости — в возрасте 3–4 и 60–69 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины. В прошлом (до середины 1960-х годов) ОЛ в течение нескольких месяцев приводил к смерти больных, в связи с чем и был предложен термин «острый лейкоз». В настоящее время достигнуты значительные успехи в его лечении: в большинстве случаев (20–40%) удается достигнуть полной ремиссии, которая может продолжаться более пяти лет у 10–20% больных острыми нелимфобластными лейкозами и у 50% пациентов с острыми лимфобластными лейкозами. Фактор времени имеет исключительно большое значение в успехе лечения ОЛ: чем раньше будет диагностировано заболевание и начато лечение, тем больше шансов на его успех.

Этиология

Этиология заболевания неизвестна. Тем не менее признают существование ряда факторов, способствующих развитию ОЛ:

- генетическую предрасположенность (хромосомные аномалии);
- ионизирующую радиацию;
- некоторые токсины и химические соединения (например, бензолы и органические соединения);
- вирусные инфекции, потенцирующие угнетение иммунной системы;
- лекарственные средства — алкилирующие соединения (мелфалан, ломустин) и некоторые другие вещества, применяемые в химиотерапии, могут стимулировать развитие миелодисплазий или миелоидных лейкозов;
- предшествующие заболевания системы кроветворения (рефрактерные формы анемий, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, так называемые миелодисплазии).

Эпидемиологические исследования показывают, что в семьях больных ОЛ риск заболеваемости повышается почти в 3–4 раза. На значение генетических факторов в развитии ОЛ указывает и увеличение последней при некоторых генетических нарушениях и аномалиях развития (болезнь Дауна, некоторые виды анемий и др.). Предполагают, что роль генетических факторов ограничена формированием предрасположенности к развитию ОЛ, которая в дальнейшем реализуется под действием различных факторов (лучевых, химических, экзо- и эндотоксических воздействий).

Патогенез

Как было отмечено ранее, в основе болезни лежит пролиферация опухолевых бластных клеток в костном мозге, которые затем метастазируют в различные органы (селезенка, печень, головной мозг и др.). ОЛ сопровождается угнетением нормального роста кроветворения, что связано с несколькими факторами:

- повреждением кроветворного окружения вокруг опухоли;
- вытеснением нормального ростка гемопоэза;
- выработкой бластными клетками ингибиторов, подавляющих рост нормальных кроветворных клеток.

Многоэтапный процесс озлокачивания клеток крови начинается с нарушений экспрессии генов трех типов.

- Онкогены, продукты экспрессии которых могут вызывать злокачественную трансформацию клеток, — результат изменения обычных генов генома — протоонкогенов. Изменения, инициирующие трансформацию протоонкогенов в онкогены, состоят в амплификации, точечной мутации или транслокации. В результате транслокации может существенно измениться характер экспрессии перемещенного гена.
- Антионкогены (гены-супрессоры опухолевого роста) — гены, кодирующие продукцию белков, ингибирующих пролиферацию клеток. В некоторых случаях делеция в хромосоме блокирует эти гены в одной из аллелей. Если происходит делеция или мутация в другой аллели, то начинается нерегулируемый рост клеток.
- Ингибирование апоптоза: большинство злокачественных клеток устойчивы к апоптозу. В норме за продукцию регуляторных белков, предупреждающих апоптоз, отвечает ген *BCL-2*. В опухолевых клетках его экспрессия вследствие хромосомной транслокации может быть многократно усилена.

Основные патогенетические звенья представлены на рис. 5-1.

Классификация

Опухолевая трансформация при ОЛ происходит на стадиях дифференцировки родоначальных кроветворных клеток. В связи с этим ОЛ в первую очередь разделяют на лимфобластные, т.е. относящиеся к клеткам-предшественницам лимфопоэза, и нелимфобластные, относящиеся к клеткам-предшественницам миелопоэза и составляющие основную массу ОЛ у взрослых. Каждая из этих двух больших групп неоднородна, и на основании цитогенетических и иммунологических характеристик в них выделяют различные формы.

На основе иммунофенотипической характеристики различают следующие варианты острого миелоидного лейкоза:

- острый малодифференцированный лейкоз;
- острый миелобластный лейкоз без созревания;
- острый миелобластный лейкоз с созреванием;
- острый промиелобластный лейкоз;
- острый миеломонобластный лейкоз;
- острый монобластный лейкоз;

- острый эритромиелоз;
- острый мегакариобластный лейкоз.

На основе иммунологической и цитогенетической характеристики выделяют следующие варианты острого лимфобластного лейкоза:

- пре-пре-острый лимфобластный лейкоз;
- пре-В-острый лимфобластный лейкоз;
- В-острый лимфобластный лейкоз;
- Т-острый лимфобластный лейкоз.

Различают несколько стадий течения острого лейкоза.

- I — начальная стадия, чаще всего оцениваемая ретроспективно.
- II — развернутая стадия с четкими клиническими и гематологическими признаками болезни. В ней различают:
 - первую «атаку»;
 - ремиссию (полную или неполную);
 - рецидив болезни;
 - второй рецидив и т.д.
- III — терминальная стадия — отсутствие эффекта от цитостатической терапии, выраженное угнетение нормального кроветворения, язвенно-некротические процессы.

Выделение стадий ОЛ требуется, прежде всего, для практической деятельности, так как в разных стадиях проводят различное лечение (мощную цитостатическую терапию — в развернутой стадии в период первой «атаки» или рецидива, поддерживающую — в период ремиссии).

Клиническая картина

Симптомы ОЛ могут быть весьма многообразными, в связи с чем их можно представить в виде следующих больших синдромов.

- Гиперпластический синдром, также называемый синдромом лейкемической пролиферации и обусловленный опухолевым ростом как в костном мозге, так и вне его (метастазирование):
 - увеличение селезенки, печени, лимфатических узлов (периферические, в средостении, брюшной полости) и миндалин;
 - поражения кожи (кожные лейкозные инфильтраты — неспецифическая гемодермия или лейкемиды), мозговых оболочек (нейролейкоз или нейролейкемия), почек, миокарда и легких.
- Анемический синдром.
- Геморрагический синдром — возникновение от мелкоточечных и мелкопятнистых единичных или редких высыпаний на коже и слизистых оболочках до обширных кровоизлияний и профузных кровотечений (носовые, маточные, почечные, желудочно-кишечные и пр.).
- Интоксикационный синдром — снижение массы тела, лихорадка, поты, выраженная слабость.

На **первом этапе диагностического поиска** можно отметить ряд вариантов начала заболевания и его дальнейшего течения. Примерно в половине случаев (преимущественно у лиц молодого возраста) отмечают острое начало заболевания. Обычно это активные, энергичные люди, не привыкшие уделять

внимание своему самочувствию и обращающиеся к врачу лишь в крайних случаях. Острое начало болезни протекает под видом ангины, гриппа или острого респираторного заболевания. У некоторых больных, помимо выраженной интоксикации и лихорадки, развивается тяжелый приступ болей в животе, сопровождающийся диспептическими расстройствами. Таких пациентов нередко направляют в инфекционное отделение с подозрением на заболевания тифопаратифозной группы.

У 10% больных заболевание начинается с профузных кровотечений (носовые, маточные, желудочно-кишечные). Некоторые пациенты впервые обращаются к врачу по поводу гиперпластического гингивита и язвенного стоматита. Примерно в 20% случаев начальная стадия ОЛ проходит мимо внимания врача и самого больного, что обусловлено неспецифическими симптомами, выраженными в весьма незначительной степени. Тем не менее при ретроспективной оценке развития болезни удастся установить, что еще до обращения к врачу больной отмечал нарастающую слабость, повышенную утомляемость, боли в костях, мышцах и суставах, незначительное увеличение лимфатических узлов или единичные кровоизлияния в кожу. На эти признаки он не обращал внимания, объясняя их мелкими травмами, и лишь при нарастании числа «синяков» обратился к врачу. Боли в костях и суставах иногда носят упорный характер, и больные могут находиться под наблюдением врача с ОА или РА. Обычно это связано с тем, что не было своевременно выполнено исследование крови.

Наконец, у 52% больных явных изменений общего состояния нет, а заболевание обнаруживают при случайном исследовании крови (например, при диспансерном обследовании, оформлении санаторно-курортной карты и пр.).

Более реальная возможность диагностики ОЛ возникает в развернутом периоде заболевания, но и в это время клиническая картина весьма вариабельна, так как те или иные синдромы выражены в разной степени. Синдром опухлевой интоксикации становится значительно выраженным и манифестирует повышением температуры тела, резкой слабостью, потливостью и прогрессирующим снижением массы тела.

Гиперпластический синдром выражается в увеличении лимфатических узлов и селезенки, обнаруживаемом самим больным. При метастатических поражениях жалобы пациентов весьма разнообразны (сильная головная боль, кашель, одышка, упорный радикулит, боли в животе, рвота, понос, парестезии и кожный зуд) и нередко «уводят» мысль врача от ОЛ, давая возможность предполагать самостоятельные заболевания различных органов.

При нарастании анемического синдрома в клинической картине начинают преобладать признаки циркуляторно-гипоксического синдрома, что дает основание предположить любую форму анемии.

Точно так же весьма существенными могут быть признаки геморрагического синдрома (обширные геморрагии, кровотечения).

Некоторые больные могут сообщить, что им раньше уже диагностировали ОЛ и проводили цитостатическую терапию. В таком случае ухудшение состояния можно связать с ранее обнаруженным заболеванием.

Таким образом, на первом этапе диагностического поиска можно иметь достаточно данных для углубленного обследования больного и обязательного проведения исследования крови.

На **втором этапе диагностического поиска** в развернутой стадии болезни можно обнаружить симптомы вышеуказанных синдромов.

Гиперпластический синдром манифестирует:

- увеличением лимфатических узлов (чаще — шейных) с одной или обеих сторон, безболезненных (характерно для острого лимфобластного лейкоза), имеющих плотноватую консистенцию;
- нерезко выраженным увеличением селезенки (плотноватая, безболезненная или слегка чувствительная, выступает из-под реберного края на 3–6 см);
- увеличением печени (плотноватая, чувствительная, пальпируют на 2–4 см ниже реберного края).

Эти изменения не считают специфическими для ОЛ и обнаруживают при других заболеваниях системы крови. Поражение других органов сопровождается разнообразными симптомами.

При поражении кожи на ней обнаруживают плотноватые инфильтраты розоватого или светло-коричневого цвета, обычно — множественные (лейкемиды).

В случае поражения легких отмечают симптомы бронхиальной обструкции (ослабление дыхания, удлинение выдоха, сухие хрипы) и очаговые инфильтративные изменения (притупление перкуторного звука, ослабленное или жесткое дыхание, сухие и влажные хрипы). Отличить специфический лейкозный пневмонит от бактериальной пневмонии, нередко осложняющей ОЛ, трудно.

При поражении миокарда обнаруживают небольшое расширение границ сердца, тахикардию и глухие тоны, в тяжелых случаях — признаки сердечной недостаточности.

Поражение ЖКТ при физикальном обследовании может манифестировать болезненностью при пальпации в эпигастральной области.

При поражении ЦНС (нейролейкоз) обнаруживают ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, нарушение функции черепных нервов, снижение мышечного тонуса и другие симптомы.

Эти явления дают основание подозревать не ОЛ, а скорее самостоятельное заболевание того или иного органа.

Анемический синдром характеризуется бледностью кожного покрова, тахикардией, систолическим шумом во всех точках и снижением АД. Геморрагическому синдрому свойственны кожные гемorragии петехиально-пятнистого характера.

Следует иметь в виду, что указанные многообразные клинические признаки могут отсутствовать, и физикальное обследование в этих случаях не предоставляет никакой информации, поэтому предположение об ОЛ на втором этапе может и не возникнуть. Решающим для диагностики заболевания считают третий этап.

Задачи третьего этапа диагностического поиска — установление диагноза ОЛ и определение его формы, а также обнаружение органных поражений и осложнений.

Для подтверждения опухолевой трансформации костномозгового кроветворения необходимо провести исследование периферической крови и костного мозга. При ОЛ клиническая картина становится вполне определенной, когда

«плацдарм» кроветворения существенно заменен бластными клетками. Считают, что в развернутой стадии болезни общая масса опухоли составляет 10^{12} клеток на 1 м^2 площади тела.

Число лейкоцитов в периферической крови может колебаться от низких цифр до высоких (гиперлейкоцитоз). В настоящее время установлено, что верхняя граница может достигать $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$. Весьма часто (в 50% случаев) регистрируют лейкопению. Основным признаком ОЛ — присутствие в крови опухолевых бластных клеток (бластемия). Их обнаруживают в мазках крови в количестве от 5–10 до 80–90%. Характерно так называемое лейкемическое зияние — очень малое количество зрелых гранулоцитов (сегментоядерных) и практически полное отсутствие палочкоядерных, юных форм и метамиелоцитов. В алейкемической фазе болезни бласты в периферической крови единичные или вообще отсутствуют. В этих случаях диагноз ставят по результатам исследования пунктата костного мозга, в котором обнаруживают значительное увеличение содержания бластных клеток (увеличение в стерильном пунктате бластных клеток более 30% полностью подтверждает диагноз ОЛ).

Существует правило: необходимо в течение всей жизни больного ОЛ хранить пунктаты его костного мозга и мазки периферической крови, так как под влиянием проводимой цитостатической терапии картина крови и костного мозга становится нетипичной для ОЛ: в препаратах появляются так называемые терапевтические бласты с более грубым ядром, и их практически нельзя отличить от лимфоцитов. При повторных обращениях больного в другие лечебные учреждения диагноз ОЛ можно подтвердить лишь при изучении первичных препаратов.

Другие гематологические показатели не имеют самостоятельного диагностического значения, хотя анемию и тромбоцитопению, сопутствующие ОЛ, нередко можно рассматривать как косвенные критерии диагноза, особенно если эти изменения сочетаются с лихорадкой неясной этиологии и спленомегалией.

Анемия (обычно нормохромного и макроцитарного типа) усиливается по мере прогрессирования заболевания. Ее рассматривают в качестве признака угнетения нормального кроветворения. То же происхождение имеет и тромбоцитопения. В некоторых случаях анемия и тромбоцитопения имеют аутоиммунное происхождение, что сопровождается умеренной желтушностью, ретикулоцитозом, повышенным содержанием непрямого билирубина в крови и положительной пробой Кумбса.

В некоторых случаях возможно развитие так называемой малопрцентной формы ОЛ. Для нее характерны незначительно выраженные клинические симптомы, склонность к цитопении (особенно к анемии) с увеличением числа бластных клеток до 20% как в крови, так и в костном мозге. Эти изменения могут сохраняться несколько месяцев, но в конечном итоге развивается типичная картина ОЛ.

Бластные клетки при всех формах ОЛ характеризуются крупными размерами, большим ядром, занимающим почти всю клетку, и нежно-сетчатым строением хроматина с крупными единичными ядрышками. Цитоплазма клеток представлена узким ободком голубоватого или серо-голубого цвета с единичными мелкими гранулами или без грануляции.

Обычно морфологическое исследование бластных клеток в мазках крови, окрашенных гематологическими красителями, не позволяет с уверенностью дифференцировать формы ОЛ. Исключение составляют бласты при остром промиелоцитарном лейкозе. Для них характерны обильная крупная фиолетовая зернистость цитоплазмы с тельцами Ауэра и различная форма ядер клеток.

Различить бластные клетки при разных формах ОЛ с большой достоверностью можно по цитохимическим свойствам.

Для определения острого лимфобластного лейкоза наиболее характерна PAS-реакция (окраска на гликоген), обнаруживающая в цитоплазме крупные гранулы, чаще — в виде ожерелья. Для острого недифференцированного лейкоза в первую очередь характерна положительная реакция на пероксидазу, а для его различных форм — этот же показатель в сочетании с положительной реакцией на неспецифическую эстеразу (острый монобластный лейкоз и острый миеломонобластный лейкоз), кислые мукополисахариды (острый промиелоцитарный лейкоз) и др.

Для дифференциальной диагностики острого лимфобластного лейкоза большое значение имеют иммунологические методы (обнаружение поверхностных иммуноглобулинов, способность к розеткообразованию и др.). Наконец, все большее значение начинают приобретать методы определения поверхностных клеточных дифференцировочных антигенов, которые возникают и исчезают в характерном для каждого типа клеток сочетании по мере их созревания. Для проведения таких исследований используют специфические моновалентные антисыворотки.

Определение степени органических поражений проводят с помощью лабораторно-инструментальных методов и морфологических исследований (при необходимости).

Последние становятся особенно актуальными в периоде ремиссии, так как позволяют оценить ее полноту. С этой целью выполняют пункцию костного мозга, увеличенных лимфатических узлов, селезенки, печени, инфильтратов кожи и увеличенного яичка.

Обнаружение бластных клеток в пунктатах, а также в спинномозговой и плевральной жидкости указывает на соответствующее органическое поражение и исключает полную ремиссию после проведенного лечения.

При подозрении на поражение лимфатических узлов средостения и корней легких проводят томографию и рентгенографию грудной клетки. В случае лейкозного пневмонита на рентгенограмме отмечают усиление легочного рисунка и обнаруживают мелко- и крупноочаговые тени по всей легочной ткани.

При лейкоэмической инфильтрации миокарда возможны изменения на ЭКГ в виде снижения вольтажа и образования отрицательных зубцов *T*. Тем не менее они могут быть связаны не только со специфической инфильтрацией миокарда, но и с миокардиодистрофией, обусловленной опухолевой интоксикацией, а также кардиотоксическим действием цитостатических препаратов, применяемых при лечении ОЛ.

При лейкоэмической инфильтрации печени УЗИ позволяет обнаружить увеличение и мелкоочаговые изменения эхогенности органа. Изотопная скintiграфия в подобных случаях также помогает определить увеличение органа и снижение поглощения радиофармацевтического препарата с его диффузно-

неравномерным накоплением. Эти изменения носят неспецифический характер и свидетельствуют лишь о диффузных изменениях ткани печени, которые могут развиваться в результате неспецифического реактивного гепатита, а также токсического гепатита лекарственной (цитостатические средства) этиологии. В последнем случае правильной интерпретации указанных показателей будут способствовать данные анамнеза, физикального обследования (нарастающее увеличение размеров печени, желтуха) и биохимических реакций, обнаруживающих значительную гиперферментемию и гипербилирубинемию.

Специфическое поражение почек при УЗИ может выражаться в увеличении органа (обычно — двустороннем) и присутствии диффузных экоструктур в его ткани. В анализе мочи — умеренная протеинурия, гематурия и цилиндрурия. Эти изменения могут быть признаком опухолевой интоксикации. При нейрорлейкемии отмечают характерные изменения спинномозговой жидкости: высокий цитоз, повышенное содержание белка и обнаружение в мазках бластных клеток. Серьезное осложнение цитостатической терапии — развитие агранулоцитоза, о котором судят по обнаружению в крови резкой лейкопении (до 1×10^9 /л и менее) и изменению лейкоцитарной формулы в виде уменьшения числа нейтрофилов (вплоть до полного исчезновения) и относительного увеличения количества лимфоцитов.

Диагностика

Несмотря на то что клиническая картина ОЛ очерчена довольно ярко, признаков, патогномоничных только для этого заболевания, практически нет. В связи с этим даже такие, казалось бы, характерные для гемобластозов симптомы, как увеличение селезенки, печени, лимфатических узлов и анемия, позволяют врачу лишь заподозрить ОЛ и срочно провести исследование крови. Морфологические методы — исследование костного мозга и периферической крови — позволяют диагностировать ту или иную форму ОЛ. Тем не менее в настоящее время наиболее точным методом диагностики служит цитохимическое исследование. Преимущество иммунофенотипирования бластов состоит в том, что его можно проводить параллельно с цитохимическим исследованием. Оно позволяет определить с помощью моноклональных антител существование или отсутствие кластеров дифференцировки бластных клеток (CD-маркеры).

Существует ряд правил, которые следует помнить любому врачу, чтобы не пропустить ОЛ. Обязательным считают динамическое исследование крови при всех рефрактерных к лечению и рецидивирующих ангинах, респираторных заболеваниях и гриппе, особенно если эти заболевания сопровождаются лимфаденопатией, геморрагическими симптомами, а также артралгиями. Особая гематологическая настороженность должна быть при всех случаях лимфаденоитов и гиперпластических гингивитов. Назначение таким больным различных физиотерапевтических и тепловых процедур без предварительного исследования крови может принести вред.

Дифференциальная диагностика

При установлении диагноза ОЛ, особенно при лейкопении и отсутствии гранулоцитов, следует проводить дифференциальную диагностику с рядом заболеваний.

Агранулоцитозы не сопровождаются бластозом костного мозга и редукцией эритроидного роста кроветворения. Геморрагический синдром отмечают редко, селезенка не увеличена.

Для гипопластических анемий не характерно увеличение лимфатических узлов и селезенки. При стеральной пункции в мазке не обнаруживают увеличение количества бластных клеток. Большое значение для диагностики имеет трепанобиопсия: преобладание в трепанате жировой ткани свидетельствует о гипопластической анемии.

При диффузных заболеваниях соединительной ткани и хронических активных гепатитах возможны лимфаденопатия, увеличение селезенки, анемия, тромбоцитопения и нейтропения. В пунктате костного мозга количество бластов может быть повышено до 10–20%. В таких случаях необходимы трепанобиопсия крыла подвздошной кости и повторное исследование крови и костного мозга. Кроме того, правильной оценке симптомов помогает учет всех данных клинической картины.

С симптомами ОЛ сходна клиническая картина инфекционного мононуклеоза: острое начало, лихорадка, ангина, увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов, а также лейкоцитоз с присутствием широкопротоплазменных мононуклеаров в гемограмме. В отличие от ОЛ отсутствуют анемия и геморрагический синдром, а увеличенные болезненные лимфатические узлы локализуются по заднему краю грудиноключично-сосцевидной мышцы. В мазке крови вместо бластных клеток обнаруживают 60–70% мононуклеаров, большинство из которых составляют средне- и широкоплазменные лимфоциты. Увеличено количество моноцитов, тромбоцитопения отсутствует. Заболевание не сопровождается осложнениями и в легких случаях проходит без всякого лечения.

Существенные трудности возникают при дифференциальной диагностике ОЛ и хронического миелолейкоза (ХМЛ), дебютирующего бластным кризом. Клинические признаки, исследование крови и костного мозга не позволяют дифференцировать заболевания. В таких случаях существенную пользу приносит исследование хромосом. Обнаружение Ph-хромосомы свидетельствует о ХМЛ.

Лейкемоидные реакции — значительное повышение количества лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Причиной их возникновения могут быть тяжелые инфекционные и воспалительные заболевания, прием некоторых медикаментов, интоксикации и травмы. В отличие от ОЛ, при лейкемоидных реакциях бласты отсутствуют.

Формулировка развернутого клинического диагноза должны учитывать:

- форму ОЛ;
- стадию заболевания;
- существование внекостномозговых поражений;
- существование осложнений.

Лечение

Цель современного лечения ОЛ у взрослых — достижение длительной выживаемости без возникновения рецидивов болезни. Это оказалось возможным при условии внедрения программного лечения, представленного поэтапным

уничтожением лейкозных клеток с помощью различных комбинаций цитостатических средств, а также комплексом мероприятий, направленных на борьбу и предупреждение развития агранулоцитоза, тромбоцитопении, анемии и ДВС-синдрома. Использование таких программ позволяет добиться ремиссии у 60–80% взрослых больных и полного выздоровления 20–30% пациентов.

Принципы лечения ОЛ:

- лечение начинают сразу же после установления диагноза;
- лечение должно быть дифференцированным и зависеть от морфологического и цитохимического типа ОЛ;
- одновременно назначают несколько препаратов (полихимиотерапия);
- следует стремиться к достижению лейкопении;
- в стадии ремиссии необходимо проводить поддерживающую терапию.

Лекарственные препараты не способствуют превращению лейкемических клеток в нормальные, а уничтожают их. Основная задача лечения — избавление (санация) организма от лейкемических клеток. Ее выполнения достигают посредством применения большого количества химиопрепаратов с различным механизмом действия.

Антилейкемические средства наиболее активны по отношению к делящимся клеткам, причем некоторые из них активны в каком-то определенном периоде митоза (фазово- и циклоспецифические препараты — меркаптопурин, цитарабин, метотрексат), другие — в течение всего митотического цикла (циклонеспецифические — циклофосфан, винкристин, преднизолон).

Существуют определенные этапы проведения химиотерапии:

- достижение ремиссии (индукция) — проводят при первой «атаке» ОЛ и рецидивах болезни;
- закрепление ремиссии (консолидация) — 2–3 курса;
- противорецидивное лечение (поддержание ремиссии) — проводят в течение всего периода ремиссии;
- профилактика нейролейкемии.

Невыполнение одного из этапов такого программированного лечения и необоснованные изменения схем химиотерапии приводят к неизбежному развитию рецидива и лишают больного шансов на полное выздоровление. Следует отчетливо представлять, на основании каких признаков можно говорить о наступлении ремиссии или рецидива.

Ремиссия характеризуется следующими показателями, сохраняющимися на протяжении не менее 1 мес:

- в костном мозге число бластных клеток не превышает 5%, представлены все ростки кроветворения с нормальными признаками созревания, обнаруживают мегакариоциты, клеточность костного мозга составляет более 20%;
- в периферической крови абсолютное число нейтрофилов составляет не менее $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — не менее 100×10^9 /л, бластные клетки отсутствуют;
- нет очагов экстрамедуллярного лейкемического роста (включая отсутствие нейролейкемии).

Рецидив диагностируют при обнаружении в пунктате костного мозга 5–20% бластов (повторное обнаружение бластов в костном мозге в количестве более

5% подтверждает рецидив), а также любого экстрамедуллярного лейкемического поражения (даже без вовлечения в патологический процесс костного мозга).

При назначении полихимиотерапии следует иметь в виду, что те или иные морфологические варианты ОЛ чувствительны к комбинациям определенных препаратов.

При остром миелобластном лейкозе индукцию ремиссии проводят с помощью программы «7+3»: цитарабин (капельно по 100 мг/м² каждые 12 ч в течение 7 дней), даунорубин (внутривенно струйно или капельно быстро по 45 мг/м² (60 мг/м²) в сутки в течение 3 дней). Помимо химиотерапии, обязательным компонентом считают так называемую сопроводительную терапию, направленную на профилактику осложнений, связанных с применением цитостатиков (переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы, стерилизация кишечника неадсорбирующимися антибиотиками, гидратационная терапия, противорвотные препараты). Индукционная терапия предполагает проведение двух аналогичных курсов полихимиотерапии, консолидация ремиссии — два курса «7+3».

Поддерживающее лечение осуществляют с помощью курсов «7+3», проводимых с интервалом 6 нед в течение года с заменой даунорубина на тиогуанин (внутри в дозе 60 мг/м² 2 раза в день). На фоне поддерживающей терапии следует проводить контрольные стерильные пункции (1 раз в 3 мес). Профилактику нейрорлейкемии осуществляют посредством эндолумбального введения цитостатиков (метотрексат, цитарабин) в сочетании с преднизолоном. Кроме этого можно проводить облучение головы.

При локализации очагов лейкемической инфильтрации в средостении, глотке и яичке проводят рентгенотерапию этих областей.

При остром лимфобластном лейкозе лечение носит постоянный, а не курсовой характер, и зависит от группы риска (стандартный или высокий).

К группе стандартного риска относят больных с пре-пре-В-, пре-В- и Т-клеточным лейкозом в возрасте от 15 до 35 лет и от 51 до 65 лет, не лечившихся по поводу данного заболевания ранее, с числом лейкоцитов менее 30×10^9 /л и при достижении ремиссии в течение 28 дней лечения.

К группе высокого риска относят больных с пре-пре-В-клеточным острым лимфобластным лейкозом, лимфобластным и Ph⁺-острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 15 до 50 лет, общим пре-пре-В- и Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 35 до 50 лет при экспрессии миелоидных маркеров на лимфобластах, числом лейкоцитов более 30×10^9 /л и при отсутствии ремиссии на 28-й день лечения.

При стандартном риске индукция ремиссии состоит из комбинации винкристина, преднизолона, даунорубина, аспарагиназы и циклофосфамида, вводимых внутривенно и внутрь, и шести люмбальных пункций с интратекальным введением метотрексата, преднизолона и цитарабина.

Консолидацию (закрепление) ремиссии проводят в течение пяти дней на 13-й, 17-й и после проведения реиндукции на 31-й, 35-й нед лечения. Применяют два препарата — этопозид и цитарабин.

Реиндукцию ремиссии проводят с 21-й по 26-ю нед лечения и далее — через 3 мес после последнего курса консолидации с интервалом 3 мес в те-

чение двух лет. Препараты и их дозы аналогичны таковым при индукции ремиссии.

Поддерживающее лечение проводят метотрексатом и меркаптопурином через 3–4 нед после последнего курса консолидации в течение двух лет.

Профилактику нейрорлейкемии осуществляют с помощью эндолюмбального введения метотрексата, цитарабина и преднизолона или облучения головы с обеих латеральных полей.

В последние годы для лечения рецидива ОЛ или его профилактики применяют трансплантацию костного мозга (аллогенного или аутологичного, полученного в период ремиссии) после предварительного введения больших доз циклофосфана (по 50 мг на 1 кг массы тела в течение 4 дней) и однократного тотального облучения в дозе 10 Гр.

Инфекционные осложнения ОЛ весьма грозные, в связи с чем следует своевременно проводить активное лечение антибиотиками широкого спектра действия в достаточных дозах. Профилактика инфекционных осложнений (особенно у больных с гранулоцитопенией): тщательный уход за кожей и слизистой оболочкой полости рта, помещение больных в специальные асептические палаты, стерилизация кишечника с помощью неадсорбируемых антибиотиков (канамицин, неомицин).

При развитии геморрагического диатеза проводят переливание тромбоцитарной массы (1–2 раза в неделю) или свежей цельной крови.

Прогноз

В процессе лечения можно достичь:

- полной клинико-гематологической ремиссии (клиническая компенсация без признаков лейкозной инфильтрации селезенки, печени и других органов, нормальный или близкий к норме анализ крови, в пунктатах костного мозга число бластных клеток не превышает 5%, а общее число лимфоидных и бластных клеток — не более 40%);
- частичной клинико-гематологической ремиссии (клиническая компенсация или улучшение, небольшие изменения в анализе крови с увеличением числа зрелых клеток, исчезновением или резким уменьшением числа бластных клеток в крови и пунктате костного мозга);
- выздоровления (состояние полной клинико-гематологической ремиссии с безрецидивным течением на протяжении пяти лет и более).

При остром лимфобластном лейкозе программное лечение позволяет более чем у 50% детей добиться полной клинико-гематологической ремиссии в течение пяти лет.

Ремиссии достигают у 74–79% взрослых больных. Их продолжительность в среднем составляет два года. Прогностически наименее эффективно лечение всех форм ОЛ, сопровождающихся парциальной цитопенией и панцитопенией.

Профилактика

Первичной профилактики ОЛ не существует. Вторичная профилактика сводится к тщательному контролю состояния больного и правильному проведению противорецидивного лечения. Больных ОЛ ставят на диспансерный учет.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

Среди хронических лейкозов выделяют миелопролиферативные и лимфопрлиферативные заболевания. К числу хронических миелопролиферативных процессов относят ХМЛ, эритремию (истинную полицитемию), идиопатический миелофиброз (сублейкемический миелоз) и эссенциальную тромбоцитемию (хронический мегакариоцитарный лейкоз, геморрагическая тромбоцитемия).

Для всей группы миелопролиферативных заболеваний (лейкозов) характерен дефект (мутация) на уровне полипотентной стволовой клетки. В дальнейшем он проецируется на следующий класс стволовых клеток (олигопотентных) — клетки-предшественницы смешанной культуры. Они дают начало трем линиям миелоидного кроветворения — эритроцитарной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной. Развивается миелоидная пролиферация — основной признак, характеризующий субстрат этих заболеваний, при этом продукция клеток происходит из одного или нескольких ростков миелоидного кроветворения (эритробластического, гранулоцитарного и мегакариоцитарного). Все сказанное объединяет, казалось бы, внешне различные заболевания миелопролиферативной этиологии — эритремию, ХМЛ, идиопатический миелофиброз и мегакариоцитарный лейкоз (тромбоцитемию).

К числу хронических лимфопрлиферативных заболеваний относят хронический лимфолейкоз (его различные формы), а также группу парапротеинемических гемобластозов — заболеваний, при которых опухолевые клетки секретируют патологический белок (парапротеин). К ним относят множественную миелому (миеломная болезнь), болезнь Вальденстрема (макроглобулинемия) и болезнь тяжелых цепей.

Далее будут рассмотрены наиболее распространенные хронические лейкозы: ХМЛ, эритремия, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и множественная миелома (ММ).

Хронический миелолейкоз

ХМЛ — хроническое миелопролиферативное заболевание, при котором отмечают усиление образования гранулоцитов (преимущественно нейтрофилов, а также промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов), служащих субстратом опухоли. В большинстве случаев закономерный исход болезни — бластный криз, характеризующийся образованием большого количества бластных клеток, рефрактерностью к лечению и заканчивающийся летально.

Этиология и патогенез

Причина патологического роста клеток — мутация клетки-предшественницы миелопоэза (частично детерминированная полипотентная клетка). Это доказывает обнаружение у больных ХМЛ специфического маркера — патологической Ph-хромосомы (филадельфийской) в клетках миелоидного, эритроидного, моноцитарного и тромбоцитарного ряда. Ph-хромосома — распространенный клеточный маркер, подтверждающий происхождение всего патологического клона клеток при ХМЛ от одной материнской. Несмотря на то что лейкозными

становятся все три ростка костного мозга, в развернутой стадии ХМЛ происходит безграничный рост, как правило, одного ростка — гранулоцитарного. В костном мозге существенно повышается продукция мегакариоцитов, а в периферической крови — тромбоцитов.

По мере течения болезни моноклоновая стадия сменяется поликлоновой, что доказывает появление клеток с различным неправильным набором хромосом. В этом выражается закон опухолевой прогрессии, которому подчиняется этот лейкоз.

ХМЛ чаще всего развивается у взрослых в возрасте 25–45 лет, при этом отмечают небольшое преобладание мужчин. ХМЛ — наиболее распространенный из всех лейкозов, составляющий 20% гемобластозов у взрослых. Средняя заболеваемость ХМЛ составляет от 3 до 11 случаев на 1 млн населения. Заболевание чаще всего диагностируют в развернутой стадии.

Классификация

ХМЛ в своем развитии закономерно проходит две стадии — моноклоновую и поликлоновую, которым соответствуют триклинические стадии течения заболевания.

- Стадия I (начальная): миелоидная пролиферация костного мозга и небольшие изменения в крови (до 1–3% бластов) без признаков интоксикации.
- Стадия II (развернутая): выраженные клиничко-гематологические нарушения (интоксикация продуктами распада лейкозных клеток, увеличение печени и селезенки, миелоидная пролиферация костного мозга и изменения в крови). В периферической крови — до 10% бластов.
- Стадия III (терминальная) соответствует развитию поликлоновой опухоли: рефрактерность к проводимому цитостатическому лечению, истощение, значительное увеличение селезенки и печени, дистрофические изменения внутренних органов, выраженные изменения крови (анемия, тромбоцитопения). Для терминальной стадии ХМЛ характерно развитие так называемых бластных кризов — присутствие в периферической крови бластных клеток (до 30–90%), в связи с чем заболевание приобретает черты острого лейкоза. Чаще всего в костном мозге и периферической крови бластный криз характеризуется обнаружением миелобластов, но можно встретить и недифференцируемые бластные клетки. При исследовании кариотипа обнаруживают поликлоновость патологических клеток. Одновременно происходит значительное угнетение тромбоцитопоэза, развивается геморрагический синдром. Существует также лимфобластный вариант бластного криза (множество лимфобластов в костном мозге и периферической крови).

Клиническая картина

Клинические признаки ХМЛ представлены большими синдромами.

- Миелопролиферативный синдром, в основе которого лежит миелоидная пролиферация костного мозга, включает:
 - общие симптомы, вызванные интоксикацией, пролиферацией лейкозных клеток в костном мозге, селезенке и печени (потливость, слабость,

снижение массы тела, тяжесть и боль в области селезенки и печени, оссалгии);

- увеличение печени и селезенки;
- лейкоэмические инфильтраты в коже;
- характерные изменения костного мозга и периферической крови.
- Синдром, обусловленный осложнениями:
 - геморрагический диатез (геморрагии и тромбозы вследствие нарушения прокоагулянтного и тромбоцитарного звена гемостаза);
 - гнойно-воспалительные поражения (пневмонии, плевриты, бронхиты, гнойные поражения кожи и подкожной жировой клетчатки), обусловленные резким ослаблением иммунитета;
 - мочекислый диатез (гиперурикемия вследствие повышенного распада гранулоцитов).

Различная выраженность синдромов на разных стадиях болезни обуславливает полиморфность клинической картины. Некоторые пациенты не предъявляют никаких жалоб и вполне трудоспособны, другие больные с тяжелыми поражениями внутренних органов истощены и полностью теряют трудоспособность.

На **первом этапе диагностического поиска** в начальной стадии болезни больные могут не предъявлять жалоб, и заболевание диагностируют лишь на последующих этапах. Жалобы общего характера (слабость, потливость, снижение массы тела) могут возникать при самых разных заболеваниях, поэтому рассматривать их на первом этапе в качестве специфических для ХМЛ нельзя. Лишь позже, при обнаружении других симптомов, указывающих на ХМЛ, их можно будет интерпретировать как выражение миелопролиферативного синдрома.

Тяжесть и боли в области левого и правого подреберий обычно объясняют увеличением селезенки и печени. В сочетании с жалобами общего характера и болями в костях они могут указывать на миелопролиферативный синдром.

В терминальной стадии болезни часть жалоб может быть обусловлена возникновением гнойно-воспалительных осложнений, геморрагического и мочекислового диатеза.

На первом этапе можно получить сведения об изменениях в анализе крови и ранее проводимом лечении цитостатическими препаратами. Следовательно, если в поле зрения врача попадает больной, которому уже ставили диагноз ХМЛ, то последующий диагностический поиск значительно упрощается. Важно выяснить у больных сведения о ранее проводимом лечении и эффективности препаратов, до этого момента улучшавших общее состояние и снижавших количество лейкоцитов. Если они перестали действовать, то следует предположить переход болезни в поликлоновую (терминальную) стадию.

На **втором этапе диагностического поиска** возможно получение сведений, позволяющих высказать предположение:

- о характере патологического процесса, т.е. о существовании самого заболевания;
- стадии заболевания;
- возможных осложнениях.

В развернутой и терминальной стадии обнаруживают признаки, в существенной мере подтверждающие предположение о ХМЛ: бледность кожного покрова (обусловлена нарастающей анемией), кожные геморрагии и инфильтраты (более характерно для терминальной стадии ХМЛ). Существенный признак заболевания — спленомегалия (без увеличения лимфатических узлов), сочетающаяся с увеличением печени, что при соответствующих жалобах и данных анамнеза можно расценить как симптом миелопролиферативного синдрома.

При развитии осложнений, например инфаркта селезенки, отмечают ее резкую болезненность при пальпации и шум трения брюшины над селезенкой. Постепенно орган становится плотным (масса составляет 6–9 кг, селезенка нижним полюсом спускается в малый таз).

Наиболее важные данные для диагностики ХМЛ получают на **третьем этапе диагностического поиска**.

В I стадии болезни в периферической крови обнаруживают лейкоцитоз (более $50 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом, гранулоциты на всех стадиях созревания (миелоциты, юные, палочковидные) и эозинофильно-базофильную ассоциацию. Количество тромбоцитов не изменено (иногда немного увеличено). Редко обнаруживают небольшое количество бластов (до 1–3%). Костный мозг богат клеточными элементами с преобладанием клеток гранулоцитарного ряда. Возможно увеличение количества эозинофилов, базофилов и гранулоцитов. Обычно эти изменения в крови обнаруживают случайно (пациент может не предъявлять никаких жалоб, а к врачу обратиться по совершенно иному поводу).

Во II стадии болезни количество лейкоцитов составляет $50–500 \times 10^9/\text{л}$, все клетки гранулопоэза увеличены, содержание незрелых форм повышено (промиелоциты составляют 20–30%), бласты составляют до 10% всех клеток, а количество тромбоцитов снижено или увеличено. В костном мозге отмечают выраженную многоклеточность, резко выраженный сдвиг гранулоцитов влево, большое содержание промиелоцитов и число бластов около 10%.

В III стадии болезни количество лейкоцитов невелико (до $50 \times 10^9/\text{л}$), обнаруживают множество незрелых форм. Бласты составляют более 10% и среди них обнаруживают клетки уродливой формы. Количество тромбоцитов снижено. В костном мозге число бластов увеличено, эритро- и тромбоцитопоэз угнетен.

Функциональные свойства лейкоцитов и содержание в них ферментов изменены: снижена активность щелочной фосфатазы нейтрофилов, нарушена способность к фагоцитозу. При пункции увеличенной селезенки в развернутой стадии болезни обнаруживают преобладание миелоидных клеток, чего в норме никогда не бывает.

Этот этап считают решающим в идентификации бластного криза, и для него характерно увеличение количества бластных клеток в костном мозге и периферической крови. Суммарное число бластов и промиелоцитов составляет 20% и более, тогда как вне бластного криза оно обычно не превышает 10–15%.

Сцинтиграфия костей помогает обнаружить увеличение «плацдарма» кроветворения. Следует учитывать, что это исследование проводят при неясном диагнозе и его выполнение не считают обязательным для всех больных ХМЛ.

Диагностика

Диагностика ХМЛ в развернутой стадии болезни не представляет трудностей и основана на характерной картине крови, результатах исследования костного мозга, а также обнаружении увеличения печени и селезенки.

Диагностические критерии заболевания:

- лейкоцитоз более 20×10^9 /л;
- присутствие в лейкоцитарной формуле пролиферирующих форм (миелобластов и промиелоцитов) и созревающих гранулоцитов (миелоцитов, метамиелоцитов);
- миелоидная пролиферация костного мозга (по данным миелограммы и трепанобиопсии);
- снижение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов (менее 25 единиц);
- расширение «плацдарма» кроветворения (по данным сцинтиграфии костей);
- увеличение размеров селезенки и печени.

При хромосомном анализе клеток костного мозга в 95% метафаз обнаруживают Ph-хромосому. Анализ нуклеотидных последовательностей ДНК методом флуоресцентной гибридизации *in situ* показывает существование гена *BCR-ABL*, а проведение полимеразной цепной реакции — присутствие соответствующей ему матричной РНК.

Дифференциальная диагностика

ХМЛ следует дифференцировать от так называемых лейкомоидных реакций, которые могут возникать при ряде заболеваний (туберкулез, рак, различные инфекционные поражения, почечная недостаточность и др.). Лейкемоидная реакция представлена изменениями в крови и органах кроветворения, напоминающими таковые при лейкозах и других опухолях кроветворной системы, но не трансформирующимися в ту опухоль, на которую они похожи. При лейкомоидной реакции отмечают высокий лейкоцитоз. В периферической крови обнаруживают незрелые нейтрофилы, но базофильно-эозинофильная ассоциация отсутствует. Дифференциальная диагностика основана на обнаружении основного заболевания (рак, туберкулез и др.) и повышения активности щелочной фосфатазы нейтрофилов (вместо ее снижения при ХМЛ). Кроме того, для лейкомоидной реакции характерно увеличение содержания миелоцитов в стерильном пунктате, но Ph-хромосому никогда не обнаруживают.

Лечение

Основная задача лечения любого гемобластоза, в том числе и ХМЛ, — ликвидация или подавление роста патологического клона клеток. Применительно к хроническим лейкозам это не означает, что любого больного, у которого обнаруживают заболевание системы крови, нужно сразу же активно лечить цитостатическими препаратами, подавляющими опухолевый рост.

В начальной стадии болезни при хорошем самочувствии, но несомненных изменениях в периферической крови и костном мозге назначают общеукрепляющее лечение, правильное питание, а также соблюдение режима труда и отдыха (очень важно избегать пребывания под солнцем). Больной должен на-

ходиться под наблюдением врача. Периодически (1 раз в 3–6 мес) необходимо исследовать периферическую кровь.

При возникновении симптомов прогрессирования болезни необходимо проводить цитостатическую терапию, при этом объем лечения зависит от стадии заболевания. При отчетливых признаках опухолевого роста (увеличение размеров селезенки и печени, а также повышение числа лейкоцитов по сравнению с предшествующим периодом болезни) проводят первично сдерживающую терапию. Обычно лечение начинают при содержании лейкоцитов $50\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$. При амбулаторном лечении в невысоких дозах при обязательном гематологическом контроле назначают препараты гидроксимочевины (гидроксикарбамид). После достижения клинической и (или) гематологической ремиссии решают вопрос о поддерживающей терапии.

В развернутой стадии болезни объем химиотерапии зависит от группы риска, определяемой существованием неблагоприятных признаков:

- лейкоцитоз более $200 \times 10^9/\text{л}$, бластемия более 3%, сумма бластов и промиелоцитов в крови — более 20%, количество базофилов в крови — более 10%;
- снижение концентрации гемоглобина менее 90 г/л;
- тромбоцитоз более $500 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$;
- спленомегалия (селезенку пальпируют на 10 см ниже реберной дуги и более);
- гепатомегалия (печень пальпируют на 5 см ниже реберной дуги и более).

Низкий риск — существование одного признака; промежуточный риск — присутствие 2–3 признаков; высокий риск — четыре признака и более. При низком и промежуточном риске первоначально назначают монокимиотерапию. При высоком риске с самого начала рекомендуют применение полихимиотерапии.

В развернутой стадии проводят курсовую химиотерапию. Под гематологическим контролем используют иматиниб — ингибитор тирозинкиназ того типа, который продуцирует ген *BCR-ABL*. Его применение нормализует количество лейкоцитов в крови и вызывает исчезновение Ph-хромосом в клетках костного мозга. Применение этого препарата позволяет увеличить продолжительность хронического течения ХМЛ и уменьшить вероятность трансформации заболевания в острый лейкоз. Препарат назначают в дозе $400 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 28 дней. При бластном кризе доза составляет $600 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки. Применение препарата приводит к полной ремиссии заболевания без эрадикации опухолевого клона.

Гидроксикарбамид в этот период применяют для контроля количества лейкоцитов в крови больного. Его можно осуществлять с помощью интерферона альфа. Этот цитокин способен предупредить развитие начинающейся бласттрансформации, а его применение увеличивает продолжительность жизни пациентов на 1–2 года. Для предупреждения повышения содержания мочевой кислоты в крови применяют аллопуринол.

Полихимиотерапию проводят курсами при высокой степени риска и в терминальной стадии ХМЛ, при бластном кризе — в объеме, соответствующем лечению ОЛ. Используют препараты, оказывающие цитостатическое действие на пролиферирующие элементы (цитарабин, метотрексат, винкристин, проти-

воопухолевый антибиотик даунорубин). Курсы полихимиотерапии обычно короткие — 5–14 дней с перерывом 7–10 дней.

Если возраст пациента не превышает 50 лет, то эффективным лечением служит пересадка стволовых гемопоэтических клеток (лучше — от родственников, после соответствующего подбора по HLA-антигенам). У 70% больных хронической фазой болезни такая операция оказывает положительный эффект. В остальных 30% случаев пересадка стволовых клеток приводит к обострению течения заболевания.

При значительном увеличении селезенки иногда проводят облучение рентгеновскими лучами, что приводит к уменьшению ее размеров.

При гнойно-воспалительных осложнениях проводят антибиотикотерапию.

Гемотрансфузии при ХМЛ назначают при выраженном анемическом синдроме, не поддающемся цитостатической терапии, а также при лечении железодефицитной анемии препаратами железа.

Больных ХМЛ ставят на диспансерный учет и проводят периодические осмотры с обязательным гематологическим контролем.

Прогноз

Продолжительность жизни больных ХМЛ в среднем составляет 3–5 лет. У отдельных пациентов она достигает 7–8 лет. Продолжительность жизни после бластного криза редко превышает 12 мес. Применение иматиниба и интерферона альфа существенно изменяет прогноз заболевания к лучшему.

Профилактика

Точных мер предупреждения ХМЛ не существует, в связи с чем можно говорить лишь о вторичной профилактике болезни, которая состоит в предупреждении ее обострений (поддерживающее лечение, исключение инсоляции, простудных заболеваний и др.).

Эритремия (истинная полицитемия)

Эритремия — миелопролиферативное заболевание, хронический, доброкачественно текущий лейкоз, при котором отмечают усиленное образование эритроцитов, нейтрофильных лейкоцитов и тромбоцитов. Источник опухолевого роста — клетка-предшественница миелопоэза.

Заболеваемость эритремией составляет около 0,6 случая на 10 тыс. населения. Одинаково часто болеют как мужчины, так и женщины. Эритремия — болезнь лиц пожилого возраста: средний возраст заболевших — 55–60 лет, но развитие заболевания возможно в любом возрасте.

Этиология

Причины развития заболевания неизвестны.

Патогенез

В основе заболевания лежит опухолевая пролиферация всех трех ростков кроветворения — красного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного, но до-

минирует рост красного ростка. В связи с этим основным субстратом опухоли служат созревающие в избыточном количестве эритроциты. Очаги миелоидного кроветворения образуются в селезенке и печени, чего никогда не бывает в норме. Увеличенное количество эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови снижает скорость кровотока, повышает вязкость и свертываемость крови и обуславливает возникновение ряда клинических симптомов.

Классификация

Учитывают стадию течения процесса, вовлечение в патологический процесс селезенки и последующую трансформацию эритремии в другие заболевания системы крови.

- Стадия I (начальная): содержание гемоглобина соответствует верхней границе нормы. Характерны небольшое увеличение массы циркулирующих эритроцитов и незначительное увеличение селезенки (вследствие переполнения кровью). Возможно отсутствие изменений в ней. АД нормальное или слегка повышено. В трепанате из подвздошной кости обнаруживают очаговую гиперплазию костного мозга. Продолжительность I стадии может превышать пять лет.
- Стадия II (развернутая). Фаза А протекает без миелоидной метаплазии селезенки (простой вариант плеторы без спленомегалии). Характерны тотальная трехростковая гиперплазия костного мозга и отсутствие экстрамедуллярного гемопоэза. Фаза Б протекает с миелоидной метаплазией селезенки. Возникает большой миелопролиферативный синдром: панцитоз в периферической крови, панмиелоз в костном мозге с очаговым миелофиброзом или без него, миелоидная метаплазия селезенки с фиброзом или без него.
- Стадия III (терминальная): перерождение доброкачественной опухоли в злокачественную (миелофиброз с анемизацией, ХМЛ, острый лейкоз). Миелофиброз развивается практически у всех лиц, болеющих на протяжении 10–15 лет и более, и отражает естественную эволюцию заболевания. Признак миелофиброза — цитопения (анемия, тромбоцитопения, реже — лейкопения). Развитие ХМЛ манифестирует нарастанием лейкоцитоза, увеличением или появлением в периферической крови клеток гранулоцитарного ряда (миелоцитов, промиелоцитов), а также присутствием в клетках крови и костного мозга Ph-хромосомы.

Острый лейкоз обычно развивается у больных, получавших лечение цитостатиками и радиоактивным фосфором.

Анемия у больных эритремией может быть связана с частыми кровопусканиями, возможным усиленным депонированием эритроцитов, а также их гемолизом.

Клиническая картина

Эритремия манифестирует двумя большими синдромами.

Плеторический синдром обусловлен увеличенным содержанием эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов («плетора» — полнокровие). Этот синдром складывается:

- из субъективных синдромов;
- сердечно-сосудистых нарушений;
- изменений лабораторных показателей.

К субъективным симптомам плеторического синдрома относят головную боль, головокружение, нарушение зрения, стенокардитические боли, кожный зуд и эритромелалгию (внезапное возникновение гиперемии с синюшным оттенком на коже пальцев рук, сопровождающееся резкими болями и жжением). Возможно ощущение онемения и зябкости конечностей.

Сердечно-сосудистые нарушения выражаются в изменении окраски кожного покрова и видимых слизистых оболочек по типу эритроцианоза, характерной окраске слизистой оболочки в месте перехода мягкого нёба в твердое (симптом Купермана), АГ, развитии тромбоза и реже — кровоточивости. Помимо тромбозов, возможно возникновение отеков голеней и эритромелалгии. Нарушения кровообращения в артериальной системе могут приводить к тяжелым осложнениям (ИМ, инсультам, нарушению зрения, тромбозу почечных артерий).

Изменения лабораторных показателей в основном обнаруживают при клиническом анализе крови: отмечают увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов, повышение гематокрита и вязкости крови, умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитоз и резкое замедление СОЭ.

Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией всех трех ростков кроветворения (в костном мозге и экстрамедуллярно). Он включает:

- субъективные симптомы;
- спленомегалию и (или) гепатомегалию;
- изменения лабораторных показателей.

К субъективным симптомам относят слабость, потливость, повышение температуры тела, боли в костях, а также тяжесть или боль в левом подреберье вследствие спленомегалии.

Спленомегалию (увеличение селезенки) объясняют не только миелоидной метаплазией органа (образование очагов экстрамедуллярного кроветворения), но и застоем крови. Реже отмечают увеличение печени.

Среди изменений лабораторных показателей наибольшее диагностическое значение имеет панцитоз, чаще — со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. При трепанобиопсии обнаруживают трехростковую гиперплазию костного мозга, а в пунктате селезенки — очаги миелоидной метаплазии органа.

Различная выраженность синдромов на разных стадиях болезни обуславливает чрезвычайную вариабельность клинической картины. Можно наблюдать больных с несомненной эритремией, почти не предъявляющих жалоб и полностью трудоспособных, и пациентов с тяжелым поражением внутренних органов, нуждающихся в проведении лечения и утративших трудоспособность.

На **первом этапе диагностического поиска** в начальной стадии заболевания больные могут не предъявлять никаких жалоб. По мере прогрессирования болезни они связаны с существованием и выраженностью плеторы и миелопролиферативного процесса. Наиболее часты жалобы плеторического характера, обусловленные повышенным кровенаполнением сосудов и функциональными нейрососудистыми расстройствами (головная боль, эритромелалгия, наруше-

ние зрения и др.). Все эти симптомы могут быть связаны и с другими заболеваниями, что необходимо выяснить при дальнейшем обследовании больного.

Жалобы, обусловленные миелопролиферативным синдромом (потливость, тяжесть в левом подреберье, боли в костях, повышение температуры тела), также неспецифичны для эритремии. Достаточно характерен кожный зуд, который возникает после водных процедур. Этот симптом регистрируют у 55% больных в развернутой стадии заболевания и объясняют гиперпродукцией базофилов и гистаминемией. Аналогична этиология крапивницы, отмечаемой у 5–7% больных.

Перечисленные симптомы имеют значение для определения стадии эритремии: их существование обычно указывает на переход во IIБ или терминальную стадию с развитием миелофиброза как наиболее частого исхода эритремии.

В анамнезе у больных могут быть указания на мозговые инсульты и ИМ. Все это свидетельствует об осложнениях заболевания. Иногда болезнь дебютирует именно этими осложнениями, а истинную причину их развития — эритремию — обнаруживают при обследовании больного по поводу инсульта или ИМ.

Указания на ранее проводимое лечение радиоактивным фосфором, цитостатиками или кровопусканиями могут навести на мысль о существовании какого-либо опухолевого заболевания крови. Ослабление симптомов плеторического синдрома на фоне лечения указанными средствами позволяет предположить эритремию.

На **втором этапе диагностического поиска** отчетливые симптомы можно обнаружить лишь во II (развернутой) стадии болезни. Как правило, это признаки плеторического синдрома: эритроцианоз, инъецированные сосуды конъюнктивы («кроличьи глаза»), отчетливая цветовая граница в месте перехода твердого неба в мягкое. Можно отметить симптомы эритромелалгии: отек кончиков пальцев, стоп и нижней трети голени, сопровождающийся локальной гиперемией и резким жжением.

При обследовании сердечно-сосудистой системы обнаруживают АГ и увеличение левого желудочка. Для развернутой стадии болезни характерны «пестрые ноги» — изменение кожного покрова голеней (преимущественно их дистальной части) в виде образования участков пигментации различной интенсивности, обусловленных нарушением венозного кровообращения.

При пальпации живота можно обнаружить увеличение селезенки, что считают одним из характерных признаков болезни. Увеличение селезенки может быть обусловлено:

- усиленным депонированием элементов крови;
- рабочей гипертрофией органа вследствие усиления его секвестрирующей функции;
- экстрамедуллярным кроветворением (миелоидная метаплазия с преобладанием эритропоэза).

Эти причины часто сочетаются. Обнаруживаемое иногда увеличение печени обусловлено аналогичными факторами, а также развитием фиброза и неспецифического реактивного гепатита. Следует иметь в виду, что гепатомегалия может возникать при злокачественной опухоли печени с развитием вторичного эритроцитоза.

Осложнения эритремии в виде тромбоза сосудов головного мозга манифестируют рядом очаговых симптомов, обнаруживаемых при обследовании ЦНС.

На втором этапе диагностического поиска также нельзя окончательно диагностировать эритремию, так как многие ее симптомы могут присутствовать при симптоматических эритроцитозах. Кроме того, некоторые нарушения, такие, как АГ, спленомегалия и гепатомегалия, характерны для самых разнообразных заболеваний.

В связи с этим **третий этап диагностического поиска** приобретает решающее значение, так как позволяет:

- поставить окончательный диагноз;
- уточнить стадию эритремии;
- обнаружить осложнения;
- осуществить контроль лечения.

При исследовании периферической крови обнаруживают эритроцитоз, увеличение содержания гемоглобина и гематокрита, что возможно и при симптоматических эритроцитозах. Для диагноза имеет значение сочетание повышения концентрации гемоглобина с эритроцитозом, лейкоцитозом и тромбоцитозом. При подсчете лейкоцитарной формулы обнаруживают нейтрофилез и иногда незрелые гранулоциты.

В крови отмечают увеличение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов, содержания витамина В₁₂, способности сыворотки крови к связыванию витамина В₁₂, а также концентрации мочевой кислоты.

Если изменения в периферической крови незначительны или данные неубедительны (например, эритроцитоз не сочетается с тромбоцитозом), то следует провести исследование костного мозга (трепанобиопсию). Присутствие в трепанате тотальной трехростковой гиперплазии костного мозга с преобладанием эритропоэза и обнаружение замещения жировой ткани красным костным мозгом дают возможность поставить окончательный диагноз. Расширение «плацдарма» кроветворения также обнаруживают с помощью радионуклидного сканирования костей с ³²P. При гистохимическом исследовании отмечают повышенную активность щелочной фосфатазы нейтрофилов.

Осложнения

Течение эритремии осложняют:

- сосудистый тромбоз (мозговых, коронарных, периферических артерий);
- геморрагический синдром (кровотечения после малых оперативных вмешательств (например, после экстракции зуба), из сосудов ЖКТ и геморроидальных узлов), обусловленный плохой ретракцией кровяного сгустка вследствие изменения функциональных свойств тромбоцитов;
- эндогенная урикемия и урикозурия (вследствие повышенной гибели клеток на ядерных предстадиях их созревания), манифестирующие симптомами мочекаменной болезни и подагрического артрита.

Исходы болезни — ситуации, указанные в III стадии течения заболевания, — миелофиброз, ХМЛ, ОЛ и анемия.

Диагностика

Эритремию можно заподозрить у лиц со стойким эритроцитозом в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом и тромбоцитозом при отсутствии заболеваний (состояний), которые могли бы вызвать эритроцитоз.

Ниже перечислены диагностические критерии эритремии в развернутой стадии.

- Категория «А»:
 - увеличение массы циркулирующих эритроцитов;
 - нормальное насыщение артериальной крови кислородом (более 92%);
 - увеличение селезенки.
- Категория «Б»:
 - лейкоцитоз более 12×10^9 /л (при отсутствии явных причин для его возникновения);
 - тромбоцитоз более 400×10^9 /л;
 - увеличение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов (при отсутствии инфекционного заболевания);
 - увеличение ненасыщенной витамин-В₁₂-связывающей способности сыворотки крови.

Диагноз эритремии достоверен при обнаружении трех признаков категории «А» или двух признаков категории «А» и одного признака категории «Б».

Затруднения в установлении диагноза обусловлены развитием так называемого симптоматического эритроцитоза при целом ряде заболеваний. Выделяют абсолютные и относительные симптоматические эритроцитозы. При абсолютных эритроцитозах отмечают увеличение массы циркулирующих эритроцитов и повышенный эритропоэз. Для относительных эритроцитозов характерны уменьшение ОЦК и постоянство массы циркулирующих эритроцитов.

Причины развития симптоматических эритроцитозов:

- генерализованная тканевая гипоксия (легочные, сердечные заболевания, гемоглобинопатии, ожирение и т.д.);
- паранеопластические реакции (опухоли почек, коркового и мозгового вещества слоя надпочечников, гипофиза, яичников и других органов, а также сосудистые опухоли);
- ишемия почек (стеноз почечной артерии, гидронефроз, поликистоз и др.);
- неустановленные причины (заболевание ЦНС, портальная гипертензия).

Относительные эритроцитозы возникают при так называемых эксикозах (обезвоживание вследствие поноса, рвоты, повышенной потливости и др.). Дифференциальная диагностика основана на данных клинической картины. В сложных случаях определяют содержание эритропоэтина в крови. При эритремии оно не повышается, и этот факт имеет большое значение в дифференциальной диагностике.

Формулировка клинического диагноза должна включать следующие сведения:

- стадию заболевания;
- существование осложнений;
- фазу процесса (обострение или ремиссия);
- обнаружение выраженных синдромов (портальная гипертензия, АГ и др.).

Лечение

В развернутой стадии болезни при плеторическом синдроме без лейко- и тромбоцитоза в качестве самостоятельного метода лечения используют кровопускания. Извлекают по 400–500 мл крови за 1 раз через день (в условиях стационара) или два дня (в условиях поликлиники). Для профилактики тромбозов, развивающихся в результате кровопускания, назначают прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 0,5–1 г/сут накануне и в день кровопускания, а также в течение 1–2 нед после их окончания. Кроме ацетилсалициловой кислоты назначают и другие дезагреганты — дипиридамо́л, тиклопидин и пентоксифиллин. Перед кровопусканием целесообразно ввести внутривенно декстран (ср. мол. масса 30 000–40 000) в дозе 400 мл, а также гепарин натрия в дозе 5000 ЕД (через иглу Дюфо). При плохой переносимости кровопусканий, отмечаемой у лиц с выраженным атеросклерозом мозговых сосудов, ограничиваются удалением всего лишь 300 мл крови (2 раза в неделю). При кровопусканиях необходимо снизить гемоглобин до 150 г/л, а гематокрит — до 42–47%.

При недостаточной эффективности кровопусканий, а также при формах болезни, протекающих с панцитозом и спленомегалией, назначают цитостатическую терапию. Возраст больных более 55 лет расширяет показания к применению цитостатиков. Косвенными показаниями к подобному лечению служат другие признаки миелопролиферативного синдрома (зуд), а также тяжесть заболевания, висцеральные сосудистые осложнения (инсульт, ИМ) и истощение.

Противопоказания к цитостатической терапии — молодой возраст больных, рефрактерность к лечению на предыдущих этапах, а также проведение в прошлом чрезмерно активной цитостатической терапии, связанной с опасением по поводу перехода заболевания в фазу анемии.

Эффект цитостатического лечения следует оценивать через 3 мес после его окончания. Это объясняют тем, что продуцированные до лечения эритроциты живут в среднем около 2–3 мес. Снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов наступает значительно раньше (в соответствии со сроками их жизни). Критерий эффективности цитостатической терапии — достижение гематологической ремиссии (полной, когда все показатели крови нормализуются, или частичной, при которой несколько повышенным остается количество эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов).

Из цитостатических препаратов на первом этапе обычно назначают гидроксикарбамид по 45 мг/кг в сутки в 2–3 приема (по 2–3 капсулы в день). Во время лечения необходим контроль числа лейкоцитов. Прием препарата сочетают с применением интерферона альфа (подкожно в дозе 3–5 млн МЕ 3–7 раз в неделю длительно, т.е. не менее года).

У лиц пожилого возраста можно применять изотоп фосфора ^{32}P - β -излучатель. Он накапливается преимущественно в костной ткани и может подавить миелопоэз на срок до двух лет.

На исходы эритремии (миелофиброз, ОЛ, ХМЛ) воздействуют согласно принципам лечения этих заболеваний: при миелофиброзе применяют анаболические стероиды, цитостатики и переливания эритроцитарной массы, при остром лейкозе — полихимиотерапию, а при ХМЛ — цитостатические препараты.

Симптоматическое лечение при приступах эритромелалгии проводят с помощью антиагрегантов и НПВС (ацетилсалициловая кислота, индометацин). АГ и приступы стенокардии лечат в соответствии со стандартными принципами.

При осложнениях эритремии тромбозом сосудов применяют антикоагулянтную и антиагрегантную терапию.

Больных эритремией ставят на диспансерный учет с частотой обращения к врачу и проведением исследования периферической крови 1 раз в 3 мес.

Прогноз

При неосложненном течении эритремии продолжительность жизни может достигать 15–20 лет. Примерно у 30% пациентов со временем развивается миелофиброз, а у 5% — миелолейкоз. Не исключено, что вероятность развития лейкоза увеличивается при лечении ^{32}P и некоторыми противоопухолевыми препаратами.

Если осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы развиваются достаточно рано или же болезнь прогрессирует, то продолжительность жизни больных сокращается. Во всяком случае при прочих равных условиях своевременно начатое лечение увеличивает продолжительность жизни, хотя это происходит не во всех случаях.

Профилактика

Радикальных мер предупреждения болезни не существует, в связи с чем можно говорить лишь о вторичной профилактике, заключающейся в динамическом наблюдении за больными и проведении противорецидивного лечения.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — опухолевое лимфопролиферативное заболевание, первично поражающее костный мозг, при котором отмечают повышенное образование морфологически зрелых лимфоцитов, служащих субстратом опухоли.

Подобные лимфоциты функционально неполноценны, что выражается в нарушении функций иммунной системы, повышенной склонности к аутоиммунным реакциям и инфекционно-септическим заболеваниям.

ХЛЛ — одна из самых частых разновидностей лейкозов (30% всех случаев). В 95% случаев ХЛЛ имеет В-клеточное происхождение и только в 5% случаев — Т-клеточное. ХЛЛ никогда не возникает у детей, большинство больных — пожилые люди. Около 70% из них заболевают в возрасте 50–70 лет, средний возраст заболевших — 55 лет. Менее 10% пациентов заболевают в возрасте младше 40 лет. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Существует наследственно-конституциональная предрасположенность к заболеванию.

Этиология

В происхождении ХЛЛ большое значение имеют наследственная предрасположенность и нарушение иммунологической реактивности. Источник опухоли — клетка-предшественница лимфопоэза. В большинстве случаев субстратом

опухоли служат В-лимфоциты, но в ряде случаев — Т-лимфоциты. При ХЛЛ В-лимфоциты, в норме отвечающие на антиген трансформацией и образованием антител, утрачивают эту функцию. Накапливается масса иммунонекомпетентных клеток, страдают иммунитет и гемопоэз в костном мозге.

Патогенез

Выделяют следующие патогенетические особенности ХЛЛ:

- отсутствуют признаки опухолевой прогрессии (бластный криз очень редко возникает в терминальной фазе);
- нет выраженного морфологического атипизма опухолевых клеток или он крайне редок при волосатоклеточном лимфолейкозе, протекающем злокачественно;
- отсутствуют хромосомные нарушения — цитогенетический критерий злокачественности;
- отсутствует связь с мутагенными факторами (в частности, с ионизирующей радиацией);
- болезнь развивается в определенных этнических группах и характеризуется наследственно-конституциональной предрасположенностью;
- возникают расстройства иммунитета (гуморального и клеточного).

Классификация

В основу классификации положен принцип учета массы опухоли и существование или отсутствие угнетения здоровых ростков кроветворения. В соответствии с этим выделяют следующие стадии (с учетом категории риска):

- 0 — абсолютный лимфоцитоз без видимого увеличения лимфатических узлов (низкий риск);
- I — абсолютный лимфоцитоз и увеличение лимфатических желез (промежуточная категория риска);
- II — абсолютный лимфоцитоз и увеличение печени и (или) селезенки с лимфаденопатией или без нее (промежуточная степень риска);
- III — абсолютный лимфоцитоз и анемия (гемоглобин менее 119 г/л) с увеличением лимфатических узлов, печени и (или) селезенки (высокий риск) или без него;
- IV — абсолютный лимфоцитоз и тромбоцитопения с увеличением лимфатических узлов, печени и (или) селезенки (высокий риск) или без него.

Кроме этого выделяют доброкачественную и прогрессирующую форму ХЛЛ. При доброкачественной форме отмечают незначительное увеличение числа лимфоцитов в крови, очаговый (не диффузный) рост лимфоидной ткани в костном мозге и невысокое содержание пролимфоцитов. При прогрессирующей форме количество лимфоцитов в крови резко увеличено, а в костном мозге обнаруживают диффузную лимфоидную пролиферацию.

В зависимости от особенностей клинической картины болезни выделяют следующие варианты ХЛЛ:

- опухолевый — периферические лимфатические узлы резко увеличены, плотные, малоподвижные, резко выступают над поверхностью кожного покрова;

- селезеночный — в клинической картине доминирует значительное увеличение селезенки, не свойственное ХЛЛ;
- костномозговой — все изменения (лимфоидная гиперплазия) локализованы в костном мозге, лимфаденопатия и спленомегалия практически не выражена;
- пролимфоцитарный — в крови преобладают пролимфоциты;
- волосатоклеточный — при микроскопическом исследовании определяют лимфоциты с отростками протоплазмы в виде нитей («волос»).

Подобная классификация позволяет более четко определять рациональную тактику лечения.

Клиническая картина

Во многих случаях ХЛЛ протекает бессимптомно, и его диагностируют случайно, по результатам клинического исследования крови.

Первые признаки ХЛЛ:

- лимфаденопатия (обычно симметричная, безболезненная);
- потеря массы тела;
- усиленное ночное потоотделение.

В клинической картине ХЛЛ выделяют два больших синдрома.

- Лимфопролиферативный, обусловленный лимфаденопатией, спленомегалией и лимфоидной пролиферацией костного мозга:
 - общие симптомы, обусловленные интоксикацией и пролиферацией лейкозных клеток в костном мозге и селезенке (кожный зуд, лихорадка, потливость, боли в костях, селезенке и печени);
 - увеличение селезенки и печени;
 - лейкоэмические инфильтраты в коже (лейкемиды);
 - симптомы, связанные с увеличением регионарных лимфатических узлов (медиастинальных, мезентериальных);
 - характерные изменения в костном мозге и периферической крови.
- Синдром осложнений:
 - гнойно-воспалительных;
 - аутоиммунных (аутоиммунная гемолитическая анемия).

Различная выраженность синдромов на тех или иных стадиях болезни и вариант течения ХЛЛ определяют разнообразную клиническую картину. Все это приводит к тому, что на одних и тех же этапах диагностического поиска у разных больных можно получить самую разнообразную информацию.

На **первом этапе поиска** в начальной стадии развития заболевания можно не получить никаких данных.

Больные обычно достаточно рано сообщают об увеличении поднижнечелюстных и шейных лимфатических узлов, а затем — подмышечных и паховых. Прогрессирование заболевания приводит к их дальнейшему увеличению, что доставляет неудобства пациенту, точно так же, как и тяжесть в левом подреберье, обусловленная увеличением селезенки. Повышение температуры тела, потливость, снижение массы тела, носовые кровотечения и подкожные геморагии возникают в развернутой клинико-гематологической стадии болезни.

Повышение температуры тела с преходящей желтухой обычно свидетельствует о развитии аутоиммунного гемолитического криза.

Ухудшение общего состояния (повышение температуры тела, возникновение кашля с выделением мокроты и болей в боку) возможно и при развитии легочных осложнений. Наконец, сведения, сообщаемые больным о ранее проводимом лечении (прием хлорамбуцила в различных дозах), указывают не только на суть заболевания, но и косвенно — на его стадию.

На **втором этапе диагностического поиска** можно получить информацию, во многом проясняющую диагноз. Прежде всего, обнаруживают увеличенные лимфатические узлы и селезенку (реже — увеличение печени). Такие симптомы, как бледность с легким желтушным оттенком кожи, подкожные геморрагии и похудание, прямого диагностического значения не имеют, но их существование знаменует либо обострение ХЛЛ, либо переход болезни в терминальную стадию. Распространенная лимфаденопатия в сочетании со спленомегалией и нередко с другими симптомами позволяет предположить ХЛЛ.

Окончательный диагноз можно поставить только на **третьем этапе диагностического поиска**. При исследовании периферической крови обнаруживают лейкоцитоз со значительно увеличенным содержанием В-лимфоцитов (до 80–90%), экспрессирующих антигены CD19⁺, CD22⁺ и CD5⁺. Очень характерно присутствие в мазке телец (теней) Боткина–Гумпрехта (раздавленные при приготовлении мазка неполноценные лимфоциты). При высоком лимфоцитозе можно отметить единичные пролимфоциты, реже — единичные лимфобласты. Распространение лимфоидной ткани в костном мозге может длительно не угнетать продукцию эритроцитов и тромбоцитов. Даже при лейкоцитозе 100×10^9 /л анемия и тромбоцитопения могут отсутствовать. Эти изменения возникают лишь в терминальной стадии. Если эти симптомы преходящи, то следует думать об обострении лейкемического процесса в рамках развернутой стадии болезни.

В крови понижено содержание иммуноглобулинов. В некоторых случаях значительно повышена активность протеинкиназы типа ZAP-70 (плохой прогностический признак).

В пунктате костного мозга обнаруживают увеличенное содержание лимфоцитов (более 30%). Этот признак патогномоничен для ХЛЛ. В пунктате селезенки и лимфатических узлов 95–100% клеток составляют лимфоциты, есть единичные пролимфоциты и лимфобласты.

Особенности течения хронического лимфолейкоза

Характерна склонность к аутоиммунным конфликтам, вызванным образованием антител к собственным нормальным клеткам, — эритроцитам и тромбоцитам (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения). Подобные ситуации не связаны с тяжестью течения лейкемического процесса и могут возникать вне обострения лейкоза. Аутоиммунная гемолитическая анемия — частое осложнение, регистрируемое в 15–30% случаев.

Переход ХЛЛ в терминальную стадию чаще характеризуется развитием лимфосаркомы. Бластный криз отмечают очень редко (3–4%). Саркомный рост лимфатических узлов, определяемый по их интенсивному увеличению, каменистой плотности, инфильтрации и сдавлению окружающих тканей (не свой-

ственно ХЛЛ), сопровождается повышением температуры тела и характерной гистологической картиной.

Скорость прогрессирования ХЛЛ зависит от степени дифференцировки исходной клетки, трансформировавшейся и давшей начало патологическому клону: чем она менее дифференцирована, тем быстрее и тяжелее протекает заболевание и тем хуже прогноз.

Доброкачественная форма ХЛЛ протекает с отсутствием симптомов интоксикации, нормальными размерами периферических лимфатических узлов или их незначительным увеличением, а также небольшим увеличением селезенки, при этом количество лейкоцитов в периферической крови не превышает $30 \times 10^9/\text{л}$. Если число лейкоцитов и увеличивается, то это связано с развитием какого-либо неспецифического процесса. В костном мозге определяют лишь очаговую лимфоидную метаплазию. Все эти признаки противоположны симптомам прогрессирующей формы ХЛЛ. Следовательно, врач должен четко дифференцировать две формы течения болезни, что находит свое отражение в подходах к лечению.

Диагностика

Ниже представлены диагностические критерии ХЛЛ.

- Абсолютный лимфоцитоз в периферической крови более $5,0 \times 10^9/\text{л}$ со зрелоклеточной морфологией лимфоцитов.
- Иммунофенотип лимфоцитов крови, отличающийся следующими характеристиками:
 - преобладание В-клеток (на поверхностной мембране лимфоцитов обнаруживают дифференцировочные В-клеточные антигены CD19⁺, CD20⁺, CD23⁺ при наличии CD5⁺ [Т-клеточный антиген] и отсутствии других пан-Т-клеточных маркеров);
 - моноклональность по отношению к экспрессии κ- или λ-легких цепей иммуноглобулинов;
 - низкая плотность экспрессии поверхностных иммуноглобулинов (sIg).
- Если присутствуют два вышеупомянутых критерия, то исследование костного мозга можно не проводить. Оно требуется в том случае, если абсолютный лимфоцитоз относительно низок и не превышает $5,0 \times 10^9/\text{л}$. В пунктате костного мозга с нормальной или повышенной клеточностью должно быть не менее 30% лимфоцитов. Его гистологическое исследование при трепанобиопсии обеспечивает врача прогностически ценной информацией. Так, диффузный тип инфильтрации коррелирует с быстро прогрессирующим течением болезни, а узловой или интерстициальный (недиффузный) тип — с лучшим прогнозом.

Лечение

Комплекс лечебных мероприятий складывается из следующих компонентов.

При отсутствии клинических симптомов и общем хорошем самочувствии, несмотря на клинически ясный диагноз, следует придерживаться выжидательной тактики и ограничиться мероприятиями общего характера: налаживанием

режима труда и быта, нормализацией содержания витаминов в пище, запрещением инсоляции и перегревания, избеганием контакта с гриппозными больными и др.

Важным считают время начала лечения. В настоящее время тактику «наблюдай и жди» применяют только в отношении больных с минимальными симптомами заболевания и лишь до тех пор, пока не возникают любые признаки прогрессирования. Иначе говоря, больные не нуждаются в лечении лишь до тех пор, пока стабильно сохраняется стадия 0–I. Показано, что раннее начало лечения не увеличивает продолжительность жизни больных, поэтому его не считают обязательным.

Показания к незамедлительному началу цитостатической терапии (достаточно соответствия одному из пунктов):

- повышение количества лейкоцитов в периферической крови более $3000 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с нарушениями микроциркуляции;
- развитие анемии (содержание гемоглобина менее 90 г/л);
- тромбоцитопения менее $30 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с признаками геморрагического диатеза;
- аутоиммунный гемолиз, сопровождающийся повышением температуры тела;
- значительное увеличение лимфатических узлов, приводящее к сдавлению соседних органов.

Ведущее место в лечении принадлежит хлорамбуцилу, который назначают из расчета 0,2 мг/кг массы тела. Назначают прием препарата внутрь в дозе около 12–16 мг до уменьшения числа лейкоцитов на 50%, после чего дозу уменьшают вдвое и переходят на поддерживающую терапию, применяя хлорамбуцил в дозе 4–6 мг 1 раз в 7–10 дней. Иногда оказывается эффективным добавление к хлорамбуцилу небольших доз преднизолона (по 10–15 мг). Лечение проводят все время, пока пациент отвечает на него, но не менее 8–12 мес. Ответ на терапию получают в 40–70% случаев, но полные ремиссии редки. При возникновении признаков прогрессирования болезни вновь переходят на прием препарата в полной дозе.

Реже парентерально применяют циклофосфамид в дозе 200–400 мг (ежедневно или через день) до достижения суммарной дозы 8–12 г. При необходимости, но не ранее чем через 2–4 нед после окончания предыдущего курса назначают повторное применение препарата.

При устойчивости к хлорамбуцилу или циклофосфамиду проводят полихимиотерапию, включающую винкристин (винбластин) + циклофосфамид + преднизолон. При озлокачествлении опухоли комплексную химиотерапию дополняют доксорубицином.

При аутоиммунном конфликте (гемолитическая анемия, тромбоцитопения) необходимо применять преднизолон по 60–80 мг/сут в сочетании с высокими дозами цитостатических препаратов.

В случае развития инфекционных осложнений назначают антибиотики.

При ХЛЛ антибиотикотерапию следует сочетать со средствами, усиливающими иммунитет (интерферон альфа). Гемотрансфузии проводят при выраженных анемических состояниях, не купируемых приемом препаратов железа,

а также в терминальной стадии или при торпидно текущих инфекционных процессах.

На поздних стадиях ХЛЛ может быть эффективным применение моноклональных антител против CD20⁺ (ритуксимаб) и антигенов Campath 10 и CD52 (алемтузумаб).

Прогноз

Продолжительность жизни в отдельных случаях достигает 15–20 лет, а после начала химиотерапии (при прогрессировании болезни) обычно не превышает 4–6 лет. Примерно 50% больных умирают от инфекционных осложнений и 30% — от причин, не связанных с ХЛЛ. Последний иногда трансформируется в агрессивную высокозлокачественную лимфому.

Профилактика

Методов предупреждения развития ХЛЛ не существует, но родственникам больных следует избегать контакта с химическими веществами и инсоляции. Больным ХЛЛ проводят вторичную профилактику, заключающуюся в предупреждении обострений болезни.

Множественная миелома

Множественная миелома (ММ), ранее обозначаемая как миеломная болезнь или плазмоцитома, — опухоль, возникающая на уровне ранних предшественников В-лимфоцитов, при этом моноклональный пул потомков первично трансформированной клетки сохраняет способность к дифференцировке до конечного этапа — плазматических клеток, секретирующих иммуноглобулины. Следовательно, субстратом опухоли служат плазматические клетки. С этим связано и более раннее ее название — плазмоцитома. Так как опухоль продуцирует патологический иммуноглобулин — парапротеин, то ее относят к группе парапротеинемических гемобластозов. Учитывая то, что она происходит из ранних предшественников В-лимфоцитов, ее относят к группе лимфопролиферативных заболеваний.

Заболеваемость в среднем составляет 50 случаев в год на 1 млн населения. ММ представлено 15% всех случаев лимфоидных злокачественных новообразований и 2% всех типов злокачественных опухолей. Мужчины болеют немного чаще женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст около 67–71 года. В молодом возрасте (до 40 лет) ММ регистрируют крайне редко. Случаи заболевания детей не зарегистрированы.

Этиология

Причины заболевания, как и этиология опухолей вообще, неизвестны.

Патогенез

В основе заболевания лежит пролиферация плазматических клеток. Плазмочит (плазматическая клетка) происходит из коротко живущих В-лимфоцитов и обладает способностью вырабатывать неограниченное количество антител.

специфических практически для любого антигена. При ММ все клетки, составляющие массу опухоли, происходят из одной клетки клона, потомки которой повторяют функцию клетки-родоначальницы и в большом количестве секретируют иммуноглобулин лишь одной структуры (моноклоновый иммуноглобулин). Количество нормальных плазматических клеток уменьшается, как и содержание нормальных иммуноглобулинов, выполняющих функцию антител. В связи с этим возникает иммунодефицитное состояние, способствующее развитию инфекционных осложнений. Продуцируемый лейкозными В-лимфоцитами и (или) связанными с ними дополнительными клетками ИЛ-6 потенцирует рост и развитие плазматических клеток, а другие высвобождаемые цитокины (ФНО- α и ИЛ-1) ускоряют резорбцию костной ткани. При генетическом анализе обнаруживают мутации в онкогенах и транслокации в хромосомах.

Первоначально опухоль локализуется в костном мозге. В дальнейшем опухолевые клетки (плазмоциты) метастазируют в органы (селезенку, печень). Увеличенное количество плазматических клеток в костном мозге в дальнейшем вытесняет эритробластический и миелоцитарный ростки костного мозга.

Классификация

В основу современной классификации положены объем опухолевой ткани (стадии течения) и активность патологического процесса (степень агрессивности гемобластоза).

- I стадия (малая масса опухоли): концентрация гемоглобина более 100 г/л, нормальное содержание кальция в крови, нет остеолиза или очагового поражения костей, низкая концентрация IgM. Содержание IgG менее 50 г/л, IgA — менее 30 г/л. Выведение белка Бен-Джонса — менее 4 г/сут. Содержание креатинина в крови не увеличено.
- II стадия (средняя масса опухоли): показатели средние между таковыми в I и III стадиях болезни.
- III стадия (большая масса опухоли): концентрация гемоглобина менее 85 г/л, содержание кальция в крови выше нормы, выраженный остеодеструктивный процесс, высокая концентрация IgM при содержании IgG более 70 г/л, IgA — более 50 г/л. Экскреция белка Бен-Джонса с мочой — 12 г/сут. Содержание креатинина в крови повышено.

Активность патологического процесса определяют следующим образом:

- «тлеющая» ММ (малоагрессивная) — признаки прогрессирования отсутствуют в течение многих месяцев или лет;
- медленно прогрессирующая;
- быстро прогрессирующая (агрессивная).

Все эти показатели помогают не только оценить особенности патологического процесса, но и позволяют подобрать оптимальное лечение.

Анатомически (на основании данных рентгенологического исследования скелета и цитологического и патоморфологического анализа пунктатов и трепанатов костей) выделяют следующие формы ММ:

- диффузно-очаговую (наиболее распространенную, около 60% больных);
- диффузную (24%);

- множественно-очаговую (15%);
- редкие формы (склерозирующая, преимущественно висцеральная – 1%).

Выделение анатомических форм оправдано с точки зрения возможности получения при первой же стеральной пункции субстрата болезни (увеличенного числа плазматических клеток).

Клиническая картина

Симптомы заболевания определяют несколько больших синдромов – костномозговой, белковых нарушений и висцеральный.

Костномозговой синдром обусловлен пролиферацией в костном мозге миеломных клеток, что приводит к разрушению костного вещества. В первую очередь деструктивные процессы (остеопороз, остеолит) развиваются в плоских костях и позвоночнике. Иногда первые очаги разрушения обнаруживают в проксимальных отделах трубчатых костей. Гиперплазия костного мозга вследствие разрастания скоплений миеломных клеток также приводит к вытеснению миелоидных элементов. В результате перечисленных процессов развиваются:

- остеопороз, патологические переломы, гиперкальциемия;
- анемия, лейкопения, тромбоцитопения (реже) в периферической крови;
- миеломноклеточная метаплазия в костном мозге.

Синдром белковых нарушений обусловлен гиперпродукцией моноклонового парапротеина плазматическими клетками, уменьшением секреции нормальных иммуноглобулинов и представлен следующими признаками:

- миелоидной нефропатией;
- параамилоидозом;
- геморрагическим диатезом;
- синдромом повышенной вязкости;
- периферической невропатией;
- синдромом недостаточности антител (с развитием инфекционных осложнений).

Миелоидная нефропатия – наиболее частый и серьезный симптом парапротеинемии. Она приводит к почечной недостаточности, которая занимает одно из первых мест среди причин смерти больных. В основе развивающейся почечной недостаточности лежит нефросклероз. Его причиной служит реабсорбция в канальцах белка, в большом количестве фильтрующегося в клубочках. Это связано с тем, что за счет парапротеина в крови значительно увеличено содержание белка. Реабсорбируемый парапротеин инфильтрирует ткань почки, способствуя развитию склероза. Доказано раннее вовлечение в патологический процесс базальной мембраны капилляров нефрона и мезангиума с их последующим склерозированием. Клинические признаки миелоидной нефропатии складываются из упорной (иногда многолетней) протеинурии и постепенно развивающейся ХПН. Особенность поражения почек – отсутствие отеков и симптомов сосудистого поражения (АГ, ретинопатии).

Амилоидоз LA-типа – тканевый парапротеиноз, регистрируемый в 15% случаев. В отличие от классического вторичного амилоидоза отмечают поражение органов, богатых коллагеном: сосудов (адвентиции), сердца, языка, суставов и сухожилий. Печень, селезенка и почки не страдают. Параамилоидоз не всегда

сопровождается клиническими симптомами и часто бывает лишь патолого-анатомической находкой. Тем не менее в ряде случаев можно обнаружить макроглоссию, прогрессирующую сердечную недостаточность, а также упорные боли в суставах с их деформацией. Прижизненная диагностика параамилоидоза затруднена; необходима биопсия кожи, слизистых оболочек (рта, прямой кишки), лимфатических узлов и мышц.

Геморрагический синдром — редкое явление. Кровоточивость из сосудов слизистых оболочек и кожи обусловлена тем, что парапротеин, «окутывая» тромбоциты, затрудняет их адгезию и агрегацию.

Синдром повышенной вязкости — нарушение микроциркуляции вследствие высокой гиперпротеинемии — манифестирует геморрагической ретинопатией, расширением вен сетчатки и нарушениями периферического кровотока вплоть до акрогангрены. При охлаждении тела эти явления могут усиливаться вследствие выпадения криоглобулинов.

Периферическую невропатию регистрируют в 5% случаев. Она выражается в нарушениях тактильной и болевой чувствительности, а также в парестезиях. При гистологическом исследовании обнаруживают дегенеративные изменения нервных волокон.

Синдром недостаточности антител обусловлен резким снижением концентрации нормальных иммуноглобулинов вплоть до их полного исчезновения. Вторичная гипогаммаглобулинемия приводит к выраженной склонности к инфекционным осложнениям, особенно со стороны мочевыводящих путей и бронхолегочного аппарата.

Висцеральный синдром заключается в лейкемической инфильтрации внутренних органов (главным образом, печени и селезенки). В 5–12% случаев при жизни больных обнаруживают гепато- и спленомегалию. Опухолевые плазмноклеточные инфильтраты можно обнаружить практически во всех внутренних органах, но они редко манифестируют клинически и обычно служат патологоанатомическими находками.

Различная выраженность перечисленных синдромов и степени нарушений белкового обмена обуславливает чрезвычайную вариабельность течения болезни. Можно наблюдать пациентов с несомненной ММ, предъявляющих небольшое число жалоб или вообще не отмечающих никаких нарушений. В то же время есть больные, нуждающиеся в проведении постоянного лечения и утратившие трудоспособность вследствие тяжелой инвалидности, связанной с патологическими переломами (прежде всего компрессионными переломами позвоночника).

Заболевание можно обнаружить на разных стадиях течения, но у ряда больных (особенно среди тех, у кого ММ диагностировали рано) можно выделить две стадии болезни:

- относительно доброкачественную, характеризующуюся соматической компенсацией, отсутствием или медленным прогрессированием остеодеструктивного процесса, нормальными показателями крови, стабильно невысоким содержанием патологического иммуноглобулина (парапротеина) и сохранностью нормальных иммуноглобулинов;
- быстро прогрессирующую, при которой нарастает разрушение костей, возникают метастазы во внутренние органы, концентрация парапротеина

резко повышается, а содержание нормальных иммуноглобулинов резко снижается вплоть до развития выраженной гипогаммаглобулинемии, при этом развиваются анемия, лейкопения и повышается количество плазмобластов.

Все вышесказанное обуславливает получение самых разных данных на всех этапах диагностического поиска.

На **первом этапе диагностического поиска** в начальной стадии болезни больные могут не предъявлять жалоб, и болезнь диагностируют после соответствующего обследования на основании случайного обнаружения протеинурии или значительного увеличения СОЭ (диспансеризация, обращение к врачу по иным причинам), что обычно отмечают в 20% случаев.

Больные могут замечать, что у них в течение многих лет обнаруживают увеличение СОЭ (иногда довольно значительное — до 50–60 мм/ч), при этом тщательное обследование, как правило, направленное на определение злокачественной опухоли, не обнаруживало причины болезни. Как правило, стерильную пункцию или трепанобиопсию не проводили. В половине случаев болезнь дебютирует слабостью, повышенной утомляемостью, снижением массы тела и болями в костях. Иногда заболевание сразу же манифестирует сильными болями в костях или переломами ребер, гребней подвздошных костей, а также компрессионными переломами позвонков. Часто больные страдают вялотекущими пневмониями, которые нередко рецидивируют и плохо поддаются лечению антибиотиками. Также регистрируют заболевания мочевыводящих путей (циститы, пиелиты), характеризующиеся дизурическими расстройствами и упорным субфебрилитетом.

В анамнезе у больных могут быть указания на ранее проводимое лечение цитостатическими препаратами, а также сеансы плазмафереза, после чего их состояние улучшалось.

На **втором этапе диагностического поиска** в начальных стадиях болезни нередко не обнаруживают никаких патологических изменений. В развернутой стадии заболевания иногда обнаруживают нарушения, обусловленные вышеуказанными синдромами (костномозговым, висцеральным, белковых нарушений). При вялотекущих пневмониях можно отметить участки укорочения перкуторного звука и стойких влажных звонких мелкопузырчатых хрипов. Как правило, обнаруживают болезненность при поколачивании плоских костей. При их деструкции (патологические переломы) образуются участки резкой болезненности и нарушается функция пораженной кости. Неспецифические симптомы — снижение массы тела, субфебрилитет и повышенная потливость.

Следует отметить, что необнаружение симптомов, обусловленных вышеперечисленными синдромами, на втором этапе диагностического поиска отнюдь не отвергает предположение о ММ, но свидетельствует об отсутствии грубых изменений со стороны пораженных органов и систем.

Третий этап диагностического поиска считают решающим для установления диагноза.

При исследовании периферической крови не обнаруживают специфических признаков. У всех больных по мере прогрессирования заболевания развивается анемия, патогенез которой, вероятно, связан с вытеснением нормального кро-

ветворения растущей опухоли. Тем не менее прямой зависимости между степенью анемии и выраженностью костных поражений нет.

Число лейкоцитов и лейкоцитарная формула обычно не изменены. Иногда отмечают нейтропению с относительным лимфоцитозом, реже — умеренный нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и появлением молодых форм гранулоцитарного ряда. При прогрессировании заболевания обнаруживают выраженную лейко- и нейтропению (особенно при лечении цитостатическими препаратами). Часто регистрируют абсолютный моноцитоз.

Мегакариоцито- и тромбоцитопоз долгое время не изменены. На ранних стадиях иногда отмечают гипертромбоцитоз и увеличение числа мегакариоцитов в пунктате костного мозга.

Характерно значительное увеличение СОЭ (до 60–80 мм/ч).

При анализе миелограммы обнаруживают отчетливую миеломноклеточную пролиферацию: количество миеломных опухолевых клеток превышает 10%, часто отмечают патологические клетки — многоядерные или аномальной формы.

Если диффузного поражения костного мозга нет (лишь «гнездное» поражение), то миелограмма может соответствовать норме. В этой ситуации при подозрении на плазмоцитому (остеолитические очаги, моноклональная иммуноглобулинопатия) необходимо проводить повторные проколы грудины в разных участках, пунктировать или трепанировать гребни подвздошной кости, проводить пункции в местах остеолитических дефектов или костных опухолей.

При биохимическом исследовании закономерно регистрируют гиперпротеинемию: содержание общего белка достигает 10–12 г/л. При электрофоретическом исследовании обнаруживают дополнительную фракцию (М-градиент) в области γ -глобулиновой фракции, при этом количество нормальных γ -глобулинов резко снижено. Эта дополнительная фракция служит отражением высокой концентрации парапротеина в крови. При исследовании содержания иммуноглобулинов отмечают резкое увеличение концентрации какого-либо класса — IgA, G, E или D, но не IgM, что свойственно макроглобулинемии Вальденстрема — другому парапротеинемическому гемобластозу, обусловленному гиперплазией короткоживущих В-лимфоцитов. Часто в крови повышено содержание β_2 -макроглобулина. Чем выше концентрация этого белка, тем хуже прогноз у пациента.

При иммуноэлектрофорезе удастся провести более детальное типирование парапротеина при миеломной болезни: определяют класс тяжелых цепей парапротеина — A, G, E или D, а также тип легких цепей — κ (каппа) или λ (лямбда). Возможно развитие особого варианта ММ — так называемой миеломы Бен-Джонса, парапротеин которой состоит лишь из легких цепей (микромольный вариант болезни).

В моче достаточно часто можно определить разной степени протеинурию. При миеломе Бен-Джонса в ней присутствует одноименный белок. Нагревание мочи приводит к его выпадению в осадок, а дальнейшее нагревание — к растворению.

При рентгенологическом исследовании костей можно обнаружить изменения плоских костей (особенно костей черепа) в виде круглых просветлений в

костной ткани, представляющих участки ее резорбции. Можно также отметить переломы костей, особенно компрессионные переломы тел позвонков.

Следует помнить, что не существует специфических изменений скелета, характерных для ММ. Отсутствие остеодеструкции не исключает ММ, а ее обнаружения недостаточно для установления диагноза, так как для этого необходимы другие признаки, о которых будет сказано ниже.

Гиперкальциемию регистрируют в 20–40% случаев, чаще — в терминальной стадии болезни (особенно при ХПН).

При ХПН присутствуют все ее лабораторные признаки: снижение плотности мочи, уменьшение СКФ и увеличение концентрации креатинина в крови.

Диагностика

Для установления диагноза ММ используют две группы критериев.

- Большие критерии ММ:

- плазмоклеточная инфильтрация костного мозга (по данным трепанобиопсии);
- увеличение количества плазматических клеток в миелограмме более 35%;
- концентрация IgG более 35 г/л, IgA — свыше 20 г/л (по данным электрофореза сыворотки крови), содержание легких цепей иммуноглобулинов при отсутствии признаков амилоидоза более 1,0 г в суточном объеме мочи (по данным электрофореза мочи).

- Малые критерии ММ:

- содержание плазматических клеток в костном мозге около 10–30%;
- присутствие моноклонального иммуноглобулина (по данным электрофореза сыворотки крови), но в меньшей концентрации;
- обнаружение очагов остеолита;
- содержание иммуноглобулинов, не превышающее для IgM 0,5 г/л, для IgA — 1 г/л, для IgG — 6 г/л.

Диагноз ММ устанавливают при обнаружении одного большого и одного малого или одного большого и двух малых критериев (1+1 или 1+2).

Трудности в диагностике ММ возникают на ее ранних стадиях, когда отсутствует костная деструкция, нет отчетливой миеломноклеточной метаплазии костного мозга, невелик M-градиент при электрофорезе белков сыворотки и нет выраженного снижения содержания γ -глобулинов. Эти стадии течения ММ неотличимы от так называемых эссенциальных (при беременности, у лиц пожилого возраста) и симптоматических (при циррозе печени, диффузных заболеваниях соединительной ткани, злокачественных опухолях, сепсисе) моноклональных гаммапатий. Тщательное исследование позволяет исключить реактивную гаммапатию. Этому также способствует динамическое наблюдение за больными. Следует помнить, что на ранних стадиях болезни, когда больной попадает в поле зрения врача, правильный диагноз может быть поставлен через несколько лет после обнаружения парапротеина в крови.

Дифференциальная диагностика

ММ необходимо дифференцировать от ряда заболеваний и состояний.

- Макроглобулинемия Вальденстрема — одна из опухолей лимфатической системы, рассматриваемая в рамках парапротеинемических гемобластозов, так как речь идет о пролиферации в системе лимфоцитов (источник продукции IgM). Этим заболеванием страдают преимущественно мужчины (до 70%) в возрасте около 60 лет. Клиническая картина чрезвычайно сходна с ММ и обусловлена лейкемической пролиферацией лимфоидных элементов костного мозга, печени, селезенки и лимфатических узлов, накоплением в сыворотке крови парапротеина, тяжелую цепь которого относят к М-классу. Костно-деструктивный процесс развивается редко, болевой синдром обычно отсутствует. Характерна гепато- и спленомегалия. Увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов связано с разрастанием лимфатических элементов. Картина костного мозга характеризуется увеличением лимфоцитов, но повышено и количество плазматических клеток. Все остальные синдромы при макроглобулинемии Вальденстрема достаточно выражены, но в отличие от ММ поражение почек обнаруживают редко, что, вероятно, связано с отсутствием гиперпротеинемии и протеинурии. Главное отличие макроглобулинемии Вальденстрема от ММ состоит в обнаружении парапротеина класса IgM.
- Доброкачественная моноклоновая гаммапатия (синоним: моноклоновая гаммапатия неясной этиологии) — вялотекущее заболевание, характеризующееся стабильным и относительно невысоким (менее 20 г/л) содержанием парапротеина в сыворотке крови. Это состояние регистрируют чаще ММ. Концентрация нормальных иммуноглобулинов не снижена. Отсутствуют поражение костей и белок Бен-Джонса в моче, а число плазматических клеток в костном мозге обычно не превышает 10%. У 10–30% больных это заболевание медленно трансформируется в ММ или лимфому.
- При первичном амилоидозе доля плазматических клеток в костном мозге обычно не превышает 10%, костных поражений нет. В моче может присутствовать белок Бен-Джонса, а в сыворотке крови — небольшое количество парапротеина. Иногда первичный амилоидоз трансформируется в ММ.
- Солитарная плазмоцитома может развиваться как в кости, так и в мягких тканях. В сыворотке крови может присутствовать небольшое количество парапротеина. Иногда плазмоцитома может прогрессировать до ММ.
- Плазмоклеточный лейкоз — тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание, при котором в крови циркулирует большое количество плазматических клеток. Прогноз, как правило, неблагоприятный.

Лечение

Современное лечение ММ включает применение цитостатических средств, глюкокортикоидов и анаболических гормонов, восстановительные методы, а также комплекс мероприятий, устраняющих или предупреждающих развитие метаболических нарушений и вторичного иммунодефицита.

Если заболевание диагностируют рано (I, частично II стадия болезни), то при отсутствии клинических симптомов, нормальных показателях крови (СОЭ

не учитывают) и функций почек противоопухолевое лечение начинать не следует. Рекомендована выжидательная тактика с ежемесячным контролем показателей крови, мочи и секретиции моноклонального парапротеина. У части таких больных существует «тлеющая» ММ, которая в течение нескольких лет не прогрессирует и не нуждается в лечении.

Лечение следует начинать при возникновении симптомов нарастания опухолевой массы (снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, повышение содержания парапротеина в крови или моче, сильные боли в костях).

При проведении цитостатической химиотерапии следует придерживаться определенных принципов.

- Подбор цитостатического препарата осуществляют с учетом стадии болезни (величины опухолевой массы) и критериев риска.
- Оценку эффективности лечения следует проводить на основании определенных признаков:
 - снижение концентрации парапротеина в сыворотке крови более чем на 50%;
 - снижение экскреции белка Бен-Джонса более чем на 50%;
 - рентгенологические признаки заживления костных деструкций;
 - уменьшение площади пораженных опухолью костей.
- Требуется непрерывное лечение с соблюдением доз и интервалов в течение двух лет и более.

Применяют комбинацию цитостатического препарата мелфалана с преднизолоном. Существуют различные подходы к назначению этих лекарственных средств.

У больных с III стадией болезни при отсутствии явных признаков агрессивности (медленно прогрессирующая ММ) проводят пролонгированное лечение с поддерживающей терапией ударными прерывистыми курсами. Мелфалан сочетают с преднизолоном; одновременно назначают анаболические стероиды. Через 4 нед назначают поддерживающее лечение меньшими дозами используемых препаратов.

Еще один вариант пролонгированного лечения — применение винкристина в сочетании с мелфаланом и преднизолоном. Кроме того, возможно использование циклофосфана и преднизолона.

Другая методика — ударная прерывистая терапия — рекомендована больным с медленно прогрессирующей ММ I и II стадии. Применяют более короткие курсы лечения теми же препаратами — мелфаланом (циклофосфаном) в сочетании с преднизолоном.

При быстро прогрессирующей ММ с симптомами, указывающими на плохой прогноз, и резистентностью к ранее проводимому лечению назначают полихимиотерапию. В течение 3–4 нед назначают комбинацию винкристина, циклофосфана, мелфалана и преднизолона.

У молодых больных с резистентностью к лечению и отсутствием серьезных соматических заболеваний применяют так называемую интенсивную терапию.

Она включает использование высоких доз мелфалана в сочетании с трансплантацией костного мозга и тотальным облучением.

Для лечения ММ также применяют интерферон альфа, который не имеет самостоятельного значения, но рекомендовано его использование одновременно с химиотерапией, а также в перерывах между курсами. Интерферон альфа подавляет пролиферацию клона опухолевых клеток.

Лечение считают эффективным только у тех больных, у которых обнаруживают стабильность или улучшение показателей красной крови и содержания сывороточного альбумина, а также отсутствие увеличения размеров остеодеструктивных очагов. Эти критерии чрезвычайно важны, так как ориентация на степень снижения концентрации парапротеина не всегда верна: прямая зависимость между опухолевой массой и уровнем секреции парапротеина может быть весьма различной. Эффективность лечения оценивают через 3 мес после его начала. При отсутствии признаков улучшения больных относят к прогностически весьма неблагоприятным или так называемым нереагирующим.

Назначение локальной лучевой терапии рекомендовано во всех случаях угрозы патологических переломов позвоночника, крестцово-подвздошной области, бедренных и берцовых костей, даже при отсутствии болевого синдрома. Локальное облучение применяют при ограниченных опухолевых узлах в костях и мягких тканях, а также радикулярных болях, связанных со сдавлением корешков спинного мозга опухолью. Сочетать лучевое лечение и химиотерапию не рекомендуют.

На ранних стадиях ММ некоторым больным рекомендуют трансплантацию донорских стволовых клеток (с обычными условиями).

При инфекционных осложнениях следует применять антибиотики, не обладающие нефротоксичностью. При выраженной протеинемии и парапротеинемии проводят плазмаферез. При поражении костной ткани (переломы и др.) необходимо применять комплекс средств, улучшающих костную репарацию (внутримышечно миокальцик[®] или прием внутрь препаратов кальция). Бифосфонаты весьма эффективны при лечении поражений костей, сопровождающих ММ, и могут увеличить продолжительность жизни пациентов. При переломах костей проводят иммобилизацию и вытяжение на шите (особенно при компрессионных переломах позвоночника).

Прогноз

Больные с I стадией ММ могут жить многие годы без какого-либо лечения. При развитии III стадии заболевания средняя продолжительность жизни больного составляет 2–3 года. Современное комбинированное лечение увеличивает ее: удается восстановить активность пациентов и поддерживать их удовлетворительное состояние. Больные погибают вследствие развития ХПН или инфекционных осложнений.

АНЕМИИ

Анемия — состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, вследствие снижения его общей концентрации в организме. В большинстве случаев анемия сопровождается снижением количества эритроцитов в единице объема крови. От истинной анемии следует отличать гидремию — разжижение крови за счет тканевой жидкости.

Необходимо отметить, что на сегодняшний день единой общепризнанной классификации анемий не существует.

Поскольку в основе развития анемий лежат различные патологические процессы, с патогенетической точки зрения предложено разделять все анемии на следующие группы.

- Анемии, обусловленные нарушением синтеза гемоглобина:
 - железодефицитная анемия (нарушение синтеза гема);
 - сидероахрестическая анемия (нарушение синтеза порфирина);
 - анемия хронических заболеваний.
- Анемии вследствие нарушения образования и созревания эритроцитов (дисэритропоэтические анемии):
 - В₁₂-дефицитная анемия;
 - фолиеводефицитная анемия.
- Анемии, обусловленные нарушениями пролиферации клеток костного мозга (гипопрролиферативные анемии):
 - идиопатическая гипопластическая (апластическая) анемия;
 - вторичная гипопластическая (апластическая) анемия (вследствие действия лекарственных средств, токсинов, ионизирующей радиации и др.);
 - миелофиброз (первичный или вторичный);
 - замещение клеток костного мозга опухолевыми клетками (миелофтизис);
 - миелодисплазия.
- Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические анемии):
 - аутоиммунные гемолитические анемии;
 - наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия (болезнь Минковского–Шоффара);
 - талассемия;
 - пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
- Анемии вследствие дефицита эритропоэтина.
- Анемии со смешанным механизмом развития.

Каждый из указанных патогенетических вариантов анемических состояний имеет различную этиологию (например, железодефицитная анемия может возникать при мено-, метроррагиях, кровотечениях из ЖКТ, при беременности, нарушении всасывания железа и др.). В ряде случаев самый тщательный диагностический поиск не позволяет обнаружить лежащее в основе анемии заболевание. В этом случае следует говорить об идиопатической форме анемии. Именно поэтому при обследовании больного с предполагаемой анемией необходимо:

- определить патогенетический вариант анемии;
- определить заболевание, лежащее в основе анемии.

Симптомы анемий чрезвычайно разнообразны и определяются:

- патогенетическим вариантом анемии;
- этиологией;
- изменениями в организме, которые обусловлены его реакцией на гипоксию тканей, вызванной нарушением дыхательной функции крови (доставка кислорода тканям), — циркуляторно-гипоксическим синдромом.

Циркуляторно-гипоксический синдром манифестирует слабостью, повышенной утомляемостью, одышкой при физической нагрузке, сердцебиениями, «анемическим» шумом в крупных сосудах, увеличением ОЦК и ускорением кровотока. В большей или меньшей степени он выражен при всех видах анемических состояний, а степень его выраженности зависит от уровня гипоксии тканей, что, в свою очередь, определяется кислородной емкостью крови.

Согласно классификации ВОЗ, в зависимости от тяжести выделяют:

- анемии легкой степени тяжести (концентрация гемоглобина не ниже 90 г/л);
- анемии средней степени тяжести (концентрация гемоглобина в пределах 90–70 г/л);
- анемии выраженной степени тяжести или тяжелые (концентрация гемоглобина менее 70 г/л).

Помимо этого анемии классифицируют в зависимости от средних размеров эритроцитов и степени их насыщения гемоглобином. Последнюю определяют с помощью цветового показателя и по средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (Mean Corpuscular Hemoglobin – MCH).

Цветовой показатель отражает степень насыщения эритроцитов гемоглобином. Его рассчитывают, умножив концентрацию гемоглобина (г/л) на 3 и разделив на первые две цифры числа эритроцитов.

В норме величина цветового показателя колеблется от 0,8 до 1,1.

В зависимости от насыщения эритроцитов гемоглобином все анемии можно разделить:

- на нормохромные (цветовой показатель от 0,8 до 1,1 либо MCH от 30 до 36 г/дл);
- гипохромные (цветовой показатель менее 0,8 либо MCH ниже 30 г/дл);
- гиперхромные (цветовой показатель выше 1,1 либо MCH превышает 36 г/дл).

В зависимости от величины среднего объема эритроцитов, все анемии можно разделить:

- на нормоцитарные (средний объем эритроцитов от 80 до 100 мкм³);
- микроцитарные (средний объем эритроцитов менее 80 мкм³);
- макроцитарные (средний объем эритроцитов более 100 мкм³).

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Сущность железодефицитной анемии (ЖДА) состоит в недостатке железа в организме (истощение его запасов в органах-депо), вследствие чего нарушается синтез гемоглобина, и каждый эритроцит содержит меньше, чем в норме, количество гемоглобина. ЖДА регистрируют чаще остальных форм анемий, что можно объяснить множеством обстоятельств, приводящих к дефициту железа в организме.

Этиология

Существует несколько основных причин дефицита железа.

- Скрытые (оккультные) кровотечения:

- желудочно-кишечные (язвенная болезнь, геморрой, рак, диафрагмальная грыжа, НЯК, полипоз желудка и кишечника);
- маточные (дисфункция яичников, фибромиома матки, рак шейки матки, эндометриоз и др.);
- легочные (рак, бронхоэктазы, изолированный легочный гемосидероз).
- Недостаточное потребление железа с пищей.
- Повышенный расход железа:
 - беременность, лактация;
 - период роста и полового созревания;
 - хронические инфекционные заболевания, опухоли.
- Нарушение всасывания железа:
 - резекция желудка;
 - энтерит;
 - спру.
- Нарушение транспорта железа (дефицит белка плазмы крови трансферрина).

Из перечисленных причин следует, что ЖДА чаще развивается у женщин в результате обильных маточных кровотечений и повторных беременностей, а также у подростков.

Патогенез

Важнейшая функция железа в организме — его участие в синтезе гема, служащего составной частью гемоглобина. При дефиците железа прежде всего возникает нарушение синтеза гемоглобина, что приводит к развитию ЖДА. Недостаточное образование гемоглобина служит причиной гипоксии тканей и развития циркуляторно-гипоксического синдрома. Дефицит железа также способствует нарушению синтеза тканевых ферментов, что приводит к изменению тканевого метаболизма, при этом происходит поражение быстро обновляющихся эпителиальных тканей — слизистой оболочки ЖКТ, кожи и ее дериватов. Патогенез ЖДА представлен на рис. 5-2.

В организме здорового взрослого человека общее количество железа составляет 3–4 г, при этом у женщин оно несколько меньше, чем у мужчин, что связано с ежемесячными потерями крови во время менструаций. При нормальном питании с пищей поступает 10–20 мг железа в сутки, но только 10% всасывается в двенадцатиперстной кишке и в верхних отделах тонкой кишки. Примерно такое же количество железа ежедневно образуется вследствие физиологического гемолиза эритроцитов.

Наибольшее количество железа содержится в чечевице, желтке куриного яйца и мясных продуктах (говядина).

Клиническая картина

Клиническая картина болезни, как это вытекает из схемы патогенеза, складывается из следующих синдромов:

- циркуляторно-гипоксического (при достаточной выраженности анемии и кислородного голодания тканей);

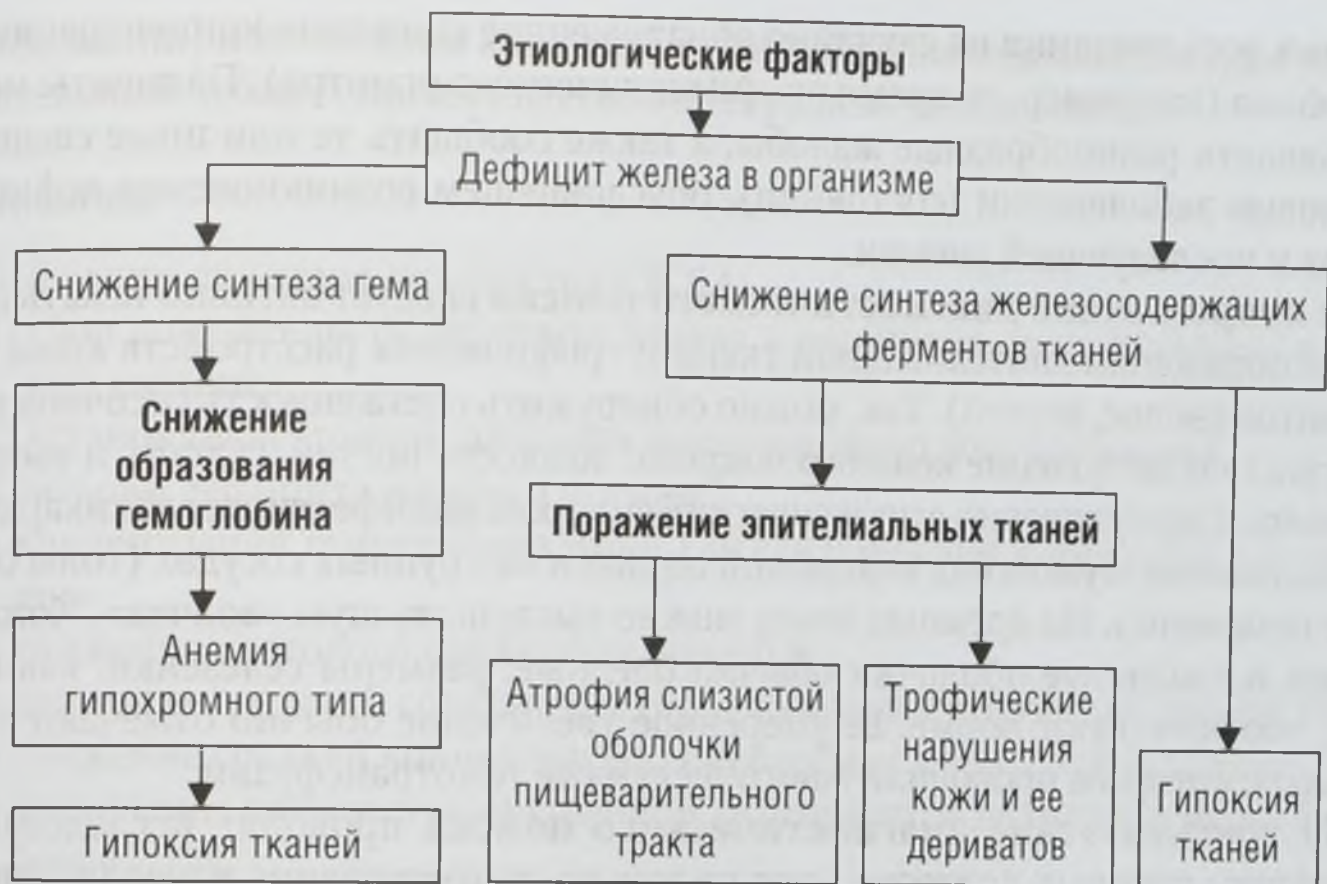


Рис. 5-2. Патогенез железодефицитной анемии

- поражения эпителиальных тканей (гастроэнтерологические расстройства, трофические нарушения кожи и ее дериватов);
- гематологического (анемия гипохромного типа и признаки дефицита железа).

Кроме этих синдромов, клиническую картину также определяет заболевание, на основе которого развилась ЖДА (например, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки с повторными кровотечениями, мено- и метроррагии, какие-либо хронические инфекционные поражения и др.). Имеет значение и стадия течения анемии:

- скрытый дефицит железа, манифестирующий снижением концентрации сывороточного железа при отсутствии уменьшения содержания гемоглобина;
- тканевый сидеропенический синдром (манифестирует гастроэнтерологическими расстройствами, трофическими изменениями кожи и ее дериватов);
- анемия (снижение концентрации гемоглобина).

На **первом этапе диагностического поиска** при достаточно выраженной анемии можно обнаружить жалобы на слабость, шум в ушах, сердцебиение, одышку при физической нагрузке и ноющие боли в области сердца (признаки циркуляторно-гипоксического синдрома). Очень своеобразны гастроэнтерологические расстройства, представленные извращением вкуса и обоняния, снижением и извращением аппетита (желание есть мел, сухие макароны, зубной порошок), затруднением при глотании и неопределенными болевыми ощущениями в эпигастральной области. Нередко больные отмечают повышение температуры до субфебрильных цифр.

При умеренно выраженной анемии и дефиците железа все указанные жалобы могут быть выражены незначительно или отсутствовать. В анамнезе у таких

больных есть указания на случайно обнаруженное снижение концентрации гемоглобина (например, во время профилактического осмотра). Пациенты могут предъявлять разнообразные жалобы, а также сообщать те или иные сведения о фоновом заболевании (состоянии), обусловившем возникновение дефицита железа и последующей анемии.

На **втором этапе диагностического поиска** следует активно искать симптомы поражения эпителиальной ткани и трофических расстройств кожи и ее дериватов (волос, ногтей). Так, можно обнаружить сглаженность сосочков языка, сухость и шелушение кожного покрова, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос. Циркуляторно-гипоксический синдром манифестирует тахикардией, систолическим шумом над верхушкой сердца и на крупных сосудах (тоны сердца не изменены). На яремных венах можно выслушать шум «волчка». Кожный покров и слизистые оболочки обычно бледные; размеры селезенки, как правило, соответствуют норме. Ее умеренное увеличение обычно отмечают у тех больных, которым проводили многочисленные гемотрансфузии.

На **третьем этапе диагностического поиска** проводят исследования, результаты которых подтверждают не только существование и выраженность анемии, но и ее патогенетический вариант (обусловленность дефицитом железа).

При исследовании периферической крови обнаруживают снижение концентрации гемоглобина, микроцитоз (увеличение количества эритроцитов малого диаметра) и гипохромию эритроцитов, снижение цветового показателя и среднего содержания гемоглобина в эритроците (массовое и процентное). Содержание ретикулоцитов в норме или повышено. Изменяются показатели обмена железа: уменьшается содержание свободного железа в сыворотке крови и насыщение трансферрина железом; повышается общая железосвязывающая способность сыворотки и концентрация общего трансферрина. Это связано с тем, что в организме снижено содержание железа. Для определения его резервов железа в организме применяют десфераловую пробу. В норме взрослый человек после введения дефероксамина в дозе 500 мг теряет 0,6–1,3 мг железа с мочой. При ЖДА содержание железа в моче после введения препарата значительно ниже (0,2–0,4 мг), что указывает на уменьшение запасов железа в организме. Дефероксамин — продукт метаболизма актиномицетов, способный связывать железо. Известное представление об уменьшении запасов железа в организме можно получить, изучая всасывание радиоактивного железа. При ЖДА оно повышается.

В костном мозге при ЖДА отмечают уменьшение количества сидеробластов — эритрокариоцитов, содержащих железо (как известно, в норме 20–40% эритрокариоцитов костного мозга содержат единичные гранулы железа). В ряде случаев гранулы обнаружить не удастся.

При обследовании ЖКТ достаточно часто обнаруживают снижение желудочной секреции (базальной и стимулированной), а также атрофические изменения слизистой оболочки пищевода и желудка.

При выраженном циркуляторно-гипоксическом синдроме можно обнаружить признаки поражения миокарда (миокардиодистрофия вследствие анемии) в виде умеренного расширения сердца (определяют при рентгенологическом

исследовании) и изменений конечной части ЭКГ (снижение амплитуды или отрицательный зубец T, преимущественно в грудных отведениях).

Диагностика

Выделяют два этапа диагностики ЖДА:

- 1) сбор доказательств дефицита железа в организме, послужившего причиной анемии;
- 2) установление причин развития железодефицитного состояния.

Критерии дефицита железа и анемии:

- концентрация гемоглобина ниже 120 г/л у мужчин и ниже 116 г/л у женщин;
- снижение цветового показателя ниже 0,8;
- снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (менее 24 пг);
- снижение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (ниже 30%);
- увеличение количества микроцитов (эритроцитов диаметром менее 6 мкм) более 20%;
- снижение концентрации сывороточного железа менее 11,6 мкмоль/л;
- повышение содержания свободного (более 35,8 мкмоль/л) и общего трансферрина (общей железосвязывающей способности сыворотки) более 71,6 мкмоль/л;
- снижение насыщения трансферрина железом (менее 25%);
- усиление всасывания радиоактивного железа;
- положительная проба с дефероксамином (уменьшение содержания железа в моче после введения дефероксамина).

Для установления причины железодефицитного состояния прежде всего необходимо найти источник кровотечения. Для этого, наряду с тщательным клиническим обследованием, требуется проведение эндоскопических (эзофагогастродуоденоскопия, ректоромано- и колоноскопия, бронхоскопия) и других исследований. Женщин обязательно должен осмотреть гинеколог.

Обнаружить скрытые (оккультные) кровотечения очень трудно. Если не удалось установить их источник, то применяют пробу с введением больному его собственных эритроцитов, предварительно меченных ^{51}Cr , а в дальнейшем определяют радиоактивность кала. Ее повышение свидетельствует об источнике кровотечения в ЖКТ.

При хронических инфекционных заболеваниях большое значение имеет определение концентрации свободного трансферрина в крови (латентная железосвязывающая способность сыворотки), которая, в отличие от постгеморрагических анемий, остается нормальной.

Дифференциальная диагностика

ЖДА следует дифференцировать от сидероахрестической анемии и талассемии (один из видов наследственной гемолитической анемии). При сидероахрестической анемии вследствие генетического или приобретенного нарушения обмена порфиринов железо не поступает в эритроидные клетки. В результате этого развивается анемия с резким снижением цветового показателя при повышенном содержании железа в крови. В костном мозге — раздражение красного

ростка и повышенное содержание эритроидных клеток с включением железа. Лечение его препаратами при сидероахрестической анемии безуспешно.

При талассемии (более подробно см. «Гемолитические анемии») отмечают умеренное снижение содержания гемоглобина при значительном уменьшении цветового показателя. Концентрация сывороточного железа повышена. Характерно обнаружение мишеневидных эритроцитов. Одновременно отмечают все признаки гемолитического синдрома.

Формулировка развернутого клинического диагноза ЖДА должна включать следующие компоненты:

- определение характера анемии (в данном случае — железодефицитная);
- указание этиологии заболевания;
- определение стадии процесса (ремиссия или рецидив, который может характеризоваться скрытым дефицитом железа).

Лечение

Воздействуют на этиологические факторы (удаление источника кровотечения, борьба с инфекционным поражением, противоопухолевое лечение, профилактика врожденного дефицита железа) и проводят патогенетическую терапию (ликвидация дефицита железа, борьба с серьезными расстройствами гемодинамики).

Рацион больных ЖДА должен включать продукты, богатые железом, но следует учитывать не только содержание железа в них, но и степень всасывания микроэлемента. Наибольшее количество железа содержат мясные продукты (говядина, телятина). Содержащееся в них гемовое железо всасывается на 25–30%. Всасывание железа из рыбы ниже (до 10%), из растительных продуктов — всего 3–5%. Таким образом, ликвидацию дефицита железа осуществляют с помощью приема внутрь или парентерального введения препаратов железа. Необходимо, чтобы суточная доза двухвалентного железа (только оно подвергается всасыванию) составляла 100–300 мг. В связи с этим при выборе препарата железа и определении его суточной дозы необходимо ориентироваться не только на общее содержание в нем железа, но и на концентрацию двухвалентного железа. Естественно, что предпочтительнее назначать средства с высоким содержанием последнего. Это связано с удобством их приема больными (1–2 раза в сутки). Входящие в состав многих лекарственных форм аскорбиновая и янтарная кислота, фруктоза и цистеин усиливают всасывание железа. Для улучшения последнего препараты железа следует принимать до приема пищи.

Основной принцип лечения препаратами железа — их длительное применение в достаточных дозах. Только в этом случае можно получить стойкий результат. Довольно давно применяют препарат железа сульфат в сочетании с аскорбиновой кислотой (по 15–20 драже в сутки). В настоящее время существуют препараты железа, содержащие двухвалентное железо в существенно большей концентрации, что позволяет обойтись приемом препарата 1–2 раза в день. Сорбифер дурулес^а принимают по 1–2 таблетки в день, железа сульфат — по две таблетки в день. Представляет интерес новый препарат железа сульфат + фолиевая кислота + цианокобаламин, содержащий кроме сульфата железа аскорбиновую кислоту в дозе 100 мг, цианокобаламин в дозе 10 мкг и фолиевую кислоту в дозе

5 мг. Препарат можно принимать по 1–2 таблетки в сутки. Железа сульфат + серин — назначают по одной капсуле 2–3 раза в день или в виде сиропа (по одной чайной ложке на 12 кг массы тела). Сироп нельзя назначать больным сахарным диабетом, так как он содержит много сахара. В лекарственном средстве поливитамины + минералы железо содержится в микродиализных капсулах, что обеспечивает постоянство скорости его высвобождения (плазменной концентрации препарата) в течение суток. Для парентерального введения используют железа гидроксид полиизомальтозат и фербитол*. Железа гидроксид полиизомальтозат для внутримышечного введения выпускают в ампулах по 2 мл, содержащих 100 мг железа (соединение окиси трехвалентного железа с полиизомальтозой), а для внутривенного введения — в ампулах по 5 мл коллоидного раствора, в котором железо связано с натриево-сахаратным комплексом. Новый препарат для внутримышечного введения — железа гидроксид полимальтозат, для внутривенного введения — железа гидроксид сахарозный комплекс.

При назначении препаратов железа в достаточной дозе на 7–10-й день после начала лечения отмечают увеличение количества ретикулоцитов в периферической крови (ретикулоцитарный криз). Прирост концентрации гемоглобина начинается через 3–4 нед после его начала, но в ряде случаев это может произойти на 6–8-й нед. Лечение следует проводить не менее 3 мес. После достижения ремиссии больным с продолжающимися кровотечениями (например, при меноррагиях) следует рекомендовать поддерживающее лечение тем же препаратом (ежемесячно по 7–10 дней).

Ряду пациентов назначают парентеральное введение препаратов железа. Основные показания:

- тошнота, рвота (непереносимость препаратов железа при приеме внутрь, что не позволяет продолжать дальнейшее лечение);
- нарушение всасывания при патологических изменениях кишечника (энтериты, резекция тонкой кишки, синдром недостаточного всасывания);
- нежелательность приема внутрь препаратов железа больными с заболеваниями ЖКТ (обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, БК, НЯК);
- необходимость более быстрого насыщения организма железом (особенно в ситуациях, когда планируют оперативное вмешательство).

При аллергических реакциях на парентеральное введение препаратов железа и непереносимости их приема внутрь следует проводить трансфузии эритроцитарной массы. Переливание крови способствует быстрому увеличению содержания гемоглобина, но его утилизация при этом значительно ограничена. Кроме того, существует опасность заражения больных инфекционным мононуклеозом, сывороточным гепатитом и др. В связи с этим гемотрансфузии проводят лишь по жизненным показаниям (при подготовке к оперативному вмешательству, выраженных гемодинамических нарушениях, связанных с анемией). В последнем случае следует стремиться не к нормализации концентрации гемоглобина путем гемотрансфузий, а к улучшению общего состояния больного.

Прогноз

Ликвидация причины потери крови, а также систематический прием препаратов железа приводят к полному выздоровлению. У женщин с обильными ма-

точными кровотоками необходим систематический контроль содержания гемоглобина (как правило, их ставят на диспансерный учет).

Профилактика

Лица, подверженные опасности развития дефицита железа (недоношенные дети, дети от многоплодной беременности, девушки в период полового созревания при быстром росте, женщины с обильными менструациями, беременные), должны употреблять продукты с достаточным содержанием железа (прежде всего, говядину). Им рекомендовано периодическое исследование крови для определения скрытого дефицита железа и анемии.

СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Сидероахрестическая анемия (САА) — железонасыщенная или сидеробластная анемия, при которой эритроциты содержат мало железа (гипохромны) вследствие его неиспользования костным мозгом для синтеза гемоглобина.

Этиология и патогенез

В основе развития сидероахрестических анемий лежит нарушение синтеза гема. Железо и белок, необходимые для синтеза гемоглобина, есть, но отсутствует достаточное количество протопорфирина. Вследствие этого не происходит синтез гема — основного компонента молекулы гемоглобина. Гем — соединение порфириновых колец (протопорфирина) с атомом железа. Соединяясь с глобином, он образует молекулу гемоглобина.

При САА уменьшается образование порфиринов и возникает избыток железа. Уменьшение образования первых обусловлено врожденным или приобретенным дефицитом ряда ферментов. Накопление железа в организме приводит к его отложению во внутренних органах.

Выделяют две основные наследственные формы САА: пиридоксинзависимую (дефицит пиридоксальфосфата, в связи с чем эффективно назначение пиридоксина) и пиридоксинрезистентную (регистрируют крайне редко). Существует непосредственный ферментный дефект (дефицит гемсинтетазы, обеспечивающей включение железа в молекулу гема).

Приобретенные формы чаще обнаруживают в пожилом возрасте, заболевание не носит семейного характера. САА чаще возникает при лечении туберкулостатическими препаратами, приводящем к истощению запасов пиридоксальфосфата, свинцовой интоксикации и алкоголизме. Возможно развитие идиопатических форм САА.

Клиническая картина

При наследственных формах заболевание начинается уже в раннем детстве. На **первом этапе диагностического поиска** обнаруживают жалобы, обусловленные циркуляторно-гипоксическим синдромом. В анамнезе — указания на бледность, слабость, увеличение печени и селезенки. Дети быстро устают, плохо учатся и имеют плохую память. Взрослые отмечают слабость

и снижение толерантности к физической нагрузке, возникающее после длительного лечения основного заболевания (туберкулеза) и воздействия профессиональных вредностей (контакт со свинцом). В анамнезе есть указания на обнаружение низкой концентрации гемоглобина и неэффективное лечение препаратами железа.

На **втором этапе диагностического поиска** в период обострения можно обнаружить бледность кожного покрова и видимых слизистых оболочек, у части больных — умеренное увеличение печени и селезенки. В связи с этим у таких пациентов обычно предполагают хроническое заболевание печени (чаще всего — хронический гепатит).

Отложение железа во внутренних органах может привести к возникновению ряда своеобразных симптомов. Так, отложение железа в поджелудочной железе вызывает развитие сахарного диабета, в печени — цирроза печени, в сердце — сердечной недостаточности, в половых железах — возникновение евнухоидизма.

Основным в установлении диагноза считают **третий этап диагностического поиска**. При лабораторном исследовании обнаруживают снижение концентрации гемоглобина в сочетании с низким цветовым показателем и нормальным или повышенным количеством ретикулоцитов. В крови определяют высокое содержание железа, а в пунктате костного мозга — повышенное количество сидеробластов (клетки костного мозга с включениями железа в виде гранул). Дефицит ферментов, участвующих в обмене порфиринов, уточняют посредством определения содержания продуктов распада последних в моче. Повышение концентрации железа в организме подтверждают с помощью пробы с дефероксамином (после введения препарата с мочой выделяется повышенное количество железа). При биопсии печени и селезенки можно обнаружить признаки гемосидероза. Общая железосвязывающая способность сыворотки у таких больных снижена.

Лечение

Назначение препаратов железа неэффективно и еще больше увеличивает содержание железа в крови, способствуя гемосидерозу органов. Проведение гемотрансфузий не рекомендовано. Назначают прием внутрь пиридоксина в дозе 50–200 мг/сут или его внутримышечное введение по 100 мг 2 раза в неделю на протяжении 2 мес. Наиболее эффективно использование кофермента пиридоксаль фосфата, так как иногда блокируется возможность трансформации пиридоксина в пиридоксальфосфат. При наследственных формах лечение пиридоксином необходимо периодически повторять.

Для уменьшения гемосидероза органов и снижения концентрации сывороточного железа, ориентируясь на его содержание и присутствие сидеробластов в костном мозге, назначают дефероксамин (внутривенно по 500–1000 мг с перерывами).

V_{12} -ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Сущность V_{12} -дефицитной анемии (V_{12} ДА) состоит в нарушении образования ДНК и РНК в связи с нехваткой в организме витамина V_{12} (цианокобаламина), что приводит к нарушению кроветворения, появлению в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговому разрушению эритрокариоцитов, снижению количества эритроцитов и гемоглобина, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении, а также к изменениям в ряде органов и систем (ЖКТ, ЦНС).

Этиология

V_{12} ДА регистрируют значительно реже, чем ЖДА. Дефицит витамина V_{12} в организме может носить либо приобретенный, либо наследственный характер, т.е. быть генетически обусловленным.

Ниже перечислены причины развития V_{12} ДА.

- Нарушения всасывания витамина V_{12} .
- Приобретенные формы дефицита витамина V_{12} :
 - нарушение секреции гастромукопротеина (внутреннего фактора) в желудке;
 - атрофия париетальных клеток слизистой оболочки желудка;
 - антитела к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка;
 - антитела к гастромукопротеину или комплексу «гастромукопротеин + витамин V_{12} »;
 - органические поражения желудка (гастрэктомия, опухоли желудка, распространенный полипоз желудка);
 - органические заболевания тонкой кишки (резекция кишечника, илеит, БК, спру).
- Наследственные формы дефицита витамина V_{12} :
 - наследственный дефицит внутреннего фактора (гастромукопротеина);
 - генетически обусловленные нарушения всасывания комплекса «гастромукопротеин + витамин V_{12} » в энтероцитах (болезнь Имерслунд-Гресбека);
 - наследственный дефицит и функциональные аномалии транскобаламина II.
- Повышенный расход витамина V_{12} :
 - беременность;
 - изменения кишечной микрофлоры при дивертикулезе кишечника;
 - инвазия широкого лентеца.
- Уменьшенное потребление витамина V_{12} :
 - неправильное питание;
 - отсутствие в рационе продуктов животного происхождения;
 - строгое вегетарианство.

Сходную с V_{12} ДА гиперхромную анемию вызывает дефицит фолиевой кислоты, который возникает:

- при ее повышенном расходе (беременность);
- вскармливании детей козьим молоком;

- нарушении всасывания (органические заболевания кишечника, алкоголизм);
- приеме некоторых лекарственных препаратов (противосудорожные, противотуберкулезные средства, фенобарбитал, контрацептивы и др.).

Патогенез

Витамин B_{12} (цианокобаламин) не синтезируется в организме человека и поступает только с продуктами питания. Больше всего его содержится в мясе, яйцах, молоке, сыре, печени и почках. Запасы витамина B_{12} у взрослого человека достаточно велики, составляют 2–5 мг и преимущественно находятся в печени. Для развития дефицита цианокобаламина вследствие нарушений всасывания либо поступления витамина B_{12} с пищей требуется от 6 мес до 3–5 лет.

Чистый витамин B_{12} не способен всасываться в кишечнике. Для всасывания в подвздошной кишке цианокобаламин должен предварительно соединиться с так называемым внутренним фактором — гликопротеином (гастромукопротеин), синтезируемым париетальными клетками слизистой оболочки желудка.

Перенос всосавшегося витамина B_{12} кровью в костный мозг для участия в кроветворении осуществляется с помощью специфических транспортных белков — транскобаламинов I, II и III.

Витамин B_{12} состоит из двух коферментов — метилкобаламина и дезоксиаденозилкобаламина. Дефицит первого кофермента обуславливает нарушение синтеза ДНК, вследствие чего нарушается деление и созревание клеток красного ряда и происходит их избыточный рост без утраты ядра. Большие клетки, содержащие ядра, называют мегалобластами. Они не созревают до мегалоцитов (гигантские эритроциты без ядер) и легко гемолизуются, еще находясь в костном мозге. Дефицит витамина B_{12} вызывает нарушение роста клеток лейкоцитарного и тромбоцитарного ряда, но это не так заметно сказывается на их морфологии и количестве клеток, как нарушения эритропоэза.

При недостатке второго кофермента нарушается обмен жирных кислот, вследствие чего в организме происходит накопление токсичных продуктов — пропионовой и метилмалоновой кислоты: развивается поражение заднебоковых канатиков спинного мозга — фуникулярный миелоз (рис. 5-3).

Клиническая картина

Клиническая картина B_{12} ДА, как это вытекает из схемы патогенеза, складывается из следующих синдромов:

- циркуляторно-гипоксического (при достаточной выраженности анемии и кислородного голодания тканей);
- гастроэнтерологического;
- неврологического;
- гематологического (анемия гиперхромного типа).

Кроме этих синдромов, клиническую картину также определяет заболевание, на основе которого развилась B_{12} ДА.

На **первом этапе диагностического поиска** при достаточно выраженной анемии могут возникать симптомы, обусловленные циркуляторно-

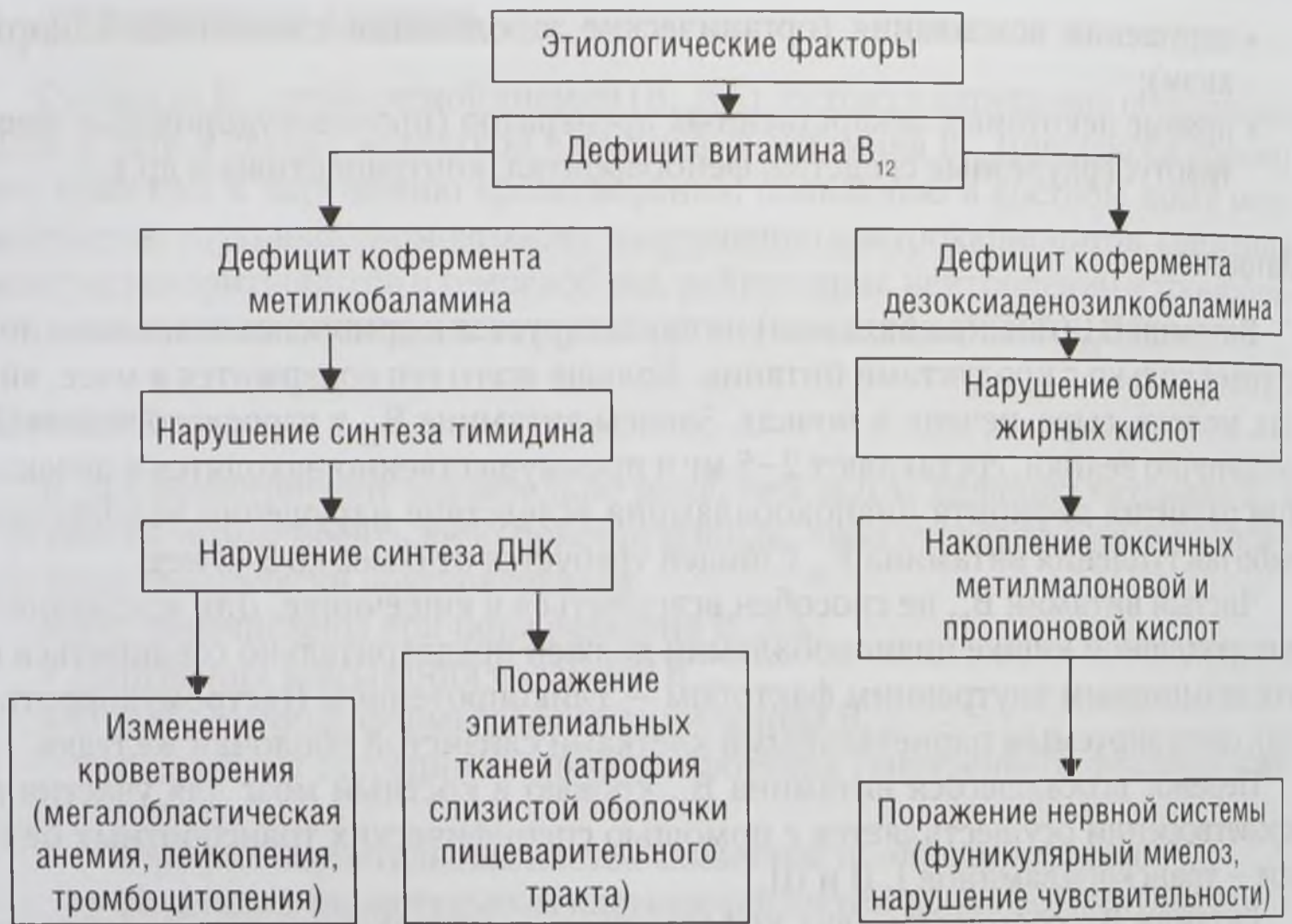


Рис. 5-3. Патогенез B_{12} -дефицитной анемии

гипоксическим синдромом (слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, боли в области сердца, сердцебиение). В случае нерезкого кислородного голодания тканей эти жалобы могут отсутствовать. Снижение аппетита, отвращение к мясу, боли и жжение в кончике языка, чувство тяжести в эпигастральной области после приема пищи, а также чередование поноса и запора обусловлены поражением ЖКТ и, в частности, выраженной секреторной недостаточностью желудка. При поражении ЦНС больные жалуются на головную боль, неустойчивую походку, зябкость, чувство онемения в конечностях и ощущение «ползания мурашек». Выраженность этих жалоб не всегда соответствует степени анемии. В период ремиссии заболевания они могут отсутствовать. Весьма существенно, если все перечисленные жалобы предъявляет немолодой человек; в таких случаях вероятность обнаружения B_{12} ДА повышается.

В семейном анамнезе у больных с предполагаемой B_{12} ДА могут быть указания на это заболевание среди родственников. Одна из причин развития анемии — злоупотребление алкоголем.

Данные анамнеза могут помочь в определении патогенетического варианта анемии. Ее развитие после пребывания больного возле больших водоемов и употребления в пищу сырой или недостаточно обработанной рыбы заставляет предположить в качестве возможной причины дифиллоботриоз. Если заболевание возникло у пожилого человека, страдающего хроническим гастритом, и развивается медленно, то можно думать о B_{12} ДА. Если нарушения со стороны ЖКТ сочетаются со снижением массы тела и быстро прогрессируют, то в ка-

честве причины заболевания следует предположить злокачественное новообразование.

Наконец, сведения об успешном лечении больного цианокобаламином позволяют с большой уверенностью рассматривать имеющиеся признаки как симптомы V_{12} ДА.

На **втором этапе диагностического поиска** симптомы могут быть обусловлены поражением ЖКТ и ЦНС. Кроме того, вероятность существования у пациента V_{12} ДА повышает обнаружение ряда неспецифических признаков. Так, при V_{12} ДА отмечают бледность кожного покрова в сочетании с небольшой иктеричностью склер и одутловатостью лица. Масса тела таких больных, как правило, нормальная или повышенная. При ее снижении в качестве возможной причины V_{12} ДА нередко рассматривают злокачественную опухоль. Аналогичное значение имеет обнаружение увеличенного плотного лимфатического узла (возможно, метастаза опухоли). Циркуляторно-гипоксический синдром манифестирует так же, как и при ЖДА (расширение границ сердца влево, тахикардия, систолический шум, шум «волчка» на яремных венах).

Несомненное диагностическое значение имеет обнаружение при обследовании признаков глоссита (сглаженные сосочки языка вплоть до их полной атрофии — «полированный» язык). Печень несколько увеличена, можно пропальпировать селезенку. Тем не менее все эти симптомы не обязательны для V_{12} ДА. Отмечают нарушения глубокой чувствительности, нижний спастический парапарез (картина псевдотабеса). Следует отметить, что нарушения со стороны нервной системы возникают далеко не во всех случаях, поэтому их отсутствие не исключает существования V_{12} ДА.

Таким образом, результаты второго этапа в сочетании с анамнестическими данными и жалобами больного дают основание лишь заподозрить V_{12} ДА. Окончательный диагноз ставят после проведения серии лабораторных исследований.

На **третьем этапе диагностического поиска** при исследовании периферической крови обнаруживают следующие изменения: снижение количества эритроцитов (менее $3 \times 10^{12}/л$), повышение цветового показателя (более 1,1), среднего содержания гемоглобина в эритроците (более 34 пг) и среднего объема эритроцита (более 120 мкм^3). Эритроцитометрическая кривая сдвинута вправо — увеличено количество макроцитов, присутствуют мегалоциты (эритроциты диаметром более 12 мкм). Форма эритроцитов изменена (пойкилоцитоз). Отмечают единичные мегалобласты.

Дополнительный признак — присутствие нейтрофилов с гиперсегментированными ядрами.

Если в картине периферической крови не обнаруживают характерных признаков, то выполняют стерильную пункцию. Последняя позволяет обнаружить в костном мозге мегалобластический тип кроветворения.

Важным считают определение содержания сывороточного железа: при V_{12} ДА оно может соответствовать норме или быть повышенным в связи с усиленным гемолизом эритроцитов. В этих случаях увеличено содержание непрямого билирубина. При исследовании желудочного сока часто обнаруживают гистами-

ноустойчивую ахилию (характерный признак анемии Аддисона–Бирмера), а эндоскопически – атрофию слизистой оболочки желудка.

Другие инструментальные методы исследования помогают обнаружить признаки миокардиодистрофии (развивается на фоне выраженной анемии), а также уточнить этиологию заболевания.

Диагностика

В диагностике V_{12} ДА выделяют два этапа:

- 1) доказательство дефицита витамина V_{12} в качестве причины анемии;
- 2) установление причин дефицита витамина V_{12} .

Критерии V_{12} ДА:

- снижение содержания эритроцитов (менее $3,0 \times 10^{12}/л$);
- повышение цветового показателя (более 1,1);
- повышение содержания гемоглобина в эритроцитах (более 34 пг);
- увеличение среднего объема эритроцита (более 120 мкм^3);
- сдвиг эритроцитометрической кривой вправо (увеличение количества макроцитов, присутствие мегалоцитов – эритроцитов диаметром более 12 мкм);
- обнаружение в мазках пунктата костного мозга элементов мегалобластного кроветворения;
- повышение содержания сывороточного железа более 30,4 мкмоль/л;
- снижение радиоактивности мочи после приема витамина V_{12} , меченного радиоактивным кобальтом.

Для установления причины анемии следует проводить рентгенологическое, эндоскопическое (опухоль желудка, дивертикулез тонкой кишки), гельминтологическое исследование (инвазия широким лентецом), функциональное исследование печени с биопсией (хронический гепатит, цирроз) и определение нейтрального жира в кишечнике (спру).

V_{12} ДА следует дифференцировать от фолиеводефицитной анемии. При дефиците фолиевой кислоты обнаруживают макроцитарную гиперхромную анемию, а в костном мозге – мегалобласты. Следует отметить, что дефицит фолиевой кислоты регистрируют значительно реже. В отличие от V_{12} ДА, при фолиеводефицитной анемии содержание фолиевой кислоты в крови и эритроцитах снижено. Кроме того, при воздействии на препарат костного мозга ализарин красным окрашиваются только мегалобласты, связанные с дефицитом витамина V_{12} , и не окрашиваются мегалобласты, связанные с дефицитом фолиевой кислоты.

Течение

Возможно резкое обострение заболевания. В таких случаях развивается коматозное состояние: потеря сознания, снижение температуры тела и АД, одышка, рвота, арефлексия и непроизвольное мочеиспускание. Между развитием коматозного состояния и снижением концентрации гемоглобина нет четкой зависимости (у больных с его резко сниженным содержанием кома отсутствует). Главную роль в патогенезе комы играют быстрый темп и степень снижения гемоглобина, а также резкая ишемия и гипоксия ЦНС.

Формулировка развернутого клинического диагноза должна учитывать:

- этиологию V_{12} ДА (отдельно следует выделять анемию, вызванную болезнью Аддисона–Бирмера);
- стадию процесса (рецидив или ремиссия);
- выраженность отдельных синдромов (как правило, при неврологических расстройствах, обусловленных фуникулярным миелозом).

Лечение

Комплекс лечебных мероприятий при V_{12} ДА следует проводить с учетом этиологии, выраженности анемии и существования неврологических нарушений. При лечении следует ориентироваться на следующие положения.

- Непременное условие лечения V_{12} ДА при глистной инвазии — дегельминтизация (для изгнания широкого лентеца по определенной схеме назначают никлозамид или папоротника мужского корневища).
- При органических заболеваниях кишечника и поносе следует применять ферментные препараты (панкреатин, гемицеллюлаза + желчи компоненты + панкреатин), а также закрепляющие средства (карбонат кальция в сочетании с дерматолом).
- Нормализации кишечной микрофлоры достигают приемом ферментных препаратов (панкреатин, гемицеллюлаза + желчи компоненты + панкреатин), а также подбором диеты, способствующей ликвидации синдромов гнилостной или бродильной диспепсии.
- Сбалансированное питание с достаточным содержанием витаминов белка и безусловным запрещением употребления алкоголя — непременное условие лечения V_{12} ДА и фолиеводефицитной анемии.
- Патогенетическое лечение осуществляют с помощью парентерального введения цианокобаламина (ликвидация его дефицита), нормализации показателей центральной гемодинамики и нейтрализации антител к гастромукопротеину (внутреннему фактору) или комплексу гастромукопротеин + витамин V_{12} (применение глюкокортикоидов). Цианокобаламин вводят внутримышечно в дозе 200–500 мкг 1 раз в день ежедневно в течение 4–6 нед до наступления гематологической ремиссии. Критерии последней: резкое увеличение количества ретикулоцитов в периферической крови (ретикулоцитарный криз) и трансформация мегалобластического кроветворения в нормобластическое. Развитие ретикулоцитарного криза на 5–6-й день лечения — ранний критерий его эффективности. В процессе лечения цианокобаламином количество эритроцитов увеличивается быстрее, чем содержание гемоглобина, поэтому цветовой показатель обычно снижается. После нормализации костномозгового кроветворения и состава крови (обычно — через 1,5–2 мес) препарат вводят 1 раз в неделю в течение 2–3 мес, а затем — 2 раза в месяц в тех же дозах, что и в начале курса, в течение полугода). В дальнейшем больных ставят на диспансерный учет и с профилактической целью вводят им цианокобаламин (1–2 раза в год короткими курсами по 5–6 инъекций или ежемесячно по 200–500 мкг пожизненно).

При симптомах фуникулярного миелоза в значительных дозах вводят цианокобаламин (по 500–1000 мкг ежедневно в течение 10 дней, а затем 1–3 раза в неделю до исчезновения неврологических нарушений).

Гемотрансфузии проводят лишь при значительном снижении гемоглобина и возникновении симптомов коматозного состояния. Рекомендовано введение эритроцитарной массы в дозе 250–300 мл (5–6 трансфузий).

Преднизолон (по 20–30 мг/сут) назначают при заболевании аутоиммунной этиологии.

Прогноз

В настоящее время применение цианокобаламина сделало прогноз V_{12} ДА благоприятным. При полноценном лечении больные живут длительное время.

Профилактика

Мер первичной профилактики не существует. У лиц, имеющих ранее перечисленные этиологические факторы, следует периодически исследовать кровь для своевременного обнаружения анемии.

Гемолитические анемии

Гемолитические анемии (ГА) — обширная группа заболеваний, значительно различающихся по этиологии, патогенезу, клинической картине и лечению. Основной патологический процесс, объединяющий эти заболевания в одну группу, — повышенный гемолиз. Он может происходить внутриклеточно (в макрофагах селезенки, как обычный физиологический процесс) и непосредственно в сосудах (внутрисосудистый или внеклеточный гемолиз). В норме продолжительность жизни эритроцита составляет 100–120 дней, но при гемолитических анемиях она сокращается до 12–14 дней.

Усиленный гемолиз, происходящий в клетках мононуклеарно-фагоцитарной системы (главным образом в селезенке), манифестирует следующими симптомами:

- в крови увеличивается содержание свободного (непрямого) билирубина, с чем связано желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек разной степени выраженности;
- гепатоциты перерабатывают избыточное количество непрямого билирубина в прямой билирубин, вследствие чего возникает интенсивное окрашивание желчи (плекрохромия) и развивается склонность к образованию камней в желчном пузыре и протоках;
- в кишечнике, куда поступает желчь, в большом количестве образуется стеркобилиноген и уробилиноген, в связи с чем возникает интенсивное окрашивание каловых масс;
- в моче увеличивается содержание уробилина;
- общее количество эритроцитов уменьшается, увеличивается число ретикулоцитов в периферической крови и содержание эритробластов и нормоцитов в костном мозге.

Признаки усиленного внутрисосудистого гемолиза:

- увеличение концентрации свободного гемоглобина в крови;
- выделение свободного гемоглобина с мочой в неизмененном виде или в виде гемосидерина (моча красного, бурого или почти черного цвета);
- отложение гемосидерина во внутренних органах (гемосидероз).

Классификация

Все гемолитические анемии разделяют на две большие группы — наследственные и приобретенные. Наследственные ГА обусловлены генетическими дефектами эритроцитов, которые становятся функционально неполноценными и легко разрушаются. Приобретенные ГА — следствие воздействия на нормальные эритроциты различных факторов (образование антител, гемолитических ядов, механические воздействия и др.), приводящих к их разрушению.

• Наследственные ГА:

- связанные с нарушением мембраны эритроцитов (гемолитическая микросфероцитарная анемия или болезнь Минковского–Шоффара, овалоцитоз, стоматоцитоз);
- связанные с нарушением активности ферментов (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), пируваткиназы, глутатионредуктазы и др.) в эритроцитах;
- связанные с нарушением структуры или синтеза цепей глобина (талассемия, серповидноклеточная анемия и др.).

• Приобретенные ГА:

- связанные с воздействием антител (изоиммунные, аутоиммунные);
- связанные с изменением структуры мембраны эритроцитов вследствие соматической мутации (пароксизмальная ночная гемоглобинурия или болезнь Маркиафавы–Микели);
- связанные с механическим повреждением мембраны эритроцита (протезы клапанов сердца, маршевая гемоглобинурия);
- обусловленные химическими повреждениями эритроцитов (гемолитические яды, свинец, тяжелые металлы, органические кислоты);
- обусловленные недостатком витамина E;
- связанные с воздействием паразитов (малярия).

Частота возникновения тех или иных ГА весьма различна. Так, наследственный микросфероцитоз в Европе регистрируют с частотой 0,03%, а в Японии и Африке значительно реже. Частота развития анемии, обусловленной дефицитом Г-6-ФД, высока в странах средиземноморского бассейна, на Ближнем Востоке и на Кавказе. Ночная пароксизмальная гемоглобинурия — редкое заболевание. В дальнейшем будет рассмотрена диагностика трех видов наиболее распространенных ГА: наследственного микросфероцитоза, талассемии и аутоиммунной ГА.

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара)

В основе микросфероцитарной ГА (наследственного микросфероцитоза) лежит дефект оболочки эритроцита, наследуемый по аутосомно-доминантному типу. Сферические ригидные эритроциты не могут менять форму при продвижении по узким капиллярам, особенно в синусах селезенки, в связи с чем теряется часть оболочки эритроцита, и происходит гемолиз. Мембрана эритроцита пропускает внутрь повышенное количество ионов натрия, накопление которых способствует усилению расхода АТФ и глюкозы на последующее выведение их из клетки. Это также приводит к укорочению продолжительности жизни эритроцита.

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания определяется гемолитическим синдромом и сопутствующими врожденными аномалиями скелета и внутренних органов. Болезнь течет волнообразно: «спокойные» периоды прерывают гемолитические кризы, провоцируемые развитием неспецифических инфекционных поражений, во время которых гемолиз резко интенсифицируется и все симптомы болезни усиливаются.

На **первом этапе диагностического поиска** можно получить информацию о жалобах больного на периодически возникающую легкую желтушность кожного покрова и преходящую слабость. При тяжелом течении заболевания регистрируют гемолитические кризы, обычно возникающие спонтанно либо под влиянием инфекционных возбудителей, переутомления, травмы и переохлаждения; отмечают озноб, повышение температуры тела, боли в мышцах, в области печени и селезенки. Резко усиливается желтуха, моча и кал темнеют. Если симптомы криза выражены не столь резко, но желтуха выражена вполне отчетливо, то таких больных нередко госпитализируют в инфекционные больницы с подозрением на вирусный гепатит, где обычно диагноз не подтверждают. Постоянная желтушность вне кризов у таких больных может послужить основанием для предположения о хроническом гепатите.

На **втором этапе диагностического поиска** обнаруживают лимонно-желтое окрашивание кожи, усиливающееся до более интенсивной желтухи в период гемолитического криза. У части больных можно отметить врожденные аномалии (башенный череп, заячья губа, пороки сердца). При выраженной анемии регистрируют циркуляторно-гипоксический синдром (анемический систолический шум, тахикардия, снижение АД, шум «волчка» на яремных венах и др.). Гемолиз происходит в селезенке, поэтому со временем орган увеличивается. Данные второго этапа диагностического поиска скорее исключают ряд заболеваний печени, способных стать причиной желтухи, а не подтверждают наследственный микросфероцитоз.

Решающим считают **третий этап диагностического поиска**, во время которого обнаруживают синдром гемолиза, протекающий у больных наследственным микросфероцитозом с некоторыми особенностями.

Общий анализ крови позволяет определить снижение содержания гемоглобина и эритроцитов. Основной морфологический признак заболевания — присутствие в крови большого количества мелких круглых эритроцитов (микросфероцитов). Их диаметр уменьшен, а осмотическая резистентность значительно снижена. Гемолиз начинается при концентрации хлорида натрия 0,6–0,8%, а при его содержании около 0,4% происходит полный гемолиз. В норме же он начинается при концентрации 0,42–0,46%, а становится полным при содержании хлорида натрия около 0,30–0,32%.

Усилен аутогемолиз: во время инкубации эритроцитов в течение 48 ч при температуре 37 °С гемолизируется не менее 30%, тогда как в норме — лишь 3–4% клеток. Положительны пробы с АТФ и декстрозой: их добавление к эритроцитам уменьшает аутогемолиз. Продолжительность жизни эритроцита, определяемая с помощью эритроцитов, меченных ⁵¹Cr, при наследственном микросфероцитозе укорочена.

В крови определяют и другие признаки гемолиза: ретикулоцитоз и увеличение концентрации непрямого билирубина. В кале повышено содержание стеркобилина, а в моче — уробилина. При длительном течении болезни холецистография и УЗИ позволяют обнаружить в желчном пузыре и протоках конкременты.

Диагностика

Критерии заболевания:

- спленомегалия;
- камнеобразование в желчном пузыре;
- гипергенераторная анемия и желтуха в период криза;
- микросфероциты в мазке крови;
- снижение осмотической резистентности эритроцитов после инкубации цельной крови в стерильных условиях в течение суток при 37 °С в случаях, когда количество сфероцитов превышает 1–2% общего числа эритроцитов;
- усиление спонтанного гемолиза после 49-часовой инкубации крови в стерильных условиях до 10–50% (в норме лизируется менее 4%), при этом аутогемолиз удается предотвратить добавлением к эритроцитам до начала инкубирования декстрозы.

Таким образом, как и при других видах анемии, диагностика заболевания основана преимущественно на данных третьего этапа, но и результаты второго этапа поиска имеют значение.

Формулировку развернутого клинического диагноза осуществляют в следующей последовательности:

- наименование ГА;
- фаза (обострение (гемолитический криз) или ремиссия);
- состояние внутренних органов (спленомегалия, желчнокаменная болезнь, возможные аномалии скелета и других органов).

Лечение

Единственный эффективный метод лечения — спленэктомия, после чего патологический гемолиз прекращается, хотя эритроциты и имеют дефектную

оболочку. Выполнение этого вмешательства рекомендовано при тяжелом течении болезни и частых гемолитических кризах. При резкой анемии допустимо переливание эритроцитарной массы.

Препараты железа, цианокобаламин и глюкокортикоиды применять не следует вследствие их неэффективности (механизмы развития анемии не связаны с дефицитом железа и витамина В₁₂, а гемолиз не связан с противоэритроцитарными антителами).

Талассемия

В основе талассемии лежит нарушение синтеза одного вида цепей глобина, что связано с наследственным дефектом транспортной РНК или гена-регулятора. Может быть нарушен синтез различных цепей глобина, в связи с чем различают α -, β - и γ -талассемию. Возможно сочетание нарушения синтеза различных цепей. Чаще всего обнаруживают изменения β -цепей, в связи с этим содержание нормального гемоглобина А, в состав которого входят две α -цепи и две β -цепи, уменьшается, а концентрация гемоглобина F и А₂ увеличивается. Эритроциты, содержащие аномальный гемоглобин, легко разрушаются, секвестрируются и гемолизируются в узких капиллярах селезенки. Этому способствует повышение проницаемости мембраны эритроцита.

Клиническая картина

Различают два варианта течения β -талассемии:

- большая талассемия (анемия Кули), регистрируемая в детском возрасте (гомозиготная форма);
- малая талассемия, регистрируемая у взрослых (гетерозиготная форма).

Ниже рассмотрены этапы диагностического поиска при малой талассемии.

На **первом этапе диагностического поиска** можно обнаружить жалобы на повышенную утомляемость, слабость и головные боли. Они неспецифичны для этого вида ГА, как и преходящая желтушность, которая тем не менее должна обратить на себя внимание врача. В анамнезе — указания на периоды повышения концентрации билирубина, обнаружение увеличенной селезенки, а также безуспешность лечения препаратами железа. Такие же симптомы могут быть и у родственников больного, что указывает на наследственный характер заболевания.

На **втором этапе диагностического поиска** в периоды обострения возможно обнаружение умеренной желтушности кожного покрова, а у половины больных — увеличение селезенки. В связи с этим у таких пациентов предполагают существование хронического заболевания печени (чаще всего — хронического гепатита).

Основным для установления диагноза считают **третий этап диагностического поиска**. При лабораторном исследовании обнаруживают признаки гемолиза (увеличение содержания непрямого билирубина и ретикулоцитов, уробилинурию), а также характерные симптомы талассемии:

- гипохромную анемию в сочетании с высокой концентрацией сывороточного железа;

- характерные мишеневидные эритроциты;
- увеличение числа малых фракций гемоглобина (гемоглобин A₂ и F).

Диагностика

Диагностические критерии талассемии:

- выраженная гемолитическая анемия с гипохромными микроцитарными эритроцитами;
- анизоцитоз, множество мишеневидных, а также капле- и сигарообразных эритроцитов в мазке периферической крови;
- увеличение фракции гемоглобина F, отсутствие фракции гемоглобина A;
- возможно увеличение фракции гемоглобина A₂ почти в 2 раза.

Лечение

- Гемотрансфузии + прием дефероксамина (во избежание развития гемосидероза).
- Прием фолиевой кислоты по 0,005 г 1–2 раза в день при снижении концентрации гемоглобина в связи с инфекционными заболеваниями или во время беременности.
- Прием витаминов группы B (B₆, B₁₂) и аскорбиновой кислоты для улучшения эритропоэза (подобное назначение небесспорно).
- Спленэктомия при значительной спленомегалии и распаде эритроцитов в селезенке.

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) — распространенная форма приобретенных ГА. Выделяют два варианта болезни:

- симптоматическую форму, при которой анемия развивается на фоне определенного заболевания (гемобластоза, системного заболевания соединительной ткани, хронического активного гепатита, опухоли, НЯК и др.);
- идиопатическую форму, когда обнаружить определенное заболевание не удается (острое инфекционное заболевание, беременность, роды и травма в анамнезе не служат причиной АИГА, а лишь провоцируют ее обострение).

При АИГА вырабатываются антитела к собственному антигену эритроцитов. Первый этап патогенеза АИГА — изменение антигена эритроцитов под влиянием лекарственных препаратов, вирусов или бактерий. Возможна также соматическая мутация единичного иммуноцита. Дальнейшая реакция антител и антигенов эритроцитов обуславливает развитие гемолиза и анемии.

АИГА может развиваться при участии различного вида аутоантител, вызывающих гемолиз при различной температуре. Различают два типа антител — тепловые (реагируют с эритроцитами при температуре тела не ниже 37 °С) и холододовые (реагируют с эритроцитами при температуре ниже 37 °С). На этом основании выделяют четыре вида АИГА:

- АИГА с неполными тепловыми агглютинидами;
- АИГА с тепловыми гемолизинами;

- АИГА с холодowymi агглютини́нами;
- АИГА с двухфазными гемолизинами.

Образующийся комплекс «эритроцит + антитело» поглощают макрофаги селезенки (внутриклеточный гемолиз). Также могут вырабатываться аутоиммунные антитела к тромбоцитам, что приводит к развитию тромбоцитопении.

Чаще всего регистрируют АИГА, обусловленные тепловыми аутоантителами. Последние принадлежат к IgG и служат неполными тепловыми агглютини́нами, максимально демонстрирующими свое действие при температуре 37 °С. Гемолиз происходит внутриклеточно и существенно реже — внутри сосудов.

Холодовые аутоантитела принадлежат к IgM и представлены агглютини́нами. Гемолиз возникает в результате их соединения с эритроцитами и компонентом. Действие антител начинается при низкой температуре (ниже 32 °С): в мелких сосудах дистальных отделов тела (пальцы рук, ног, кончики ушей и носа) образуются крупные конгломераты из агглютинированных эритроцитов, а сами сосуды спазмируются. Гемолиз происходит преимущественно внутриклеточно, но обнаружение гемоглобинурии указывает и на внутрисосудистый гемолиз. При переходе пациента в теплое помещение гемолиз прекращается.

Значительно реже возникают АИГА, обусловленные действием двух других типов аутоантител — тепловых и двухфазных холодowych гемолизинов. При обоих вариантах агглютинации эритроцитов не происходит. Гемолиз возникает при осаждении аутоантител (гемолизинов) на эритроцитах, в связи с чем он происходит внутри сосудов и сопровождается выделением черной мочи (гемоглобинурия).

Под действием тепловых гемолизинов гемолиз происходит в обычных условиях (пребывание на холоде — не обязательное условие). Во время пребывания больного на холоде двухфазные гемолизины осаждаются на эритроцитах, но собственно гемолиз начинается лишь после перехода больного в теплое помещение.

Клиническая картина

Клиническая картина АИГА полиморфна и обусловлена:

- быстротой развития гемолиза (кризовое или более спокойное течение);
- преобладающим патогенетическим механизмом гемолиза (те или иные аутоантитела приводят к гемолизу при различных внешних условиях);
- изменениями в органах (в частности, в печени и селезенке);
- местом, где происходит гемолиз (селезенка, сосудистое русло);
- фоновыми заболеваниями (при вторичных АИГА).

В связи с этим при конечном сходном результате — гемолизе эритроцитов и развитии всех признаков ГА — на всех трех этапах диагностического поиска можно получить совершенно различные данные.

На **первом этапе диагностического поиска** больные с гемолитическими кризами, обычно развивающимися после травм и инфекционных заболеваний, предъявляют жалобы на повышение температуры тела, боли в пояснице, озноб и возникновение желтушности. При АИГА, спровоцированных воздействием холода, отмечают непереносимость низких температур: у больных синеют дис-

тальные участки конечностей, нос и уши. Как правило, они плохо себя чувствуют в холодное время года.

На **втором этапе диагностического поиска** (без учета симптомов основного заболевания при вторичных формах АИГА) обычно возникают две ситуации:

- в период ремиссии, кроме легкой желтушности и незначительного увеличения селезенки (иногда — печени), можно не обнаружить никаких изменений;
- в период криза симптомы более яркие и представлены повышением температуры тела, более интенсивной желтухой и сосудистыми изменениями по типу синдрома Рейно (особенно при АИГА, провоцируемой действием низких температур).

Информация, полученная на первом и втором этапе, не дает оснований для установления диагноза АИГА, а тем более для идентификации ее серологического варианта. Может возникнуть лишь предположение об этом заболевании (особенно при развитии несомненных гемолитических кризов, синдроме Рейно или выделении черной мочи в период криза). Для уточнения диагноза необходимо доказать аутоиммунность ГА и отвергнуть ряд заболеваний печени и желчных путей, способных сопровождаться сходными симптомами.

На **третьем этапе диагностического поиска** обнаруживают в большей или меньшей степени выраженный синдром гемолиза (в зависимости от существования или отсутствия гемолитического криза). Чрезвычайно важно обнаружение аутоантител. Основным методом определения неполных тепловых агглютининов — проба Кумбса, основанная на агглютинации антиглобулиновой сывороткой эритроцитов больного с фиксированными на них антителами (прямая проба Кумбса) или агглютинации с помощью антиглобулиновой сыворотки эритроцитов здорового человека, «нагруженных» антителами из сыворотки крови больного (непрямая проба Кумбса). Аутоантитела также обнаруживают с помощью агрегатгемагглютинационной пробы, которая во много раз чувствительнее пробы Кумбса.

Полные холодовые агглютинины обнаруживают путем инкубации при различных температурах эритроцитов донора и сыворотки больного. Агглютинация происходит при определенных разведениях сыворотки и температуре, при этом чем выше температура, при которой возможна агглютинация, тем тяжелее протекает болезнь.

Двухфазные гемолизины определяют с помощью эритроцитов донора, фиксирующих на себе антитела больного при низкой температуре. В дальнейшем при инкубации такой смеси происходит гемолиз эритроцитов. Иногда для обнаружения гемолизинов используют пробу Кумбса: чем более высокая температура требуется для гемолиза, тем тяжелее протекает заболевание.

При формах АИГА, протекающих с выработкой гемолизирующих аутоантител (гемолизинов), в моче присутствуют гемоглобин и гемосидерин, так как гемолиз протекает внутри сосудов. Моча приобретает темную окраску (вплоть до черной).

На третьем этапе диагностического поиска при симптоматических формах АИГА можно обнаружить изменения, обусловленные основным заболеванием:

опухолью, гемобластозом, диффузным заболеванием соединительной ткани, поражением печени и др.

Диагностика

Диагностика АИГА основана на обнаружении сочетания признаков гемолиза и определении аутоантител. Естественно, что в процессе диагностики следует исключить ГА, обусловленные воздействием различных химических средств, малярийного плазмодия, механическим повреждением оболочки эритроцита, а также наследственной этиологии.

Лечение

При назначении лечения учитывают фазу аутоиммунной ГА (ремиссия или гемолитический криз).

В период криза средством выбора служат глюкокортикоиды, которые всегда прекращают или уменьшают гемолиз. В острой фазе назначают большие дозы преднизолона (по 60–90 мг/сут) или эквивалентные дозы других глюкокортикоидов. При наступлении ремиссии их постепенно уменьшают, переводя больного на поддерживающие дозы (по 5–10 мг/сут). Продолжительность гормонального лечения при проведении гематологического и серологического контроля (до исчезновения или существенного уменьшения количества аутоантител) составляет 2–3 мес.

В межприступном периоде можно назначать другие иммунодепрессанты, например аминохинолиновые препараты (хлорохин), которые следует принимать длительно (до одного года).

При плохой переносимости глюкокортикоидов, противопоказаниях к их применению или недостаточной эффективности рекомендовано применение цитостатических иммунодепрессантов (циклофосфамид, метотрексат). Эти средства особенно эффективны при АИГА, связанной с холодowymi агглютинами.

В случаях, когда применение глюкокортикоидов и цитостатических средств не позволяет достичь четкого улучшения, хороший эффект может оказать спленэктомия. При выраженной анемии рекомендовано переливание эритроцитарной массы, но кровь необходимо подбирать индивидуально, с помощью непрямой пробы Кумбса, когда переливаемые эритроциты «нагружают» антителами сыворотки крови больного. Если проба Кумбса с эритроцитами донора отрицательная, то такую кровь можно переливать.

Прогноз

При незначительном гемолизе и отсутствии гемолитических кризов прогноз удовлетворительный. Усиление гемолиза с резким снижением концентрации гемоглобина значительно ухудшает прогноз.

Профилактика

Меры первичной профилактики ГА в настоящее время разработаны недостаточно. При установлении диагноза ГА больных ставят на диспансерный учет

и периодически проводят исследования крови. Кроме того, им запрещают контакт с веществами, способствующими усилению гемолиза.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), также называемая болезнью Маркиафавы–Микели, — приобретенная ГА, сопровождающаяся постоянным внутрисосудистым гемолизом и выделением с мочой гемосидерина.

В основе заболевания лежит выработка патологического клона эритроцитов с повышенной чувствительностью к различным гемолитическим агентам (тромбин, комплемент, снижение рН крови и др.). Предполагают, что заболевание возникает в результате соматической мутации на уровне клетки-предшественницы миелопоэза, что приводит к выработке патологического клона эритроцитов, оболочка которых дефектна. При сканирующей микроскопии такие клетки выглядят своеобразно — их мембрана имеет множество отверстий. Кроме этой патологической популяции эритроцитов, существуют и нормальные клетки, не разрушающиеся при подкислении среды. Патологические клоны эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов высокочувствительны к действию комплемента вследствие дефицита в их оболочке регуляторного белка, который частично обеспечивает быстрое превращение активного С3-компонента комплемента в неактивную форму.

При ПНГ гемолиз происходит внутри сосудов, поэтому в крови присутствует свободный гемоглобин. Его обнаружение в моче зависит от содержания гемоглобина в крови и концентрации гаптоглобина — белка крови, связывающего свободный гемоглобин. При достаточном содержании последнего и небольшом гемолизе гемоглобинурии не будет, но при прохождении свободного гемоглобина через канальцы почек он разрушается и откладывается в эпителии канальцев в виде гемосидерина, а также выделяется с мочой (гемосидеринурия), что служит важным признаком болезни. Заболевание протекает волнообразно: периоды умеренно выраженного гемолиза чередуются с его резким усилением — гемолитическими кризами, во время которых концентрация свободного гемоглобина в крови резко увеличивается; его также обнаруживают в моче (гемоглобинурия).

Клиническая картина

Клиническую картину заболевания определяет выраженность внутрисосудистого гемолиза, а также возникновение множественных тромбозов мелких сосудов (мезентериальных, верхних и нижних конечностей, почечных, мозговых и сосудов селезенки). Предполагают, что склонность к последним, отмечаемая в периоды гемолитических кризов, обусловлена освобождением при гемолизе эритроцитов (особенно ретикулоцитов) и большого количества веществ, обладающих тромбофилической активностью.

На **первом этапе диагностического поиска** можно обнаружить жалобы больного на периодически возникающую слабость и легкое желтушное окрашивание склер. Типичный признак болезни — моча черного цвета, обусловленная присутствием в ней гемоглобина и гемосидерина. Нередко гемоглобинурия

возникает в ночное время, что объясняется наступающим во время сна физиологическим ацидозом, а также активацией других факторов, усиливающих гемолиз. Во время гемолитических кризов, кроме черной мочи, больные также отмечают приступы болей в животе (капиллярные тромбозы мезентериальных сосудов). В период криза у пациентов может повышаться температура тела. В анамнезе могут быть указания на госпитализацию в инфекционное отделение с подозрением на вирусный гепатит после возникновения желтушности кожного покрова. В отношении части больных такие предположения сохраняются, если присутствует постоянная желтушность, а четко выраженных кризов с отхождением черной мочи нет.

На **втором этапе диагностического поиска** в период гемолитического криза отмечают бледность кожи с небольшим желтушным оттенком. При развитии достаточно выраженной анемии обнаруживают циркуляторно-гипоксический синдром (тахикардия, анемический систолический шум, снижение АД, шум «волчка» на яремных венах) и небольшое увеличение селезенки. Возможно увеличение печени, но это не постоянный признак. Данные второго этапа позволяют исключить ряд заболеваний печени, способных вызвать желтуху. В связи с тромбозами сосудов у части больных во время гемолитического криза определяют признаки острого живота (резкие боли, симптомы раздражения брюшины). Нередко это приводит к выполнению хирургических вмешательств, что связано с подозрением на острый аппендицит, прободную язву или острый холецистит.

Решающим в диагностике считают **третий этап диагностического поиска**, во время которого обнаруживают синдром внутрисосудистого гемолиза.

При общеклиническом исследовании крови обнаруживают снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов. В период обострения болезни содержание гемоглобина существенно уменьшается (до 30–50 г/л), возвращаясь к норме в период ремиссии. Число эритроцитов уменьшается соответственно снижению концентрации гемоглобина, поэтому цветовой показатель долго остается близким к 1,0. Он снижается, если больной теряет с мочой много железа в виде гемоглобина и гемосидерина. Содержание ретикулоцитов умеренно повышено (до 2–4%). Количество лейкоцитов чаще всего умеренно снижено, а тромбоцитов — соответствует норме или умеренно снижено.

Исследование костного мозга позволяет обнаружить признаки гемолитической анемии — раздражение красного ростка при нормальном количестве миелокариоцитов.

Концентрация железа в крови снижается вследствие гемоглобинурии, при этом гемосидерин постоянно обнаруживают в моче. Тем не менее снижение содержания железа не считают признаком ПНГ.

Концентрация билирубина в большинстве случаев повышается незначительно или не изменяется.

Нарушение структуры оболочки эритроцита обнаруживают с помощью пробы Хэма (кислотная проба) и сахарозной пробы. При пробе Хэма эритроциты больного гемолизируются в свежей подкисленной сыворотке (нормальные эритроциты не подвержены гемолизу). При сахарной пробе их гемолиз происходит при добавлении к сыворотке сахарозы.

Диагностика

Диагностика заболевания основана преимущественно на данных третьего этапа диагностического поиска (положительный результат кислотного и сахарозного теста), а также на особенностях клинической картины болезни (приступы болей в животе, выделение темной мочи, волнообразное течение болезни). ПНГ необходимо дифференцировать от приобретенной АИГА, при которой в сыворотке крови присутствуют гемолизины, обуславливающие внутрисосудистый гемолиз. Последний также манифестирует гемоглобинемией, гемоглобинурией и гемосидеринурией. Дифференциальная диагностика также основана на обнаружении гемолизинов, для чего выполняют пробу Кумбса.

Лечение

Патогенетических методов лечения ПНГ не существует. Тяжесть анемии обусловлена интенсивностью гемолиза и ответной реакцией клеток эритроидного ряда. При анемии целесообразно переливание эритроцитов, предварительно трижды отмытых изотоническим раствором хлорида натрия. Такие эритроциты переливают 1 раз в 4–5 дней в дозе 200–400 мл. Многие больные нуждаются в таких переливаниях на протяжении нескольких месяцев.

В последнее время применяют средства, обладающие антиоксидантным действием и способствующие стабилизации мембран эритроцитов. Витамин Е назначают в дозе 3–4 мг/сут.

Препараты железа назначают при его значительной потере или выраженном дефиците.

Для борьбы с тромбозами, как правило, в небольших дозах применяют гепарин натрия (по 5000 ЕД 2–3 раза в день под кожу живота), а также антикоагулянты непрямого действия.

Прогноз

Продолжительность жизни пациентов составляет от одного года до семи лет с момента возникновения первых признаков заболевания. Кроме того, описаны случаи значительной продолжительности жизни больных. Редко регистрируют полную ремиссию и даже полное выздоровление.

ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ (АПЛАСТИЧЕСКИЕ) АНЕМИИ

Сущность гипопластической (апластической) анемии состоит в резком угнетении костномозгового кроветворения, что сопровождается снижением количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Известна также парциальная форма гипопластической анемии с угнетением образования только эритроцитов.

Апластическая анемия (АА) — относительно редкое заболевание. Его регистрируют с частотой около 0,5 случая на 100 тыс. населения. По мере увеличения возраста пациентов от одного года до 20 лет число случаев болезни увеличивается. Различий в частоте заболевания среди лиц в возрасте от 20 до 60 лет не обнаружено, но после достижения возраста 60 лет число больных

увеличивается. В некоторых семьях существует генетическая предрасположенность к болезни.

Этиология

К резкому угнетению костномозгового кроветворения приводят различные причины:

- внешние факторы, оказывающие миелотоксическое действие (инфекционные заболевания, ионизирующая радиация, цитостатические препараты и другие лекарственные средства, различные химические вещества);
- внутренние (эндогенные) причины (влияние токсических веществ при уремии, гипотиреозе и др.);
- аутоагрессия и образование антител к кроветворным клеткам;
- идиопатические формы, когда не удается обнаружить никаких причин развития анемии (у 50% больных).

Патогенез

Механизм развития гипоплазии (аплазии) костного мозга окончательно не выяснен. Предполагают несколько механизмов развития АА:

- поражение полипотентной стволовой клетки костного мозга;
- подавление кроветворения, связанное с воздействием иммунных механизмов (клеточных, гуморальных);
- нарушения функционирования элементов микроокружения;
- дефицит факторов, стимулирующих кроветворение.

Содержание веществ, непосредственно участвующих в процессе кроветворения (железо, витамин В₁₂, протопорфирин), не снижено, но они не могут быть использованы кроветворной тканью.

Клиническая картина

Клиническая картина болезни чрезвычайно разнообразна, в основном связана с цитопенией и зависит от степени ее выраженности. Существуют переходные формы заболевания — от частичного угнетения кроветворения до выраженной аплазии костного мозга.

Клиническая картина представлена тремя основными синдромами: цитопеническим, септико-некротическим и геморрагическим. Их различная выраженность обуславливает разнообразие данных, получаемых на различных этапах диагностического поиска.

На **первом этапе диагностического поиска** обнаруживают такие неспецифические признаки, как повышенная утомляемость и слабость. Часто больные адаптируются к анемии и обращаются к врачу лишь при развернутой картине болезни. Геморрагический синдром манифестирует различными кровотечениями (носовыми, маточными) и образованием кровоподтеков.

На **втором этапе** в начальных стадиях болезни, а также при хроническом течении обнаруживают лишь умеренную бледность кожного покрова и видимых слизистых оболочек, иногда — кровоподтеки. При остром течении кроме выраженной бледности отмечают значительный геморрагический синдром, не-

кроз слизистых оболочек и высокую лихорадку. Различные воспалительные заболевания (пневмония) сопровождаются характерными симптомами. Печень и селезенка обычно не увеличены, но при обнаружении антител к эритроцитам (аутоиммунная форма болезни) возможны умеренная спленомегалия, а также легкая желтушность кожи и склер, что связано с существованием гемолитического компонента.

Основным считают **третий этап диагностики**. В периферической крови определяют выраженную анемию (обычно — нормохромную). Содержание гемоглобина снижается до 20–30 г/л. Количество ретикулоцитов уменьшается, что свидетельствует о гипорегенераторном состоянии костного мозга. Характерны выраженная лейкопения и гранулоцитопения. Число лимфоцитов не изменено. Количество тромбоцитов иногда снижается до нуля. В большинстве случаев значительно увеличивается СОЭ (до 30–50 мм/ч).

В костном мозге уменьшено содержание миелокариоцитов (клеток красного костного мозга, содержащих ядро), увеличено число лимфоцитов, тучных и плазматических клеток. Мегакариоциты могут полностью отсутствовать. При гистологическом исследовании костного мозга обращает на себя внимание почти полное исчезновение костномозговых элементов и их замещение жировой тканью.

Содержание железа в крови у большинства больных увеличено, а насыщение трансферрина железом достигает практически 100%.

Диагностика

Диагностика заболевания основана на данных цитологического анализа периферической крови и цитоморфологического исследования костного мозга. При подозрении на АА обязательно выполнение трепанобиопсии. Необходимо провести дифференциальную диагностику с рядом заболеваний, сопровождающихся цитопенией: дебютом ОЛ, метастазами рака в костный мозг и костномозговой формой ХЛЛ. Панцитопения у пожилых людей также может быть признаком B_{12} ДА, но при этом в костном мозге обнаруживают мегалобласты. При патоморфологическом изучении трепаната отмечают гиперплазию костного мозга в противоположность аплазии при АА. Следует подчеркнуть, что диагноз АА — диагноз исключения, устанавливаемый лишь в том случае, если перечисленные причины развития аплазии полностью исключены.

Течение

Согласно международным критериям, принято выделять две основные формы АА. Критерии тяжелой формы: количество нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — менее 20×10^9 /л, ретикулоцитов — менее 10%. При исследовании костного мозга отмечают выраженное снижение клеточности или умеренную гипоплазию с количеством гемопоэтических клеток менее 30%. Если показатели периферической крови соответствуют хотя бы двум критериям, а результаты исследования костного мозга — одному, то можно диагностировать тяжелую форму АА. При нетяжелой форме заболевания прогноз намного лучше (все перечисленные показатели изменены существенно меньше).

Формулировка развернутого клинического диагноза АА (гипопластической анемии) должна включать следующие компоненты:

- название анемии (в данном случае АА);
- характер течения (острый, подострый, хронический);
- наиболее выраженные синдромы (геморрагический, септико-некротический);
- осложнения.

Лечение

Лечение АА — непростая задача, включающая:

- ликвидацию (ограничение) контакта больного с лицами, страдающими инфекционными заболеваниями (в том числе и неспецифическими);
- устранение воздействия этиологического фактора (например, лекарственных или химических средств, если доказана связь между их приемом и развитием болезни);
- трансфузионную терапию;
- спленэктомию;
- введение иммуноглобулина антитимоцитарного;
- применение глюкокортикоидов и циклоспорина;
- трансплантацию костного мозга.

Объем перечисленных мероприятий при разном течении болезни неодинаков, но проведение части из них обязательно для всех больных.

Больного АА, особенно при содержании гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, изолируют в специально выделенную палату с боксом, где медицинский персонал меняет обувь и одежду. Кожу пациента обрабатывают антисептическим мылом; обязательна санация ротовой полости. Для ликвидации кишечной микрофлоры назначают неадсорбируемые антибактериальные препараты. Для уменьшения менструальных кровопотерь рекомендовано длительное применение средств, уменьшающих кровопотерю или полностью прекращающих менструации (гормональные комбинированные препараты).

При глубокой анемии переливают эритроцитарную массу или отмые эритроциты. При количестве тромбоцитов $20 \times 10^9/\text{л}$ или геморрагическом синдроме проводят трансфузии тромбоцитарной массы.

При нетяжелой форме эффективна спленэктомия, так как селезенка — орган, в котором образуются антитела, участвующие в цитотоксических реакциях. Эффект спленэктомии возникает не сразу.

При тяжелой форме АА эффективен иммуноглобулин антитимоцитарный. Препарат вводят внутривенно в течение 5–8 дней. Пятилетняя выживаемость после лечения им составляет 50–70%. Применение иммуноглобулина антитимоцитарного сочетают с назначением циклоспорина — препарата, влияющего на функцию лимфоцитов посредством подавления образования и секреции лимфокинов. Возможно, иммуносупрессивный эффект циклоспорина обуславливает подавление продукции антител против клеток костного мозга и периферической крови. Сначала назначают внутривенное введение препарата, а затем — прием внутрь.

При тяжелой форме АА рекомендована трансплантация костного мозга от HLA-совместимого донора. Показания к ней ограничены возрастом (не старше 40 лет).

Прогноз

При нетяжелой форме АА прогноз более благоприятный. Выполнение спленэктомии и применение иммуноглобулина антитимоцитарного обуславливает пятилетнюю выживаемость около 80% больных. При тяжелой форме заболевания прогноз значительно хуже: в течение 6 мес умирают 50% больных; в течение года живут лишь 20% пациентов.

Профилактика

Исключают контакт с различными внешними факторами (ионизирующая радиация, бензол, цитостатические средства). Меры первичной профилактики идиопатической формы аплазии костного мозга неизвестны.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Геморрагические диатезы (ГД) — группа врожденных или приобретенных болезней и синдромов, основным клиническим признаком которых служит повышенная кровоточивость — склонность к повторным кровотечениям или кровоизлияниям, возникающим спонтанно или после незначительных травм.

Повышенная кровоточивость в клинической картине внутренних болезней может быть:

- основным признаком заболевания (например, тромбоцитопенической пурпуры, гемофилии, синдрома Ослера–Рандю и др.);
- синдромом, служащим частью какого-либо определенного заболевания (например, цирроза печени, СКВ, ИЭ и др.);
- осложнением проводимого лечения (прямые и непрямые антикоагулянты, фибринолитические препараты).

Выраженность кровоточивости может варьировать в больших пределах — от незначительных кровоизлияний в кожу или слизистые оболочки до массивных кровоизлияний в полость сустава и межмышечные пространства, а также фатальных кровотечений из внутренних органов (кишечник, желудок, матка и др.).

В развитии кровоточивости принимают участие следующие факторы:

- тромбоцитарное звено гемостаза;
- плазменное звено гемостаза;
- состояние сосудистой стенки;
- фибринолитическая активность крови.

При различных ГД ведущая роль какого-либо из перечисленных факторов весьма различна. В ряде случаев главным является какой-либо один механизм, в то время как в других ведущей служит комбинация тех или иных факторов.

Классификация

В соответствии с ведущим механизмом кровоточивости среди наиболее распространенных ГД выделяют несколько больших групп.

- Тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов) и тромбоцитопатии (нарушение функциональных свойств тромбоцитов).
- Коагулопатии (гемофилии), развивающиеся:
 - при недостаточном содержании прокоагулянтов, участвующих в плазменном звене гемостаза;
 - недостаточной функциональной активности прокоагулянтов;
 - присутствию в крови ингибиторов отдельных прокоагулянтов.
- Ангиопатии (вазопатии) — повреждение сосудистой стенки врожденной этиологии или развивающееся в результате иммуноаллергического или инфекционно-токсического воздействия.
- Избыточный фибринолиз, возникающий:
 - при лечении тромболитическими препаратами;
 - дефекте ингибитора плазмина или избытке тканевого активатора плазминогена наследственной этиологии.
- ДВС-синдром, представленный сочетанием нарушений различных компонентов гемостаза (тромбоцитопения, коагулопатия и др.).

Клиническая картина

Клиническая картина ГД чрезвычайно разнообразна, что зависит от формы и выраженности геморрагического синдрома, вовлечения в патологический процесс различных органов и систем, а также осложнений. В связи с этим клиническую картину ГД целесообразно представить в качестве сочетания различных видов кровоточивости, синдрома поражения органов и систем, неспецифического синдрома и синдрома нарушений гемостаза, обнаруживаемых с помощью лабораторных методов исследования.

В настоящее время выделяют пять типов кровоточивости, характерных для различных ГД:

- гематомный;
- пятнисто-петехиальный (микроциркуляторный);
- смешанный микроциркуляторно-гематомный;
- васкулитно-пурпурный;
- ангиоматозный.

При **гематомном типе** преобладают массивные, глубокие, напряженные и весьма болезненные кровоизлияния в крупные суставы, мышцы, подкожную жировую и забрюшинную клетчатку. Они вызывают расслоение и деструкцию тканей, развитие артрозов, контрактур, патологических переломов, костных псевдоопухолей и атрофию мышц. Возникают профузные спонтанные, посттравматические и послеоперационные кровотечения. Этот тип характерен исключительно для наследственных коагулопатий (в частности, для гемофилии А и В).

Пятнисто-петехиальный (микроциркуляторный) тип характеризуется безболезненными не напряженными, не сдавливающими окружающие ткани поверхностными кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки, петехиями, синяками, десневыми, носовыми и маточными кровотечениями. Кровоизлияния возникают при незначительном повреждении сосудов микроциркуляторного русла во время измерения АД, в местах пальпации, при растирании кожи

рукой и т.д. Для этого типа кровоточивости не характерно образование гематом. Мышцы, суставы и другие отделы опорно-двигательного аппарата интактны. Кровотечения при полостных оперативных вмешательствах редки и не склонны к рецидивированию. Этот тип кровоточивости отмечают при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях.

Смешанный микроциркуляторно-гематомный тип кровоточивости характеризуется не просто сочетанием признаков двух вышеперечисленных вариантов геморрагического синдрома, но и рядом присущих только ему качественных особенностей. В клинической картине преобладает петехиально-пятнистая кровоточивость. Гематомы немногочисленны, но достигают очень больших размеров и располагаются преимущественно в подкожной жировой или забрюшинной клетчатке. Кровоизлияния в суставы редки и не ведут к развитию артрозов и атрофии мышц. В зависимости от локализации гематомы могут имитировать картину острого живота, непроходимости кишечника и острого аппендицита. Этот тип кровоточивости отмечают при наиболее тяжелых формах коагулопатий (гемофилии А), ДВС-синдроме и передозировке антикоагулянтов.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости объединяет все геморрагии, обусловленные воспалительным процессом в микрососудах. Последние возникают на фоне локальных экссудативно-воспалительных процессов и общих иммуноаллергических или инфекционно-токсических нарушений. Геморрагические высыпания на коже, как правило, симметричны (как на конечностях, так и на туловище) и несколько приподняты вследствие воспалительной инфильтрации и отека. Часто возникновению геморрагии предшествуют зудящие высыпания, имеющие вид небольших уплотнений. Эти элементы затем приобретают пурпурный вид вследствие пропитывания кровью. Характерная черта — длительно сохраняющаяся после исчезновения геморрагии сыпь бурого цвета. При других типах кровоточивости такой остаточной пигментации не бывает. Отмечают при геморрагическом васкулите.

Ангиоматозный тип кровоточивости характеризуется отсутствием спонтанных и посттравматических кровоизлияний в кожу, подкожную жировую клетчатку и другие ткани и органы, но возникают весьма упорные кровотечения одной-двух локализаций (носовые, реже — гематурия, легочные и желудочно-кишечные кровотечения). Этот тип кровоточивости отмечают при различных формах телеангиэктазии.

Кроме геморрагического синдрома в ряде случаев обнаруживают неспецифический синдром, представленный общими симптомами (лихорадка, потеря массы тела, слабость).

Суставной синдром манифестирует отеком болезненного сустава и возникает при геморрагическом васкулите и гемофилии. В последнем случае он обусловлен кровоизлиянием в суставы — гемартрозом.

Абдоминальный синдром в виде схваткообразных болей в животе, тошноты (иногда — рвоты) и картины острого живота нередко регистрируют при геморрагическом васкулите и гемофилии.

Почечный синдром манифестирует гематурией, протеинурией, дизурическими явлениями и приступами почечной колики. Его обнаруживают при гемофилии (упорная гематурия) и геморрагическом васкулите.

Анемический синдром: слабость, головокружения, тахикардия, систолический шум в точках выслушивания сердца, артериальная гипотензия — все эти симптомы могут сопутствовать любой форме ГД и зависят от выраженности геморрагического синдрома.

Для определения патогенетического механизма кровоточивости используют лабораторные методы исследования. В настоящее время существует множество методов изучения гемостаза, причем многие из них по сути дела дублируют друг друга, в связи с чем необходимо определение рационального минимума исследований.

Ниже представлен примерный алгоритм использования методов исследования гемостаза, который необходимо применять при ГД любого происхождения.

- Исследование начинают с определения времени кровотечения (в норме — от 2 до 5 мин), которое позволяет оценить участие тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе кровоточивости: при его удлинении роль нарушений тромбоцитарного звена несомненна.
- Определение количества тромбоцитов в периферической крови позволяет сделать более детальное заключение: при его снижении речь идет о тромбоцитопенической пурпуре. Если количество тромбоцитов не снижено, то следует думать о тромбоцитопатии, для чего проводят определение функциональных свойств тромбоцитов (адгезии и агрегации).
- Если же при существовании геморрагических признаков время кровотечения не увеличено, то, вероятно, речь может идти о ГД, обусловленном нарушением плазменного звена гемостаза. С этой целью определяют протромбиновое время (ПВ) и АЧТВ.
- При удлинении ПВ и неизменном АЧТВ дефект находится во внешнем каскаде свертывания крови (дефицит фактора VII — гипоконвертинемия).
- При удлинении АЧТВ и неизменном ПВ дефект гемостаза локализуется во внутреннем каскаде (дефицит фактора VIII, IX).
- При удлинении ПВ и АЧТВ речь идет о дефиците фактора X, V, II (протромбин) или I (фибриноген). Для дальнейшего уточнения требуется определение концентрации фибриногена, а также использование так называемых дефицитных сывороток. Это исследование проводят в специализированных лабораториях.
- Если количество и функциональные свойства тромбоцитов не изменены, а показатели коагуляционного гемостаза также соответствуют норме, то следует думать, что ГД обусловлен патологическими изменениями сосудистой стенки или другими причинами, в частности повышенным фибринолизом. Об этом будет свидетельствовать укорочение времени лизиса эуглобулиновых сгустков (в норме — 2–4 ч).

Перечисленные методы исследования системы гемостаза при ГД позволяют обнаружить наиболее распространенные нарушения гемостаза. Его более детальное исследование обычно проводят в специализированных лабораториях.

Далее будет рассмотрена диагностика ГД, обусловленных снижением количества тромбоцитов (тромбоцитопении), патологическими изменениями плазменного звена гемостаза (гемофилии) и сосудистой стенки (ангиопатии), а также ДВС-синдрома.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКИЕ ПУРПУРЫ

Тромбоцитопенические пурпурсы объединяют целую группу заболеваний и синдромов, обусловленных снижением количества тромбоцитов в периферической крови вследствие их повышенного разрушения, недостаточного образования и повышенного потребления. Патологические изменения тромбоцитов служат причиной кровоточивости в 80% случаев, при этом тромбоцитопения — ее наиболее частый признак.

Причины тромбоцитопений можно представить в следующем виде.

- Тромбоцитопении вследствие повышенного разрушения тромбоцитов:
 - наследственные формы (обусловленные дефектами ферментов гликолиза или цикла Кребса);
 - приобретенные формы:
 - ◇ иммунные (аллоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные, аутоиммунные):
 - ✓ симптоматические;
 - ✓ идиопатические;
 - ◇ неиммунные (механическое разрушение тромбоцитов при гемангиомах, спленомегалиях различной этиологии, протезах клапанов сердца).
- Тромбоцитопении вследствие недостаточного образования тромбоцитов (при гемобластозах, гипо- и апластической анемии, В₁₂ДА, ПНГ).
- Тромбоцитопении вследствие повышенного потребления тромбоцитов (ДВС-синдром).

Наиболее разнообразна группа тромбоцитопений, обусловленных повышенным разрушением тромбоцитов. Наследственные формы регистрируют редко (не более 25%), и они связаны с дефектом ферментов гликолиза или цикла Кребса, что обуславливает повреждение мембраны тромбоцита и укорочение его жизни. Приобретенные формы составляют большинство тромбоцитопений, при этом наибольшее значение имеют иммунные формы (особенно аутоиммунные). Аутоиммунные формы связаны с образованием аутоантител (иммуноглобулинов) против собственных тромбоцитов. Продолжительность циркуляции таких клеток в сосудистом русле сокращается с нормальных 7–10 дней до нескольких часов, поскольку их фагоцитируют макрофаги ретикулоэндотелиальной системы.

Аутоиммунные формы тромбоцитопений могут быть симптоматическими и служить частью какого-либо заболевания (СКВ, хронического активного гепатита и др.). Если не удастся установить причину их возникновения, то говорят об идиопатической аутоиммунной тромбоцитопении, которую следует рассценивать как самостоятельное заболевание.

Аллоиммунные и трансиммунные формы регистрируют исключительно у новорожденных, аутоиммунные и гетероиммунные (образование антител против фиксированного на тромбоцитах чужеродного антигена — вируса, лекарственного средства) формы — у взрослых.

Тромбоцитопения вследствие недостаточного образования тромбоцитов (как правило, при различных заболеваниях системы кроветворения) — часть основного заболевания. Ее выраженность может колебаться в широких пределах.

Тромбоцитопения вследствие повышенного потребления — обязательная часть ДВС-синдрома, и ее выраженность, наряду с коагулопатией потребления, определяет тяжесть течения ДВС-синдрома.

Далее будет описан диагностический поиск при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре иммунной этиологии.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

В основе идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) лежит повышенное разрушение тромбоцитов макрофагами селезенки, что связано с фиксацией на поверхности первых антител (IgG), возможно, продуцируемых лимфоидной тканью селезенки больных и направленных против антигенов собственных тромбоцитов. В результате этого резко укорачивается продолжительность жизни тромбоцитов (до нескольких часов вместо 7–10 дней в норме). В ответ на усиленное разрушение тромбоцитов происходит компенсаторное усиление их продукции в костном мозге в несколько раз. Об этом свидетельствует увеличение числа мегакариоцитов в костном мозге и отсутствие вокруг них тромбоцитов, что указывает на их повышенный выход в кровяное русло, но не на их недостаточную «отшнуровку».

ИТП лежит в основе практически 95% тромбоцитопений. Ежегодно обнаруживают от 10 до 125 свежих случаев ИТП на каждый миллион населения. ИТП считают острой, если она продолжается менее 6 мес. Более длительные случаи ИТП следует расценивать как хроническую ИТП. Острую форму ИТП чаще регистрируют у детей. У 75% заболевших она заканчивается полным выздоровлением. Взрослые чаще страдают хроническим вариантом ИТП, при этом до 5% из них погибают от кровотечений (в основном от кровоизлияния в мозг). ИТП чаще страдают женщины (в 4 раза чаще мужчин) молодого и среднего возраста.

Клиническая картина

Клиническую картину болезни определяет геморрагический синдром. Как правило, болезнь течет волнообразно: «спокойные» периоды прерывают обострения, во время которых геморрагический синдром рецидивирует (усиливается), что сопровождается снижением количества тромбоцитов в периферической крови.

На **первом этапе диагностического поиска** можно получить информацию о жалобах больного на возникновение кожных геморрагий и кровотечений из слизистых оболочек. Кожные геморрагии образуются после небольших травм или спонтанно и чаще всего локализуются на передней поверхности туловища и на конечностях (чаще — на внутренней поверхности). В местах инъекций лекарственных препаратов могут образоваться более крупные кровоизлияния. Больные также отмечают кровоточивость десен и носовые кровотечения. После экстракции зуба кровотечение возникает сразу же. Реже пациенты отмечают кровохарканье, кровотечения из ЖКТ и гематурию. Женщины предъявляют жалобы на маточные кровотечения или более обильные и длительные менструации. Часть больных могут сообщить, что у них ранее при исследовании крови

обнаруживали тромбоцитопению, причем периоды усиления кровоточивости сопровождались более выраженным снижением количества тромбоцитов. Наконец, пациенты могут сообщить об успешном лечении глюкокортикоидами (преднизолон), приводившем к уменьшению кровоточивости и увеличению числа тромбоцитов. Некоторым больным ранее предлагали спленэктомию. Данные анамнеза могут помочь в первую очередь при выяснении наследования заболевания. Существование аномалий развития у ближайших родственников обследуемого позволяет заподозрить и установить наследственную этиологию тромбоцитопении.

На **втором этапе диагностического поиска** в период обострения заболевания можно обнаружить пятнисто-петехиальный тип кровоточивости — расположение геморрагий на передней поверхности туловища и конечностях, причем их давность различна: наряду с темно-синими отмечают багровые, зеленоватые и желтые пятна. Пробы на ломкость капилляров (симптомы щипка и жгута) положительны. Изменения со стороны внутренних органов обычно не обнаруживают, но у части больных отмечают увеличение селезенки, особенно если тромбоцитопения сочетается с гемолитической анемией. Увеличение печени не свойственно тромбоцитопении. У некоторых пациентов в период обострения заболевания могут незначительно увеличиваться лимфатические узлы (особенно шейные) и повышаться температура тела (до субфебрильных цифр).

Решающим считают **третий этап диагностического поиска**, во время которого выясняют этиологию кровоточивости. Прежде всего отмечают увеличение времени кровотечения, а также тромбоцитопению (вплоть до полного исчезновения тромбоцитов из периферической крови). Ретракция кровяного сгустка на высоте тромбоцитопении отсутствует. При числе тромбоцитов, превышающем $50 \times 10^9 / \text{л}$, геморрагический синдром обнаруживают редко. Отмечают изменения формы тромбоцитов (большие, атипичной формы, со скудной специфической зернистостью).

Показатели коагуляционного гемостаза не изменены (ПТИ, АЧТВ).

Содержание эритроцитов и гемоглобина может быть нормальным. Лишь при частых кровотечениях развивается постгеморрагическая анемия. Увеличение числа ретикулоцитов в крови зависит от интенсивности кровопотери. Количество лейкоцитов у большинства больных нормальное.

Цитологическая картина костного мозга обычно не изменена, но у большинства больных увеличено число мегакариоцитов (преобладают молодые формы).

Диагностика

Диагностика заболевания основана на обнаружении петехиально-пятнистого типа кровоточивости в сочетании с тромбоцитопенией, не вызванной определенными причинами (инфекционным заболеванием, приемом лекарственных средств), нормальным или повышенным количеством мегакариоцитов в костном мозге и отсутствием отшнуровки тромбоцитов. Большое значение в диагностике придают положительному эффекту от приема преднизолона.

При дифференциальной диагностике следует исключить гемобластозы, V_{12} ДА, ГА (болезнь Маркиафавы–Микели) и АА. Следует помнить, что аутоиммунная тромбоцитопения может быть дебютом СКВ.

ИТП (аутоиммунную) следует отличать от иммунной (гетероиммунной) тромбоцитопении, возникающей после перенесенной вирусной инфекции или приема некоторых лекарственных препаратов. Гетероиммунные тромбоцитопении обычно возникают остро у детей и лиц пожилого возраста. После отмены препарата количество тромбоцитов постепенно восстанавливается. Явления кровоточивости обычно выражены незначительно. В отличие от аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, часто имеющей хроническое течение, в дальнейшем тромбоцитопения не возникает.

Лечение

Базисное лечение аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, направленное на увеличение количества тромбоцитов, складывается из применения глюкокортикоидов, спленэктомии и назначения иммунодепрессантов (цитостатических).

Лечение начинают с назначения преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела с ее последующим снижением и постепенной отменой препарата после нормализации количества тромбоцитов и ликвидации клинических и лабораторных признаков заболевания. В ряде случаев один такой курс может привести к длительной ремиссии и даже окончательному излечению. Тем не менее, как правило, после полной отмены преднизолона или даже при попытке снижения дозы наступает рецидив, требующий возврата к исходным дозам.

При неполном и нестабильном эффекте лечения преднизолоном (обычно – через 3–4 мес с момента его начала) возникают показания к спленэктомии или назначению иммунодепрессантов. Спленэктомия оказывает положительный эффект в 80% случаев. Ее результаты лучше тогда, когда нормализация числа тромбоцитов наступала после приема небольшой дозы преднизолона. В зависимости от эффекта спленэктомии, в дальнейшем проводят курсы лечения преднизолоном в существенно меньших дозах, чем до операции. У части больных спленэктомия не дает отчетливый эффект, и тогда назначают цитостатические препараты: азатиоприн (по 2–3 мг/кг массы тела в сутки) или циклофосфан (по 200–400 мг/сут) в течение 3–5 мес.

Альтернатива вышеуказанному лечению – внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина. Препарат вводят из расчета 200–400 мг/кг в сутки посредством внутривенной капельной инфузии в течение 1–5 дней. Такое лечение проводят при неэффективности или невозможности применения глюкокортикоидов с целью повышения количества тромбоцитов для обеспечения полноценного гемостаза в период спленэктомии. Длительность эффекта восстановления тромбоцитов при монотерапии высокими дозами иммуноглобулина без последующей спленэктомии колеблется от 14 до 28 дней.

При хронической форме болезни, для которой характерно низкое число тромбоцитов в крови (менее $20 \times 10^9/\text{л}$) и которая сопровождается различными признаками кровоточивости, используют препараты, стимулирующие другие звенья гемостаза: этамзилат (антифибринолитический эффект) по 0,25 мг

3–4 раза в сутки внутрь или дицинон^а (активирующее действие на синтез тромбопластина — гликопротеина клеточных мембран) по 2–4 мг каждые 4–6 ч. Также применяют замороженную нативную плазму в дозе до 600 мл/сут.

Кровотечения останавливают с помощью самых разных гемостатических средств (гемостатическая губка, тампонада с аминокапроновой кислотой). Гемотрансфузии у больных ИТП проводят только по жизненным показаниям; следует переливать отмытые и индивидуально подобранные эритроциты.

ГЕМОФИЛИИ

Гемофилии — одни из классических форм ГД, известные с древнейших времен. Это генетическое заболевание, наследуемое по рецессивному типу, сцепленному с полом. Ген, ответственный за синтез фактора VIII и IX, расположен в хромосоме X, вследствие чего гемофилией болеют исключительно мужчины. Женщина заболевает лишь в случае брака между больным гемофилией и женщиной-кондуктором.

Причина кровоточивости заключается в дефиците или недостаточной активности фактора VIII, IX или XI. Заболевание, обусловленное дефицитом фактора VIII, обозначают гемофилией А, дефицитом фактора IX — гемофилией В, дефицитом фактора XI — гемофилией С. Чаще всего регистрируют гемофилию А (85–90%), а гемофилию В — существенно реже (10–15%). Точная частота возникновения гемофилии С неизвестна.

Фактор VIII синтезируется в гепатоцитах и эндотелиальных клетках. Его молекулу кодирует ген, расположенный на длинном плече хромосомы X, — один из самых больших генов. Фактору VIII принадлежит ключевая роль в процессе образования фибрина, поэтому его количественная или качественная неполноценность способствует кровоточивости.

Клиническая картина

Клиническую картину заболевания определяет гематомный тип кровоточивости: характерны кровоизлияния в крупные суставы, внутримышечные гематомы, обильные и длительные кровотечения при травмах, гематурия. Реже регистрируют легочные и желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния и забрюшинные гематомы.

На основании определения выраженности снижения концентрации фактора VIII в крови больного выделяют три степени тяжести заболевания. Тяжелую степень болезни диагностируют у тех больных, у которых содержание фактора VIII не превышает 1% нормы. Умеренную степень (заболевание средней тяжести) диагностируют при концентрации фактора VIII в пределах от 1 до 4% нормальной. Заболевание легкой степени определяют при содержании фактора VIII в пределах от 5 до 25% нормы. Болезнь протекает в тяжелой форме лишь в 30–40% случаев.

На **первом этапе диагностического поиска** удается выяснить, что кровоточивость возникла с раннего детского возраста. Так, при рождении могут образоваться цефалогематомы. Когда ребенок начинает ходить, то при падениях возникают носовые кровотечения, гематомы в области головы и мягких тка-

ней. В старшем возрасте развиваются кровоизлияния в суставы. Одновременно возможно поражение от 1–2 до 6–8 суставов. В анамнезе отмечают указания на возникновение кровотечений после травм и операций, развивающиеся не сразу после вмешательства, как при тромбоцитопенической пурпуре, а спустя 1–5 ч. Длительные кровотечения обычно возникают после экстракции зуба или тонзиллэктомии.

На **втором этапе диагностического поиска** можно обнаружить поражение опорно-двигательного аппарата, связанное с кровоизлияниями в полость сустава. Выделяют несколько типов суставного поражения:

- острые гемартрозы (первичные и рецидивирующие);
- хронические геморрагически-деструктивные остеоартрозы;
- вторичный иммунный ревматоидный синдром (как осложнение основного процесса).

Острый гемартроз — внезапное возникновение (часто после небольшой травмы) или резкое усиление боли в суставе. Последний увеличивается в объеме, становится горячим на ощупь, кожа над ним гиперемирована. При больших кровоизлияниях определяют флюктуацию. Боль проходит после эвакуации крови из полости сустава и одновременной трансфузии антигемофильной плазмы. При хроническом геморрагическом ОА в «холодном» периоде функция сустава может не нарушаться, но при рентгенологическом исследовании определяют все характерные признаки ОА (сужение суставной щели, остеофиты, деформации). Со временем подвижность сустава нарушается, что сочетается с атрофией мышц, приводящих сустав в движение.

Вторичный ревматоидный синдром выражается в хроническом воспалительном поражении мелких суставов кисти и стопы, в которых ранее не возникало кровоизлияние, с последующей типичной деформацией, болью и выраженной утренней скованностью. С возрастом распространенность и тяжесть всех поражений суставов неуклонно прогрессируют, что приводит к инвалидности. Прогрессирование поражений суставов зависит от частоты развития острых гемартрозов. Очень тяжелы и опасны подкожные, межмышечные и забрюшинные гематомы. Профузные желудочно-кишечные кровотечения могут быть спонтанными или спровоцированы приемом ацетилсалициловой кислоты, бутадиона и других ульцерогенных препаратов.

Кровоизлияния в брыжейку и сальник имитируют острые хирургические заболевания — острый аппендицит, непроходимость кишечника и др.

Единственный критерий диагностики в этой ситуации — быстрый положительный эффект интенсивной заместительной терапии (переливание антигемофильной плазмы).

Характерная черта гемофилии — длительные кровотечения при травмах и операциях, возникающие не сразу после них, а через 1–5 ч. Тонзиллэктомия при гемофилии значительно более опасна, чем полостные хирургические операции, точно так же, как и экстракция зубов. Все эти вмешательства следует проводить при заместительной терапии концентратами антигемофильных препаратов.

На **третьем этапе диагностического поиска** подтверждают этиологию кровотечений. У больных гемофилией удлинено АЧТВ при нормальном ПТИ.

Количество тромбоцитов соответствует норме, что обуславливает неизменную длительность кровотечения. Тромбиновое время, указывающее на активность комплекса «гепарин–антитромбин III», также не изменено. Пробы жгута и щипка отрицательные.

Форму гемофилии устанавливают с помощью добавления к плазме больного так называемой бариевой плазмы (плазма здорового человека, смешанная с сульфатом бария, связывающим факторы протромбинового комплекса II, VII, IX и X, но не связывающим фактор VIII). Если удлиненное АЧТВ нормализуется после добавления бариевой плазмы, то речь идет о гемофилии А, если нет — то о гемофилии В. Более точную дифференциальную диагностику проводят при смешивании плазмы больного с образцами плазмы больных с заведомо известной формой гемофилии и отсутствии при этом нормализации свертывания плазмы пациента.

Диагностика

Гемофилию следует предполагать у всех больных с гематомным типом кровоточивости и поражением опорно-двигательного аппарата, а также в случаях упорных поздних кровотечений при хирургических вмешательствах. Имеет значение обнаружение семейных случаев заболевания по мужской линии, а также начало болезни в раннем детском возрасте. Решающими в установлении диагноза гемофилии и определении ее формы считают результаты лабораторных исследований.

Дифференциальная диагностика

Гемофилию необходимо дифференцировать от ангиогемофилии (болезнь Виллебранда) — наследственным заболеванием, обусловленным нарушением синтеза основного компонента фактора VIII, участвующего в тромбоцитарно-сосудистом гемостазе и обозначаемого как фактор Виллебранда (VIII-ФВ). Полагают, что VIII-ФВ — регулятор синтеза одного из компонентов фактора VIII, в связи с этим при болезни Виллебранда снижено содержание как VIII-ФВ, так и фактора VIII, тогда как при гемофилии снижена лишь концентрация фактора VIII, а содержание VIII-ФВ соответствует норме. При болезни Виллебранда редко обнаруживают гемартрозы. Нарушена адгезивность тромбоцитов, время кровотечения удлинено.

Лечение

Гемостатическое лечение назначают в периоды кровотечения. Основным методом лечения — заместительная терапия, связанная с применением гемопреципитатов, содержащих фактор VIII (антигемофильная плазма, криопреципитат, концентраты фактора VIII). Наиболее эффективным считают криопреципитат, выделяемый из плазмы с помощью криоосаждения, — белковый концентрат, содержащий большое количество фактора VIII. Концентрат фактора VIII вводят внутривенно. При гемофилии В применяют концентраты фактора IX. В экстренных случаях проводят массивные прямые переливания крови не реже 3 раз в сутки. Кровоточащие участки обрабатывают тромбином или аминокaproновой кислотой.

При острых гемартрозах сустав временно иммобилизуют, удаляют кровь из его полости и вводят гидрокортизон. При ревматоидном синдроме назначают прием внутрь преднизолона в дозе 20–40 мг/сут с последующим медленным снижением дозы. В «холодном» периоде поражения суставов назначают физиотерапевтические процедуры и ЛФК.

Профилактика

Предупреждение кровотечений при гемофилии включает систематическое внутривенное введение концентратов фактора VIII, трансфузионную терапию перед оперативным вмешательством и профилактику травм.

АНГИОПАТИИ (ВАЗОПАТИИ)

При ангиопатиях ГД развивается вследствие врожденного нарушения сосудистой стенки (например, наследственная геморрагическая телеангиэктазия — синдром Ослера–Рандю) или иммуноаллергического либо инфекционно-токсического поражения стенки сосуда (например, геморрагический васкулит — болезнь Шенлейна–Геноха).

При **наследственной геморрагической телеангиэктазии** — синдроме Ослера–Рандю — отмечают очаговое истончение сосудистой стенки вследствие недоразвития субэндотелиального слоя и малого содержания в нем коллагена. В этих случаях сосуд расширен, а его стенка состоит лишь из эндотелия. Мышечный слой подвергается дегенеративным изменениям, эластические волокна полностью или частично отсутствуют. Кровоточивость обусловлена чрезвычайно легкой ранимостью сосудистой стенки в месте ангиэктазии. Отмечают поражение капилляров и посткапиллярных венул. В других участках обнаруживают формирование кавернозных артериовенозных аневризм. Нарушенное строение не позволяет сосудам сокращаться при повреждении, что и приводит к кровоточивости.

Синдром Ослера–Рандю — наследственное заболевание (аутосомно-доминантный тип наследования), поэтому его можно зарегистрировать у лиц разного возраста.

Клиническая картина

Клиническая картина болезни зависит от выраженности изменения сосудов и распространенности поражения. Телеангиэктазии обычно обнаруживают у детей в возрасте 6–10 лет. С возрастом их число и распространенность увеличиваются.

На **первом этапе диагностического поиска** удается выяснить, что с детских лет у пациента спонтанно или после небольших механических травм возникали носовые кровотечения. Острые респираторные заболевания провоцируют и усиливают их. Носовые кровотечения могут быть весьма упорными и требовать специализированной оториноларингологической помощи (передняя или задняя тампонада полости носа и др.). Иногда отмечают кровохарканье и желудочно-кишечные кровотечения.

На **втором этапе диагностического поиска** обнаруживают телеангиэктазии на коже и слизистых оболочках, а также их кровоточивость. Телеангиэктазии чаще всего локализуются на губах, крыльях носа, языке, деснах, внутренней поверхности щек и слизистой оболочке полости носа. Иногда их обнаруживают на кончиках пальцев и коже волосистой части головы. Врожденная неполноценность сосудов внутренних органов может манифестировать артериовенозными аневризмами, локализующимися в легких, печени, почках и селезенке. При их расположении в легких возникают одышка и цианотично-красный цвет лица. Такое поражение внутренних органов диагностируют с большим трудом.

Телеангиэктазии могут сочетаться с другими признаками мезенхимальных дисплазий в виде диафрагмальных и паховых грыж, аномалий скелета, гиперэластичности кожи и гипермобильности суставов с их подвывихами.

На **третьем этапе диагностического поиска**, если кровотечения достаточно обильные и часто повторяются, можно обнаружить гипохромную ЖДА. Количество тромбоцитов и их функциональные свойства не изменены. Длительность кровотечения не изменена. Показатели коагуляционного гемостаза (прежде всего ПТИ и АЧТВ) соответствуют норме.

При риноскопии обнаруживают телеангиэктазии в полости носа. Если по поводу кровотечения из ЖКТ или легких проводят эндоскопическое исследование, то во время него также визуализируют телеангиэктазии. При их расположении в почечных лоханках возникает выраженная в большей или меньшей степени гематурия.

Диагностика

Диагностика синдрома Рандю–Ослера основана на определенных критериях (Сугасао, 1999), которые включают:

- носовые кровотечения (спонтанные, повторные);
- телеангиэктазии (множественные);
- висцеральные поражения (желудочно-кишечные с кровотечениями и без них), легочные артериовенозные аневризмы и сосудистые аномалии печени;
- семейный характер;
- аутосомно-доминантный тип наследования.

При этом диагноз врожденного заболевания считают достоверным, если обнаруживают три критерия, вероятным — если есть два критерия, и сомнительным — если определен один критерий.

Лечение

Основные лечебные мероприятия направлены на предупреждение кровотечений и их остановку.

При носовых кровотечениях используют местные гемостатические средства. Рекомендовано применение вазопротекторов (этамзилат), кальция добезилата (парентеральное введение в дозе 10–20 мг/кг 3–4 раза в день или прием внутрь по 250–500 мг 3–4 раза в день в течение 3–4 нед) и ингибиторов фибринолиза (5% раствор аминокaproновой кислоты в дозе 100–200 мл внутривенно капельно). Применяют местно орошение 5% раствором аминокaproновой кис-

лоты, тампонаду носа масляными тампонами, прижигания и локальную лазеротерапию. Существуют хирургические методы лечения (иссечение слизистой оболочки носа с кровоточащими сосудами и телеангиэктазиями), перевязка, эмболизация сосудов, баротерапия и применение эстрогенов. Кровоточащие кожные телеангиэктазии с определенным успехом лечат посредством лазерной и криотерапии. Предупреждение носовых кровотечений предусматривает соблюдение диеты, исключающей употребление острых блюд, перца, пряностей и алкоголя. Пища должна быть обогащена витаминами (С, В, А).

Профилактика

Следует избегать повреждения слизистых оболочек и кожи в местах телеангиэктазий. При развитии вследствие повторяющихся кровотечений ЖДА назначают препараты железа. Учитывая вероятность возникновения функциональных нарушений у части больных, рекомендовано ограничить прием лекарственных средств, обладающих антиагрегантным эффектом (например, НПВС).

Прогноз

В большинстве случаев прогноз благоприятный, но при выраженных телеангиэктазиях возможны не только носовые смертельные кровотечения, но и легочно-бронхиальные, желудочно-кишечные и из мочевыводящих путей.

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха) — приобретенная форма поражения сосудов, при которой геморрагический синдром выражен в различной степени, — рассмотрен в главе «Системные васкулиты».

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУTRISOCУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

ДВС-синдром — нарушение гемостаза, в основе которого лежит распространенное свертывание крови с образованием большого количества микросгустков и агрегатов клеток крови, что приводит к нарушению микроциркуляции в органах и тканях вплоть до ее полной блокады и развитию выраженных дистрофических изменений.

Этиология

ДВС-синдром развивается в различных ситуациях: при хирургических вмешательствах, акушерских патологических состояниях, сепсисе, злокачественных опухолях, а также при некоторых терапевтических заболеваниях (гемобластозах, ОПН, ХПН, системных васкулитах и остром гемолизе).

Патогенез

Изменение состояния свертывающей и противосвертывающей системы при развитии ДВС-синдрома проходит несколько стадий.

В начальной стадии (стадия гиперкоагуляции) под влиянием различных экзогенных (продукты жизнедеятельности бактерий, змеиный яд, трансфузионные средства и др.) и эндогенных (продукты протеолиза и цитолиза, тканевый

тромбопластин и др.) факторов активируются процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов.

Происходит выпадение тромбов, чему способствует проникновение в кровоток под влиянием одновременной активизации других систем (фибринолитической, калликреин-кининовой) большого количества продуктов белкового распада. Множественное тромбообразование приводит к нарушению микроциркуляции и изменениям функционирования различных органов и систем.

Активация свертывания крови вызывает истощение противосвертывающих механизмов — физиологических антикоагулянтов (система «гепарин-антитромбин III») и фибринолитической системы «плазминоген-плазмин». Множественное тромбообразование влечет за собой так называемую коагулопатию потребления (снижение содержания плазменных факторов свертывания) и тромбоцитопению, что обуславливает развитие геморрагического синдрома.

В последние годы экспериментальные исследования и клинические наблюдения многих коагулологов внесли серьезные коррективы в учение о ДВС-синдроме, его патогенез и лечение.

Как известно, ранее этот процесс, сопровождающий все тяжелые катастрофические состояния, долгое время объясняли афибриногемией, а кровоточивость трактовали как фибринолитическую. В связи с этим внутривенно вводили фибриноген^{*}, назначали аминокaproновую кислоту и другие ингибиторы фибринолиза, что приводило к негативным результатам — полиорганной недостаточности (почечной, печеночной, легочной и т.д.). Одновременно назначали средства, повышающие свертываемость крови, так как считали, что ДВС-синдром связан с реакцией антисвертывающей системы, которая, якобы, первична. Тем не менее пусковой механизм ДВС-синдрома — внутрисосудистое свертывание крови, которое на первых этапах блокировали гепарином. Он хорошо действовал до введения антитромбина III и тромбина. Если же гепарин натрия вводили после этого, то эффект был менее выраженным. Впоследствии выяснили, что только гепарин натрия при таком тяжелом состоянии не действует, независимо от этапов этого процесса — фазы гиперкоагуляции, которая может длиться всего 3–5 мин, или гипокоагуляции.

Кроме того, было установлено, что при ДВС-синдроме содержание фибриногена может быть нормальным, а концентрация факторов свертывания крови снижена. Отмечают уменьшение содержания физиологических антикоагулянтов — протеина С и S, а также антитромбина III, инактивирующих активированные факторы свертывания. Их расход оказывается более выраженным, чем затраты факторов свертывания крови.

Кроме того, установлено, что в большинстве случаев острый ДВС-синдром (даже акушерский) носит септический характер, поскольку с помощью специальных исследований была обнаружена бактериемия, усугубляющая тромбоцитопению и ферментопатию.

К числу органов-мишеней относят кишечник (при ожоговой болезни, синдроме раздавливания тканей и др.). Инфекционный процесс сопровождается повреждением эндотелия, увеличивается содержание тромбомодулина, связывающего и инактивирующего тромбин. Вместе с инактивированным тромбином он активирует противосвертывающие вещества (протеин С), таким образом меняя свои свойства и становясь стимулятором противосвертывающей активности.

При развитии бактериемии отмечают неглубокую тромбоцитопению (до $80 \times 10^9/\text{л}$), но тромбоциты функционально неактивны, «заблокированы».

Клиническая картина

Клиническая картина ДВС-синдрома включает симптомы основного заболевания, гемокоагуляционного шока, геморрагический синдром различной степени выраженности, признаки нарушения микроциркуляции в органах и системах с разной степенью их недостаточности.

Принято различать острый ДВС-синдром (развитие продолжается в пределах суток), подострый (развивается в течение нескольких суток или недели) и хронический (протекает многие недели и месяцы). В течении ДВС-синдрома условно выделяют четыре стадии:

- гиперкоагуляция и агрегация;
- переходная с нарастающей коагуляцией, тромбоцитопенией и разнонаправленными сдвигами в различных коагуляционных тестах;
- гипокоагуляция;
- восстановительная.

Гемокоагуляционный шок развивается при быстром поступлении в кровоток большого количества тканевого тромбопластина (гликопротеид клеточных мембран) или других веществ с аналогичным механизмом действия. Возникает острое нарушение гемодинамики с падением АД и центрального венозного давления.

Геморрагический синдром манифестирует локальными кровотечениями, петехиально-пятнистым типом геморрагии, гематомами в местах инъекций и кровотечениями из органов. Иногда вытекающая из раны или полости органа кровь не образует полноценных сгустков или вообще не свертывается.

Нарушение микроциркуляции характеризуется острой почечной недостаточностью, часто сопровождающейся гемолизом, а также острой печеночной или легочной недостаточностью. Сочетание поражения почек и печени называют гепаторенальным синдромом. Нарушение микроциркуляции в головном мозге выражается в головокружении, обмороке и нарушении сознания вплоть до коматозного состояния.

Диагноз уточняют на **третьем этапе диагностического поиска**. В начальной фазе количество тромбоцитов остается нормальным или незначительно сниженным, усиливаются их адгезивные и агрегационные свойства. Повышается содержание фибриногена, уменьшается АЧТВ, снижается фибринолитическая активность. В период выпадения тромбов и развития коагулопатии потребления отмечают снижение количества тромбоцитов и содержания фибриногена. При возникновении геморрагий число тромбоцитов резко снижается, а фибринолитическая активность увеличивается.

Диагностика

Диагностика ДВС-синдрома основана на данных клинической картины (геморрагический синдром, нарушение микроциркуляции, недостаточность функций органов и систем) и лабораторных исследований. Речь, естественно, идет об остром и подостром ДВС-синдроме (хронический ДВС-синдром диагности-

руют по результатам лабораторных исследований и рассматривают в качестве одного из возможных патогенетических механизмов тех или иных заболеваний, например ХГН и др.).

Лечение

Лечение ДВС-синдрома — сложная задача, что связано с быстротой развития симптомов, их тяжестью и опасностью для жизни. Прогрессирующий геморрагический синдром, шок с резким падением АД, ухудшение, а иногда и полная утрата функций различных органов требуют быстрого проведения лечебных мероприятий.

Лечение ДВС-синдрома должно включать меры, направленные на устранение причины его развития (борьба с инфекционным поражением, лечение основного заболевания), борьбу с шоком и коррекцию гемостаза.

Трансфузии свежзамороженной плазмы — один из основных методов лечения острого ДВС-синдрома (гепарин натрия добавляют для того, чтобы плазма не свернулась). Свежзамороженная плазма содержит антитромбин III, плазминоген, факторы свертывания и естественные антиагреганты. Ее получают методом плазмафереза крови донора и замораживают в течение 30–40 мин, при этом активность антитромбина III и плазминогена возрастает на 200%. Хранение плазмы в холодильнике или при комнатной температуре снижает ее активность на 20–40% в сутки. Оттаивание свежзамороженной плазмы осуществляют при температуре не выше 25 °С, после чего ее вводят внутривенно струйно.

В настоящее время используют супернатантную плазму, имеющую меньшую тенденцию к свертыванию, когда ее вводят больному с тромбинемией. Это связано с тем, что в ней содержится меньше фибриногена, фактора VIII, фибронектина и фактора Виллебранда. Таким образом, существует возможность замещения естественных физиологических антикоагулянтов.

Плазмаферез и плазмозамену, позволяющих устранять активность свертывания и удалять продукты паракоагуляции, широко используют при иммунокомплексном синдроме, тканевом распаде, некрозе, выраженном геморрагическом синдроме, септическом шоке, ожогах, синдроме раздавливания тканей. Эти методы улучшают гемодинамику и предупреждают развитие острой почечной недостаточности.

При обнаружении бактериемии (в большинстве случаев острого ДВС-синдрома) необходимо назначать антибиотики стерилизации кишечника.

Целесообразно вводить концентраты тромбоцитов. Показаний к переливанию цельной крови нет, за исключением случаев, когда гемотрансфузия необходима по жизненным показаниям, а в учреждении отсутствует эритроцитарная масса. Трансфузии последней осуществляют в редких случаях — лишь при острой кровопотере (более 1 л крови), так как в крови донора содержится много активаторов свертывания крови.

Поскольку острый ДВС-синдром — своеобразный протеолитический взрыв, то на поздних этапах для блокады протеолиза рекомендуют в больших дозах вводить антипротеазы (например, по десять ампул апротинина).

Для защиты эндотелия от бактериальных эндотоксинов используют эндотелиопротекторы (интерлейкины, цитокины, факторы некроза опухолей, медиаторы воспаления).

В настоящее время проводятся работы по получению антиэндотоксинового гамма-глобулина, на который возлагают большие надежды.

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты	649
Узелковый полиартериит	650
Микроскопический полиартериит (полиангиит)	658
Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу)	662
Гранулематоз Вегенера	667
Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха)	672

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты (СВ) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов различного калибра с иммунным воспалением, некрозом сосудистой стенки и вторичным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Клинические признаки зависят от типа, размера и локализации пораженных сосудов, а также от активности системного воспаления. Воспалительное поражение сосудистой стенки артерий или вен различного калибра часто приводит к развитию окклюзии сосуда, нарушению микроциркуляции и последующей ишемией органов и тканей вплоть до возникновения инфарктов и некрозов.

Различают первичные и вторичные СВ:

- первичные СВ — генерализованные поражения сосудов, служащие самостоятельными нозологическими формами;
- вторичные СВ — поражения сосудов чаще всего локального характера, развивающиеся при других заболеваниях (например, при ИЭ, диффузных заболеваниях соединительной ткани, РА и др.), а также при опухолях, инфекционных поражениях и лекарственной болезни.

Заболеваемость СВ колеблется от 0,4 до 14 случаев и более на 100 тыс. человек. СВ относят к числу относительно редких заболеваний, но в последние годы отмечена тенденция к увеличению их распространенности. Их чаще регистрируют у мужчин, чем у женщин, и они могут развиваться в любом возрасте, но преимущественно — в возрасте 40–50 лет жизни. Пик заболеваемости нередко приходится на зиму и весну.

Этиология

Причина возникновения большинства первичных СВ неизвестна. Лишь некоторые формы этих заболеваний удается четко связать с определенными пу-

сковыми факторами, такими, как лекарственная гиперчувствительность, вирус гепатита В или С, цитомегаловирус, парвовирус В19 или ВИЧ-инфекция. Обострения некоторых СВ ассоциируются с бактериальным поражением верхних дыхательных путей, особенно с носительством золотистого стафилококка. Большое значение имеют генетически обусловленные нарушения иммунной системы.

Патогенез

Механизм поражения сосудистой стенки изучен далеко не полностью. Выделяют несколько основных патогенетических механизмов, определяющих клинические особенности той или иной формы СВ:

- поражение сосудов, связанное с иммунными комплексами;
- поражение сосудов, связанное с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА);
- поражение сосудов, связанное с органоспецифическими антителами;
- поражение сосудов, связанное с нарушением клеточного иммунного ответа и образованием гранулем.

Перечисленные механизмы могут участвовать в развитии заболеваний как в отдельности, так и в сочетании.

В зависимости от клинической активности васкулита предложено выделять следующие фазы заболевания:

- полная ремиссия — отсутствие признаков активности патологического процесса и необходимости в лечении при нормальном содержании СРБ;
- частичная ремиссия — существенное уменьшение активности;
- неактивная фаза — пациентов считают «неактивными», если у них развивается полная ремиссия, не требующая проведения поддерживающего лечения;
- «большое» обострение — вовлечение в патологический процесс жизненно важных органов и систем (легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы), вызывающее необходимость назначения полноценного лечения (глюкокортикоидов, цитостатических препаратов и плазмафереза);
- «малое» обострение — возвращение нерезко выраженных симптомов.

СВ характеризуются хроническим течением с чередованием периодов обострения и ремиссий. Обострения возникают под влиянием неспецифических факторов (инсоляция, переохлаждение, неспецифическая инфекция, вакцинация);

В этой главе будут рассмотрены клиническая картина и диагностический поиск при следующих СВ: узелковом полиартериите, микроскопическом полиартериите (полиангиите), неспецифическом аортоартериите (артериит Такаясу), гранулематозе Вегенера и геморрагическом васкулите.

УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ

Узелковый полиартериит (УП) — СВ с преимущественным вовлечением в патологический процесс артерий среднего калибра. Сущность заболевания состоит в развитии деструктивно-пролиферативного панартериита на иммунной основе. Исходом и осложнениями васкулита служат облитерация, тромбоз,

аневризмы и разрывы сосудов. Это приводит к поражению внутренних органов, кровоснабжение которых осуществляют пораженные сосуды. В органах возникают инфаркты, очаги некроза, атрофии и склероза с последующим развитием функциональной недостаточности.

УП относят к редким заболеваниям, частота возникновения которого колеблется от 0,7 до 6,3 случая на 100 тыс. населения. Мужчины болеют в 2,5–3 раза чаще, чем женщины. Средний возраст заболевших колеблется в пределах 35–43 лет.

Этиология

Точные причины развития УП не известны, но имеющиеся наблюдения позволяют считать, что заболевание может возникать после приема некоторых лекарственных средств (сульфаниламиды, антибиотики, препараты висмута, йода, в том числе рентгеноконтрастные, фурагиновые производные, анальгетики и туберкулостатики) и введения сывороток. Исключительно большое значение придают перенесенной вирусной инфекции: в крови больных УП достаточно часто (в 30–80% случаев) в большом количестве обнаруживают поверхностный антиген гепатита В (НВ_sAg), а также ЦИК, в состав которых он входит. Известна роль цитомегаловируса и вируса простого герпеса в этиологии УП. Генетическая предрасположенность также играет определенную роль в развитии заболевания.

Патогенез

Под воздействием различных внешних факторов на фоне генетически детерминированной измененной иммунной реактивности возникает нарушение иммунного ответа, выражающееся в образовании большого количества мелких растворимых иммунных комплексов, циркулирующих в сосудистом русле. В состав иммунного комплекса входят антиген (в частности, НВ_sAg), антитело к нему и комплемент. Иммунные комплексы активно откладываются под эндотелием сосудов, что приводит к повышению сосудистой проницаемости, развивающемуся под влиянием вазоактивных аминов, которые высвобождаются из базофилов и тучных клеток или тромбоцитов при их дегрануляции в результате активации комплемента. Отложение иммунных комплексов в стенке сосуда приводит к воспалительному процессу и развитию выраженных морфологических изменений в ней. Большую роль придают реологическим и микроциркуляторным нарушениям, а также нарушениям процесса гемостаза с возникновением тенденции к гиперкоагуляции. Воспалительный процесс стенки сосуда в сочетании с нарушением микроциркуляции и микротромбозами обуславливает широкий спектр патологических изменений сосудов. В дальнейшем в заболевание вовлекаются внутренние органы (особенно часто — почки), что делает клиническую картину весьма разнообразной.

Клиническая картина

В связи с множественностью поражения различных сосудистых областей клиническая картина УП отличается выраженной полиморфностью. Особен-

ность заболевания — несоответствие морфологических изменений органов клиническим симптомам: при значительных морфологических изменениях нарушения со стороны пораженного органа или системы могут полностью отсутствовать. Схематически клинические признаки УП можно представить в виде нижеперечисленных синдромов.

- Почечный синдром, регистрируемый у 60–80% больных, может быть следствием поражения почечных артерий. По современным представлениям при классическом УП отмечают сосудистый тип почечных нарушений. Быстрое нарастание почечной недостаточности, как правило, связано с множественными, обычно безболевыми инфарктами почек. У одной трети больных отмечают АГ, вызванную почечным васкулитом. Существование поражения почек — прогностически неблагоприятный признак.
- Нейропатический синдром регистрируют у 50–60% больных. Он характеризуется развитием несимметричных множественных мононевритов, реже — менингоэнцефалитов, мозговых инсультов (с возможным возникновением эпилептических припадков и психических нарушений) и полиневритов.
- Абдоминальный синдром (6–44% случаев) манифестирует в виде болей в животе в сочетании с диспептическими расстройствами, желудочно-кишечными кровотечениями (у 6–7% больных) и симптомами перитонита, обусловленными образованием некрозов и язв тонкой, а иногда и толстой кишки. Возможно увеличение печени (иногда — в сочетании с увеличением селезенки), а также поражение поджелудочной железы, имитирующее хронический панкреатит и реже — опухоль.
- Сердечно-сосудистый синдром (36–58% случаев) представлен АГ, кардиомагнией, коронариитом, нарушениями ритма сердца, стенокардией (с нетипичными болями) и ИМ (чаще — без зубца Q), протекающими без выраженного болевого приступа.

На **первом этапе диагностического поиска** можно получить сведения, указывающие на особенности начала болезни, остроту процесса и преимущественное поражение тех или иных органов.

В анамнезе у больных УП есть указания на перенесенный острый гепатит, сопровождающийся желтухой, контакт с больными вирусным гепатитом, переливание крови, а также возникновение первых симптомов болезни после приема вышеуказанных лекарственных веществ. Заболеванию также предшествуют острые респираторные инфекции, переохлаждение, инсоляция, вакцинация и психоэмоциональный стресс. Болезнь обычно развивается постепенно, реже отмечают острое начало (чаще — у больных лекарственным УП). Первые симптомы классического УП — лихорадка, боли в мышцах, кожные высыпания и похудание. Выраженность всех этих признаков может быть весьма различной. Лихорадка занимает ведущее место в клинической картине болезни. Она отличается неправильным типом, не поддается действию антибиотиков, но быстро снижается при назначении глюкокортикоидов. В дальнейшем при развитии симптомов органных поражений температура тела нормализуется, так что значительным упорством лихорадка отличается лишь в самом начале болезни. Похудание при УП достигает достаточно выраженной степени, что создает

предпосылки для совершения диагностических ошибок (у таких больных прежде всего предполагают онкологическое заболевание).

Миалгии и артралгии доминируют в начале заболевания. Обычно отмечают боли в икроножных мышцах и коленных суставах.

В части случаев в самом начале болезни и позднее можно отметить абдоминальные кризы — приступы сильных болей в животе без четкой локализации, иногда сопровождающиеся расстройством стула. При дальнейшей эволюции заболевания возникают симптомы поражения других органов.

Для поражения почек с гипертоническим синдромом характерны церебральные жалобы, связанные с повышением АД. При поражении сердца болевой синдром регистрируют нечасто. Поражение периферических сосудов манифестирует болями в конечностях, парестезиями и нарушением чувствительности.

В целом на первом этапе обнаруживают различные изменения, напоминающие субъективные симптомы самых разных заболеваний, что значительно затрудняет диагностику.

На **втором этапе диагностического поиска** в начале развития болезни не удается обнаружить какие-либо существенные изменения со стороны внутренних органов. В развитой стадии заболевания можно определить высокую устойчивую АГ. Абдоминальный синдром в ряде случаев манифестирует тромбозами сосудов брыжейки с развитием инфарктов органов брюшной полости (поджелудочная железа, селезенка), что выражается в возникновении симптомов раздражения брюшины и резкой болезненности при пальпации живота. Другой признак абдоминального синдрома — развитие перитонита в результате перфорации язв или гангрены кишечника. На абдоминальный синдром могут указывать желудочно-кишечные кровотечения.

Для нейропатического синдрома характерны моно- и полиневриты (обязательно асимметричные). Чаще отмечают поражение нижних конечностей с развитием пареза стопы.

У 15–30% больных обнаруживают изменения кожи в виде образования узелков по ходу сосудистых стволов, а иногда — гангрену кончиков пальцев.

На **третьем этапе диагностического поиска** можно получить информацию, свидетельствующую об активности процесса и поражения внутренних органов. На активность заболевания указывают острофазовые показатели (нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, диспротеинемия в сочетании с гипер- α_2 -глобулинемией, увеличение содержания СРБ). Нередко развивается гипохромная анемия. Специфических иммунологических тестов для диагностики УП не существует. Большое значение имеет обнаружение маркеров вируса гепатита В или С (HBV ДНК или HCV РНК) с активной репликацией в сыворотке крови, а также повышение активности АСТ, АЛТ, γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы.

При поражении почек закономерно обнаруживают протеинурию и микрогематурию. В случае его прогрессирования отмечают увеличение содержания мочевины и креатинина; почечная фильтрация снижается.

При поражении сердца на ЭКГ можно обнаружить инфарктоподобные изменения, при рентгенологическом исследовании — увеличение размеров сердца (преимущественно за счет левого желудочка).

Биопсию скелетной мышцы и кожи целесообразно проводить только в случаях выраженных миалгий (обычно — в острой фазе болезни) или при изменениях кожи. Кожная биопсия позволяет обнаружить поражение мелких сосудов, но этот признак недостаточно специфичен и не всегда коррелирует с системным поражением сосудов. Мышечная биопсия дает положительные результаты у 30–50% больных.

Биопсия почки имеет значение для дифференциальной диагностики классического УП и микроскопического полиартериита.

Ангиография рекомендована в случае невозможности проведения биопсии или при получении неспецифических результатов, а также перед биопсией почки для обнаружения микроаневризм, которые при ее проведении могут привести к кровотечению.

Течение

УП — прогрессирующее заболевание с различными вариантами течения — от медленно развивающегося до острых форм. В настоящее время выделяют следующие варианты течения УП.

- Благоприятное (доброкачественное) течение отмечают у больных с кожными поражениями без нарушения функций внутренних органов. У таких пациентов возможны рецидивы кожного васкулита с длительными ремиссиями (до 3–5 лет).
- Медленно прогрессирующее течение без АГ регистрируют у половины больных. В клинической картине доминируют остаточные признаки периферических невритов и нарушения кровообращения в конечностях. Оптимальное медикаментозное лечение позволяет поддерживать удовлетворительное состояние больных до десяти лет и более. Часть из них сохраняют трудоспособность.
- Рецидивирующее течение возможно при различных вариантах болезни. Обострения возникают при отмене лечения (глюкокортикоиды, цитостатические препараты) или снижении дозы лекарственных средств, а также после интеркуррентной инфекции, лекарственной аллергии и переохлаждения. Возникновение новых органных поражений существенно ухудшает прогноз.
- Быстро прогрессирующее течение отмечают при тяжелом поражении почек со злокачественной АГ. Прогноз определяет быстрота развития почечной и сердечной недостаточности. Длительность заболевания при злокачественной АГ обычно не превышает 2–5 лет.
- Острое течение с продолжительностью жизни от полугода до года в настоящее время регистрируют редко, что связано со своевременной диагностикой и ранним началом лечения. При остром течении отмечают множественное поражение внутренних органов с тяжелой нефропатией, быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, тяжелым абдоминальным синдромом и кахексией.

Причиной смерти более чем у половины больных УП служит поражение почек с развитием ХПН или АГ. В 10–12% случаев причина смерти — церебральные расстройства, связанные с васкулитом головного мозга. Сердечная недостаточность вследствие АГ служит причиной смерти 15% больных. По-

ражение ЖКТ (перфорация язв кишечника с перитонитом и кровотечением) приводит к смерти пациентов в 12–14% случаев. В ряде случаев смертельный исход наступает от осложнений медикаментозного лечения и инфекционных заболеваний (в том числе туберкулеза и сепсиса).

Диагностика

Так как при УП нет каких-либо патогномичных симптомов, диагностика может представлять существенные трудности. Отправная точка в установлении диагноза — клиническая картина заболевания.

Ниже представлены диагностические критерии УП:

- потеря массы тела с момента начала заболевания более чем на 4 кг, не связанная с особенностями питания;
- сетчатое ливедо (расширение мелких кожных сосудов в виде сетки);
- боль или болезненность в области яичек, не связанная с инфекционным поражением или травмой;
- миалгии;
- мононеврит или полинейропатия;
- диастолическое АД более 90 мм рт.ст.;
- повышение концентрации креатинина в крови;
- присутствие маркеров вирусного гепатита В в крови;
- изменения при артериографии;
- данные биопсии (некротизирующий васкулит, фибриноидный некроз, нейтрофильный инфильтрат).

Три критерия и более обладают чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%.

Для клинической диагностики наиболее характерны следующие признаки (Е.Н. Семенкова, 2001):

- мужской пол (соотношение больных мужчин и женщин — 6:1);
- поражение почек (80% случаев);
- злокачественная АГ (30%);
- обнаружение маркеров вирусного гепатита В в крови (частота регистрации признака — до 90%);
- на ранней стадии (1–3 мес) — лихорадка, истощение, миалгии;
- в развернутой стадии — поражение почек (злокачественная АГ), множественный неврит, абдоминальный синдром, лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Дифференциальная диагностика

Чаще всего в дебюте УП следует дифференцировать от ИЭ, острых инфекционных заболеваний, лимфогранулематоза, первичного туберкулеза, рака поджелудочной железы и ОГН.

В основе дифференциальной диагностики лежат следующие положения.

- Острые инфекционные заболевания проходят определенный цикл развития, имеют специфические клинические и лабораторные (в том числе серологические) особенности и заканчиваются выздоровлением, тогда как УП — хроническое заболевание, и уже спустя 3 мес (максимальный срок) обнаруживают органные поражения. К этому же времени или намного раньше острые инфекционные заболевания заканчиваются.

- ИЭ (первичный) характеризуется ознобами с проливным потом, что менее характерно для УП, но самое существенное отличие — возникновение диастолического шума в точке Боткина. Не менее существенным считают положительный эффект антибактериальной терапии при ИЭ, чего не наблюдают при УП.
- При лимфогранулематозе отмечают лихорадочную реакцию с потом и кожным зудом. Кроме того, почти во всех случаях обнаруживают увеличение групп регионарных лимфатических узлов (шейных, подмышечных, средостения). Диагноз ставят после их морфологического исследования (цитологическое исследование пунктата, гистологическое исследование биоптата лимфатического узла), при котором обнаруживают клетки Березовского–Штернберга.
- При первичном туберкулезе возможно возникновение выраженных параспецифических реакций в виде лихорадки и острофазовых показателей, что при отсутствии четких изменений в легких существенно затрудняет диагностику. Проведение туберкулиновых проб, динамическое исследование легких, а также проведение антибактериальной терапии *ex juvantibus* позволяют поставить правильный диагноз. Кроме того, при туберкулезе отсутствуют резкое похудание больного, миалгии и артралгии, а в дальнейшем — изменения внутренних органов.
- Существенные трудности возникают, если УП дебютирует изолированным почечным синдромом (с измененным мочевым осадком, протеинурией и высокой АГ). Общие симптомы могут быть выражены не столь значительно и их расценивают как закономерный спутник ОГН. Точная дифференциальная диагностика возможна лишь по мере течения заболевания, когда обнаруживают упорство гипертонического синдрома, а главное — присоединение других органических поражений (в частности, полинейропатии). Развивающееся похудание больного, значительное увеличение СОЭ с развитием анемизации несвойственны течению ОГН, даже если отмечена тенденция к его хронизации. Сложности могут начаться при возникновении подострого (экстракапиллярного) злокачественного гломерулонефрита с быстрым развитием почечной недостаточности, но и в этой ситуации общетоксические симптомы, а также поражение ЦНС и внутренних органов будут свидетельствовать об УП. Известную помощь в дифференциальной диагностике могла бы оказать пункционная биопсия почки, но при УП проведение этой процедуры достаточно опасно (возможно кровотечение из аневризматически расширенных сосудов почки). Окончательное суждение о диагнозе возможно при динамическом наблюдении за больным.
- Рак поджелудочной железы в ряде случаев протекает с выраженными паранеопластическими реакциями в виде высокой лихорадки, миалгии, похудания и тромбангиита. Подобная клиническая картина сходна с дебютом УП. Необходимо обнаружить симптомы, характерные для поражения поджелудочной железы. Это, прежде всего, болевой синдром в области проекции поджелудочной железы с иррадиацией болей (часто — опоясывающих) в левое подреберье. Гиперферментемия (повышение активности

амилазы в крови, ингибитора трипсина и липазы) и стеаторея в подобных случаях указывают на заболевание поджелудочной железы. Для доказательства опухолевого поражения органа нужны дополнительные данные, которые можно получить при УЗИ и ангиографии.

Формулировка развернутого клинического диагноза УП должна учитывать:

- форму течения болезни;
- основные клинические синдромы;
- существование и выраженность функциональной недостаточности органов и систем (при поражении почек — почечной недостаточности, при поражении сердца — сердечной и др.).

Лечение

Комплекс лечебных мероприятий включает:

- подавление воспаления, развившегося в результате отложения иммунных комплексов, и регуляцию (модулирование) иммунного ответа;
- нормализацию гемостаза в связи с развитием гиперкоагуляции;
- попытку удаления из организма иммунных комплексов с целью предупреждения их отложения в сосудистую стенку;
- воздействие на отдельные резко выраженные синдромы.

При лечении УП следует учитывать форму, степень активности патологического процесса, а также преимущественное поражение тех или иных органов или систем.

Подавление иммунного воспаления и модулирование иммунного ответа при остром течении болезни осуществляют с помощью комбинированного лечения, включающего применение глюкокортикоидов в сочетании с цитостатиками. При этом следует помнить, что присутствие маркеров вирусной инфекции (вирусного гепатита В) накладывает отпечаток на характер проводимого лечения. Лечение УП проводят в несколько этапов.

- Индукция ремиссии (3–6 мес) предусматривает назначение преднизолона (по 1 мг/кг в сутки в сочетании с циклофосфамидом (по 2 мг/кг в сутки). При инфицировании вирусом гепатита В применяют преднизолон + циклофосфамид + плазмаферез + противовирусные препараты. При генерализованном УП с быстро прогрессирующим поражением почек назначают пульс-терапию преднизолоном в дозе 15 мг/кг (три сеанса) в сочетании с циклофосфамидом, который также можно назначать в виде пульс-терапии (по 0,5–2,5 мг/кг) 1 раз в 2–4 нед (в течение 3 мес). Во время пульс-терапии рекомендована интенсивная гидратация (до 2–3 л жидкости в сутки).

При вирусном гепатите В для быстрого устранения наиболее опасных для жизни симптомов УП сначала назначают преднизолон (по 1 мг/кг в сутки в течение 1 мес). Далее проводят плазмаферез (5–7 процедур) для удаления иммунных комплексов и назначают противовирусные препараты видебрадин[®] (внутривенно) или интерферон альфа в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю. Монотерапия противовирусными препаратами неэффективна.

- Поддерживающее лечение (2–5 лет) предусматривает назначение преднизолона и циклофосфамида или преднизолона и азатиоприна.

Следует следить за показателями крови: при тенденции к лейкопении дозу цитостатика уменьшают, а при снижении числа лейкоцитов до 3×10^9 /л и тромбоцитов до 100×10^9 /л временно прекращают его прием. Рецидивы УП без вирусного гепатита В развиваются редко (до 10% случаев). Причиной 42% летальных исходов служит активность васкулита (Е.Н. Семенкова).

- Симптоматическое лечение УП очень важно для предотвращения сосудистых катастроф и тромбозов. Нормализацию нарушений гемостаза осуществляют с помощью гепарина натрия, а в дальнейшем — посредством антиагрегантов (дипиридамол или клопидогрел).

С целью улучшения процессов микроциркуляции периодически назначают сосудорасширяющие средства: внутрь — препараты никотиновой кислоты, парентерально — ксантинола никотинат в обычных дозах.

При полиневритическом синдроме применяют физиотерапевтические методы лечения (продольный электрофорез с прокаином на нижние конечности) и витамины группы В в обычных дозах. Следует также использовать массаж и гидротерапию.

Коррекция АГ — первоначальная задача врача, так как АГ чаще всего определяет прогноз заболевания и затрудняет проведение иммуносупрессивного лечения. Рекомендовано применение комбинации гипотензивных препаратов в достаточно высоких дозах с включением салуретиков. Дозы последних должны быть высокими (фуросемид по 200 мг/сут). Спиринолактон (по 300–400 мг/сут) назначают при развитии вторичного гиперальдостеронизма, иногда осложняющего АГ. В качестве гипотензивных препаратов используют, прежде всего, ингибиторы АПФ, а также β -адреноблокаторы или блокаторы медленных кальциевых каналов.

Прогноз

Прогноз для жизни при развитии органических изменений неблагоприятен: наибольшую опасность представляют перфорация кишечника и развитие злокачественной АГ. При хронических формах УП с невысокой активностью патологического процесса возможно длительное сохранение удовлетворительного самочувствия и ограниченной трудоспособности. При отсутствии лечения пятилетняя выживаемость составляет только 5%, при проведении иммуносупрессивной терапии — до 40%.

Профилактика

Основное значение имеет предупреждение лекарственной непереносимости у лиц с повышенной чувствительностью к лекарственным средствам. Необходимо также учитывать противопоказания к введению чужеродных сывороток и вакцин.

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАРТЕРИИТ (ПОЛИАНГИИТ)

Микроскопический полиартериит (микроскопический полиангиит) — некритизирующий васкулит, сопровождающийся образованием небольшого числа иммунных депозитов или без них, поражающий преимущественно мелкие

сосуды. В клинической картине доминируют некротизирующий нефрит и легочные капилляриты.

Микроскопическим полиартериитом (МПА) чаще болеют мужчины, чем женщины (1,3:1). Средний возраст заболевших — около 40 лет.

Этиология и патогенез

Причины возникновения заболевания не изучены. Предполагают роль некоторых вирусов и иммуногенетических факторов.

Основным патогенетическим механизмом поражения почек и легких при МПА считают образование аутоантител к различным цитоплазматическим компонентам нейтрофилов (АНЦА). Эти аутоантитела специфичны в отношении ферментов нейтрофилов — сериновой протеиназы 3 (цАНЦА имеют цитоплазматическое свечение) и миелопероксидазы (пАНЦА имеют перинуклеарное свечение). В активной фазе болезни АНЦА обнаруживают в 100% случаев. Установлено также повышение продукции неоптерина (показатель γ -интерферонзависимой активации моноцитарных фагоцитов) у больных тяжелым васкулитом, что указывает на участие клеточного иммунитета в патогенезе МПА.

Некротизирующий васкулит при МПА носит распространенный характер, поражая многие органы и системы. Наиболее выраженные изменения отмечают в почках, легких и коже. В почках обнаруживают фокальное сегментарное воспаление с некрозом, экстракапиллярной пролиферацией (образованием полулуний в клубочках) и отложением иммунных комплексов и компонента в клубочках. В легких отмечают поражение капилляров. Фибриноидные тромбы формируются в капиллярах межальвеолярных перегородок. В воспалительном клеточном инфильтрате преобладают полиморфно-ядерные лейкоциты; гранулемы отсутствуют.

Клиническая картина

Начало заболевания обычно острое или подострое, но у части больных в течение нескольких месяцев продолжается продромальная фаза.

На **первом этапе диагностического поиска** в начале болезни можно отметить миалгии (преимущественно нижних конечностей), артралгии и повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В дальнейшем лихорадка становится фебрильной, носит постоянный характер и не исчезает при приеме антибиотиков и НПВС. Боли в крупных суставах отмечают половина больных. Несколько реже возникают стойкие артриты с поражением крупных и мелких суставов, поэтому у пациентов ошибочно диагностируют РА и проводят соответствующее лечение, но без успеха. Масса тела больных прогрессивно снижается. Они предъявляют жалобы на кашель (часто — с кровохарканьем, вплоть до развития легочных кровотечений), нарастающую одышку и боли в грудной клетке. Также отмечают кровянистые выделения из полости носа. В анамнезе могут быть сведения о развитии АГ. Кроме того, больные сообщают, что в прошлом при исследовании мочи были обнаружены какие-либо изменения.

На **втором этапе диагностического поиска** у половины больных обнаруживают типичный признак — изменения кожи в виде сосудистой пурпуры.

Значительно реже развиваются эритема, узелковые или буллезные высыпания, ливедо, в отдельных случаях — обширные некрозы кожи и подлежащих тканей. При длительности заболевания более 6–8 мес обнаруживают умеренную АГ (в пределах 150–160/90–95 мм рт.ст.). При аускультации легких выслушивают влажные звонкие мелкопузырчатые хрипы (признак фиброзирующего альвеолита), отмечают увеличение частоты дыхания (особенно при развитии легочной недостаточности по рестриктивному типу).

У некоторых больных (25% случаев) обнаруживают обычно обратимые поражения глаз в виде кератоконъюнктивита и эписклерита.

Стойкие артриты крупных и мелких суставов с ограничением подвижности регистрируют в 12–20% случаев.

Данные, получаемые на втором этапе диагностического поиска, позволяют заподозрить системность поражения.

Для окончательного установления диагноза необходимы данные **третьего этапа диагностического поиска**.

Лабораторные исследования: острофазовые показатели (умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, СРБ и диспротеинемия) и гипохромная анемия.

Наиболее надежный иммунологический тест в активной фазе болезни — присутствие в сыворотке крови АНЦА (цАНЦА и пАНЦА). В отличие от УП маркеры вирусного гепатита В отсутствуют. В части случаев в низком титре обнаруживают РФ и антинуклеарные антитела.

При исследовании мочи в 80% случаев обнаруживают умеренную протеинурию и микрогематурию (у 65–70% больных).

При нефротическом синдроме (15–20% случаев) развивается гипоальбуминемия. В отличие от классического течения нефротического синдрома гиперлипидемия отсутствует. При быстро прогрессирующем гломерулонефрите развивается почечная недостаточность (снижение СКФ, увеличение концентрации креатинина в крови).

При поражении легких рентгенологически обнаруживают двусторонние, реже — односторонние инфильтраты. Спустя 1–3 года после начала болезни развивается легочный фиброз с соответствующими симптомами. Если в клинической картине доминирует кровохарканье, то исходом такого геморрагического альвеолита служит легочный гемосидероз с развитием рестриктивной дыхательной недостаточности и легочной гипертензии.

При биопсии кожи и слизистой оболочки верхних дыхательных путей обнаруживают некротизирующий васкулит, в почках — фокально-сегментарный гломерулонефрит.

Диагностика

Диагностика МПА основана на обнаружении следующих клинических, иммунологических и морфологических особенностей.

- Клинические особенности:

- геморрагический альвеолит с кровохарканьем и вторичной гипохромной анемией, рентгенологически — альвеолярно-интерстициальные инфильтраты (двусторонние, возможно — асимметричные);

- гломерулонефрит (часто — быстро прогрессирующий) с возможным развитием олигурической острой почечной недостаточности, нефротического синдрома и поздней умеренной АГ;
- обратимое поражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей;
- системность поражения (кожа, суставы, орган зрения, периферическая нервная система).
- Иммунологические особенности: в активной стадии болезни — высокий титр антител к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА и пАНЦА) в крови.
- Морфологические особенности:
 - распространенный некротизирующий васкулит мелких сосудов, диагностируемый при биопсии слизистых оболочек верхних дыхательных путей, кожи, ткани легкого, почки;
 - фокально-сегментарный некротизирующий гломерулонефрит, часто — с полулуниями.

Дифференциальная диагностика

Симптомы МПА напоминают таковые достаточно большого числа заболеваний, но на практике его следует дифференцировать от УП, синдрома Черджа–Стросса и гранулематоза Вегенера.

В отличие от УП при МПА отмечают поражение мелких сосудов. АГ достаточно редка, отсутствует инфицирование вирусом гепатита В, значительно чаще обнаруживают АНЦА (при обострении болезни — в 100% случаев).

В отличие от гранулематоза Вегенера (см. далее) при МПА отсутствуют гранулемы с распадом в верхних дыхательных путях.

Для синдрома Черджа–Стросса характерны приступы БА, эозинофильные инфильтраты в органах и тканях, высокая эозинофилия в крови и невысокая частота обнаружения АНЦА (10–15% случаев).

Течение

- Молниеносное течение, заканчивающееся в течение нескольких недель смертельным исходом вследствие легочного кровотечения или острой почечной недостаточности.
- Подострое течение — характерно для больных с тяжелыми вариантами гломерулонефрита (с нефротическим синдромом или при быстро прогрессирующем заболевании).
- Непрерывно рецидивирующее течение — рецидивы в сроки от 0,5–1 год: доминируют признаки неспецифического воспаления (лихорадка, миалгии, артралгии, сосудистая пурпура, нейропатия), а также обострение гломерулонефрита или альвеолярные кровотечения.
- Латентное течение — легкий альвеолит с эпизодами кровохарканья, суставной синдром, гематурический вариант гломерулонефрита с сохранной функцией почек.

Лечение

- Индукция ремиссии (3–6 мес) предусматривает назначение преднизолона и циклофосфамида или преднизолона и метотрексата.

- Используют высокие дозы преднизолона (по 1 мг/кг в сутки) и пульс-терапию циклофосфамидом (внутривенно в дозе 1000 мг) каждые 10–12 дней, обычно — в сочетании с приемом внутрь цитостатиков. По мере стихания симптомов переходят на прием внутрь преднизолона и циклофосфамида. Плазмаферез проводят у больных с почечной недостаточностью при подготовке к гемодиализу или при легочном кровотечении.
- В период поддержания ремиссии (2–5 лет) назначают глюкокортикоиды (преднизолон) и азатиоприн или глюкокортикоиды (преднизолон) и метотрексат.

Прогноз

Крайне неблагоприятными факторами для прогноза считают возраст старше 50 лет, повышение концентрации креатинина в крови более 500 мкмоль/л, высокую протеинурию и отсутствие полноценного лечения.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ (БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ)

Неспецифический аортоартериит (НАА) — хроническое гранулематозное воспалительное поражение крупных артерий, преимущественно аорты и ее крупных ветвей. НАА — редкое заболевание, частота возникновения которого варьирует от 1,2 до 6,3 случая на 1 млн населения в год. Болеют НАА преимущественно женщины (в 15 раз чаще мужчин) в возрасте от 10 до 30 лет. Заболевание более распространено в Азии и Южной Америке, реже — в Европе и Северной Америке.

Этиология и патогенез

Причины развития НАА в настоящее время окончательно не выяснены. Поражение сосудов имеет иммунокомплексный характер, что подтверждает обнаружение в период обострения ЦИК и антиаортальных антител в крови и стенке аорты. Отмечено, что у заболевших чаще, чем в остальной популяции, обнаруживают антигены гистосовместимости HLA-B5 и HLA-A10, что указывает на генетическую предрасположенность.

Морфологически существует два типа поражения — гранулематозный (характерен для активной фазы болезни) и склеротический.

В активной фазе болезни НАА представлен панартериитом с воспалительной инфильтрацией одноядерными и иногда гигантскими клетками. Выражена пролиферация клеток интимы. По мере стихания воспаления преобладают склеротические изменения (фиброз, рубцевание меди, дегенерация и разрывы эластической мембраны).

Нередко на фоне воспаления обнаруживают атеросклеротические изменения на различных стадиях.

Поражение сосудов носит сегментарный характер:

- I тип — поражение дуги аорты и ее ветвей (8%);
- II тип — поражение грудного и брюшного отдела аорты (11%);
- III тип — поражение дуги, грудного и брюшного отдела аорты (65%);
- IV тип — поражение легочной артерии и любого отдела аорты (6%).

Клиническая картина

В связи с множественностью поражения различных сосудистых областей клиническая картина НАА отличается выраженной полиморфностью.

Естественно, что в зависимости от типа поражения она будет существенно различаться. Схематически клинические симптомы НАА можно представить в виде так называемых ишемических синдромов.

- Церебральные расстройства в сочетании с асимметрией пульса и АД на верхних конечностях (поражение брахиоцефальных сосудов).
- АГ (вследствие поражения брюшной части аорты и почечных сосудов).
- Коронариит (поражение аорты и ее ветвей, в частности коронарных).
- Недостаточность клапана аорты (в сочетании с поражением восходящей части дуги аорты).
- Поражение сосудов брюшной полости (иногда в сочетании с реноваскулярной гипертензией).
- Артериит легочных сосудов (развитие легочной гипертензии).

Кроме того, отмечают артралгии и неврологические расстройства.

Все сказанное указывает на чрезвычайную полиморфность клинической картины НАА, весьма существенно различающейся у больных.

На **первом этапе диагностического поиска** можно получить сведения, указывающие на поражение того или иного сосудистого бассейна, а также на остроту течения болезни.

У лиц молодого возраста (до 20 лет) болезнь обычно начинается остро и характеризуется лихорадкой, астенией, артралгиями и миалгиями. В более старшем возрасте среди жалоб доминируют симптомы, обусловленные ишемией различных органов и систем. Так, больные могут жаловаться на головные боли, головокружения и обмороки, что обусловлено поражением сосудов головного мозга. При изменении сосудов брюшной полости возможно возникновение жалоб на боли в животе, нарушение стула и вздутие живота. При поражении церебральных сосудов возникают симптомы, связанные с нарушением зрения (преходящая слепота, снижение остроты зрения). Поражение легочной артерии может вызвать боли в грудной клетке, одышку и иногда кровохарканье. При поражении коронарных артерий больные могут предъявлять жалобы на приступы сжимающих (ангинозных) болей за грудиной. Наконец, у части пациентов отмечают прогрессирующую потерю массы тела, чаще всего — в сочетании с повышением температуры тела, обычно снижающейся при приеме НПВС. Некоторые больные могут сообщить об обнаружении у них изменений показателей крови (в частности, увеличение СОЭ), но эти признаки могут присутствовать при весьма большом количестве заболеваний, поэтому после первого этапа диагностического поиска нельзя сделать вывод о существовании НАА. Правильнее было бы включить его в круг диагностического поиска. Подобная неспецифичность жалоб, естественно, затрудняет диагностический поиск, в связи с чем большое значение приобретает сбор информации на последующих этапах.

На **втором этапе диагностики** следует направить все внимание на поиск признаков, свидетельствующих о поражении артериальных сосудов различных областей. Прежде всего, следует внимательно исследовать лучевые артерии: ха-

рактрный признак НАА — отсутствие (ослабление) пульса с одной стороны или асимметрия поражения. Важно оценить характер пульсации на сонных и плечевых артериях. Типична асимметрия АД на руках (разница — более 30 мм рт.ст.). Иногда нельзя определить АД на одной (обеих) руках. Другой характерный симптом — выслушивание систолического шума на крупных сосудах (сонных и подключичных). Чрезвычайно важно обнаружение систолического шума слева (справа) от пупка у лиц с повышенным АД. Эти находки свидетельствуют о несомненном поражении почечных артерий. Кроме того, обнаружение усиления пульсации брюшной части аорты в сочетании с систолическим шумом, выслушиваемым над ней, также указывает на поражение брюшной части аорты.

Существенным считают обнаружение протодиастолического шума над областью аортального клапана (в точке Боткина или во втором межреберье справа от грудины), что свидетельствует о поражении восходящей аорты. У части больных можно обнаружить высокую АГ. Размеры сердца у них увеличены вследствие дилатации левого желудочка.

В ряде случаев одновременно с вышеуказанными симптомами можно обнаружить признаки артрита крупных суставов и поражения кожи (узловатая эритема, уртикарные или геморрагические высыпания). Таким образом, на втором этапе диагностического поиска наиболее существенными считают признаки поражения артериальных сосудов, но они могут быть не столь резко выраженными. Более того, высокая АГ может увести мысль врача в совершенно другом направлении.

Для окончательного подтверждения диагноза НАА необходимы сведения, получаемые на **третьем этапе диагностического поиска**, которые следует классифицировать следующим образом:

- признаки поражения артериальных стволов;
- признаки поражения органов;
- активность патологического процесса (иммунное воспаление и неспецифические признаки).

Поражение артериальных стволов обычно достаточно четко определяют при непосредственном исследовании, но доплерография позволяет более достоверно судить о поражении сосудов. МРТ исключает лучевую нагрузку на пациента и позволяет достаточно детально визуализировать поражение артерий. При изменениях почечных, коронарных или артерий головного мозга используют ангиографию, совершенно определенно свидетельствующую о поражении сосудов и степени его выраженности.

Среди симптомов поражения внутренних органов наибольшее значение имеют признаки, указывающие на патологические изменения почек и сердца. При поражении почек у больных НАА обнаруживают протеинурию (обычно не более 1 г/сут) и микрогематурию. При прогрессировании почечного поражения возможно повышение содержания креатинина в крови.

Поражение сердца, обусловленное изменением коронарных артерий, определяют на ЭКГ, в ряде случаев обнаруживающей крупноочаговые изменения, характерные для ИМ, а также на ЭхоКГ, демонстрирующей снижение сократительной функции миокарда (сегментарное или тотальное).

Специфических лабораторных признаков НАА не существует. В активной фазе болезни отмечают увеличение СОЭ, повышение концентрации α_2 -

глобулинов и умеренную гипохромную анемию. Существенных изменений иммунитета обнаружить не удастся, несмотря на несомненный аутоиммунный характер заболевания. Морфологическое исследование — обязательный компонент установления диагноза (диагностический критерий).

Классификационные критерии артериита Такаясу (Американский колледж ревматологии, 1990):

- начало болезни в возрасте менее 40 лет;
- перемежающаяся хромота конечностей (слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении);
- ослабление пульса на лучевой и одной или обеих плечевых артериях;
- разница систолического АД более 10 мм рт.ст. при его измерении на правой и левой плечевой артерии;
- систолический шум, обнаруживаемый при аускультации над обеими подключичными артериями и брюшной аортой;
- фокальные или сегментарные изменения при ангиографии (сужение просвета или окклюзия аорты и ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних или нижних конечностей, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и другими подобными состояниями).

Обнаружение трех любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%.

Течение

По характеру течения НАА — прогрессирующее заболевание с разными вариантами течения (от медленно развивающихся до острых форм). В настоящее время выделяют несколько вариантов течения НАА.

- Острое течение — болезнь начинается с лихорадки, суставного синдрома, увеличения СОЭ и анемии. Ишемические признаки возникают в течение первого года заболевания и быстро прогрессируют. Лечение обычно малоэффективно.
- Подострое течение — все признаки болезни развиваются достаточно медленно. Температура обычно невысокая, остальные лабораторные показатели изменены умеренно. Признаки ишемии органов и систем обнаруживают постепенно. Лабораторные признаки (СОЭ, анемия и гипергаммаглобулинемия) выражены умеренно.
- Хроническое течение обычно отмечают у лиц в возрасте старше 30 лет. В клинической картине доминируют симптомы поражения сосудов и ишемические синдромы. Повышение температуры тела и лабораторные показатели изменены незначительно.

Причины смерти больных с НАА — сердечная недостаточность, церебральные нарушения и ИМ.

Диагностика

На существование НАА указывает комплекс признаков: асимметрия и исчезновение пульса, сосудистые шумы над проекцией крупных сосудов. АГ у молодых лиц, предъявляющих характерные жалобы.

Дифференциальную диагностику проводят с целым рядом заболеваний, имеющих сходные с НАА симптомы. Сходство с другими болезнями приводит

к тому, что правильный диагноз НАА устанавливают в среднем спустя 18 мес после начала заболевания, но в ряде случаев этот период составляет несколько лет.

ИЭ обычно диагностируют в начале болезни при ее остром течении. Это связано с высокой лихорадкой, суставным синдромом и недостаточностью клапана аорты, но при дальнейшем наблюдении обнаруживают поражение магистральных сосудов и отсутствие эффекта от массивной антибиотикотерапии.

АГ, которую ранее расценивали как ГБ (часто злокачественного течения), можно отвергнуть на основании обнаружения поражения почечных артерий и брюшной аорты, анамнестических указаний на эпизоды лихорадки, эффективности НПВС и глюкокортикоидов, а также регистрации показателей воспалительного процесса и, прежде всего, увеличения СОЭ.

Артриты (в том числе РА) также необходимо дифференцировать от НАА. При РА не обнаруживают поражение артериальных сосудов.

Наибольшие сложности возникают при проведении дифференциальной диагностики АГ, обусловленной фибромускулярной дисплазией почечных сосудов, с АГ при НАА. В отличие от последнего, при фибромускулярной дисплазии почечных сосудов отсутствуют общевоспалительные признаки (лихорадка, изменения острофазовых показателей), поражение дуги аорты и ее ветвей.

Наиболее важные дифференциально-диагностические признаки НАА — распространенность поражения артерий (чаще — нескольких сосудистых областей) и клинико-лабораторные признаки неспецифического воспаления.

Лечение

Задачи лечения НАА:

- воздействие на активность иммунного воспаления;
- борьба с ишемическими осложнениями;
- медикаментозная коррекция АГ.

При индукции ремиссии (3–6 мес), когда отмечают высокую степень активности патологического процесса, следует назначать преднизолон в дозе 30–40 мг/сут до достижения клинического эффекта. В дальнейшем дозу постепенно снижают до поддерживающей (по 5–10 мг/сут) и при необходимости проводят сеансы плазмафереза. Если ремиссия не достигнута, то назначают метотрексат в средней дозе 15 мг/сут. При неэффективности сочетанной терапии, как и при противопоказаниях к применению преднизолона или развитии побочных эффектов при его использовании, назначают циклофосфамид в дозе 2 мг/кг в сутки.

При подостром течении болезни назначают меньшие дозы препаратов (преднизолон по 20–30 мг/сут, поддерживающая доза — 5–7,5 мг/сут).

При быстром развитии ишемических расстройств (ИМ, тромбозы мозговых и периферических сосудов) проводят лечение гепарином натрия, антиагрегантами, тромболитическими препаратами (фибринолизин (человека), стрептокиназа, урокиназа). При стихании острых явлений и переходе болезни в хроническое состояние проводят лечение антиагрегантами (дипиридамол) и сосудистыми препаратами (пентоксифиллин).

При высокой АГ проводят лечение преимущественно ингибиторами АПФ (при отсутствии двустороннего стеноза почечных артерий); менее эффективны блокаторы медленных кальциевых каналов и мочегонные препараты.

Поддерживающая терапия (2–5 лет) предусматривает следующие схемы лечения:

- глюкокортикоиды;
- глюкокортикоиды + азатиоприн;
- глюкокортикоиды + метотрексат, ацетилсалициловая кислота, статины.

Хирургическое лечение рекомендовано при реноваскулярной гипертензии, выраженных ишемических нарушениях в головном мозге и конечностях.

Прогноз

Течение болезни в большинстве случаев длительное, многолетнее. Острые формы болезни чаще регистрируют в молодом возрасте (течение обычно быстро прогрессирующее). Продолжительность жизни больного во многом зависит от развития осложнений, а также активности патологического процесса и успеха лечения (консервативного и хирургического). Причины смерти больных — сердечная недостаточность, ИМ, нарушения мозгового кровообращения.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера (ГВ) — системное заболевание, для которого характерно некротизирующее гранулематозное воспаление и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние (капилляры, венулы, артериолы и артерии) сосуды и приводящий к развитию некротизирующего гломерулонефрита.

ГВ одинаково часто регистрируют у мужчин и женщин. Средний возраст заболевших — 35–45 лет.

Этиология и патогенез

Причины возникновения болезни не известны. Предполагают роль вирусной инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр). Отмечена связь обострения болезни с персистенцией золотистого стафилококка в полости носа.

В основе ГВ лежат разнообразные нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Роль иммунных нарушений подтверждают обнаружением в крови АНЦА, реагирующих с ферментами нейтрофилов (особенно с протеиназой 3). Клеточные иммунные реакции выражаются в формировании гранул в внутренних органах и присутствии активированных Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате почек и легких. Нейтрофилы — основные клетки-мишени для АНЦА. Ферменты, освобождающиеся при дегрануляции нейтрофилов, повреждают базальную мембрану клубочков. Формируется гломерулонефрит с полуниями.

Морфологически обнаруживают деструктивные васкулиты и полиморфно-клеточные гранулемы с многоядерными клетками. Эти изменения локализуются в верхних дыхательных путях и легких. Гранулемы могут некротизироваться

и распадаться. В почках обнаруживают некротизирующий васкулит мелких и средних артерий, а также фибриноидный некроз с деструкцией гломерулярных капилляров в сочетании с полиморфно-клеточными инфильтратами, в мезангиуме — отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента.

Клиническая картина

Клиническая картина болезни складывается из признаков поражения верхних дыхательных путей, легких и почек. Кроме того, отмечают общие неспецифические признаки, реже — органные поражения.

Принято различать локальный, ограниченный и генерализованный варианты ГВ. При локальном ГВ патологические изменения ограничены верхними дыхательными путями. Ограниченный ГВ, наряду с поражением верхних дыхательных путей, характеризуется изменениями в легких. Поражение почек при ограниченном варианте не развивается. Генерализованный ГВ протекает с поражением верхних дыхательных путей, легких и почек.

Кроме того, выделяют различные варианты течения болезни. Для острого ГВ характерны короткий период начальных проявлений болезни (не более 1–2 мес), а также бурное прогрессирование патологического процесса с образованием множественных инфильтратов в легких и прогрессирующим развитием дыхательной и почечной недостаточности. При отсутствии полноценного лечения больные умирают через 5–6 мес с момента начала заболевания.

Рецидивирующее течение регистрируют у большинства больных. Оно характеризуется более длительным начальным этапом болезни (до года и более) и обнаружением в легких отдельных (не множественных) инфильтратов; поражение почек развивается медленно. При полноценном лечении и отсутствии осложнений больные живут 7–10 лет. Для этой группы больных характерны рецидивы, возникающие при снижении дозы лекарственных средств (иммуносупрессоров), неспецифическом инфекционном поражении, травме и т.д. Хроническое течение регистрируют редко. Оно характеризуется отсутствием рецидивов на протяжении многих лет и свойственно, как правило, локальным вариантам ГВ.

Таким образом, для ГВ характерны чрезвычайная полиморфность симптомов болезни, различный темп возникновения клинических признаков и осложнений, а также выраженность общих неспецифических нарушений.

На **первом этапе диагностического поиска** следует определить особенности дебюта заболевания и последовательность развертывания симптомов. Независимо от варианта болезни и особенностей ее течения, первыми симптомами обычно служат признаки поражения верхних дыхательных путей. Типичны жалобы на сухость в носу, затруднение носового дыхания и носовые кровотечения. Первым признаком болезни может быть гнойный отит, сопровождающийся лихорадкой, плохим самочувствием и артралгиями. В 15–20% случаев болезнь дебютирует с поражения легких, что манифестирует надсадным кашлем, лихорадкой и иногда кровохарканьем. Среди общих признаков следует отметить лихорадку, при этом эффект от применения антибиотиков отсутствует.

У части больных в начале болезни могут возникать артралгии в крупных (реже — в мелких) суставах. Возможно развитие артритов (чаще — голеностопных и коленных суставов) без возникновения стойкой деформации.

Распространение патологического процесса на гортань, глотку и трахею манифестирует охриплостью голоса и болями в горле. Естественно, что в подобных ситуациях возникает подозрение, прежде всего, на банальное (инфекционное) поражение верхних дыхательных путей и легких, но упорное лечение, в том числе антибиотиками, эффекта не дает. Именно стойкость симптомов и отсутствие эффекта от традиционного лечения в сочетании с лихорадкой позволяют включить ГВ в круг диагностического поиска. Если болезнь продолжается достаточно долго, то можно определить характер ее течения (рецидивирующее или «спокойное» хроническое). В большинстве случаев больным ГВ не ставят правильный диагноз. Как правило, в анамнезе у них фигурируют такие диагнозы, как рецидивирующая пневмония или другое поражение верхних дыхательных путей. Тем не менее нетипичное течение предполагаемого банального поражения легких и верхних дыхательных путей может свидетельствовать о возможном развитии ГВ, особенно если в анамнезе есть указания на изменения в моче (протеинурия).

На **втором этапе диагностического поиска** следует стремиться к обнаружению симптомов, служащих внешним выражением патологического процесса. Частота тех или иных находок и выраженность симптомов обусловлены вариантом течения болезни, существованием или отсутствием ремиссии и степенью генерализации процесса (вовлечение в патологический процесс различных органов и систем).

Так, у части больных можно обнаружить поражения кожи в виде полиморфной экзантемы, геморрагических и папулезных высыпаний, локализующихся в области крупных суставов (коленных, локтевых), на ягодицах и бедрах. При поражении слизистой оболочки носа возможно разрушение хряща и костной ткани носовой перегородки, что обуславливает деформацию носа («седловидный» нос). Возможно некротическое поражение миндалин.

При поражении легких изменяются аускультативные симптомы: возникают сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы. При обнаружении выпота в плевральной полости выслушивают ослабленное дыхание, но все эти изменения достаточно скудны по сравнению с признаками, обнаруживаемыми при рентгенологическом исследовании.

При поражении бронхов различного калибра возможно развитие бронхообструктивного синдрома с соответствующими физическими признаками, что в ряде случаев трактуют как признак БА, тем более что в крови больных может быть эозинофилия.

К редким симптомам ГВ следует отнести поражение сердца, обнаруживаемое в 15–25% случаев и служащее исходом васкулита и гранулематоза. Может развиваться миокардит или перикардит. Описаны случаи формирования недостаточности митрального или аортального клапана вследствие поражения эндокарда. Также возможно развитие коронарита, манифестирующего типичными ангинозными приступами вплоть до развития ИМ.

Поражение ЖКТ при ГВ обнаруживают редко (в 5–10% случаев). Кроме субъективных симптомов (боли в животе, анорексия), оно может манифестировать желудочно-кишечными кровотечениями. В остром периоде болезни возможно увеличение печени (следствие васкулита).

Несмотря на достаточно частое поражение почек при ГВ (третий классический признак заболевания), АГ не характерна, но увеличение продолжительности жизни больных, связанное с успешным лечением, обуславливает ее развитие примерно у 20% из них. Повышение АД обычно незначительное.

Таким образом, второй этап диагностического поиска наряду с поражением верхних дыхательных путей и легких позволяет обнаружить и другие симптомы (при несомненном доминировании первых). При соответствующих жалобах больного они подтверждают мнение врача о правильности предполагаемого диагноза.

Данные **третьего этапа диагностического поиска** имеют решающее значение в диагностике, при этом значимость ЛОР-исследования трудно переоценить. При риноскопии, ларингоскопии и биопсии слизистой оболочки носа обнаруживают патологические изменения, характерные для ГВ.

При рентгенологическом и томографическом исследовании легких обнаруживают единичные или множественные округлые инфильтраты, преимущественно в средних и нижних отделах легких. В некоторых случаях эти изменения могут сохраняться в течение многих месяцев, но иногда под влиянием иммуносупрессивной терапии исчезают. Возможен распад инфильтратов с образованием тонкостенных полостей с уровнем жидкости. При бронхоскопии можно обнаружить диффузный эрозивный бронхит с сужением и рубцовой деформацией бронхов.

При поражении сердца, а также при развитии АГ на ЭКГ можно обнаружить признаки гипертрофии левого желудочка, а также ишемические изменения в виде депрессии сегмента ST. При поражении почек отмечают протеинурию, достигающую 3 г/сут и более, и микрогематурию. Прогрессирование патологического процесса в почках в 50% случаев заканчивается развитием почечной недостаточности (снижение фильтрации, гиперкреатинемия).

Изменение ряда лабораторных показателей отражает активность процесса. Увеличение СОЭ до 70–80 мм/ч в острой фазе болезни отмечают у всех больных. Меньшие показатели характерны для рецидива болезни. Лейкоцитоз более 10×10^9 /л достаточно часто регистрируют при высокой активности ГВ. У 10% больных отмечают эозинофилию, иногда достигающую 40–60%. В активной стадии болезни в половине случаев развивается гипохромная анемия. Следует отметить, что типичным для ГВ считают гипертромбоцитоз (более 400×10^9 /л), способствующий нарушениям реологических свойств крови и склонности к тромбообразованию.

При иммунологическом исследовании у 95% больных в острой фазе заболевания обнаруживают АНЦА к протеиназе 3. Их определение в качестве скринингового теста позволяет увеличить частоту диагностики ГВ (особенно на ранней стадии). Специфичность АНЦА для ГВ колеблется от 88 до 100%, а чувствительность зависит от активности, распространенности патологического процесса, формы заболевания и варьирует от 28–50% в начальной стадии (по-

ражение только верхних и нижних дыхательных путей при отсутствии признаков васкулита) до 92% у больных генерализованным васкулитом.

Повышение титра АНЦА у больных в стадии ремиссии — фактор риска развития обострения. Поскольку ГВ — очень редкое заболевание, положительная предсказательная ценность определения АНЦА очень низкая. Следовательно, проведение этого теста целесообразно только при очень высокой вероятности развития ГВ, определенной на основании клинических данных и морфологического исследования. Присутствие АНЦА в крови больных некротизирующими васкулитами на момент изменения режима лечения (переход после индукции ремиссии циклофосфамидом на поддерживающие дозы азатиоприна) ассоциируют с высоким риском развития обострений.

РФ обнаруживают у подавляющего большинства больных, при этом титр РФ коррелирует с остротой течения болезни. Обнаружение противоядерных антител и LE-клеток не характерно. В противоположность узелковому периартерииту, НВ_s Ag при ГВ не обнаруживают.

При быстро прогрессирующем нефрите рекомендовано выполнение биопсии почки (обычно обнаруживают некротизирующий гломерулит).

Диагностика

Диагностика ГВ — не всегда простая задача. При существовании классической триады — язвенно-некротического поражения верхних дыхательных путей с деформацией спинки носа, типичных изменений легких и почек — она не вызывает затруднений. При легочном дебюте заболевания диагностика достаточно сложна. Поражение почек обычно развивается в развернутом периоде болезни. Наиболее сложна диагностика при атипичном начале заболевания. При развитии в дебюте отита, поражения глаз, артрита и кожных изменений (в том числе геморрагических) обязателен осмотр больного оториноларингологом. Это позволяет уточнить состояние верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа. С момента возникновения первых симптомов болезни до установления точного диагноза иногда проходит большой промежуток времени, когда больных расценивают как страдающих банальным поражением верхних дыхательных путей, пневмонией, БА, гломерулонефритом или артритом. Анализ всей клинической картины в совокупности и дифференциальная диагностика с синдромально сходными заболеваниями в конце концов позволяют поставить правильный диагноз.

Ниже представлены диагностические критерии Американской ассоциации ревматологов (1990):

- воспаление слизистой оболочки носа и полости рта (язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа);
- изменения при рентгенологическом исследовании легких (узелки, инфильтраты, полости);
- изменения мочи (микрогематурия более пяти эритроцитов в поле зрения или скопления эритроцитов в осадке мочи);
- гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярном пространстве при биопсии.

Для установления диагноза необходимо обнаружение двух критериев (чувствительность — 88%, специфичность — 92%).

ГВ обычно приходится дифференцировать от заболеваний легких (стафилококковая пневмония, абсцесс легкого, туберкулез, опухоль легких), а при генерализованной форме болезни с высокой активностью патологического процесса — от сепсиса. Наконец, при геморрагических поражениях кожи проводят дифференциальную диагностику с геморрагическим васкулитом, а при поражении почек — с гломерулонефритом (обычно — быстро прогрессирующим с развитием почечной недостаточности).

Лечение

Учитывая иммунопатологический характер процесса, следует проводить лечение иммуносупрессорами. В настоящее время используют комбинацию преднизолона и циклофосфамида. В активной фазе болезни (индукция ремиссии — 3–6 мес) назначают прием внутрь преднизолона в дозе 1 мг/кг в сутки в сочетании с циклофосфамидом (внутри по 2 мг/кг в сутки на протяжении не менее одного года). Возможно применение циклофосфамида в режиме пульс-терапии (по 0,7 мг на 1 м² поверхности тела ежемесячно в течение года на фоне одновременного приема преднизолона). Другая схема — применение глюкокортикоидов в сочетании с метотрексатом.

В дальнейшем (при несомненном положительном эффекте — поддерживающее лечение в течение 2–5 лет) циклофосфамид заменяют азатиоприном или продолжают применение метотрексата.

Экстракорпоральные методы (гемосорбция, плазмаферез) применяют при острых формах ГВ, плохо поддающихся лечению иммунодепрессантами. Плазмаферез рекомендован при прогрессирующем поражении почек и непереносимости цитостатиков.

При лечении циклофосфамидом следует иметь в виду возможность развития осложнений — цитопении, инфекционных заболеваний, геморрагического цистита и желудочно-кишечных расстройств.

Прогноз

При нелеченом ГВ больные умирают в сроки от 5 мес до 2 лет. Применение преднизолона и цитостатиков позволило достичь пятилетней выживаемости у более 75% больных. Прогноз болезни и выживаемость пациентов зависят от своевременного начала лечения, применения цитостатических средств, длительности лечения не менее пяти лет, переносимости препаратов и возникших осложнений.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ (БОЛЕЗНЬ ШЕНЛЕЙНА-ГЕНОХА)

Геморрагический васкулит относят к группе системных аутоиммунных васкулитов, при котором возникает поражение мелких сосудов — капилляров, венул и артериол. Причина васкулита — отложение иммунных комплексов, содержащих IgA, в стенке сосуда, что приводит к воспалительным изменениям и последующему повышению проницаемости сосудов. Воспалительные изме-

нения стенок последних сопровождаются образованием микротромбов, периваскулярным отеком и развитием дистрофических изменений в окружающих тканях, причем в выраженных случаях в них могут образовываться очаги некроза. Типично поражение кожи, кишечника и клубочков почек. Нередко отмечают сочетание этих нарушений с артритом или артралгиями.

Заболевание чаще развивается у детей и лиц молодого возраста (40% больных — лица в возрасте менее 20 лет) после стрептококковой ангины, обострения хронического тонзиллита, фарингита, введения вакцин и сывороток, при лекарственной непереносимости и переохлаждении. Пик заболеваемости приходится на весну.

Этиология и патогенез

В качестве факторов, провоцирующих развитие заболевания, могут выступать микроорганизмы (чаще всего — β -гемолитический стрептококк группы А), микоплазмы, респираторные вирусы, прием некоторых лекарств и вакцинация.

Иммунное воспаление выражается в отложении иммунных комплексов, в состав которых входит IgA, С3-компонент комплемента и пропердин, в стенках мелких сосудов, что приводит к активации системы комплемента и внутрисосудистого свертывания. Это, в свою очередь, обуславливает нарушение микроциркуляции. Повышение проницаемости стенки сосудов приводит к возникновению геморрагического синдрома.

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания складывается из кожного геморрагического синдрома (в 70% случаев — первый признак заболевания), поражения суставов (у 70% пациентов — артралгии, артрит), абдоминального (20%) и почечного синдрома (50%). Абдоминальный синдром обусловлен геморрагиями в брюшину и нарушением микроциркуляции в сосудах брюшной полости. Почечный синдром представлен иммунокомплексным гломерулонефритом чаще всего геморрагического типа. Реже регистрируют высокую протеинурию и АГ. В дальнейшем может формироваться ХГН с последующим развитием почечной недостаточности (в 10% возникает острая почечная недостаточность).

Различают молниеносную, острую, хроническую (затяжную или рецидивирующую), а также рецидивирующую форму течения с длительными ремиссиями.

Основной признак заболевания — геморрагический синдром различной степени выраженности, а также вовлечение в патологический процесс суставов, сосудов брюшной полости и почек, при этом обнаружение двух последних синдромов не считают обязательным.

На **первом этапе диагностического поиска** удается выяснить, что после воздействия ряда указанных факторов у больного повышается температура тела (от субфебрильных до фебрильных цифр) и образуются эритематозные (иногда — зудящие) папулы на разгибательных поверхностях предплечий, стопах, голенях, ягодицах и в области пораженных суставов. В процессе обратного развития высыпания проходят все стадии кровоизлияния. Пигментация ино-

гда сохраняется в течение длительного времени. Сыпь мелкопятнистая, симметричная. Пятна осязаемы, поэтому кожный синдром называют пальпируемой пурпурой. При надавливании пятно не исчезает, а через 2–3 сут сыпь полностью проходит.

Отмечают поражение суставов, представленное болями и припухлостью, как правило, крупных сочленений. Боли могут быть различными — от кратковременных ломящих до острейших, обездвиживающих больного. Артрит развивается в результате периартикулярного процесса и нередко сопровождается кровоизлияниями в околосоуставные ткани или полость сустава. Продолжительность существования суставного синдрома редко превышает 1–2 нед. Характерно волнообразное течение поражения суставов. Деформации практически не развиваются.

При развитии абдоминального синдрома больные жалуются на боли, напоминающие кишечную колику. Они обычно локализуются вокруг пупка, но нередко возникают и в других отделах брюшной полости, симулируя аппендицит, холецистит или панкреатит. Одновременно с болями в животе могут возникать рвота кровью и жидкий стул с прожилками крови. При вовлечении в патологический процесс почек возможно изменение цвета мочи (макрогематурия).

Данные **второго этапа диагностического поиска** бывают весьма различными, что зависит от остроты патологического процесса и длительности заболевания. На высоте развития геморрагического васкулита возникают геморрагические высыпания и артрит крупных суставов (чаще — голеностопных). При абдоминальном синдроме кроме болей обнаруживают резкую болезненность живота и симптомы раздражения брюшины. Абдоминальный синдром, обусловленный кровоизлияниями в брюшину, в выраженных случаях представлен картиной острого живота, что определяет тактику совместного наблюдения больных терапевтом и хирургом.

Поражение почек чаще развивается у взрослых, чем у детей, причем его тяжесть не коррелирует с выраженностью геморрагического синдрома и поражением суставов. Поражение почек обычно происходит в течение первого месяца болезни на фоне развернутой картины кожного геморрагического синдрома. Реже оно присоединяется во время одного из рецидивов болезни. Лишь изредка заболевание начинается как ОГН с последующим присоединением пурпуры, артралгий и болей в животе.

На **третьем этапе диагностического поиска**, прежде всего, следует исследовать систему гемостаза. Время кровотечения, АЧТВ, ПВ и количество тромбоцитов соответствуют норме. Показатели коагуляционного гемостаза также не изменены, но в тяжелых случаях болезни может развиваться вторичный ДВС-синдром, для которого характерна пролонгированная гиперкоагуляция с гиперфибринемией. В отличие от первичного ДВС-синдрома при геморрагическом васкулите не развивается вторая фаза гипокоагуляции, сопровождающаяся снижением концентрации фибриногена и тромбоцитопенией.

При остром течении болезни отмечают острофазовые показатели (нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение содержания α_2 -глобулинов, фибриногена). В ряде случаев в крови повышена концентрация ЦИК, что под-

тверждает иммунный характер патологического процесса. У половины больных обнаруживают повышение содержания IgA в крови.

В случае поражения почек при исследовании мочи обнаруживают умеренную протеинурию, а также достаточно выраженную гематурию.

Диагностика

Диагностика болезни несложна при обнаружении классических признаков — поражения кожи, суставов, абдоминалгий и поражения почек. Труднее поставить диагноз при преобладании в клинической картине абдоминального синдрома или поражения почек, когда кожный геморрагический синдром еще не выражен.

В установлении диагноза геморрагического васкулита большую роль играет биопсия кожи. Для ее проведения берут участок изменений кожи со свежими геморрагическими высыпаниями. Изменения локализуются в сосочковом слое дермы и выражаются в микроваскулитах мелких сосудов с инфильтрацией мононуклеарными клетками (лимфоциты, плазмоциты, макрофаги). Диагноз подтверждают обнаружением в сосудах иммунных комплексов, содержащих IgA. При выраженном почечном синдроме и определении показаний к активному лечению (глюкокортикоиды, цитостатические препараты) иногда приходится прибегать к пункционной биопсии почки. При геморрагическом васкулите противопоказаний к ней нет. Иммуногистологическое исследование ткани почки обнаруживает интенсивное отложение IgA и C3-фракции комплемента в мезангиуме и вдоль базальной мембраны клубочков.

Диагностические критерии Американского колледжа ревматологии (1990):

- пальпируемая пурпура (слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией);
- возраст начала болезни менее 20 лет;
- диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, или ишемия кишечника (возможно кишечное кровотечение);
- гистологические изменения при биопсии, выражающиеся в гранулоцитарной инфильтрацией стенок артериол и венул.

Обнаружение у больного двух критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 87,1% и специфичностью 87,7%.

Лечение

В 75% случаев происходит выздоровление, и большинство пациентов не нуждаются в медикаментозном лечении.

Всех больных геморрагическим васкулитом в фазе обострения следует госпитализировать. Им следует избегать переохлаждения и длительной нагрузки на ноги (стояние, ходьба), которая может усиливать геморрагические высыпания. Необходимо исключить введение вакцин и сывороток.

Обнаружение ОХИ (например, хронического тонзиллита) требует дифференцированного подхода и не должно служить поводом для необоснованного назначения антибиотиков.

При поражении кожи и суставном синдроме назначают аскорбиновую кислоту, рутозид и антигистаминные препараты. При упорных рецидивах назначают НПВС (индометацин по 150–200 мг/сут в течение месяца с последующим переходом на поддерживающую дозу 50–75 мг/сут). Одновременно назначают препараты 4-аминохинолинового ряда — хлорохин или гидроксихлорохин (по 0,25–0,5 г/сут в течение 5–6 мес).

При абдоминальном синдроме назначают гепаринотерапию. С начала препарат вводят внутривенно капельно или под кожу живота в суточной дозе 300–400 ЕД/кг каждые 6 ч. В процессе лечения необходим контроль за гипокоагуляционным эффектом с помощью аутокоагуляционного теста. При отсутствии эффекта дозу гепарина натрия увеличивают до 800 ЕД/кг. Также внутривенно струйно вводят свежемороженную плазму в дозе 300–400 мл в течение 3–4 дней. С целью улучшения реологических свойств крови назначают дипиридабол и пентоксифиллин.

Лечение гломерулонефрита определяется его клиническим вариантом и течением. При латентном гломерулонефрите с умеренной протеинурией и гематурией назначают гидроксихлорохин на протяжении не менее 6 мес. При массивной гематурии, сочетающейся с пурпурой и суставным синдромом, эффективен индометацин и антиагреганты (дипиридабол по 250–300 мг/сут с последующим снижением дозы до 50–150 мг/сут в течение нескольких месяцев).

При нефротическом или смешанном варианте гломерулонефрита применяют комплексное лечение иммунодепрессантами в сочетании с антикоагулянтами (гепарин натрия) и антиагрегантами (дипиридабол). Применяют иммунодепрессанты — преднизолон (по 30 мг/сут) или преднизолон + цитостатики (циклофосфан, назначаемый в дозе 4 мг/кг в сутки с последующим снижением до 1–2 мг/кг в сутки в течение 3–6 мес — индукция ремиссии). Затем переходят на поддерживающее лечение (2–5 лет) преднизолоном (по 5–15 мг/сут) и азатиоприном.

Прогноз

Несмотря на достаточно частое рецидивирование заболевания (в 40% случаев), в целом прогноз благоприятный: пятилетняя выживаемость составляет 95%.

В течение первых двух лет полное выздоровление регистрируют у 93,9% детей и 89,2% взрослых. Основным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз, — персистирующее поражение почек.

При кожной и кожно-суставной форме болезни прогноз вполне благоприятен. При абдоминальном синдроме он гораздо серьезнее: инвагинация кишечника в 13% случаев (у оперированных больных) заканчивается смертью. При перфорации кишечника умирают более половины пациентов. У большинства больных с почечным синдромом прогноз плохой: десятилетняя выживаемость пациентов с поражением почек составляет всего 51%, причем неизменная функция почек отмечена лишь у 37%, а в остальных случаях развивается ХПН. Прогноз значительно хуже у лиц старшей возрастной группы, а также больных с нефротической, гипертонической или смешанной формой гломерулонефрита.

ДИФФУЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Диффузные заболевания соединительной ткани.....	677
Системная красная волчанка	678
Системная склеродермия.....	693
Дерматомиозит (полимиозит)	704

ДИФФУЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Диффузные заболевания соединительной ткани (ДЗСТ) или коллагенозы (термин, имеющий историческое значение) — группа заболеваний, характеризующихся системным иммуновоспалительным поражением соединительной ткани и ее производных. Это групповое, но не нозологическое понятие, в связи с чем этим термином не следует обозначать отдельные нозологические формы.

ДЗСТ объединяют достаточно большое число заболеваний. Наиболее распространены СКВ, ССД и ДМ. К этой группе заболеваний также относят ОРЛ, традиционно описываемую в разделе заболеваний сердечно-сосудистой системы. В настоящее время доказано, что при ДЗСТ происходят глубокие нарушения иммунного гомеостаза, выражающиеся в развитии аутоиммунных процессов, т.е. реакций иммунной системы, сопровождающихся образованием антител или сенсibilизированных лимфоцитов, направленных против антигенов собственного организма.

В основе аутоиммунных нарушений лежит иммунорегуляторный дисбаланс, выражающийся в угнетении супрессорной и усилении хелперной активности Т-лимфоцитов с последующей активацией В-лимфоцитов и гиперпродукцией различных специфических аутоантител.

Существует ряд общих черт, объединяющих ДЗСТ:

- общность патогенеза — нарушение иммунного гомеостаза в виде неконтролируемой выработки аутоантител и образования иммунных комплексов «антиген–антитело», циркулирующих в крови и фиксирующихся в тканях с последующим развитием тяжелой воспалительной реакции (особенно в микроциркуляторном русле, почках, суставах и др.);
- сходство морфологических изменений (фибриноидное изменение основного вещества соединительной ткани, васкулиты, лимфоидные и плазмноклеточные инфильтраты и др.);
- хроническое течение с периодами обострений и ремиссий;

- обострение под влиянием неспецифических воздействий (инфекционные заболевания, инсоляция, вакцинация и др.);
- многосистемность поражения (кожа, суставы, серозные оболочки, почки, сердце, легкие);
- лечебный эффект иммуносупрессорных средств (глюкокортикоиды, цитостатические препараты).

Все заболевания, входящие в эту группу, отличаются клиническими и морфологическими признаками, поэтому в каждом конкретном случае следует стремиться к точному нозологическому диагнозу.

В этой главе представлен диагностический поиск при СКВ, ССД и ДМ.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, возникающее у лиц молодого возраста (преимущественно у женщин) и развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, что приводит к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам и развитию аутоиммунного и иммунокомплексного хронического поражения (В.А. Насонова, 1989). Сущность заболевания состоит в иммуновоспалительном поражении соединительной ткани, микроциркуляторного русла, кожи, суставов и внутренних органов, при этом ведущими считают висцеральные поражения, определяющие течение и прогноз болезни.

Заболеваемость СКВ составляет от 4 до 25 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание чаще всего развивается у женщин детородного возраста. Во время беременности и в послеродовом периоде значительно возрастает риск обострения. Женщины страдают СКВ в 8–10 раз чаще мужчин. Пик заболеваемости приходится на возраст 15–25 лет. У детей соотношение заболевших девочек и мальчиков снижается и составляет 3:1. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции. У мужчин заболевание протекает столь же тяжело, как и у женщин.

СКВ принадлежит к генетически детерминированным заболеваниям: исследования, проведенные в популяции, показали, что предрасположенность к возникновению СКВ связана с определенными генами II класса гистосовместимости (HLA), генетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента, а также с полиморфизмом генов некоторых рецепторов и фактором некроза опухоли α (ФНО- α).

Этиология

Конкретный этиологический фактор при СКВ не установлен, но ряд клинических симптомов (цитопенический синдром, эритема и энантема) и определенные закономерности развития болезни позволяют ассоциировать СКВ с заболеваниями вирусной этиологии. В настоящее время придают значение РНК-вирусам (медленные или латентные вирусы). Обнаружение семейных случаев заболевания, частое существование в семьях других ревматических или аллергических болезней и различных нарушений иммунитета позволяют думать о возможном значении семейно-генетической предрасположенности.

Манифестации СКВ способствует целый ряд неспецифических факторов — инсоляция, неспецифическая инфекция, введение сывороток, прием некоторых лекарственных средств (в частности, периферических вазодилататоров из группы гидралазинов), а также стресс. СКВ может начаться после родов или аборта. Все эти данные позволяют рассматривать СКВ как мультифакторное заболевание.

Патогенез

Вследствие воздействия на иммунную систему вируса, а возможно, и противовирусных антител, на фоне наследственной предрасположенности возникает дисрегуляция иммунного ответа, что приводит к гиперреактивности гуморального иммунитета. В организме больных происходит неконтролируемая продукция антител к различным его тканям, клеткам и белкам (в том числе к различным клеточным органеллам и ДНК). Установлено, что при СКВ вырабатываются аутоантитела примерно к сорока из более чем двухсот потенциальных антигенных клеточных компонентов. В дальнейшем происходят образование иммунных комплексов и их отложение в различных органах и тканях (преимущественно в микроциркуляторном русле). Характерны разнообразные дефекты иммунорегуляции, сопровождающиеся гиперпродукцией цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10). Затем развиваются процессы, связанные с элиминацией фиксированных иммунных комплексов, что приводит к высвобождению лизосомальных ферментов, повреждению органов и тканей и развитию иммунного воспаления. В процессе воспаления и деструкции соединительной ткани высвобождаются новые антигены, вызывающие формирование антител и образование новых иммунных комплексов. Таким образом, возникает порочный круг, обеспечивающий хроническое течение заболевания.

Классификация

В настоящее время в нашей стране принята рабочая классификация клинических вариантов течения СКВ, учитывающая:

- характер течения;
- активность патологического процесса;
- клинико-морфологическую характеристику поражения органов и систем.

Характер течения болезни

- Острое течение характеризуется быстрым развитием мультиорганных изменений (включая поражение почек и ЦНС) и высокой иммунологической активности.
- Подострое течение: в дебюте заболевания возникают основные симптомы, неспецифическое поражение кожи и суставов. Заболевание протекает волнообразно, с периодическими обострениями и развитием полиорганных нарушений в течение 2–3 лет с момента возникновения первых симптомов.
- Хроническое течение характеризуется длительным преобладанием одного или нескольких признаков: рецидивирующего полиартрита, синдрома дискоидной волчанки, синдрома Рейно, синдрома Верльгофа или синдрома Шегрена. Множественные органые поражения возникают к 5–10-му году болезни.

Фаза и степень активности процесса:

- активная (высокая активность — III, умеренная — II, минимальная — I);
- неактивная (ремиссия).

Клинико-морфологическая характеристика поражений:

- кожи (симптом «бабочки», капилляриты, экссудативная эритема, пурпура, дискоидная волчанка и др.);
- суставов (артралгии, острый, подострый и хронический полиартрит);
- серозных оболочек (полисерозит — плеврит, перикардит и переспленит);
- сердца (миокардит, эндокардит, недостаточность митрального клапана);
- легких (острый и хронический пневмонит, пневмосклероз);
- почек (люпус-нефрит нефротического или смешанного типа, мочевого синдром);
- нервной системы (менингоэнцефалополирадикулоневрит, полиневрит).

При хроническом течении болезни у 20–30% больных развивается так называемый антифосфолипидный синдром, представленный клинико-лабораторным симптомокомплексом, включающим венозные и (или) артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению и разнообразные поражения органов. Характерный иммунологический признак — образование антител, реагирующих с фосфолипидами и фосфолипидсвязывающими белками (более детально о антифосфолипидном синдроме будет сказано далее).

Выделяют также три степени активности патологического процесса, характеризующей выраженность потенциально обратимого иммуновоспалительного повреждения и определяющей особенности лечения каждого конкретного больного. Активность следует отличать от тяжести заболевания, под которой понимаются совокупность необратимых изменений, потенциально опасных для больного.

Клиническая картина

Клиническая картина болезни чрезвычайно разнообразна, что связано с множественностью поражения органов и систем, характером течения, фазой и степенью активности воспалительного процесса.

На **первом этапе диагностического поиска** получают информацию, на основании которой можно составить представление:

- о варианте начала заболевания;
- характере течения болезни;
- степени вовлечения в патологический процесс тех или иных органов и систем;
- ранее проводимом лечении, его эффективности и возможных осложнениях.

Варианты начала болезни могут быть самыми разнообразными. Чаще всего оно представлено сочетанием различных синдромов. Моносимптомное начало, как правило, не характерно. В связи с этим предположение о заболевании СКВ возникает с момента обнаружения у больного такого сочетания. В этом случае повышается диагностическая ценность тех или иных синдромов.

В раннем периоде СКВ наиболее распространенными считают синдромы поражения суставов, кожи и серозных оболочек, а также лихорадку. Таким образом, наиболее подозрительными в отношении СКВ будут сочетания:

- лихорадки, полиартрита и трофических нарушений кожи (в частности, выпадение волос — алопеция);
- полиартрита, лихорадки и поражения плевры (плеврит);
- лихорадки, трофических нарушений кожи и поражения плевры.

Диагностическая значимость этих сочетаний в существенной мере повышается, если поражение кожи представлено эритемой, но в начальном периоде болезни ее регистрируют лишь в 25% случаев. Тем не менее это обстоятельство не снижает диагностического значения вышеперечисленных сочетаний.

Малосимптомное начало болезни не характерно, но отмечен дебют СКВ с возникновения массивных отеков вследствие развития с самого начала диффузного гломерулонефрита (люпус-нефрита) нефротического или смешанного типа.

Вовлечение в патологический процесс различных органов манифестирует симптомами их воспалительного поражения (артрит, миокардит, перикардит, пневмонит, гломерулонефрит, полиневрит и др.).

Сведения о ранее проводимом лечении позволяют судить:

- о его оптимальности;
- об остроте течения болезни и степени активности процесса (начальные дозы глюкокортикоидов, длительность их применения, поддерживающие дозы, включение в лечебный комплекс цитостатиков при выраженных иммунных расстройствах, высокой активности люпус-нефрита и т.д.);
- об осложнениях глюкокортикоидного и цитостатического лечения.

На первом этапе можно сделать определенные выводы относительно диагноза при длительном течении болезни, но в ее дебюте диагноз устанавливают на дальнейших этапах исследования.

На **втором этапе диагностического поиска** можно получить множество данных, свидетельствующих о поражении органов и степени их функциональной недостаточности.

Поражение опорно-двигательного аппарата манифестирует полиартритом, напоминающим РА симметричным поражением мелких суставов кисти (проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных) и крупных суставов (реже). При развернутой клинической картине заболевания определяют деформацию суставов, обусловленную периартикулярным отеком. В течение болезни развиваются деформации мелких суставов. Суставные изменения могут сопровождаться поражением мышц в виде диффузных миалгий, и очень редко — истинным ПМ с отеком и слабостью мышц. Иногда поражение представлено лишь артралгиями.

Поражение кожного покрова отмечают так же часто, как и суставов. Наиболее типичны эритематозные высыпания на лице в области скуловых дуг и спинки носа («бабочка»). Воспалительные высыпания на носу и щеках, повторяющиеся очертания «бабочки», представлены различными вариантами:

- сосудистой (васкулитной) «бабочкой» — нестойким, пульсирующим, разлитым покраснением кожи с цианотичным оттенком в средней зоне лица,

усиливающимся под действием внешних факторов (инсоляция, ветер, холод) или волнения;

- «бабочкой» типа центробежной эритемы (изменения кожи локализуются только в области переносицы).

Кроме «бабочки» можно обнаружить дискоидные высыпания — эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератическим нарушением и последующим развитием атрофии кожи лица, конечностей и туловища. Наконец, у части больных отмечают неспецифическую экссудативную эритему на коже конечностей и грудной клетки, а также признаки фотодерматоза на открытых частях тела.

К поражениям кожного покрова относят капиллярит — мелкоточечную геморрагическую сыпь на подушечках пальцев рук, ногтевых ложах и ладонях. Кожные поражения могут сочетаться с энантемой на твердом нёбе. На слизистой оболочке рта или носоглоточной области можно обнаружить безболезненные изъязвления.

Поражение серозных оболочек возникает у 90% больных (классическая диагностическая триада — дерматит, артрит, полисерозит). Особенно часто обнаруживают поражение плевры и перикарда, реже — брюшины. Симптомы плеврита и перикардита описаны в предыдущих разделах, поэтому далее будут перечислены лишь их особенности при СКВ:

- чаще возникает сухой плеврит и перикардит;
- при выпотных формах количество экссудата невелико;
- поражение серозных оболочек кратковременно, и обычно его диагностируют ретроспективно при обнаружении плевроперикардальных спаек или утолщения костальной, междолевой и медиастинальной плевры при рентгенологическом исследовании;
- отмечают выраженную тенденцию к развитию слипчивых процессов (всевозможные сращения и облитерация серозных полостей).

Для СКВ весьма характерно поражение сердечно-сосудистой системы, возникающее на различных этапах течения болезни.

Чаще всего обнаруживают перикардиты, склонные к рецидивированию. Значительно чаще, чем считали ранее, отмечают поражение эндокарда в виде бородавчатого эндокардита (волчаночный эндокардит) на створках митрального, аортального или трехстворчатого клапана. При длительном течении процесса на втором этапе поиска можно обнаружить признаки недостаточности соответствующего клапана (признаки стенозирования отверстия, как правило, отсутствуют).

Очаговый миокардит практически никогда не регистрируют, но диффузное поражение, особенно при тяжелом течении, сопровождается определенными симптомами (см. «Миокардит»).

Поражение сосудов может манифестировать синдромом Рейно, для которого характерны приступообразно развивающиеся расстройства артериального кровоснабжения кистей и (или) стоп, возникающие под действием холода или волнения. Во время приступа отмечают парестезии; кожа пальцев становится бледной и (или) цианотичной, пальцы холодные. Преимущественно возникает поражение II–V пальцев кистей и стоп, реже — других дистальных участков тела (носа, ушей, подбородка и др.).

Поражения легких могут быть обусловлены основным заболеванием и вторичной инфекцией. Воспалительный процесс в легких (пневмонит) протекает остро либо продолжается месяцами и манифестирует признаками синдрома воспалительной инфильтрации легочной ткани, аналогичными таковым при пневмонии. Особенность процесса состоит в возникновении малопродуктивного кашля в сочетании с одышкой. Другой вариант поражения легких — хронические интерстициальные изменения (воспаление периваскулярной, перибронхиальной и междольковой соединительной ткани), выражающиеся в развитии медленно прогрессирующей одышки и изменений легких при рентгенологическом исследовании. Характерные физикальные данные практически отсутствуют, так что судить о подобном поражении легких на втором этапе диагностического поиска практически невозможно.

Поражение ЖКТ, как правило, представлено субъективными признаками, обнаруживаемыми на первом этапе. При физикальном обследовании иногда обнаруживают неопределенную болезненность в эпигастральной области и в месте проекции поджелудочной железы, а также признаки стоматита. В ряде случаев развивается гепатит: отмечают увеличение и болезненность печени.

Чаще всего при СКВ возникает поражение почек (волчаночный гломеруло-нефрит или люпус-нефрит), от эволюции которого зависит дальнейшая судьба больного. Поражение почек при СКВ может протекать в виде различных вариантов, поэтому данные непосредственного обследования больного могут широко варьировать. При изолированных изменениях мочевого осадка каких-либо нарушений во время физикального исследования не обнаруживают. При гломерулонефрите, протекающем с нефротическим синдромом, определяют массивные отеки и нередко — АГ. При формировании хронического нефрита с постоянной АГ обнаруживают увеличение левого желудочка и акцент II тона во втором межреберье справа от грудины.

Аутоиммунная тромбоцитопения (синдром Верльгофа) манифестирует типичными высыпаниями в виде геморрагических пятен различной величины на коже внутренней поверхности конечностей, коже груди и живота, а также на слизистых оболочках. После незначительных травм (например, после экстракции зуба) возникают кровотечения. Носовые кровотечения иногда приобретают профузный характер и приводят к анемии. Кожные кровоизлияния могут иметь различную окраску: сине-зеленоватую, бурую или желтую. Нередко СКВ длительно манифестирует лишь синдромом Верльгофа без других типичных клинических симптомов.

Поражение нервной системы выражено в различной степени, так как в патологический процесс вовлекаются практически все ее отделы. Больные предъявляют жалобы на головные боли мигренозного характера. Иногда возникают судорожные припадки. Возможны нарушения мозгового кровообращения вплоть до развития инсульта. При обследовании больного обнаруживают признаки полиневрита с нарушением чувствительности, болезненностью по ходу нервных стволов, снижением сухожильных рефлексов и парестезиями. Органический мозговой синдром характеризуется эмоциональной лабильностью, эпизодами депрессии, нарушением памяти и слабоумием.

Поражение ретикулоэндотелиальной системы представлено ранним симптомом генерализации процесса — полиаденопатией (увеличение всех групп лимфатических узлов, не достигающее значительной степени), а также, как правило, умеренным увеличением селезенки и печени.

Поражение органа зрения манифестирует сухим кератоконъюнктивитом, что обусловлено патологическими изменениями слезных желез и нарушением их функции. Сухость глаз приводит к развитию конъюнктивита, эрозий роговицы или кератита с нарушением зрения.

При антифосфолипидном синдроме можно обнаружить венозные (в глубоких венах нижних конечностей с повторными тромбозами легочной артерии) и артериальные (в артериях головного мозга, приводящие к инсультам и транзиторным ишемическим атакам) тромбозы. Регистрируют клапанные пороки сердца, внутрисердечные тромбы, имитирующие миксому сердца, и тромбозы коронарных артерий с развитием ИМ. Поражения кожи при антифосфолипидном синдроме разнообразны, но наиболее распространенное из них — сетчатое ливедо (*livedo reticularis*).

Таким образом, после второго этапа обследования обнаруживают полиорганность поражений, причем их степень весьма различна: от едва клинически заметных (субклинических) до выраженных, преобладающих над остальными, что создает предпосылки для диагностических ошибок — интерпретации этих изменений в качестве признаков самостоятельных заболеваний (например, гломерулонефрита, миокардита, артрита).

Третий этап диагностического поиска при СКВ имеет очень большое значение, так как:

- помогает поставить окончательный диагноз;
- демонстрирует выраженность иммунных нарушений и степень поражения внутренних органов;
- позволяет определить степень активности патологического (волчаночного) процесса.

На третьем этапе наибольшее значение приобретает лабораторное исследование крови. Выделяют две группы показателей.

- Показатели, имеющие прямое диагностическое значение (указывают на выраженные иммунологические нарушения):
 - LE-клетки (клетки красной волчанки) — зрелые нейтрофилы, фагоцитирующие ядерные белки других клеток крови, распавшихся под действием АНФ.
 - АНФ — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра и циркулирующих в крови (у 95% больных обнаруживают в титре 1:32 и выше). Отсутствие АНФ в подавляющем большинстве случаев свидетельствует против диагноза СКВ.
 - АНА — антитела к нативной (т.е. к целой молекуле) ДНК. Повышение их концентрации коррелирует с активностью заболевания и развитием волчаночного нефрита. Их обнаруживают у 50–90% больных.
 - Антитела к Sm-ядерному антигену (анти-Sm) высокоспецифичны для СКВ. Антитела к Ro/La рибонуклеопротеину считают специфичными для СКВ (методом иммунофлюоресценции их обнаруживают в 30% случаев, методом гемагглютинации — у 20% пациентов).

- Феномен «розетки» — свободно лежащие в тканях измененные ядра (гематоксилиновые тельца), окруженные лейкоцитами.
- Диагностика антифосфолипидного синдрома при СКВ основана на определении волчаночных антикоагулянтов — специфических антител к фосфолипидам, которые обнаруживают при определении свертываемости крови с помощью функциональных тестов (определение увеличенного тромбoplastинового времени) и антител к кардиолипину с помощью иммуноферментного анализа. Термин «волчаночный антикоагулянт» не верен, так как основной клинический признак присутствия вышеуказанных антител — тромбоз, а не кровотечение. Указанные антитела обнаруживают и при так называемом первичном антифосфолипидном синдроме — самостоятельном заболевании, при котором возникают тромбозы, акушерская патология, тромбоцитопения, сетчатое ливедо и аутоиммунная гемолитическая анемия.
- Неспецифические острофазовые показатели, к которым относят:
 - диспротеинемию с повышенным содержанием α_2 - и γ -глобулинов;
 - обнаружение СРБ;
 - увеличение концентрации фибриногена;
 - повышение СОЭ.

При выраженных суставных поражениях в небольшом титре можно обнаружить РФ — антитело к Fc-фрагменту IgG.

При исследовании периферической крови можно обнаружить лейкопению ($1-1,2 \times 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы до юных форм и миелоцитов в сочетании с лимфопенией (5–10% лимфоцитов). Возможна умеренная гипохромная анемия, в некоторых случаях — гемолитическая анемия, сопровождающаяся желтухой, ретикулоцитозом и положительной пробой Кумбса. Иногда регистрируют тромбоцитопению в сочетании с синдромом Верльгофа.

Для поражения почек характерны изменения в моче, которые можно классифицировать следующим образом (И.Е. Тареева, 1983):

- субклиническая протеинурия (содержание белка в моче 0,5 г/сут, часто — в сочетании с небольшой лейкоцитурией и эритроцитурией);
- более выраженная протеинурия, служащая выражением нефротического синдрома, сопровождающего подострый или активный волчаночный нефрит.

Очень высокая протеинурия (как, например, при амилоидозе) развивается редко. Отмечают умеренную гематурию. Лейкоцитурия может быть следствием как волчаночного воспалительного процесса в почках, так и результатом нередкого присоединения вторичного инфекционного поражения мочевыводящих путей.

При пункционной биопсии почек обнаруживают неспецифические мезангиомембранозные изменения, часто — с фибропластическим компонентом. Характерным считают:

- обнаружение в препаратах свободно лежащих в почечной ткани измененных ядер (гематоксилиновых телец);
- капиллярные мембраны клубочков в виде проволочных петель;
- отложение на базальной мембране клубочков фибрина и иммунных комплексов в виде электронно-плотных депозитов.

По классификации ВОЗ выделяют следующие морфологические типы волчаночного нефрита:

- класс I — отсутствие изменений.
- класс II — мезангиальный тип;
- класс III — очаговый пролиферативный тип;
- класс IV — диффузный пролиферативный тип;
- класс V — мембранозный тип;
- класс VI — хронический гломерулосклероз.

При рентгенологическом исследовании обнаруживают:

- изменения в суставах (при суставном синдроме — эпифизарный остеопороз в суставах кистей и лучезапястных суставах, при хроническом течении артрита и деформациях — сужение суставной щели с подвывихами);
- изменения в легких при развитии пневмонита (при длительном течении болезни — дисковидные ателектазы, усиление и деформацию легочного рисунка в сочетании с высоким стоянием диафрагмы);
- изменения со стороны сердца при развитии волчаночного порока или экссудативного перикардита.

ЭКГ позволяет обнаружить неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса (зубец *T* и сегмент *ST*), аналогичные описанным ранее при миокардите и перикардите.

КТ и МРТ головного мозга обнаруживают патологические изменения с поражением ЦНС.

При проведении диагностического поиска необходимо также определить степень активности волчаночного процесса (табл. 7-1).

Таблица 7-1. Критерии активности патологического процесса при системной красной волчанке (Насонова В.А., 1989)

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Температура тела, °C	38	Ниже 38	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Нарушение трофики	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Поражение кожи	«Бабочка» и эритема волчаночного типа, капилляриты	Неспецифическая эритема	Дискоидные очаги
Полиартрит	Острый, подострый	Подострый	Деформирующий, артралгии
Перикардит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Миокардит	Выраженный	Умеренный	Кардиосклероз
Волчаночный эндокардит	—	—	Митральная недостаточность
Плеврит	Выпотной	Сухой	Адгезивный
Диффузный гломеруло-нефрит	Нефротического типа	Смешанного типа	Мочевой синдром
Поражение нервной системы	Острый энцефалорадикулоневрит	Энцефалоневрит	Полиневрит

Окончание табл. 7-1

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Гемоглобин, г/л	Менее 100	100–110	120 и более
СОЭ, мм/ч	45 и более	30–40	16–20
Фибриноген, г/л	6	5	5
γ-Глобулины, отн. %	30–35	24–25	20–23
LE-клетки	5 на 1000 лейкоцитов	1–2 на 1000 лейкоцитов	Единичные или отсутствуют
Антинуклеарный фактор	1:128 и выше	1:64	1:32
Антитела к ДНК, титры	Высокие	Средние	Низкие
Циркулирующие иммунные комплексы	Высокие	Средние	Низкие

Диагностика

В случаях классического течения СКВ-диагностика проста и основана на обнаружении «бабочки», рецидивирующего полиартрита и полисерозита, составляющих клиническую диагностическую триаду, дополняемую присутствием LE-клеток или АНФ в диагностических титрах. Вспомогательное значение имеет молодой возраст больных, связь с родами, абортами, началом менструальной функции, инсоляцией и инфекционными заболеваниями. Значительно сложнее установить диагноз в других случаях, особенно если вышеперечисленные классические диагностические признаки отсутствуют. В этой ситуации помогают диагностические критерии, разработанные Американской ревматологической ассоциацией (АРА) в 1982 г. и пересмотренные в 1992 г. (табл. 7-2).

Таблица 7-2. Диагностические критерии системной красной волчанки (АРА)

Критерии	Определение
Высыпания в скуловой области	Плоская или приподнимающаяся на скуловых дугах фиксированная эритема с распространением на носогубные складки
Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнимающиеся бляшки с кератозом и атрофией
Фотосенсибилизация	Кожные высыпания в результате необычной реакции на солнечное облучение
Язвы в полости рта	Язвы во рту или носоглоточной области, обычно безболезненные
Артрит	Артрит двух периферических суставов или более без развития эрозий суставных поверхностей
Серозит	Плеврит, перикардит (сухой, выпотной)
Поражение почек	Персистирующая протеинурия более 500 мг/сут
Неврологические нарушения	Судороги и психоз, не связанные с приемом лекарственных средств или с метаболическими нарушениями, вызванные уре-мией и электролитным дисбалансом

Окончание табл. 7-2

Критерии	Определение
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия; лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{л}$; лимфопения (менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$) при 20 исследованиях и более; тромбоцитопения (менее $10 \times 10^9/\text{л}$), не связанная с приемом лекарственных препаратов
Иммунные нарушения	Положительный LE-клеточный тест; антитела к ДНК и нативной ДНК в высоком титре
Антинуклеарные антитела	Повышение титра антител, связанное или не связанное с приемом лекарственных препаратов, способных вызвать лекарственную волчанку

Диагноз достоверен при обнаружении соответствия четырем критериям или более. Если присутствует менее четырех критериев, то диагноз СКВ сомнителен, и требуется динамическое наблюдение за больным. Такой подход имеет четкое обоснование: он предостерегает от назначения таким больным глюкокортикоидов, так как с такими же симптомами могут протекать и другие заболевания (в том числе паранеопластический синдром), при которых их применение противопоказано.

Дифференциальная диагностика

СКВ следует дифференцировать с целым рядом заболеваний. Насколько велик перечень органов и систем, вовлекаемых в патологический процесс при СКВ, настолько же обширен и список заболеваний, которые можно ошибочно диагностировать у больного. СКВ может в большей степени имитировать различные патологические состояния. Это особенно часто случается в дебюте заболевания, а также при доминирующем поражении одного-двух органов (систем). Например, обнаружение в начале болезни поражения плевры можно расценить как плеврит туберкулезной этиологии; миокардит можно трактовать как ревматический или неспецифический. Особенно много ошибок допускают, если СКВ дебютирует гломерулонефритом. В подобных случаях ставят диагноз только гломерулонефрита.

СКВ чаще всего приходится дифференцировать от ОРЛ (ревматизмом), ИЭ, хронического активного гепатита (ХАГ), геморрагических диатезов (тромбоцитопенической пурпуры) и других болезней из группы ДЗСТ.

Необходимость дифференциальной диагностики с ревматизмом возникает, как правило, у подростков и юношей в дебюте заболевания — при возникновении артрита и лихорадки. Ревматический артрит отличается от волчаночного большей остротой симптомов, преимущественным поражением крупных суставов и скоротечностью. Не следует придавать дифференциально-диагностического значения предшествующему инфекционному поражению (ангине), поскольку оно может послужить неспецифическим фактором, вызывающим развитие клинических признаков СКВ. Диагноз ревматизма становится достоверным с момента возникновения признаков поражения сердца (ревмокардит). Последующее динамическое наблюдение позволяет обнаружить формирующийся порок сердца, тогда как при СКВ, если и формируется недостаточность митрального клапана, то она выражена незначительно и не сопровождается отчетливыми

гемодинамическими нарушениями. Митральная регургитация выражена незначительно. В отличие от СКВ, в острой стадии ревматизма отмечают лейкоцитоз. АНФ не обнаруживают.

Дифференциальная диагностика между СКВ и РА затруднительна в начальной стадии болезни, что связано со сходством клинической картины: возникает симметричное поражение мелких суставов кисти, в процесс вовлекаются новые суставы, характерна утренняя скованность. Дифференциальная диагностика основана на преобладании при РА в пораженных суставах пролиферативного компонента, раннем развитии гипотрофии мышц, приводящих в движение пораженные суставы, и стойкости суставных поражений. Эрозии суставных поверхностей при СКВ отсутствуют, но служат характерным признаком РА. Высокий титр РФ характерен для РА. При СКВ его обнаруживают редко и в невысоком титре. Исключительно сложна дифференциальная диагностика СКВ и висцеральной формы РА. Уточненная диагностика в обоих случаях не влияет на характер лечения (назначение глюкокортикоидов).

При ХАГ могут возникать системные нарушения в виде лихорадки, артрита, плеврита, кожных высыпаний и гломерулонефрита. Можно обнаружить лейкопению, тромбоцитопению, LE-клетки и АНФ. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать:

- ХАГ чаще развивается в среднем возрасте;
- в анамнезе у больных ХАГ есть указания на перенесенный вирусный гепатит;
- при ХАГ обнаруживают выраженные изменения структуры и функции печени (цитолитический и холестатический синдром, признаки печеночной недостаточности, гиперспленизм, портальная гипертензия);
- при СКВ поражение печени возникает не всегда и протекает в виде гепатита легкого течения (с умеренными признаками цитолитического синдрома);
- при ХАГ обнаруживают различные маркеры вирусного поражения печени (противовирусные антитела и вирусный антиген).

При первичном ИЭ быстро возникает поражение сердца (недостаточность аортального или митрального клапана), а антибактериальная терапия дает отчетливый эффект. LE-клетки, антитела к ДНК, АНФ, как правило, отсутствуют. При своевременном проведении бактериологического исследования обнаруживают рост патогенной микрофлоры.

При тромбоцитопенической пурпуре (идиопатической или симптоматической) отсутствуют многие синдромы, наблюдаемые при СКВ, типичные лабораторные признаки (LE-клетки, АНФ, антитела к ДНК) и лихорадка.

Наиболее сложна дифференциальная диагностика с другими заболеваниями из группы ДЗСТ. Такие состояния, как ССД и ДМ, могут иметь множество общих черт с СКВ. Это обстоятельство усугубляет возможность обнаружения при этих заболеваниях АНФ и LE-клеток, хотя и в меньшем титре. Основные дифференциально-диагностические признаки — более частое и выраженное поражение внутренних органов (особенно почек) при СКВ, совершенно иной характер поражения кожи при ССД и четкий миопатический синдром при ДМ. В ряде случаев поставить правильный диагноз позволяет только длительное

динамическое наблюдение за больным. Иногда на это уходит много месяцев и даже лет (особенно при хроническом течении СКВ с минимальной степенью активности).

Формулировка развернутого клинического диагноза СКВ должна учитывать все рубрики, приведенные в рабочей классификации заболевания. Диагноз должен отражать:

- характер течения болезни (острое, подострое, хроническое), а при хроническом течении (обычно — моно- или олигосиндромном) следует указать ведущий клинический синдром;
- активность процесса;
- клинико-морфологическую характеристику поражения органов и систем с указанием стадии функциональной недостаточности (например, при люпус-нефрите — стадия почечной недостаточности, при миокардите — существование или отсутствие сердечной недостаточности, при поражении легких — существование или отсутствие дыхательной недостаточности и др.);
- указание на проводимое лечение (например, глюкокортикоидами);
- осложнения лечения (если они есть).

Лечение

Учитывая патогенез заболевания, больным СКВ рекомендовано комплексное патогенетическое лечение. Его задачи:

- подавление иммунного воспаления и иммунокомплексных нарушений (неконтролируемого иммунного ответа);
- предупреждение осложнений иммуносупрессивной терапии;
- лечение осложнений, возникающих в процессе проведения иммуносупрессивной терапии;
- воздействие на отдельные, резко выраженные синдромы;
- удаление из организма ЦИК и антител.

Прежде всего, необходимо исключить психоэмоциональные стрессы, инсоляцию, активно лечить сопутствующие инфекционные заболевания, употреблять нежирную пищу с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, кальция и витамина Д. В период обострения болезни и на фоне лечения цитостатическими препаратами необходима активная контрацепция. Не следует принимать контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, поскольку они вызывают обострение заболевания.

Для подавления иммунного воспаления и иммунокомплексных нарушений при лечении СКВ применяют основные иммуносупрессоры: глюкокортикоиды короткого действия, цитостатические препараты и аминохинолиновые производные. Длительность лечения, выбор препарата, а также поддерживающие дозы определяются:

- степенью активности заболевания;
- характером течения (остротой);
- обширностью вовлечения в патологический процесс внутренних органов;
- переносимостью глюкокортикоидов или цитостатиков, а также существованием или отсутствием осложнений иммуносупрессивной терапии;

- существованием противопоказаний.

В начальных стадиях болезни при минимальной активности процесса и преобладании в клинической картине поражения суставов глюкокортикоиды следует назначать в небольших дозах (преднизолон в дозе менее 10 мг/сут). Больные должны находиться на диспансерном учете, чтобы при возникновении первых признаков обострения заболевания врач мог своевременно назначить лечение глюкокортикоидами в оптимальной дозе.

При хроническом течении болезни с преимущественным поражением кожи в течение многих месяцев можно применять хлорохин (в дозе 0,25 г/сут) или гидроксихлорохин.

При возникновении признаков высокой активности и генерализации процесса с вовлечением в него внутренних органов необходимо немедленно перейти на более эффективное иммуносупрессивное лечение глюкокортикоидами: назначают преднизолон в дозе 1 мг/сут и более. Длительность приема высоких доз колеблется от 4 до 12 нед. Снижение дозы следует проводить постепенно, под тщательным клинико-лабораторным контролем. Поддерживающие дозы (по 5–10 мг/сут) больные должны принимать в течение многих лет.

Таким образом, основной метод лечения СКВ — применение глюкокортикоидов. При их использовании следует придерживаться следующих принципов:

- начинать лечение только при подтверждении диагноза СКВ (при подозрении применять эти препараты не следует);
- доза глюкокортикоидов должна быть достаточной для подавления активности патологического процесса;
- лечение подавляющей дозой следует проводить до достижения выраженного клинического эффекта (улучшение общего состояния, нормализация температуры тела, улучшение лабораторных показателей, положительная динамика органных изменений);
- после достижения эффекта следует постепенно переходить на поддерживающие дозы;
- обязательна профилактика осложнений лечения глюкокортикоидами.

Для предупреждения побочного действия глюкокортикоидов применяют:

- препараты калия (оротовая кислота, калия хлорид, калия и магния аспарагинат);
- анаболические средства (метандиенон в дозе 5–10 мг);
- мочегонные (салуретики);
- гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ);
- антацидные средства.

При развитии тяжелых осложнений назначают:

- антибиотики (при вторичной инфекции);
- противотуберкулезные препараты (при развитии туберкулеза, чаще — легочной локализации);
- препараты инсулина, диетическое питание (при сахарном диабете);
- противогрибковые средства (при кандидозе);
- противоязвенное лечение (при образовании стероидной язвы).

Во время лечения глюкокортикоидами возникают ситуации, когда необходимо введение экстравысоких доз преднизолона (внутривенно капельно в дозе 1000 мг в течение 30 мин на протяжении трех дней):

- резкое увеличение (всплеск) активности процесса (III степень), несмотря на, казалось бы, оптимальное лечение;
- резистентность к дозам, с помощью которых ранее достигали положительного эффекта;
- выраженные органые изменения (нефротический синдром, пневмонит, генерализованный васкулит, цереброваскулит).

Подобная пульс-терапия приостанавливает образование иммунных комплексов вследствие торможения синтеза антител к ДНК. Снижение концентрации последних, вызванное глюкокортикоидами, приводит к образованию иммунных комплексов меньших размеров (в результате диссоциации более крупных).

Значительное подавление активности процесса после проведения пульс-терапии позволяет в дальнейшем назначать небольшие поддерживающие дозы глюкокортикоидов. Пульс-терапия наиболее эффективна у больных молодого возраста с небольшой длительностью заболевания.

Лечение глюкокортикоидами не всегда оказывается успешным, что обусловлено:

- необходимостью снижения дозы при развитии осложнений, несмотря на то, что такая терапия эффективна у конкретного больного;
- непереносимостью глюкокортикоидов;
- резистентностью к лечению глюкокортикоидами (обычно обнаруживают достаточно рано).

В подобных случаях (особенно при развитии пролиферативного или мембранозного люпус-нефрита) назначают цитостатики: циклофосфамид (ежемесячное внутривенное болюсное введение в дозе 0,5–1 г/м² в течение не менее 6 мес, а затем — каждые 3 мес в течение 2 лет) в сочетании с преднизолоном в дозе 10–30 мг/сут. В дальнейшем можно вернуться к лечению глюкокортикоидами, так как резистентность к ним обычно исчезает.

Для лечения менее тяжелых, но резистентных к глюкокортикоидам симптомов болезни назначают азатиоприн (по 1–4 мг/кг в сутки) или метотрексат (по 15 мг/нед) и циклоспорин (в дозе менее 5 мг/кг в сутки) в сочетании с невысокими дозами преднизолона (по 10–30 мг/сут).

Критерии оценки эффективности применения цитостатиков:

- уменьшение или исчезновение клинических признаков;
- исчезновение стероидорезистентности;
- стойкое снижение активности процесса;
- предотвращение прогрессирования люпус-нефрита.

Осложнения цитостатической терапии:

- лейкопения;
- анемия и тромбоцитопения;
- диспептические явления;
- инфекционные осложнения.

При снижении числа лейкоцитов менее $3,0 \times 10^9$ /л дозу препарата следует снизить до 1 мг/кг массы тела. При дальнейшем нарастании лейкопении препарат отменяют и на 50% увеличивают дозу преднизолона.

Широкое распространение получили экстракорпоральные методы лечения — плазмаферез и гемосорбция. Они позволяют удалять из организма ЦИК, повысить чувствительность клеточных рецепторов к глюкокортикоидам и уменьшить интоксикацию. Их применяют при генерализованном васкулите, тяжелом органном поражении (люпус-нефрит, пневмонит, цереброваскулит), а также при выраженных иммунных нарушениях, плохо поддающихся лечению глюкокортикоидами.

Обычно экстракорпоральные методы применяют в сочетании с пульс-терапией или, при ее неэффективности, самостоятельно. Следует отметить, что при цитопеническом синдроме экстракорпоральные методы не применяют.

Больным с высоким титром антифосфолипидных антител в крови, но без клинических признаков антифосфолипидного синдрома, назначают небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (по 75 мг/сут). При подтвержденном антифосфолипидном синдроме, сопровождающемся клиническими признаками, применяют гепарин натрия и малые дозы ацетилсалициловой кислоты.

Для лечения мышечно-скелетных нарушений (артриты, артралгии, миалгии) и умеренно выраженного серозита можно применять обычные дозы НПВС.

Прогноз

В последние годы в связи с применением эффективных методов лечения прогноз улучшился: через 10 лет после установления диагноза выживаемость составляет 80%, а через 20 лет — 60%. У 10% больных, особенно при поражении почек (смерть наступает вследствие прогрессирования ХПН) или цереброваскулите, прогноз остается неблагоприятным.

Профилактика

Так как этиология СКВ неизвестна, первичную профилактику не проводят. Тем не менее выделяют группу риска, к которой относят, прежде всего, родственников больных, а также лиц, страдающих изолированным кожным поражением (дискоидная волчанка). Они должны избегать инсоляции, переохлаждения, не должны подвергаться прививкам, получать грязелечение и другие бальнеопроцедуры.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

ССД — системное заболевание соединительной ткани и мелких сосудов, характеризующееся воспалением и распространенными фиброзно-склеротическими изменениями кожи и внутренних органов. Это определение болезни отражает существо ССД — фиброзную трансформацию соединительной ткани, служащей каркасом внутренних органов, составным элементом кожи и кровеносных сосудов. Безудержное развитие фиброза связано с избыточным коллагенообразованием вследствие нарушения функционирования фибробластов.

Распространенность ССД различна в разных географических зонах и этнических группах, в том числе и проживающих в одном регионе. Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 19,0 случаев на 1 млн населения в год. ССД чаще регистрируют среди женщин (соотношение 5:7,1) в возрасте 30–60 лет.

Этиология

Причина развития болезни неизвестна. Придают значение вирусам, так как существуют косвенные свидетельства их роли в возникновении ССД: в пораженных тканях обнаружены вирусоподобные включения и повышенный титр анти-вирусных антител. Установлена семейно-генетическая предрасположенность к ССД, так как у родственников больных обнаруживают изменения белкового обмена в виде гипергаммаглобулинемии, синдрома Рейно, а иногда и ССД.

К неблагоприятным факторам, способствующим манифестации болезни и ее обострениям, следует отнести факторы внешней среды (длительный контакт с поливинилхлоридом, кремниевой пылью), применение лекарственных средств (блеомицин, триптофан), а также охлаждение, травмы, нарушение нейроэндокринных функций и воздействие профессиональных вредностей в виде вибрации.

Патогенез

В основе патогенеза лежит нарушение процесса взаимодействия различных клеток (эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов, Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, тучных клеток, эозинофилов) друг с другом и компонентами соединительнотканного матрикса. Результатом всего перечисленного служит селекция популяции фибробластов, устойчивых к апоптозу и функционирующих в автономном режиме максимальной синтетической активности, что активизирует неофибриллогенез и способствует изменению гликопротеидов основного вещества соединительной ткани. В результате развиваются фиброзно-склеротические изменения соединительной ткани. Одновременно происходит дисрегуляция иммунного ответа организма на внедрение вируса, что выражается в гиперпродукции антител к собственным тканям (аутоантитела). Затем формируются иммунные комплексы, оседающие в микроциркуляторном русле и внутренних органах, что приводит к развитию иммунного воспаления. Выраженность иммунных и аутоиммунных нарушений при ССД не столь велика, как при СКВ.

Фиброзно-склеротические изменения соединительной ткани, поражение сосудов и внутренних органов в результате иммунного воспаления обуславливают многообразие клинических признаков заболевания (рис. 7-1).

Классификация

В нашей стране принята рабочая классификация ССД, учитывающая характер течения, стадию развития болезни и клинико-морфологическую характеристику поражения органов и систем.

- Характер течения:
 - быстро прогрессирующее;
 - хроническое.
- Стадия:
 - начальная;
 - генерализованная;
 - терминальная.

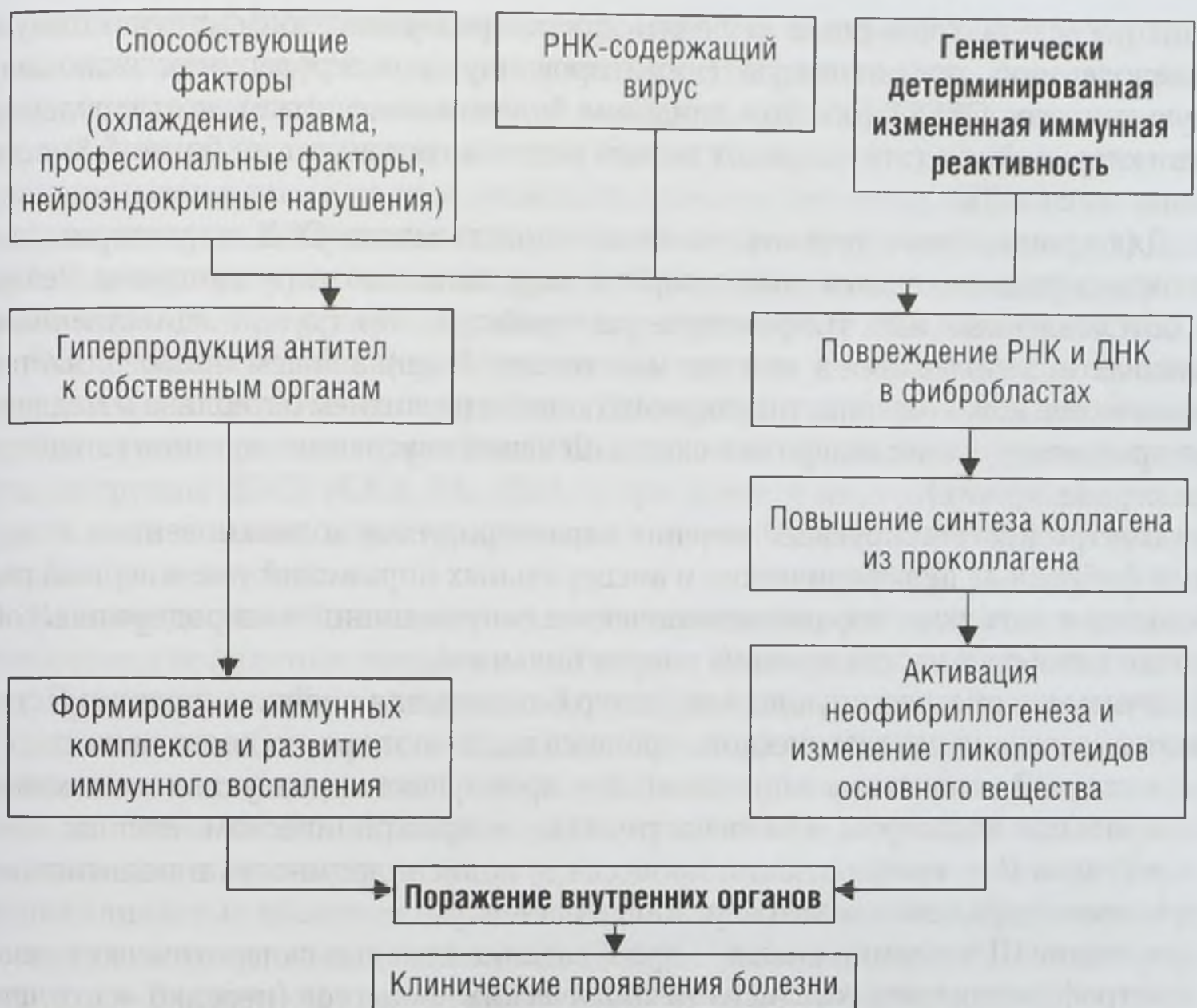


Рис. 7-1. Патогенез системной склеродермии

- Клинико-морфологическая характеристика поражения:
 - кожи и периферических сосудов – плотный отек, индурация, гиперпигментация, телеангиэктазии, синдром Рейно;
 - опорно-двигательного аппарата – артралгии, полиартрит, псевдоартрит, ПМ, кальциноз, остеолиз;
 - сердца – миокардиодистрофия, кардиосклероз, порок сердца (чаще всего – недостаточность клапана);
 - легких – интерстициальная пневмония, склероз, адгезивный плеврит;
 - пищеварительной системы – эзофагит, дуоденит, спруподобный синдром;
 - почек – истинная склеродермическая почка, хронический диффузный гломерулонефрит, очаговый гломерулонефрит;
 - нервной системы – полиневрит, нейропсихические расстройства, вегетативные сдвиги.
- Выраженность уплотнения кожи оценивают пальпаторно по 4-балльной системе:
 - 0 – уплотнения нет;
 - 1 – незначительное уплотнение;
 - 2 – умеренное уплотнение;
 - 3 – выраженное уплотнение (невозможность собрать в складку).

В последние годы стали выделять пресклеродермию, диффузную кожную склеродермию, ограниченную (лимитированную) склеродермию, включающую синдром *CREST* (об этом синдроме будет сказано ниже), и склеродерму без склеродермии (этот вариант весьма редок и составляет не более 5 % всех больных с ССД).

Для хронического течения, наиболее свойственного ССД, характерны постепенно развивающиеся вазомоторные нарушения по типу синдрома Рейно и обусловленные ими трофические расстройства, что служит единственным признаком заболевания в течение многих лет. В дальнейшем присоединяется уплотнение кожи и периартикулярных тканей с развитием остеолита и медленно прогрессирующих склеротических изменений внутренних органов (пищевода, сердца, легких).

Быстро прогрессирующее течение характеризуется возникновением тяжелых фиброзных периферических и висцеральных поражений уже в первый год болезни и нередким поражением почек по типу истинной склеродермической почки (наиболее частая причина смерти больных).

Учитывая прогрессирующий характер болезни, для оценки эволюции и степени нарастания патологического процесса выделяют три стадии течения:

- стадия I — начальных проявлений — преимущественно суставные изменения при подостром, и вазоспастические — при хроническом течении;
- стадия II — генерализации процесса — полисиндромность и полисистемность поражения многих органов и систем;
- стадия III — терминальная — преобладание тяжелых склеротических, дистрофических или сосудисто-некротических процессов (нередко — с отчетливыми нарушениями функций одного или нескольких органов).

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания отличается полиморфностью и полисиндромностью, отражая его генерализованный характер. Практически нет органа или системы, которые не могли бы быть вовлечены в патологический процесс.

На **первом этапе диагностического поиска** получают информацию, на основании которой можно составить представление о диагнозе и варианте начала болезни, характере течения процесса, вовлечении в патологический процесс различных органов, ранее проводимом лечении и его эффективности, а также осложнениях.

Чаще болезнь начинается с поражения кожи, а затем постепенно присоединяется поражение органов (типичная форма). В других случаях (атипичная форма) в клинической картине с самого начала доминирует поражение внутренних органов при минимальных кожных изменениях, что затрудняет диагностику. По мере течения заболевания можно составить представление о характере его течения (острое, подострое и хроническое).

Жалобы больных при вовлечении в патологический процесс внутренних органов соответствуют субъективным симптомам при том или ином их поражении (плеврит, артрит, синдром Рейно, дуоденит и др.). Вместе с тем больные могут предъявлять жалобы, наиболее характерные именно для ССД: затруднение глотания и поперхивания при глотании в результате поражения верхней

части пищевода. Вазоспастические нарушения при синдроме Рейно не ограничиваются пальцами рук, а распространяются на кисти и стопы. Нередко пациенты испытывают чувство онемения в области губ, какой-либо части лица и кончика языка. Они предъявляют жалобы на сухость слизистой оболочки рта и конъюнктивы, а также на невозможность плакать (нет слез). Поражение кожи лица выражается в ощущении стянутости кожи и рта (трудно открыть рот). Как правило, температура тела не повышена. Похудание (иногда значительное) отмечают обычно при прогрессировании и генерализации заболевания.

После первого этапа (при длительном течении болезни) можно сделать определенное заключение о диагнозе. Выполнить это в самом начале бывает крайне трудно, так как симптомы ССД во многом напоминают другие состояния из группы ДЗСТ (СКВ, РА, ДМ), а при моно- или олигосиндромности — другие заболевания, характеризующиеся поражением лишь одного органа (сердца, легких и др.).

На **втором этапе диагностического поиска** получают данные, свидетельствующие о поражении органов и систем и их функциональной недостаточности. При развернутой клинической картине болезни поражение кожи отмечают у подавляющего большинства больных. Оно выражается в последовательном развитии отека, индурации, а затем атрофии с преимущественной локализацией на лице и кистях. Возможны также трофические изменения кожи в виде депигментации, подчеркнутого сосудистого рисунка и телеангиэктазий. Поражение слизистых оболочек выражается в повышенной сухости. На коже могут возникать изъязвления и гнойничковая сыпь; волосы выпадают, ногти деформируются. В конечной стадии болезни кожа лица становится плотной, ее невозможно взять в складку. Лицо амимично, маскообразно. Характерна форма рта: губы тонкие, собраны в нерасправляющиеся складки, постепенно утрачивается способность к широкому открытию рта (симптом «кисета»).

Вазоспастические изменения при синдроме Рейно в виде побеления кожной поверхности обнаруживают в области лица, губ, кистей и стоп.

Поражение суставов выражается в их деформации за счет преимущественного поражения периартикулярных тканей, а также истинного склеродермического полиартрита с преобладанием экссудативно-пролиферативных или фиброзно-индуративных изменений. Характерно развитие склеродермической кисти: укорочение пальцев вследствие остеолиза ногтевых фаланг, истончение их кончиков, деформация ногтей и легкие сгибательные контрактуры. Такую кисть сравнивают с птичьей лапой (склеродактилия).

Поражение мышц, морфологически представляя собой фиброзный интерстициальный миозит или миозит с дистрофическими и некротическими изменениями, выражается в миастеническом синдроме, атрофии, уменьшении мышечной массы и нарушении движений. Возможно образование болезненных уплотнений (кальцинатов) в мышцах. Особенно часто отложения солей кальция обнаруживают в мягких тканях пальцев рук.

Поражение ЖКТ (эзофагит, дуоденит, синдром нарушенного всасывания или упорный запор) в основном обнаруживают на первом и третьем этапе диагностического поиска.

Поражение органов дыхания выражается в виде пневмонита, протекающего остро или хронически, вяло. Физические данные крайне скудны, в выраженных случаях выявляют только эмфизему легких. Значительно большую информацию дает рентгенологическое исследование, оказывающее существенную помощь и при выявлении двустороннего базального пневмосклероза, характерного для ССД.

При выраженном пневмосклерозе и его длительном существовании развивается легочная гипертензия, приводящая сначала к гипертрофии правого желудочка, а затем — к его недостаточности. Легочная гипертензия манифестирует цианозом, акцентом II тона во втором межреберье слева от грудины, одышкой, резким снижением толерантности к физической нагрузке и выраженным усилением пульсации в эпигастральной области, обусловленной гипертрофией правого желудочка.

Поражение сердца занимает основное место среди висцеральных симптомов ССД как по частоте, так и по влиянию на исход болезни. Для ССД характерен так называемый первичный кардиосклероз, не связанный с предшествующими некротическими или воспалительными изменениями миокарда. Отмечают увеличение сердца (иногда — значительное), а также нарушения сердечного ритма в виде экстрасистолии или МА. Поражение эндокарда приводит к развитию порока сердца, практически всегда — к митральной недостаточности. Сочетание последней с кардиосклерозом в ряде случаев может обусловить развитие сердечной недостаточности со всеми ее характерными признаками. Перикардит при ССД наблюдают редко и чаще он протекает как сухой.

Поражение мелких сосудов — склеродермическая ангиопатия — манифестирует вазомоторными нарушениями (синдром Рейно) и характеризуется пароксизмальным вазоспазмом с характерной последовательностью изменений окраски кожи пальцев (побеление, цианоз, покраснение), ощущением напряжения и болезненностью. В выраженных случаях синдром Рейно приводит к кровоизлияниям, некрозу тканей пальцев и телеангиэктазиям.

Поражение почек при ССД (у 80% больных) обусловлено патологическими изменениями сосудов, но не развитием фиброза. Наиболее тяжелый симптом — склеродермический почечный криз, обычно развивающийся в первые пять лет болезни у больных с диффузной формой ССД и манифестирующий злокачественной АГ (АД более 170/130 мм рт.ст.), быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, гиперрениемией (в 90% случаев) и неспецифическими признаками. Последние представлены одышкой, головной болью и судорогами. При поражении почек в виде изолированных изменений мочевого осадка во время физикального обследования не обнаруживают никаких существенных патологических признаков.

В основе поражения нервной системы лежат сосудистые, дистрофические и фиброзные изменения, представленные симптомами полиневрита с нарушением рефлексов и чувствительности.

Таким образом, после второго этапа обнаруживают полиорганность поражения с преимущественным поражением кожи и ее дериватов. Степень изменений весьма различна — от субклинических до значительно выраженных. Возможность установления диагноза ССД при преимущественном поражении кожи

более высокая, чем при преобладании висцеральных нарушений. В последнем случае, если на первый план выступает поражение какого-нибудь одного органа (почки, сердце), существуют предпосылки для совершения диагностических ошибок.

На третьем этапе диагностического поиска можно:

- определить степень активности процесса;
- уточнить выраженность поражения внутренних органов;
- провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями из группы хронических ДЗСТ.

В определении степени активности заболевания наибольшее значение имеют неспецифические острофазовые показатели, к которым относят:

- диспротеинемию с повышением концентрации α_2 - и γ -глобулинов;
- повышение содержания СРБ;
- увеличение концентрации фибриногена;
- повышение СОЭ.

О существовании и выраженности иммунных нарушений можно судить по определению РФ (обнаруживают в 40–50% случаев), антинуклеарных антител (в 95%) и LE-клеток (у 2–7% пациентов). В отличие от СКВ все эти показатели при СКД обнаруживают в значительно меньшем титре и реже.

Наибольшее диагностическое значение придают так называемым склеродермическим антителам.

- Антитела Scl-70 чаще обнаруживают при диффузных формах ССД (40%). Их присутствие в сочетании с носительством HLA-DR3/DRw52 — прогностически неблагоприятный фактор у больных с синдромом Рейно, увеличивающий риск развития легочного фиброза при ССД в 17 раз.
- Антитела к центромере (элемент хромосомы) обнаруживают у 20–30% больных (большинство из них имеют признаки CREST-синдрома).
- Антитела к РНК-полимеразе I и III высокоспецифичны для ССД. Они присутствуют преимущественно у больных с диффузной формой и ассоциируются с поражением почек и неблагоприятным прогнозом.

При поражении почек отмечают выраженную в той или иной степени протеинурию в сочетании с минимальными изменениями мочевого осадка (микрогематурия, цилиндрурия). При истинной склеродермической почке (развитие некрозов почечной ткани вследствие поражения почечных сосудов) может развиться острая почечная недостаточность с увеличением содержания креатинина в крови.

При ССД отмечают диссоциацию между обнаруживаемыми при пункционной биопсии выраженными морфологическими изменениями почечной ткани и сосудов и сравнительно умеренными клиническими (в том числе лабораторными) признаками поражения почек. Если вследствие поражения почек развивается АГ, то отмечают изменения глазного дна (сужение артерий и расширение вен).

При поражении сердца на ЭКГ определяют неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса (снижение амплитуды и инверсия зубца T), а иногда — нарушения внутрижелудочковой проводимости. Рентгенологически визуализируют увеличение сердца. Рентгенография помогает

обнаружить кальциноз мышц и мягких тканей пальцев кисти, а также дифференцировать изменения суставов при ССД с нарушениями при РА (при ССД отсутствуют эрозии суставных поверхностей). В 60–70% случаев на рентгенограмме отмечают поражение ЖКТ (особенно пищевода и кишечника). Изменения пищевода представлены его диффузным расширением в сочетании с сужением в нижней трети, ослаблением перистальтики и некоторой ригидностью стенок.

При биопсии кожи, синовиальной оболочки и мышц обнаруживают характерные для ССД фиброзные изменения, а также поражение сосудов. Данные морфологического исследования не оказывают решающего значения в установлении диагноза.

Диагностика

Диагностика болезни основана на обнаружении больших и малых диагностических критериев.

К большим критериям относят проксимальную склеродерму — симметричное утолщение, уплотнение и индурацию кожи пальцев и кожи, расположенной проксимальнее пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов. Изменения могут затрагивать лицо, шею и туловище (грудная клетка и живот).

Малые критерии:

- склеродактилия — вышеперечисленные кожные изменения, ограниченные вовлечением в патологический процесс пальцев;
- рубцы на кончиках пальцев или потеря вещества подушек пальцев;
- двусторонний базальный легочный фиброз.

У больного ССД должен присутствовать либо главный критерий (большой), либо, по крайней мере, два малых критерия. Чувствительность — 97%, специфичность — 98%.

Наиболее типично для ССД сочетание кальциноза, синдрома Рейно, эзофагита, склеродактилии и телеангиэктазий (синдром *CREST* — по первым буквам английских наименований перечисленных симптомов).

Диагностика ССД на ранних стадиях основана на обнаружении триады первоначальных признаков (возникающих наиболее рано): синдрома Рейно, суставного синдрома (чаще — полиартралгии) и плотного отека кожи. Существенно реже в ранней стадии обнаруживают одну из висцеральных локализаций процесса.

Значительные трудности в диагностике ССД связаны с отсутствием характерного кожного синдрома у больных с выраженными полисиндромными поражениями внутренних органов (так называемая ССД без склеродермии). В этих случаях существенную помощь оказывает рентгенологическое исследование, позволяющее обнаружить нарушение моторики пищевода и его расширение, а также дилатацию двенадцатиперстной и толстой кишки.

Дифференциальная диагностика

ССД следует дифференцировать от целого ряда заболеваний и, прежде всего, от других ДЗСТ, а также от болезней, клиническая картина которых весьма сходна с таковой поражения какого-либо органа при ССД (при условии его до-

минирования). Например, при склеродермическом поражении сердца проводят дифференциальную диагностику с атеросклеротическим кардиосклерозом, ревмокардитом и неспецифическим миокардитом; при легочном поражении — с хронической пневмонией, туберкулезом и профессиональными заболеваниями легких (пневмокониоз); при поражении пищевода следует исключить его рак.

Основой для дифференциальной диагностики служит обнаружение типичных для ССД признаков.

- Преобладание своеобразных кожных поражений в сочетании с синдромом Рейно и незначительно выраженными лабораторными данными при ССД в отличие от кожных изменений при СКВ, сочетающихся с более высокой активностью патологического процесса (по данным лабораторных исследований).
- В отличие от СКВ, при ССД поражение внутренних органов не сочетается с выраженными иммунными нарушениями (АНФ, РФ и антитела к ДНК обнаруживают в меньшем титре, частота определения и количество LE-клеток также невелики).
- Суставной синдром при ССД в отличие от РА сочетается с мышечными контрактурами, отложением кальция в мягких тканях и мышцах, фиброзными анкилозами и остеолитом концевых фаланг. Деструктивные изменения костной ткани при ССД отсутствуют, преобладает поражение периартикулярных тканей.
- В отличие от ИБС, поражение сердца при ССД не сопровождается ангинозными болями. На ЭКГ отсутствуют признаки перенесенного ИМ. В отличие от ревматического поражения сердца, при ССД никогда не развиваются стенозы (митральный, устья аорты); обычно существует умеренно выраженная изолированная митральная недостаточность.
- Доминирующее поражение какой-либо системы или органа при ССД всегда сочетается с кожными и мышечными изменениями и синдромом Рейно. Для клинической картины других заболеваний (хроническая пневмония, атеросклеротический кардиосклероз, заболевания кишечника, язвенная болезнь), от которых приходится дифференцировать ССД, характерна моносиндромность.
- При ССД доминируют кожные изменения и синдром Рейно, тогда как при ДМ на первый план выступает поражение мышц в сочетании со своеобразным параорбитальным отеком лилового цвета («симптом очков»).
- Глюкокортикоиды при ССД не дают такой разительный положительный эффект, как при СКВ.
- В ряде случаев, когда ССД манифестирует суставным, кожным и астеновегетативным синдромом, лишь длительное динамическое наблюдение позволяет поставить правильный диагноз.

Формулировка развернутого клинического диагноза должна учитывать рубрики, приведенные в рабочей классификации. Диагноз должен отражать:

- характер течения;
- стадию;
- клинико-морфологическую характеристику поражения органов и систем организма с указанием стадии функциональной недостаточности (напри-

мер, при пневмосклерозе — стадии легочной недостаточности, при поражении почек — стадии почечной недостаточности и др.).

Лечение

Лечение ССД должно быть комплексным и учитывать следующие аспекты:

- воздействие на сосудистые осложнения и в первую очередь — на синдром Рейно;
- воздействие на развитие фиброзных изменений;
- иммуносупрессию и противовоспалительное действие;
- воздействие на локальные симптомы заболевания.

Следует избегать влияния холода, курения, местного воздействия вибрации, стрессовых ситуаций и приема препаратов, вызывающих периферический сосудистый спазм (β -адреноблокаторы без вазодилатирующего действия).

Медикаментозное лечение синдрома Рейно предусматривает назначение блокаторов медленных кальциевых каналов — амлодипина (по 5–20 мг/сут), нифедипина пролонгированного действия (по 30–90 мг/сут), фелодипина (по 5–10 мг/сут), а также верапамила пролонгированного действия (по 240–480 мг/сут) или дилтиазема (по 120–360 мг/сут).

Хороший эффект оказывает прием внутрь пентоксифиллина (по 400 мг 3 раза в сутки). Также назначают антиагреганты — дипиридамол (по 300–400 мг/сут) или тиклопидин (по 500 мг/сут).

В критических ситуациях (легочная гипертензия, гангрена, почечный криз) на протяжении 6–24 ч в течение 2–5 сут внутривенно вводят синтетические простагландины: алпростадил (по 0,1–0,4 мкг/кг в минуту) или илопрост (по 0,5–2 нг/кг в минуту).

Препарат, разрушающий внутренние связи в молекуле коллагена и тормозящий избыточное коллагенообразование, — пеницилламин. Его назначают при подостром течении, быстро нарастающих индуративных изменениях кожи и симптомах прогрессирующего генерализованного фиброза натошак через день в дозе 250–500 мг/сут. Ранее рекомендованные высокие дозы (по 750–1000 мг/сут) не увеличивают эффективность лечения, но значительно возрастает частота возникновения побочного действия. При лечении пеницилламином необходимо следить за лабораторными показателями мочи, так как на 6–12-м мес с момента начала лечения может развиваться протеинурия. При ее нарастании до 0,2 г/сут препарат отменяют. При выраженных кожных поражениях рекомендована ферментотерапия. Назначают подкожное введение гиалуронидазы вблизи пораженных участков или электрофорез с этим препаратом.

Противовоспалительные и цитотоксические препараты применяют на ранней (воспалительной) стадии ССД и при быстро прогрессирующем течении заболевания.

Назначение стандартных доз НПВС рекомендовано для лечения мышечно-суставных нарушений при ССД и стойкой субфебрильной лихорадки.

Глюкокортикоиды в небольших дозах (по 15–20 мг/сут) применяют при прогрессирующем диффузном поражении кожи и явных клинических признаках воспалительной активности (миозит, альвеолит, серозит, рефрактерный

артрит и тендосиновит). Прием больших доз не рекомендован (риск развития склеродермического почечного криза).

При назначении в дозе 2 мг/кг в день в течение 12 мес циклофосфамид уменьшает кожный зуд только у больных диффузной формой ССД.

Метотрексат назначают при сочетании ССД с РА или ПМ.

При склеродермическом почечном кризе для устранения сосудистых спазмов и предотвращения развития склеродермической почки используют ингибиторы АПФ (каптоприл по 100–150 мг/сут, эналаприл по 10–40 мг/сут) под контролем АД.

При поражении пищевода с целью профилактики дисфагии рекомендованы частое дробное питание и исключение приема пищи позднее 18 ч. Лечение дисфагии предусматривает назначение прокинетики (метоклопрамид в дозе 10 мг 3–4 раза в сутки). При рефлюкс-эзофагите назначают омепразол (внутри по 20 мг/сут).

Воздействие на локальные симптомы болезни предусматривает аппликации 25–50% раствора диметилсульфоксида. В периоды отсутствия активности патологического процесса можно рекомендовать ЛФК и массаж.

Прогноз

При ССД прогноз определяется вариантом течения и стадией развития. Отмечено, что чем больше времени отделяет развернутую стадию от возникновения первых признаков болезни (в частности, синдрома Рейно), тем благоприятнее прогноз. Пятилетняя выживаемость колеблется от 34 до 73%, в среднем составляя 68%. Риск смерти при ССД в 4,7 раза выше, чем в популяции.

Предикторы неблагоприятного прогноза:

- диффузная форма болезни;
- возраст начала болезни старше 47 лет;
- мужской пол;
- фиброз легких, легочная гипертензия, аритмии, поражение почек в первые три года болезни;
- анемия, высокая СОЭ, протеинурия в начале болезни.

Профилактика

К группе риска относят лиц со склонностью к вазоспастическим реакциям, полиартралгиям, а также родственников больных, страдающих различными диффузными заболеваниями соединительной ткани. Они не должны подвергаться воздействию провоцирующих факторов (охлаждение, вибрация, травмы, воздействие химических веществ, инфекционные агенты и др.). Больных ССД ставят на диспансерный учет. Систематически проводимое лечение (в частности, правильно подобранная поддерживающая терапия) — лучшее средство профилактики обострений.

ДЕРМАТОМИОЗИТ (ПОЛИМИОЗИТ)

ДМ — системное воспалительное заболевание скелетной, гладкой мускулатуры и кожи. Реже отмечают вовлечение в патологический процесс внутренних органов. При отсутствии поражения кожи используют термин «полимиозит» ПМ.

Основной симптом заболевания — резкая мышечная слабость вследствие прогрессирующего тяжелого некротического миозита с преимущественным поражением мышц проксимальных отделов конечностей. По мере прогрессирования заболевания мышечная ткань атрофируется и замещается фиброзной. Аналогичные процессы происходят и в миокарде. В паренхиматозных органах развиваются дистрофические изменения. В патологический процесс также вовлекаются сосуды мышц, внутренних органов и кожи.

ДМ (ПМ) — редкое заболевание. Частота его возникновения в популяции колеблется от 2 до 10 случаев на 1 млн населения в год. Болезни подвержены люди зрелого возраста (40–60 лет), чаще — мужчины, чем женщины (соотношение 2:1).

Этиология

Выделяют две формы ДМ (ПМ) — идиопатический и вторичный (опухолевый). Этиология идиопатического ДМ неясна, но известны факторы, способствующие манифестации, а в дальнейшем и обострению этого заболевания:

- инсоляция;
- переохлаждение;
- инфекционное поражение (ОРЗ, грипп, ангина и др.);
- гормональная перестройка (климакс, беременность, роды);
- эмоциональный стресс;
- физическая травма, хирургическое вмешательство;
- сенсбилизация лекарственными препаратами (хлорпромазин, препараты инсулина, антибиотики, пеницилламин);
- вакцинация;
- контакт с эпоксидными смолами, фоторастворителями;
- физиотерапевтические процедуры.

Вероятно, имеет значение наследственно-генетическая предрасположенность: у больных обнаруживают антигены В-8/DR3, В14 и В40 системы HLA. Это тесно связано не с самим заболеванием, а с определенными иммунными нарушениями и в первую очередь с гиперпродукцией миозинспецифических аутоантител.

Опухолевый (вторичный) ДМ составляет 25% всех случаев заболевания и развивается у больных, страдающих злокачественными опухолями. Чаще всего ДМ возникает при раке легкого, кишечника, предстательной железы, яичника, а также при гемобластозах. Возникновение ДМ у лиц в возрасте старше 60 лет почти всегда указывает на его опухолевое происхождение.

Патогенез

Под влиянием вируса и генетической предрасположенности или опухолевых антигенов происходит нарушение (дисрегуляция) иммунного ответа, выражаю-

щееся в дисбалансе В- и Т-системы лимфоцитов: в организме вырабатываются антитела к скелетным мышцам и развивается сенсibilизация Т-лимфоцитов к ним. Реакция «антиген–антитело» и цитотоксический эффект сенсibilизированных к мышцам Т-лимфоцитов способствуют образованию и отложению в мышцах и микроциркуляторном русле различных органов иммунных комплексов. Их элиминация приводит к высвобождению лизосомных ферментов и развитию иммунного воспаления в мышцах и внутренних органах. При воспалении высвобождаются новые антигены, способствующие дальнейшему образованию иммунных комплексов, что ведет к хронизации заболевания и вовлечению в патологический процесс ранее здоровых мышц. Основные звенья патогенеза ДМ представлены на рис. 7-2.

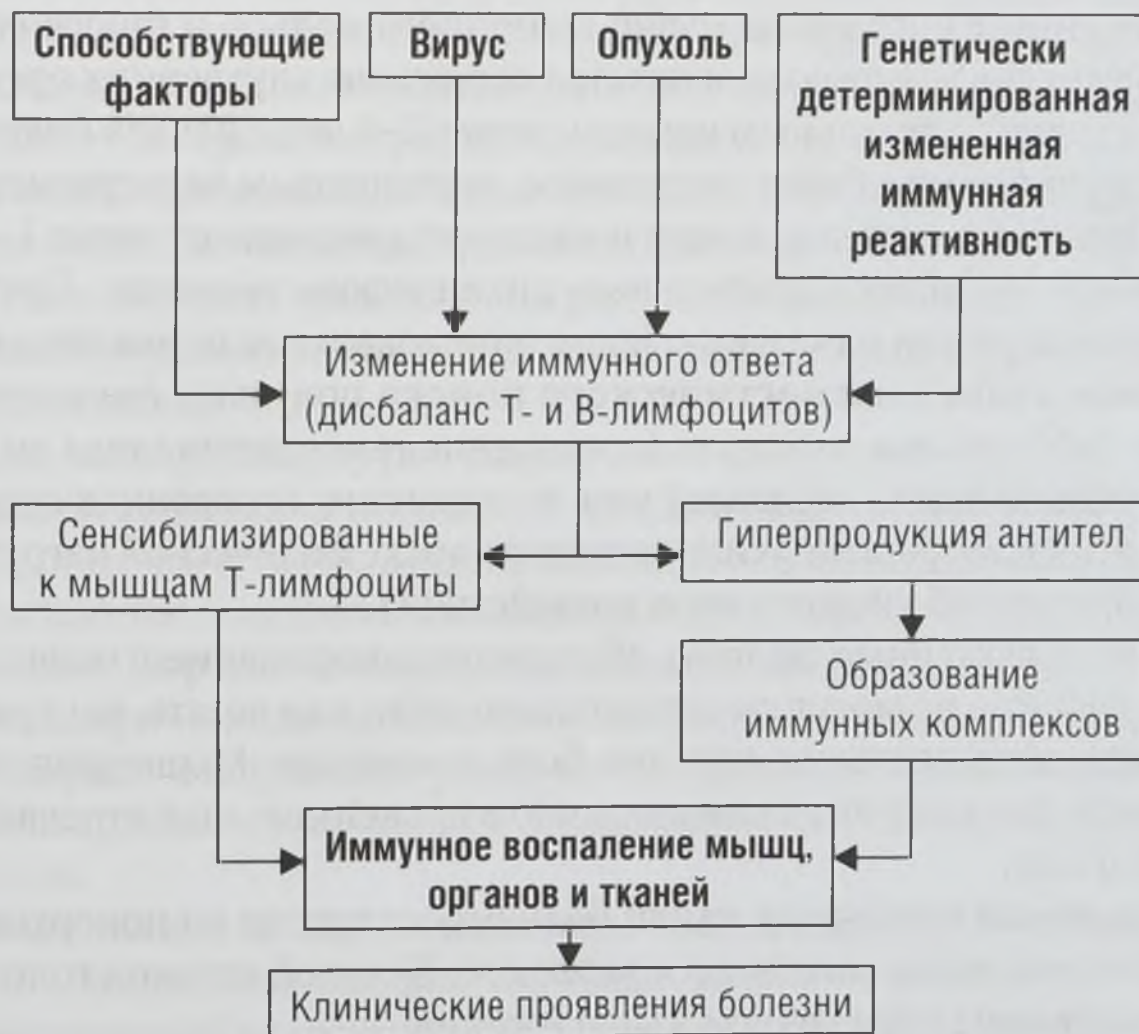


Рис. 7-2. Патогенез дерматомиозита

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания отличается системностью и полисиндромностью.

Основные синдромы:

- мышечный (миозит, мышечная атрофия, кальциноз);
- кожный (эритема, отек кожи, дерматит, пигментация и депигментация, телеангиэктазии, гиперкератоз, крапивница);
- суставной (артралгии, поражение периартикулярных тканей, редко — истинные артриты);
- висцеральный (миокардит, кардиосклероз, пневмонит, аспирационные пневмонии, пневмофиброз, желудочно-кишечные кровотечения, миогло-

булинурическая почка с развитием острой почечной недостаточности, полинейропатия).

Выделяют следующие периоды течения болезни:

- I период (начальный) — продолжается от нескольких дней до 1 мес и более, манифестирует только мышечными и (или) кожными изменениями;
- II период (манифестный) — развернутая картина болезни;
- III период (терминальный) — представлен дистрофическими изменениями внутренних органов и признаками их выраженной функциональной недостаточности (возможно развитие осложнений).

Различают три формы течения болезни:

- острую форму, когда быстро нарастает генерализованное поражение скелетной мускулатуры, приводящее к полной обездвиженности больного. Прогрессирует поражение мышц глоточного кольца и пищевода (дисфагия, дизартрия). Быстро развивается поражение внутренних органов (особенно сердца) с летальным исходом через 2–6 мес с начала болезни;
- подострую форму с более медленным, постепенным нарастанием симптомов. Тяжелое поражение мышц и висцериты возникают через 1–2 года;
- хроническую форму с длительным циклическим течением. Преобладают процессы атрофии и склероза. Возможно локальное поражение мышц.

На **первом этапе диагностического поиска** получают сведения о характере начала заболевания — остром (повышение температуры тела до 38–39 °С, кожная эритема и боли в мышцах) или постепенном (умеренная слабость, нерезкие миалгии и артралгии, усиливающиеся после физической нагрузки, инсоляции или других неблагоприятных воздействий).

Наиболее характерные жалобы обусловлены поражением мышц: больные отмечают слабость, не могут самостоятельно сесть или встать, им крайне трудно подниматься по лестнице, нередко боли в мышцах. Мышечная слабость и болезненность локализуются симметрично в проксимальных отделах конечностей, спине и шее.

При поражении глоточных мышц больные жалуются на поперхивание при глотании, жидкая пища выливается через нос. Носовой оттенок голоса и охриплость обусловлены поражением мышц гортани.

При поражении кожи больные отмечают стойкое изменение ее окраски в местах, подверженных действию солнца (зона декольте, лицо, кисти), а также на наружных поверхностях бедер и голени. Характерно возникновение параорбитального отека лилового цвета («симптом очков»). При поражении слизистых оболочек больные жалуются на сухость, жжение в глазах и отсутствие слез («сухой» синдром).

Вовлечение в патологический процесс различных органов выражается симптомами, свойственными миокардиту, кардиосклерозу, пневмониту, гломерулонефриту, полиневриту, артриту и др.

Сведения о проводимом лечении позволяют судить о его правильном подборе, а косвенно — и о характере течения: использование аминохинолиновых препаратов свидетельствует о хроническом течении, применении преднизолона и цитостатиков — о более остром.

На **втором этапе диагностического поиска** при развернутой клинической картине болезни, прежде всего, отмечают симметричное поражение мышц: плотные, тестоватые на ощупь, они увеличены в объеме и болезненны при пальпации. При поражении мимической мускулатуры заметна некоторая маскообразность лица. В дальнейшем возникает атрофия мышц, особенно выраженная со стороны плечевого пояса. Также происходит поражение дыхательных мышц и диафрагмы. При пальпации мышц можно обнаружить локальные уплотнения — кальцинаты, которые располагаются и в подкожной жировой клетчатке. Кальциноз чаще развивается у молодых людей с распространенным поражением мышц при переходе острого течения в подострое или хроническое. Нередко отмечают снижение массы тела на 10–20 кг.

Поражение кожи — не обязательный признак ДМ, но при его существовании на открытых частях тела отмечают отек, эритему (над суставами — надсуставная эритема, в околоногтевых зонах в сочетании с микронекрозами в виде темных точек — синдром Готтрона), капилляриты, петехиальные высыпания и телеангиэктазии. Эритема отличается большой стойкостью, синюшным оттенком, сопровождается зудом и шелушением. Типичен «симптом очков» — эритема вокруг глаз. Нередко отмечают покраснение, шелушение и растрескивание кожи ладоней («рука механика или ремесленника»), ломкость ногтей и усиленное выпадение волос.

Довольно часто регистрируют выраженный синдром Рейно.

Признаки висцеральных поражений при ДМ, так же, как и при ССД, не слишком яркие, в отличие от СКВ. Можно отметить известную диссоциацию между выраженностью патоморфологических изменений органов и их клинической манифестацией. Поражение сердца (миокардит, кардиосклероз) представлено такими неспецифическими признаками, как увеличение его размеров, глухость тонов, тахикардия и нарушение ритма в виде экстрасистолии. Выраженные изменения миокарда могут привести к возникновению симптомов сердечной недостаточности.

Поражение легких в виде пневмонита сопровождается крайне скудными симптомами. Развивающийся фиброз обнаруживают по признакам эмфиземы легких и дыхательной недостаточности. Аспирационная пневмония характеризуется всеми типичными симптомами.

Для поражения ЖКТ характерна дисфагия: происходит срыгивание твердой и выливание через нос жидкой пищи. Патологические изменения сосудов желудка и кишечника могут привести к желудочно-кишечным кровотечениям. Иногда отмечают умеренное увеличение печени, реже — гепатолиенальный синдром с увеличением лимфатических узлов.

Неврологические нарушения представлены изменениями чувствительности: гиперестезией периферического или корешкового характера, гипералгией, парестезией и арефлексией.

На **третьем этапе диагностического поиска** существенную помощь оказывают методы исследования, позволяющие оценить остроту воспалительного процесса и распространенность поражения мышц.

Об остроте процесса можно судить по неспецифическим острофазовым показателям (увеличение СОЭ, повышение содержания фибриногена и СРБ,

гипер- α_2 -глобулинемия) и признакам иммунных изменений (невысокий титр РФ, увеличение содержания γ -глобулинов, антител к нуклеопротеиду и растворимым ядерным антигенам, антитела к Mi2, Jol, SRP, а в случае идиопатического ДМ — увеличение концентрации IgG).

При хроническом, вялом течении болезни изменения острофазовых показателей могут отсутствовать (СОЭ нередко соответствует норме).

Распространенность поражения мышц характеризуется рядом биохимических изменений. Повышается индекс креатин/креатинин, что связано с присутствием в моче креатина при снижении креатининурии. При значительном поражении мышц может возникать миоглобинурия. Увеличение активности трансаминаз не типично для поражения скелетной мускулатуры. У некоторых больных с миопатическим синдромом это заставляет предположить гепатит.

При иммунологическом исследовании обнаруживают миозитспецифические антитела. К ним относят антитела к аминоксилсинтетазам транспортной РНК (антисинтетазные антитела) и в первую очередь антитела к гистидил-тРНК-синтетазе (Jo1). Антитела Jo1 обнаруживают у половины больных ДМ (ПМ), тогда как другие антисинтетазные антитела — крайне редко (5%). Продукция антисинтетазных антител ассоциируется с развитием так называемого антисинтетазного синдрома, характеризующегося острым началом, лихорадкой, симметричным артритом, интерстициальным поражением легких, синдромом Рейно и поражением кистей рук по типу «руки механика».

Для ДМ опухолевого происхождения у мужчин характерно обнаружение простатоспецифического антигена, у женщин — СА-125 (антиген опухоли яичника). Кроме того, при иной локализации опухоли можно обнаружить другие опухольспецифичные антигены.

Существенную помощь в диагностике поражения мышц оказывает электромиография, позволяющая обнаружить нормальную электрическую активность мышц в состоянии их произвольного расслабления и низкоамплитудную — при произвольных сокращениях.

При биопсии кожи и мышц отмечают картину тяжелого миозита с потерей поперечной исчерченности мышечных волокон, фрагментацией, зернистой и восковидной дегенерацией, а также очаги некроза, лимфоидно-плазмноклеточную инфильтрацию и явления фиброза. Мышечную биопсию проводят для подтверждения диагноза ДМ даже при существовании характерных клинических, лабораторных и инструментальных признаков заболевания. Наиболее информативна биопсия мышцы, вовлеченной в патологический процесс, но без выраженной атрофии.

Прочие методы исследования (ЭКГ, рентгенологические и эндоскопические) необходимы для:

- оценки состояния пораженных внутренних органов;
- поиска опухоли при подозрении на ДМ опухолевого происхождения.

Диагностика

Для диагностики ДМ (ПМ) следует использовать следующие диагностические критерии.

- Поражение кожи:

- гелиотропная сыпь (пурпурно-красные высыпания на веках);
- признак Готтрона (пурпурно-красная шелушащаяся атрофическая эритема или пятна на разгибательной поверхности кистей над суставами);
- эритема на разгибательной поверхности конечностей над локтевыми и коленными суставами.
- Проксимальная мышечная слабость (верхние и нижние конечности и туловище).
- Повышение активности КФК или альдолазы в крови.
- Боли в мышцах при пальпации или миалгии.
- Миогенные изменения при электромиографии (короткие полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными потенциалами фибрилляции).
- Обнаружение антител Jo1 (антитела к гистидил-тРНК-синтетазе).
- Недеструктивный артрит или артралгии.
- Признаки системного воспаления (повышение температуры тела более 37 °С, увеличение концентрации СРБ или СОЭ более 20 мм/ч).
- Морфологические изменения, соответствующие воспалительному миозиту (воспалительные инфильтраты в скелетных мышцах с дегенерацией или некрозом мышечных волокон, активный фагоцитоз или признаки активной регенерации).

При обнаружении, по крайней мере, одного типа поражения кожи и минимум четырех других признаков диагноз ДМ достоверен (чувствительность — 94,1%, специфичность — 90,3%).

Присутствие, по крайней мере, четырех признаков соответствует диагнозу ПМ (чувствительность — 98,9%, специфичность — 95,2%).

Дифференциальная диагностика

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность критериев, диагностика ДМ (ПМ) представляет большие трудности, особенно в дебюте заболевания.

ДМ (ПМ) следует дифференцировать от инфекционных и неврологических заболеваний, ССД, СКВ и РА. В основе дифференциальной диагностики лежат следующие изменения:

- Упорство суставного синдрома при РА, обнаружение при рентгенологическом исследовании эрозий суставных поверхностей костей, отсутствие характерных для ДМ изменений кожи и мышц.
- В отличие от СКВ, при ДМ висцеральные нарушения не столь резко выражены и возникают значительно реже. В клинической картине ДМ преобладает поражение мышц, а лабораторные показатели (особенно иммунологические) изменены в значительно меньшей степени.
- В отличие от ССД, кожные изменения при ДМ имеют совершенно иной характер: нет типичных изменений кистей, а ведущим считают мышечный синдром (в том числе резкую мышечную слабость). Тем не менее дифференциальная диагностика ССД и ДМ наиболее трудна. В сложных случаях необходимо использовать электрофизиологические и морфологические методы исследования.

- При остром течении ДМ необходимо исключить инфекционное поражение (септическое состояние, рожистое воспаление и др.), что возможно при динамическом наблюдении за больным.
- При доминировании адинамии и нарушении рефлексов возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики с неврологическими заболеваниями, что осуществляют при совместном наблюдении больного терапевтом и невропатологом.

Формулировка развернутого клинического диагноза ДМ должна отражать:

- период течения;
- форму течения;
- клинико-морфологическую характеристику поражения систем и органов с указанием ведущих синдромов и существования или отсутствия функциональной недостаточности органов (систем).

Лечение

Основная задача — подавление активности иммунных реакций и воспалительного процесса, а также нормализация функции отдельных, наиболее пораженных органов и систем. Раннее начало лечения (в течение первых 3 мес с момента возникновения симптомов) ассоциируется с более благоприятным прогнозом, чем позднее.

Лучший эффект оказывают глюкокортикоиды: при ДМ предпочтительнее всего назначать преднизолон (по 1–2 мг/кг в сутки). В течение первых недель суточную дозу следует делить на три приема, а затем принимать всю ее однократно утром, поскольку улучшение состояния больного развивается медленнее, чем при СКВ или ССД (в среднем — через 1–3 мес). При отсутствии положительной динамики в течение 4 нед следует увеличить дозу глюкокортикоидов. После достижения эффекта (нормализация мышечной силы и активности КФК) дозу преднизолона очень медленно снижают до поддерживающей, каждый месяц — на 1/4 суммарной. Снижение дозы необходимо проводить под строгим клиническим и лабораторным контролем.

Пульс-терапия редко бывает эффективной. Ее назначают при быстром прогрессировании дисфагии (риск аспирационной пневмонии) и развитии системных поражений (миокардит, альвеолит).

Если лечение преднизолоном не эффективно или его невозможно назначить вследствие непереносимости и развития осложнений, то следует применять цитостатические препараты.

В настоящее время рекомендовано раннее назначение метотрексата, позволяющее быстрее перевести больных на поддерживающие дозы преднизолона. Метотрексат назначают внутрь, подкожно или внутривенно в дозе 7,5–25 мг/нед. Внутривенное введение препарата рекомендуют при недостаточной эффективности или плохой его переносимости при приеме внутрь. Следует помнить, что отсутствие эффекта от лечения преднизолоном указывает на возможность существования опухолевого АНФ, поэтому, прежде чем назначать цитостатические препараты, следует провести расширенный онкологический поиск для исключения злокачественной опухоли.

Больным с резистентными к преднизолону формами заболевания назначают прием внутрь циклоспорина по 2,5–5,0 мг/кг в сутки.

Азатиоприн уступает метотрексату по эффективности. Максимальный эффект развивается позже (в среднем — через 6–9 мес). Назначают прием препарата внутрь по 100–200 мг/сут.

Циклофосфамид — средство выбора при интерстициальном легочном фиброзе (по 2 мг/кг в сутки).

Аминохинолиновые препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) применяют в следующих ситуациях:

- при хроническом течении болезни без признаков активности процесса (для контроля кожных поражений);
- при снижении дозы преднизолона или цитостатиков для уменьшения риска возможного обострения.

Плазмаферез следует назначать больным с тяжелым, резистентным к другим методам лечения ДМ (ПМ) в сочетании с глюкокортикоидами и метотрексатом или цитостатическими препаратами.

В последние годы для лечения все чаще применяют ингибиторы ФНО- α . Перспективное направление лечения связано с применением ритуксимаба. Максимальный эффект развивается через 12 нед после первой инъекции, что ассоциируют со снижением содержания CD20⁺ В-лимфоцитов в периферической крови.

Прогноз

В настоящее время в связи с применением преднизолона и цитостатиков при острых и подострых формах прогноз значительно улучшился: пятилетняя выживаемость составляет 90%. В случае приобретения заболеванием хронического течения трудоспособность больного может восстанавливаться.

Прогноз при вторичном (опухоловом) ДМ зависит от эффективности оперативного вмешательства: при успешно проведенной операции все признаки болезни могут исчезнуть. Факторы, ухудшающие прогноз болезни: пожилой возраст, поздний диагноз, неправильное лечение в начале болезни, тяжелое течение миозита (лихорадка, дисфагия, поражение легких, сердца и ЖКТ), антисинтетазный синдром. При опухолевом ДМ пятилетняя выживаемость составляет только 50%.

Профилактика

Предупреждения обострений (вторичная профилактика) достигают проведением поддерживающего лечения, санацией очагов инфекции и повышением сопротивляемости организма. У родственников больного возможно проведение первичной профилактики (исключение перегрузок, инсоляции, переохлаждений).

БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ

Болезни суставов.....	712
Ревматоидный артрит.....	712
Остеоартроз.....	727
Подагра.....	734
Идиопатический анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева).....	742

БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ

Поражения суставов различной этиологии в клинике внутренних болезней регистрируют достаточно часто. Заболевания суставов могут быть самостоятельной нозологической формой (РА, ОА, подагра), признаком патологических изменений других систем (артрит при СКВ, ССД) или реакцией на иной патологический процесс (реактивные артриты при каком-либо остром инфекционном заболевании).

Все многообразие заболеваний суставов можно свести к двум формам — артритам (воспалительные поражения суставов, не зависящие от непосредственной причины их возникновения, — инфекционного поражения, аутоиммунных процессов или выпадения микрокристаллов солей в синовиальной жидкости) и артрозам (дистрофически-дегенеративные поражения).

В этой главе будут рассмотрены наиболее частые заболевания суставов — РА, ОА, подагра и идиопатический анкилозирующий спондилоартрит (ББ).

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита. Сущность заболевания состоит в поражении суставных тканей (синовиальная оболочка, суставной хрящ, капсула сустава) воспалительным процессом, развивающимся на иммунной основе и приводящим к эрозиям суставных поверхностей костей с последующим формированием выраженных деформаций и анкилозов. В основе нередко наблюдаемых внесуставных поражений лежит иммунокомплексный васкулит, вызывающий поражение внутренних органов и систем.

РА — одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов. Частота его возникновения в популяции составляет 1%. Заболевание может возникать у лиц любого возраста. Женщины болеют в 2,5 раза чаще, чем мужчины. В пожилом возрасте это различие менее очевидно.

Этиология

Причины развития РА неизвестны. Придают значение вирусным агентам (вирус Эпштейна–Барр), а также другим инфекционным возбудителям (стрептококки группы В, микопlasма). Молекулярные компоненты клеток микроорганизмов и продукты разрушения последних обладают тропизмом к суставным тканям, способны длительно персистировать в них и вызывать характерный иммунный ответ. Вирусы, встраиваясь в ДНК клеток хозяина, могут индуцировать синтез и секрецию неинфекционных белков, обладающих антигенной активностью, что служит стимулом к развитию иммунных реакций. Предполагают, что вирус Эпштейна–Барр может длительно существовать в организме лиц с генетической предрасположенностью к такому персистированию, что приводит к нарушению супрессорной функции Т-клеток и нарушению продукции иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

В настоящее время в происхождении этого заболевания придают значение генетическим факторам. Так, риск заболеть РА в 16 раз выше у кровных родственников. РА чаще обнаруживают у носителей определенных антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости (особенно HLA-DR1 и HLA-DR4). Так, носительство HLA DRW4 регистрируют у 52% больных РА и лишь у 13% лиц в популяции.

Имеют значение гормональные факторы: у мужчин в возрасте младше 50 лет РА диагностируют в 2–3 раза чаще, чем у лиц более старшего возраста. Прием контрацептивов и беременность снижают риск развития заболевания у женщин. Напротив, в период лактации (гиперпролактинемия) риск заболеть РА существенно повышается.

В целом, вклад генетических факторов в развитие РА составляет 15%, а факторов внешней среды — 85%.

Патогенез

На ранней стадии РА поражение суставов связано с неспецифической воспалительной реакцией, вызванной различными стимулами, которая, в свою очередь (у генетически предрасположенных лиц), приводит к патологическим изменениям клеток синовиальной оболочки. В дальнейшем в результате вовлечения в процесс иммунных клеток (Т-, В-лимфоциты и др.) в полости сустава происходит формирование эктопического лимфоидного органа, клетки которого начинают продуцировать аутоантитела к компонентам синовиальной оболочки. Аутоантитела (в первую очередь РФ — антитело к агрегированному IgG, а также антитела к ферменту Г-6-ФД и др.) и иммунные комплексы, активируя систему комплемента, еще более усиливают воспалительную реакцию, вызывающую прогрессирующее повреждение суставных тканей. Формируется ведущий морфологический признак ревматоидного воспаления — очаг гиперплазии соединительной ткани, так называемый паннус. Активированные

T-лимфоциты стимулируют синтез макрофагами провоспалительных медиаторов (цитокинов), среди которых центральное место занимает ФНО- α , а также ИЛ-1. В развитии деструкции хряща и субхондральной кости при РА важную роль играют металлопротеиназы (коллагеназа, желатиназа), образующиеся в зоне паннуса.

На поздних стадиях в патогенезе РА преобладают процессы, обусловленные соматической мутацией синовиальных фибробластов и дефектами апоптоза. Это объясняет трудности противовоспалительного лечения, которое эффективно в рамках небольшого временного отрезка, после чего клетки-мишени начинают терять способность отвечать на регулирующие противовоспалительные стимулы и приобретают устойчивость к фармакологическим воздействиям.

Основная особенность РА состоит в том, что паннус постепенно разрушает хрящ и эпифизы костей с образованием узур (эрозий). Исчезновение хряща ведет к развитию фиброзного, а затем и костного анкилоза сустава. Деформацию суставов обуславливает и изменение периартикулярных тканей (капсулы сустава, сухожилий и мышц). Кроме поражений суставов, при РА практически всегда отмечают изменения соединительной ткани, различных органов и систем. Морфологическая основа их поражения — васкулиты и лимфоидная инфильтрация.

Классификация

В настоящее время в нашей стране принята рабочая классификация РА (Пленум Всесоюзного общества ревматологов, 1980), учитывающая клинико-анатомическую и клинико-иммунологическую характеристику процесса, характер течения, степень активности, рентгенологическую стадию артрита и функциональную активность больного.

Клинико-анатомическая характеристика:

- РА — полиартрит, олигоартрит;
- РА с системными проявлениями (висцеритами, поражением ретикулоэндотелиальной системы, серозных оболочек, легких, сердца, сосудов, глаз и почек, амилоидозом органов, псевдосептическим синдромом);
- особые синдромы (синдром Фелти, болезнь Стилла у взрослых);
- в сочетании с ОА, ревматизмом и другими ДЗСТ.

Клинико-иммунологическая характеристика:

- серопозитивный;
- серонегативный.

Течение болезни:

- медленно прогрессирующее (классическое);
- быстро прогрессирующее;
- без заметного прогрессирования (доброкачественное, малопрогессирующее).

Степень активности:

- минимальная;
- средняя;
- высокая;
- ремиссия.

Рентгенологическая стадия:

- околоуставной остеопороз;
- остеопороз + сужение суставной щели (могут быть единичные узур);
- остеопороз, сужение суставной щели, множественные узур;
- то же + костный анкилоз.

Функциональная активность:

- полностью сохранена;
- профессиональная трудоспособность ограничена;
- профессиональная трудоспособность утрачена;
- утрачена способность к самообслуживанию.

Клиническая картина

На **первом этапе диагностического поиска** выясняют основные жалобы больного, как правило, связанные с поражением суставов, а также особенности начала заболевания. Выделяют несколько вариантов начала.

- При **постепенном начале** заболевания (в течение нескольких месяцев) примерно в половине случаев отмечают медленное нарастание болей и скованности в мелких периферических суставах (лучезапястных, проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, голеностопных и плюснефаланговых). Движения в суставах ограничены незначительно, температура тела остается нормальной. Характерна утренняя скованность суставов кисти — невозможность сжать пальцы в кулак (длительность скованности — от одного до нескольких часов).
- **Моноартрит коленных или плечевых суставов** с последующим быстрым вовлечением в патологический процесс мелких суставов кистей и стоп.
- **Острый моноартрит крупных суставов**, напоминающий септический артрит, который протекает с высокой температурой тела и сочетается с тендосиновитом, бурситом и подкожными (ревматоидными) узелками.
- **Палиндромный ревматизм** — множественные рецидивирующие атаки острого симметричного полиартрита суставов кистей, реже — коленных и локтевых суставов. Атаки продолжаются несколько дней и заканчиваются выздоровлением.
- **Рецидивирующий бурсит и тендосиновит**, особенно часто — в области лучезапястных суставов.
- **Острый полиартрит** с множественным поражением мелких и крупных суставов, выраженными болями, диффузным отеком и ограничением подвижности у лиц пожилого возраста. Этот вариант описывают как ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с подушкообразным отеком.
- **Генерализованная полиартралгия** или симптомокомплекс, напоминающий ревматическую полимиалгию (обычно — у лиц пожилого возраста).

По мере течения РА больные отмечают развитие деформации пораженных суставов и ограничение их подвижности, которая в выраженных случаях приводит к полной потере функций сустава.

На первом этапе можно получить сведения о возможном поражении внутренних органов (возникновение жалоб соответственно вовлечению в патологический процесс различных органов), а также данные о ранее проводимом лечении. Применение препаратов золота, пенициллина и цитостатиков указывает на развернутую клиническую картину болезни, тогда как эффективность назначения НПВС и аминохинолиновых производных свидетельствует о небольшом сроке заболевания и невысокой активности патологического процесса.

На **втором этапе диагностического поиска** существенную информацию дает исследование пораженных суставов: в начале заболевания или в период обострения отмечают клинические признаки артрита в виде сглаженности контуров сустава вследствие воспалительного внутрисуставного отека и отека периартикулярных тканей.

Характерно симметричное поражение мелких суставов кисти. По мере развития патологического процесса развиваются деформации суставов, обусловленные пролиферативными изменениями синовиальной оболочки и капсулы сустава, а также деструкцией суставного хряща и прилежащей костной ткани. Возникают подвывихи, усугубляющиеся развитием контрактур вследствие поражения сухожилий в местах их прикрепления к костям.

Некоторые из деформаций, наиболее типичные для РА, имеют самостоятельное значение: отклонение всей кисти в локтевую сторону («плавник моржа»), сгибательная контрактура проксимального межфалангового сустава при одновременном переразгибании в дистальном межфаланговом суставе (деформация пальца типа «пуговичной петли»), укорочение фаланг, сопровождающееся сморщиванием кожи над ними, в сочетании с ульнарной девиацией кисти (деформация кисти типа «рука с лорнетом»). Поражение других суставов не отличается от артритов иной этиологии. Изменения суставов кисти при РА служат «визитной карточкой» заболевания.

По мере прогрессирования РА развивается атрофия кожного покрова, который выглядит блестящим и как бы прозрачным. Наиболее отчетливо изменения кожи выражены в области пальцев и голеней. В некоторых случаях возникает изъязвление кожи голеней, которое может быть связано с васкулитом, обуславливающим формирование локальных некрозов. Иногда при длительном течении РА отмечают эритему в области ладоней.

У 20–30% больных обнаруживают так называемые ревматоидные узелки — безболезненные, достаточно плотные округлые образования диаметром от 2–3 мм до 2–3 см, обычно локализующиеся в местах, подвергающихся механическому давлению (разгибательная поверхность локтевой кости вблизи локтевого сустава, ахиллово сухожилие, седалищные бугры). Иногда узелки образуются в области мелких суставов кисти или стоп и в стенках синовиальной сумки, находящейся в области венечного отростка локтевой кости. Обычно узлы расположены подкожно, но могут формироваться внутрикожно и в сухожилиях. Размер узлов с течением времени меняется, а в период ремиссии они могут полностью исчезать. Их обнаруживают лишь у больных с серопозитивным РА.

Поражение суставов сопровождается развитием мышечной атрофии. Один из ранних симптомов РА при поражении суставов кисти — атрофия межкост-

ных мышц. При поражении других суставов развивается атрофия мышц, являющихся «моторными» для них. Со временем атрофия распространяется не только на мышцы, расположенные около пораженных суставов, но и на весь мышечный массив, что ведет к общему истощению. Также отмечают хруст в суставах при активных и пассивных движениях.

У больных РА можно обнаружить поражение сухожилий и синовиальных сумок. В синовиальной оболочке сухожильных влагалищ и синовиальных сумок также может развиваться воспаление, сопровождающееся образованием выпота. Наиболее часто отмечают поражение влагалищ сухожилий сгибателей и разгибателей пальцев, характеризующееся болезненностью и припухлостью в области кисти. Пальпаторно обнаруживают крепитацию при движениях. Сгибание пальцев может быть затруднено вследствие тендовагинита сухожилий сгибателей. В редких случаях формируются ревматоидные узелки в сухожилиях, что может послужить причиной их разрыва.

Аутоиммунный характер заболевания с преимущественным поражением суставов и других соединительнотканых элементов обуславливает распространение патологического процесса на внутренние органы. Как следует из рабочей классификации, при РА возможно поражение практически всех внутренних органов, но частота и степень его выраженности различны. Как правило, оно протекает субклинически, без выраженных симптомов.

Поражение сердца может манифестировать миокардитом (обычно очаговым и поэтому трудно диагностируемым), а также эндокардитом. В редких случаях при РА формируются клапанные пороки исключительно в виде недостаточности аортального или митрального клапана. Степень поражения клапана обычно невелика, и порок манифестирует клапанными (прямыми) симптомами, тогда как косвенные признаки, указывающие на тяжесть расстройств гемодинамики и компенсаторную гипертрофию различных отделов сердца, отсутствуют либо выражены крайне незначительно.

Перикардит, как правило, слипчивый, и его обнаруживают лишь при развитии застойных явлений в большом круге кровообращения, а также при рентгенологическом исследовании (на третьем этапе диагностического поиска). Выпотной перикардит, регистрируемый крайне редко, обычно сочетается с плевритом.

Ревматоидное поражение легких представлено диффузным фиброзирующим альвеолитом, узелковым поражением легочной ткани или легочным васкулитом. В связи с этим данные физикального обследования очень скудны: отмечают признаки синдрома легочной недостаточности, эмфиземы легких, реже — пневмосклероза с выслушиванием влажных звонких мелкопузырчатых хрипов в участках поражения.

При РА может развиваться плеврит, как правило, сухой с бессимптомным течением. Следы перенесенного плеврита обнаруживают лишь при рентгенологическом исследовании (на третьем этапе диагностического поиска). Исключительно редко отмечают экссудативный плеврит с образованием небольшого количества быстро рассасывающегося выпота.

Ревматоидное поражение почек диагностируют лишь на третьем этапе. Только при развитии амилоидоза почек и развитии нефротического синдрома

могут возникать массивные отеки. В протеинурической стадии амилоидоза почек типичные признаки можно обнаружить лишь при исследовании мочи.

Поражение нервной системы — полинейропатия — манифестирует нарушениями чувствительности в зоне пораженных нервов. Реже возникают двигательные расстройства. Характерно поражение дистальных нервных стволов, чаще всего — малоберцового нерва.

У 10–15% больных регистрируют вовлечение в патологический процесс слюнных и слезных желез, что диагностируют по сухости слизистой оболочки полости рта и конъюнктивы. Сочетание РА с поражением экзокринных желез носит название синдрома Шегрена. В отдельных случаях обнаруживают увеличение печени и селезенки, иногда — в сочетании с умеренным увеличением лимфатических узлов и лейкопенией. Такое сочетание носит название синдрома Фелти.

Поражение сосудов характерно для РА. Во время осмотра ногтей и дистальных фаланг можно обнаружить небольшие коричневатые очаги — следствие локальных микроинфарктов. Реже возникают васкулиты более крупных сосудов. При РА в результате артериита может развиваться синдром Рейно.

Поражение глаз регистрируют нечасто. Обычно оно представлено двусторонним склеритом.

На **третьем этапе диагностического поиска** определяют степень активности воспалительного процесса и выраженность иммунологических изменений, а также уточняют степень поражения суставов и внутренних органов.

При лабораторном исследовании активность воспалительного процесса оценивают по существованию и выраженности острофазовых показателей (увеличение СОЭ, повышение концентрации фибриногена, СРБ и α_2 -глобулинов). Для тяжелого течения РА и поражения внутренних органов характерна гипохромная анемия. Ее выраженность коррелирует со степенью активности патологического процесса.

Число лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови при РА обычно соответствует норме. Лейкоцитоз обнаруживают при высокой лихорадке или лечении глюкокортикоидами, лейкопению — при синдроме Фелти — варианте течения РА.

Иммунные изменения при РА представлены обнаружением РФ (антитела к агрегированному IgG) в крови больных (в 70–90% случаев). Как было отмечено ранее, РФ синтезируется в плазматических клетках синовиальной оболочки, поэтому в начале болезни (в течение нескольких месяцев, реже — лет), особенно при доброкачественном течении, РФ определяют только в синовиальной жидкости. В крови его обнаруживают с помощью реакции Ваалера–Розе или латекс-теста. Величина титра РФ прямо пропорциональна активности патологического процесса, скорости прогрессирования и развитию внесуставных симптомов болезни.

Титр РФ в реакции Ваалера–Розе около 1:160 считают высоким. В низком титре (1:10–1:20) его можно обнаружить в крови здоровых лиц молодого возраста, а также при ряде заболеваний с иммунным механизмом развития, СКВ, хроническом активном гепатите и циррозе печени. РФ появляется в различные сроки от начала болезни (обычно — в течение 1–2 лет), а иногда — с самого ее

начала. Отмечена положительная корреляция титра РФ и его обнаружения на ранней стадии болезни с тяжестью артрита и развитием системных проявлений. Примерно в 10–20% случаев РФ не обнаруживают ни в одном из периодов РА (серонегативные формы заболевания).

Другие признаки изменений иммунитета — LE-клетки, антиядерные антитела и антитела к гладким мышцам — обнаруживают в существенно более низком титре, чем при СКВ.

При рентгенологическом исследовании визуализируют изменения суставов. В зависимости от их выраженности выделяют четыре стадии:

- стадию I — остеопороз без деструктивных рентгенологических изменений;
- стадию II — незначительное разрушение хряща, небольшое сужение суставной щели, единичные узурсы костей;
- стадию III — значительное разрушение хряща и кости, выраженное сужение суставной щели, подвывихи и девиации костей;
- стадию IV — симптомы III стадии + анкилоз.

Эта стадийность отражает временное течение заболевания: в ранней стадии изменения суставов могут отсутствовать или соответствовать I стадии, а при длительном течении болезни определяют изменения, соответствующие III–IV стадиям.

Для уточнения диагноза артрита производят диагностическую пункцию сустава с последующим исследованием синовиального выпота. При РА в синовиальной жидкости за счет нейтрофилов увеличено число клеток и содержание белка, обнаруживают нейтрофилы, фагоцитирующие РФ, иммунные комплексы, содержащие РФ, а также собственно РФ.

В ряде случаев можно выполнить артроскопию в сочетании с биопсией синовиальной оболочки сустава и морфологическим исследованием. Типичный признак — пролиферация клеток синовиальной оболочки с их палисадообразным расположением по отношению к наложениям фибрина. Другие ее изменения в виде гиперплазии ворсин, лимфоидной инфильтрации, отложений фибрина и очагов некроза регистрируют при артритах иной этиологии. Артроскопия на ранней стадии болезни позволяет дифференцировать РА от других воспалительных заболеваний суставов.

ЭКГ и рентгенологическое исследование органов грудной клетки используют для обнаружения поражения сердца и легких при висцеральных формах РА.

На основании комплексной оценки клинических и лабораторных признаков выделяют три степени активности ревматоидного процесса:

- I степень — минимальная;
- II степень — средняя;
- III степень — высокая (табл. 8-1).

На основании выраженности суставного синдрома и внесуставных поражений выделяют следующие клинические формы РА:

- преимущественно суставную;
- суставно-висцеральную;
- сочетание РА с другими диффузными заболеваниями соединительной ткани или поражением суставов;
- ювенильный РА.

Таблица 8-1. Клинико-лабораторные критерии активности ревматоидного артрита

Критерии	Степень активности			
	0	I	II	III
Клинические				
Утренняя скованность	Нет	До 30 мин	До 12 ч дня	Позже 12 ч дня
Гипертермия в области суставов	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная
Экссудативные изменения	Нет	Незначительные	Умеренные	Выраженные
Лабораторные				
Повышение концентрации α_2 -глобулина	До 10	До 12	До 15	Более 15
СОЭ, мм/ч	Норма	До 20	До 40	Более 40
СРБ	Нет	+	++	+++ и более

Преимущественно суставную форму регистрируют у 80% больных. У 66% пациентов она протекает в виде хронического прогрессирующего полиартрита, у 14% — в виде олиго- и моноартрита с подострым течением, поражением одного-двух крупных суставов (чаще — коленных) и небольшой их деформацией.

Суставно-висцеральную форму диагностируют в 12–13% случаев. Она протекает с поражением внутренних органов и выраженными общими реакциями в виде лихорадки, снижения массы тела, анемии и высокой активности лабораторных показателей (острофазовых и иммунологических).

РА может сочетаться с другими заболеваниями соединительной ткани, в том числе с ревматизмом, а также развиваться на фоне уже имеющегося деформирующего ОА.

Ювенильный РА (ЮРА) — форма РА, регистрируемая у детей в возрасте до 16 лет. При ЮРА отмечают острое начало заболевания с высокой лихорадкой, внесуставными нарушениями (васкулит с поражением внутренних органов), значительными иммунными изменениями. Отмечают поражение преимущественно крупных суставов (моно-, олигоартрит) с частым вовлечением в патологический процесс позвоночника. Часто обнаруживают поражение глаз (увеит). РФ определяют редко. Прогноз и течение более благоприятны, чем при РА у взрослых. Нередко отмечают трансформацию заболевания в РА взрослых или болезнь Бехтерева (ББ).

На основании темпа развития патологического процесса следует выделять медленно прогрессирующий, быстро прогрессирующий и малопрогрессирующий (доброкачественный) РА.

На основании динамического исследования активности РА условно выделяют следующие варианты заболевания.

- Легкие:
 - артралгии;
 - припухлость (болезненность) 3–5 суставов;
 - внесуставные симптомы отсутствуют;
 - РФ отсутствует или определяют в низком титре;

- СОЭ и (или) СРБ в пределах нормы или умеренно повышены;
- отсутствие патологических изменений при рентгенологическом исследовании.
- Умеренно тяжелые:
 - артрит 6–20 суставов;
 - отсутствие внесуставных симптомов (в большинстве случаев);
 - РФ в высоком титре;
 - СОЭ и (или) СРБ стойко изменены;
 - при рентгенологическом исследовании — остеопения, умеренное сужение межсуставных щелей, небольшие единичные эрозии.
- Тяжелые:
 - артрит более 20 суставов;
 - быстрое развитие нарушений функций суставов;
 - стойкое значительное увеличение СОЭ и СРБ;
 - анемия, связанная с хроническим воспалением;
 - гипоальбуминемия;
 - РФ в высоком титре;
 - при рентгенологическом исследовании определяют быстрое образование новых эрозий;
 - экстраартикулярные симптомы отсутствуют.

Осложнения

Поражение внутренних органов (легкие, сердце), разрывы сухожилий, а также синдромы Шегрена и Фелти считают частью собственно РА. В качестве осложнений рассматривают амилоидоз почек и присоединение септического артрита.

Амилоидоз гистологически обнаруживают в 20–25% случаев РА. Клинически он манифестирует существенно реже и скорее связан с длительностью заболевания, чем с возрастом и полом. Наиболее характерный признак — протеинурия, которую можно определить случайно. Иногда на существование амилоидоза указывает высокая СОЭ и анемия при клинически неактивном РА. Также можно обнаружить спленомегалию и синдром нарушенного всасывания. Диагноз ставят после морфологического исследования (биопсия слизистой оболочки десны или прямой кишки). Высокой диагностической ценностью обладает биопсия почек.

Гломерулонефрит обнаруживают достаточно часто (35–60%), но он манифестирует незначительной протеинурией и микрогематурией (изолированный мочевого синдром) без повышения АД и отечного синдрома.

Септический артрит чаще всего регистрируют у лиц, получавших лечение глюкокортикоидами. Высокая температура тела, увеличение объема сустава и признаки воспалительного процесса (отек, гиперемия, резкая болезненность) указывают на необходимость проведения с диагностической целью немедленной аспирации экссудата. При микроскопическом исследовании экссудата обнаруживают большое количество нейтрофилов. При развитии септического артрита все острофазовые показатели значительно изменяются.

Диагностика

- Утренняя скованность продолжительностью не менее 1 ч.
- Припухлость трех суставов и более.
- Артрит суставов кисти — припухлость лучезапястных, пястно-фаланговых или проксимальных межфаланговых суставов.
- Симметричность артрита.
- Ревматоидные узелки.
- Обнаружение РФ в крови.
- Рентгенологические изменения, типичные для РА.

В соответствии с этими критериями диагноз РА достоверен при обнаружении не менее четырех критериев, при этом первые четыре из перечисленных признаков должны сохраняться не менее 6 нед (особенно важно в начальном периоде болезни).

Дифференциальная диагностика

РА следует дифференцировать от целого ряда заболеваний, сопровождающихся поражением суставов. Дифференциальная диагностика особенно сложна на ранней стадии болезни, когда отсутствует РФ, а также при суставно-висцеральной форме заболевания.

РА следует дифференцировать от ревматического полиартрита, деформирующего ОА, суставного синдрома при СКВ, склеродермии, ББ, псориатического артрита и болезни Рейтера.

При ОРЛ (ревматизме) артрит отличается летучестью и поражением крупных суставов. Назначение противоревматических препаратов (ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, индометацин) быстро купирует суставные изменения. На первое место выступает поражение сердца: при первичной атаке порок еще не сформирован, но признаки ревмокардита отчетливо выражены. В дебюте РА суставной синдром не склонен к быстрому обратному развитию при лечении НПВС, сердце не поражено. При рецидивах ревматического полиартрита порок сердца обычно уже отчетливо сформирован, причем, если существует стеноз устья аорты или митрального клапана, то РА полностью исключают. Существование митральной или аортальной недостаточности не исключает РА, но гемодинамические изменения при пороке, развившемся при РА, весьма незначительны в отличие от порока сердца ревматического происхождения. Наконец, суставные изменения при ревматизме полностью обратимы, чего не бывает при РА.

При ОА преимущественно происходит поражение дистальных межфаланговых суставов с образованием около них костных разрастаний (узелки Гебердена), а также голеностопных и коленных суставов. В дальнейшем возможно поражение тазобедренных суставов и суставов позвоночника. Заболевание развивается у лиц среднего и пожилого возраста, часто — в сочетании с нарушением жирового обмена. Боли возникают при нагрузке и стихают в покое, утренней скованности нет. Острофазовые показатели отсутствуют. При рентгенологическом исследовании обнаруживают изменения, не свойственные РА (разрастание костной ткани — остеофиты, подхрящевой остеосклероз, сужение суставной щели и кистевидные просветления в эпифизах).

Суставной синдром при СКВ и ССД не считают основным признаком. В отличие от РА, при этих заболеваниях на первое место выступают изменение кожи, наиболее характерное для ССД, а также поражение внутренних органов (особенно при СКВ). При СКВ и ССД обычно выражен миозит, нередко возникает синдром Рейно (особенно при ССД) и мышечно-висцеральный синдром (нарушение акта глотания при ССД), чего обычно не бывает при РА. Рентгенологические изменения суставов при СКВ и ССД незначительны, но отличаются от таковых при РА.

Наконец, при СКВ существенно выражены иммунологические изменения, не выраженные в такой степени при РА. Динамическое наблюдение за больными позволяет обнаружить преимущественное поражение суставов при РА, висцериты и кожные поражения — при СКВ и ССД.

Анкилозирующий спондилоартрит характеризуется поражением мелких суставов позвоночника, распространяющимся снизу вверх в определенной последовательности: сакроилеальные суставы, поясничный, грудной и шейный отдел позвоночника. Заболевание манифестирует упорными болями в спине и ограничением подвижности позвоночника. Трудности дифференциальной диагностики возникают при так называемой периферической форме болезни, когда отмечают преимущественное поражение нижних конечностей (коленных, голеностопных и тазобедренных суставов). Островоспалительные признаки, как правило, выражены незначительно. Болезнь начинается постепенно, исподволь. При дифференциальной диагностике следует обратить внимание на поражение позвоночника, особенно илеосакрального отдела. ББ преимущественно страдают молодые мужчины. Заболевание генетически детерминировано: у 90–97% пациентов определяют антиген гистосовместимости HLA B-27, тогда как в популяции его обнаруживают у 5–10% лиц.

Псориатический артрит возникает примерно у 5% больных псориазом. Характерно поражение дистальных суставов кистей и стоп, но возможны изменения и других суставов (включая позвоночник). Обострение кожного процесса обычно сопровождается увеличением тяжести полиартрита. Трудность диагностики обусловлена тем, что кожное поражение может ограничиться образованием единичных бляшек, для обнаружения которых необходим тщательный осмотр волосистой части головы. Иногда артрит развивается раньше, чем кожное поражение. В крови РФ в основном отсутствует. Острофазовые показатели обычно выражены незначительно.

Синдром (болезнь) Рейтера — острое заболевание, характеризующееся сочетанием полиартрита, уретрита и конъюнктивита. В редких случаях отмечают кишечные расстройства и дерматит подошвенной поверхности стопы. Болезнь развивается как реакция на инфицирование хламидиями мочеполовой системы, в более редких случаях — в качестве ответа на сальмонеллезную инфекцию. Имеет значение наследственная предрасположенность к подобным реакциям. Трудность диагностики обусловлена тем, что у многих пациентов эпизод острого уретрита, конъюнктивита и кишечных расстройств бывает кратковременным или вообще отсутствует, а течение суставного синдрома стойкостью изменений, существованием достаточно выраженных местных, общих и лабораторных признаков воспаления, а также утренней скованностью напоминает таковое при РА. При проведении дифференциальной диагностики следует помнить, что

при болезни Рейтера возникает асимметричное поражение суставов нижних конечностей (коленных и голеностопных), распространяющееся снизу вверх. Артрит часто сочетается с сакроилеитом, поражением ахиллова сухожилия и подошвенным фасциитом. Изменения мелких суставов кисти практически отсутствуют. РФ в крови не обнаруживают.

Формулировка развернутого клинического диагноза должна соответствовать основным рубрикам, рабочей классификации РА и отражать:

- клинико-анатомическую характеристику (полиартрит, олиго-, моноартрит, сочетание поражения суставов с висцеритами или другими заболеваниями);
- клинико-иммунологическую характеристику (существование или отсутствие РФ);
- тяжесть болезни и характер течения (медленно или быстро прогрессирующий, малопрогрессирующий);
- степень активности;
- рентгенологическую характеристику (по стадиям);
- функциональную способность больного (сохранена, утрачена, степень утраты).

Лечение

Лечение больных РА следует начинать в специализированном стационаре, что позволяет избежать потери времени до назначения эффективного лечения. Чем раньше больной РА попадет в него, тем раньше он получит полноценное лечение.

При РА назначают комплексное лечение, направленное на ликвидацию воспалительного процесса в суставах, коррекцию иммунных нарушений, восстановление функций пораженных суставов и увеличение продолжительности жизни больных.

Современные рекомендации по лечению РА:

- базисное лечение начинают сразу после установления диагноза РА;
- его начинают с назначения наиболее эффективного препарата;
- базисную терапию продолжают неопределенно долго;
- при отсутствии эффекта от достаточного длительного применения базисного препарата следует заменить его;
- при отсутствии эффекта от монотерапии следует проводить комбинированное базисное лечение;
- базисную терапию следует начинать как можно раньше, особенно у больных с высоким титром РФ, выраженным увеличением СОЭ, поражением более 20 суставов и внесуставными нарушениями (ревматические узелки, поражение внутренних органов).

Метотрексат в настоящее время рассматривают в качестве препарата выбора. Его считают золотым стандартом лечения серопозитивного активного РА.

Метотрексат сначала назначают в дозе 7,5 мг (пробная доза), а затем ее постепенно увеличивают до 15–25 мг/нед. Во время лечения категорически запрещают употребление алкоголя (даже малых доз) и пищевых продуктов,

содержащих кофеин. Метотрексат следует принимать в вечернее время 1 раз в неделю. Дробный прием вызывает токсические реакции в виде стоматита, поражения ЖКТ, редко — миелосупрессии. Для уменьшения выраженности побочных эффектов в день приема препарата отменяют применение НПВС (если больной их получает). Через 24 ч после приема метотрексата назначают фолиевую кислоту в дозе не менее 1 мг/сут (вплоть до следующего приема). Эффективность лечения оценивают спустя 4–8 нед. При повышении дозы метотрексата оценку токсичности проводят спустя шесть дней. Парентеральное введение используют в случае отсутствия эффекта от приема внутрь или при развитии токсических реакций.

Новый базисный препарат лефлуномид назначают в дозе 100 мг/сут в течение трех дней, а затем — по 20 мг/сут. Эффект наступает через 1–2 мес. Возможны осложнения в виде диареи, алопеции, кожной сыпи и зуда, а также в виде повышения АД.

Базисный препарат — соли золота — назначают в виде внутримышечных инъекций: пробная доза составляет 10 мг, а затем средство вводят в дозе 25–50 мг. Ожидаемый эффект развивается через 3–6 мес. Поддерживающая доза составляет 50 мг 1 раз в 2–4 нед. Лечение солями золота рекомендовано всем больным с активным РА (как с ранним эрозивным артритом, так и в развернутой стадии заболевания) при отсутствии явных противопоказаний (поражение внутренних органов). Фактически терапию солями золота (кризотерапию) назначают пациентам, имеющим противопоказания к применению метотрексата.

Еще один базисный препарат — сульфасалазин — назначают в дозе 0,5 г/сут в два приема (после приема пищи). Дозу постепенно увеличивают до 2–3 г/сут. Ожидаемый результат лечения обычно получают через 1–2 мес. Сульфасалазин в основном применяют при низкой активности РА. Его также можно назначать больным, которым противопоказано лечение метотрексатом.

Такие цитостатические препараты, как азатиоприн, циклофосфамид, пеницилламин и циклоспорин, в настоящее время применяют редко, в первую очередь вследствие развития побочных эффектов и отсутствия достоверных данных об их влиянии на прогрессирование поражения суставов. Их назначают, главным образом, пациентам с РА, рефрактерным к метотрексату.

Аминохинолиновые препараты не назначают изолированно. Их назначением дополняют применение сульфасалазина при низкой активности РА: гидроксихлорохин назначают внутрь по 400 мг/сут в два приема (после приема пищи). Ожидаемый эффект наступает спустя 2–6 мес.

В настоящее время применяют генно-инженерный препарат, содержащий моноклональные антитела к ФНО- α , — инфликсимаб. Это средство выбора у пациентов, резистентных к лечению базисными препаратами. Инфликсимаб вызывает быструю положительную динамику клинических симптомов и лабораторных показателей (СОЭ, СРБ), а также замедляет прогрессирование деструкции суставов (независимо от пола и возраста). Разовая доза составляет 3 мг/кг. Препарат применяют повторно в той же дозе через 2 и 6 нед после первого введения, а затем — каждые 8 нед. Лечение инфликсимабом следует проводить одновременно с применением метотрексата. Другой препарат — ритуксимаб — содержит химерно-человеческие моноклональные антитела к антигену CD20⁺ В-лимфоцитов.

НПВС, оказывающие обезболивающее и противовоспалительное действие, назначают практически всем больным РА. Это особенно важно, так как лечебный эффект базисной терапии возникает не сразу после ее назначения. Действие этих препаратов обычно развивается в течение первых суток, но почти так же быстро прекращается после их отмены. Чаще всего используют напроксен (по 0,75–1 г/сут), диклофенак (по 100–150 мг/сут), ибупрофен (в дозе 1,2–1,6 г), мелоксикам (по 7,5 мг 2 раза в сутки), кетопрофен (в дозе 100–300 мг/сут в два приема), нимесулид (по 200–400 мг/сут в два приема) и целекоксиб (по 200–400 мг/сут в два приема). Существует индивидуальная чувствительность к НПВС, поэтому возможно различное лечебное действие отдельных лекарственных препаратов. НПВС не влияют на прогрессирование деструкции и прогноз заболевания.

Прием внутрь глюкокортикоидов в невысоких дозах при РА назначают исключительно редко: при выраженном воспалительном процессе в суставах, высокой лихорадке и висцеральных поражениях. Лечение прекращают, когда возникает эффект от применения длительно действующих лекарственных средств — метотрексата и препаратов золота.

Из сказанного следует, что глюкокортикоиды применяют не изолированно, а лишь в комбинации с базисными препаратами. Если воспалительный процесс в каком-либо суставе упорно сохраняется, то эффективно внутрисуставное введение глюкокортикоидов (депомедрол[®], метилпреднизолон, бетаметазон).

Физиотерапевтические методы (фонофорез гидрокортизона, электрофорез гиалуронидазы, тепловые процедуры) способствуют уменьшению местного воспалительного процесса в суставах. Положительный эффект при болях и признаках воспаления также оказывают аппликации диметилсульфоксида в сочетании с растворами НПВС на наиболее пораженные суставы.

Кроме медикаментозных и физиотерапевтических методов применяют так называемые нестандартные методы лечения, к которым относят:

- плазмаферез — удаление плазмы крови с целью снижения содержания ЦИК;
- лейкоцитозферез — удаление лимфоцитов;
- наружное или внутрисуставное облучение пораженных суставов лазерным лучом низкой мощности с целью воздействия на синовиальную оболочку;
- криотерапию (воздействие на суставы сверхнизких температур) с целью уменьшения выраженности воспалительного процесса в суставе;
- хирургические методы лечения (ранняя синовэктомия, реконструктивные операции, замена пораженного сустава протезом).

Прогноз

Ожидаемая продолжительность жизни больных РА на три года ниже средней у женщин, и на семь лет — у мужчин. Тем не менее, поскольку причины смерти больных РА не отличаются от таковых в общей популяции, этот диагноз в большинстве случаев не фигурирует среди причин смерти. Смертность больных РА выше, чем в общей популяции. Ее основные причины — инфекционные и респираторные заболевания, поражение почек и ЖКТ. Прогноз в отношении восстановления функций сустава делают неблагоприятным следующие факто-

ры: возникновение заболевания в молодом возрасте, сохранение активности процесса более одного года, высокий титр РФ и образование ревматоидных узелков.

Профилактика

Профилактика заключается в предупреждении обострений заболеваний и дальнейшего прогрессирования поражения суставов. В отношении родственников больного возможно проведение первичной профилактики, состоящей в предупреждении переохлаждений и тщательном лечении интеркуррентных инфекционных заболеваний.

ОСТЕОАРТРОЗ

Остеоартроз (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц.

Дегенерация суставного хряща — нормальный физиологический процесс, возникающий у 100% лиц в возрасте старше 60 лет. Этапы возрастной дегенерации хрящевой ткани:

- уменьшение содержания хондроитинсульфата, приводящее к изменению гидродинамических свойств хряща и скорости диффузии питательных веществ;
- замещение основного вещества хряща соединительной тканью вследствие гибели хондроцитов;
- потеря эластичности и упругости хряща;
- разволокнение хрящевой ткани, образование изъязвлений с обнажением подлежащей кости в зоне наибольшей нагрузки (обычно — в середине суставной поверхности кости).

При ОА происходит подобная описанной, но более ранняя и быстрая дегенерация хряща, сопровождающаяся изменениями окружающих тканей.

ОА — самое распространенное заболевание суставов. Заболеваемость составляет 8,2 случая на 100 тыс. населения, распространенность — 20%. ОА не приводит к смертельному исходу. Заболевание обычно начинается в возрасте старше 40 лет. Его рентгенологические признаки обнаруживают у 50% лиц в возрасте 55 лет и у 80% — в возрасте старше 75 лет. Поражение коленного сустава (гонартроз) чаще регистрируют у женщин, а тазобедренного сустава (коксартроз) — у мужчин.

Этиология

Различают первичный и вторичный ОА. Первичный ОА — преждевременное старение хряща суставов, ранее не пораженных патологическим процессом. Вторичный ОА — поражение хряща суставов, ранее подвергавшихся патологическим воздействиям.

При первичном ОА имеют значение следующие факторы:

- генетические (в семьях, где есть больные ОА, заболевание регистрируют в 2 раза чаще, чем в контрольной группе), связанные с дефектами гена коллагена II типа;
- эндокринные (в климактерическом периоде ОА развивается более быстрыми темпами);
- постоянные микротравмы суставов в результате неадекватных физических нагрузок (в частности, спортивных).

При вторичном ОА отмечают снижение резистентности хряща к физиологической нагрузке вследствие:

- травм хряща;
- врожденных нарушений статики;
- слабости мышц и связок;
- ранее перенесенных артритов;
- нарушений конгруэнтности суставных поверхностей.

Патогенез

При ОА все этапы возрастной дегенерации хряща протекают быстрее и в более молодом возрасте. В патогенезе ОА играют роль три фактора:

- изменение суставных поверхностей кости (хряща и подлежащих отделов кости);
- воспаление синовиальной оболочки (реактивный синовит);
- фиброзно-склеротические изменения синовиальной оболочки.

В основе патогенеза ОА лежит нарушение нормального метаболизма хрящевой ткани с преобладанием катаболических процессов над анаболическими. Нарушение выработки медиаторов и ферментов при патологических изменениях хондроцитов включает синтез провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-1, под действием которого хондроциты синтезируют протеиназы, вызывающие деградацию коллагена и протеогликана хряща. Кроме того, синтезируются простагландины, принимающие участие в развитии неспецифического воспаления, и происходит избыточное образование оксида азота, также оказывающего токсическое действие на хрящ.

Основное вещество хряща (кислые и нейтральные мукополисахариды), покрывающего суставную поверхность, перерождается и местами исчезает, замещаясь плотной соединительной тканью. Хондроциты гибнут, хрящ становится тусклым, сухим, теряет эластичность, может растрескиваться и изъязвляться с обнажением подлежащей кости.

Этот процесс не тождествен эрозивному артриту при РА, при котором разрушение хряща осуществляет рыхлая соединительная ткань — паннус. При ОА субхондрально развивается остеосклероз, а на периферии суставных поверхностей возникают разрастания кости — остеофиты. Фиброзно-склеротические изменения захватывают капсулу сустава и синовиальную оболочку. Кроме того, возникают фиброзные изменения связочного аппарата, сопровождающиеся кальцификацией, что приводит к подвывихам сустава.

Реактивный синовит (воспаление синовиальной оболочки) возникает вследствие раздражения внутрисуставным детритом — кусочками некротизирован-

ного хряща. Иногда отмечают гипертрофию ворсин синовиальной оболочки с хрящевой или костной метаплазией. Отрыв таких измененных ворсин ведет к формированию суставных «мышей».

Клиническая картина

ОА регистрируют преимущественно у женщин в возрасте 40–60 лет. Основным признаком считают суставной синдром. Выделяют следующие основные формы поражения суставов при ОА:

- поражение тазобедренного сустава — коксартроз — наиболее тяжелая форма заболевания, обнаруживаемая в 40% всех случаев ОА;
- поражение коленного сустава — гонартроз — регистрируют в 33% случаев (первичная форма возникает преимущественно у женщин в климактерическом периоде, вторичная — в результате травмы сустава и нарушения статики);
- поражение дистальных межфаланговых суставов с образованием узелков Гебердена (костные разрастания в области суставов) обнаруживают у 1/3 всех больных ОА (регистрируют преимущественно у женщин в климактерическом периоде);
- поражение суставов позвоночника, межпозвоночных дисков (спондилез или остеохондроз позвоночника) и синовиальных межпозвоночных суставов (спондилоартроз).

На **первом этапе диагностического поиска** обнаруживают основную жалобу больного — боли в пораженном суставе и некоторое ограничение его подвижности. Боли связаны с нагрузкой на пораженный сустав, поэтому их называют механическими. Обычно они начинаются незаметно, и сначала пациенты жалуются лишь на неясные, неинтенсивные боли в пораженных суставах (одном суставе). Как правило, они возникают к концу дня и исчезают в покое. По мере развития патологических изменений в суставе боли становятся интенсивнее и длительнее, а для их возникновения достаточно небольшой физической нагрузки. Отмечают так называемые стартовые боли в начале ходьбы. Постепенно больной «вработывается» и они стихают, но при продолжении нагрузки появляются вновь и исчезают (уменьшаются) лишь при ее прекращении. Боли в пораженных суставах (тазобедренном, позвоночнике) могут возникать при длительном пребывании в фиксированной позе — при работе сидя, длительном нахождении в вертикальном положении и др. Для уменьшения болевых ощущений пациент должен обязательно изменить позу. Причины развития болей не связаны с поражением собственно хряща, так как он лишен нервных окончаний. Их определяет поражение костей, суставов (растяжение измененной капсулы сустава и связочного аппарата, сдавление нервных окончаний фиброзной тканью капсулы сустава) и околосуставных тканей. Особое место занимает реактивный синовит (тендовагинит), обусловленный раздражением синовиальной оболочки детритом, а также воздействием неспецифических факторов — переохлаждением или чрезмерной физической нагрузкой. При развитии реактивного синовита больные отмечают отечность пораженного сустава, увеличение его объема и резкое усиление болей при движении. Иногда отмечают повышение температуры тела до субфебрильных значений.

Движения в суставе в начале развития патологического процесса слегка ограничены вследствие болей. В дальнейшем, по мере развития изменений капсулы сустава и связочного аппарата, амплитуда движений может значительно ограничиться (особенно при коксартрозе). В ряде случаев развивается так называемая блокада сустава, характеризующаяся внезапной резкой болью и практически полной невозможностью движений в суставе, что обусловлено ущемлением суставной «мышцы» между суставными поверхностями. Характерный симптом ОА — крепитация (хруст, треск или скрип) в суставах при движении, возникающая вследствие нарушения конгруэнтности суставных поверхностей.

Своеобразны жалобы больных при поражении позвоночника. Они отмечают не только боли в пораженном отделе при пребывании в длительной фиксированной позе, но и болевые ощущения в других местах (например, в грудной клетке, что иногда имитирует стенокардию, а также в нижних конечностях, что сочетается со слабостью мышц бедер).

На **втором этапе диагностического поиска** можно обнаружить изменения в пораженных суставах. Так, дистальные межфаланговые суставы кистей становятся менее подвижными, в них развиваются анкилозы и возникают узловатые образования — узелки Гебердена, представленные костными разрастаниями. Такие же костные образования могут располагаться и в проксимальных межфаланговых суставах (узелки Бушара). Ногтевые фаланги пальцев кисти постепенно искривляются и заостряются.

В мелких суставах кисти, стопы, а также в голеностопном суставе в результате чрезмерных физических нагрузок и повторных травм могут возникать подвывихи.

В случае поражения межпозвоночных дисков и суставов позвоночника возможно возникновение болезненности при поколачивании по остистым отросткам позвонков, а также симптомов вторичного корешкового синдрома вследствие сдавления остеофитами нервных корешков.

Если поражен тазобедренный сустав, то в связи с укорочением конечности вследствие сплющивания головки бедра нарушается походка. Фиброзно-склеротические изменения капсулы сустава нарушают отведение конечности. Постепенно развивается атрофия мышц бедра.

Можно обнаружить деформацию коленного сустава, вызванную утолщением и сморщиванием его капсулы и связанную с образованием остеофитов.

При пальпации определяют болезненность в медиальной части суставной щели и местах прикрепления сухожилий к костям. При развитии вторичного синовита возникает припухлость пораженного сустава, пальпация становится болезненной, а объем движений уменьшается. Снижается чувствительность кончиков пальцев, возникают парестезии и чувство онемения.

Физикальное обследование позволяет утвердиться в правильности диагноза.

На **третьем этапе диагностического поиска** необходимо отвергнуть ряд заболеваний, протекающих со сходным суставным синдромом, а также уточнить характер и выраженность поражения суставов.

При исследовании периферической крови не обнаруживают никаких патологических изменений. Лишь при реактивном синовите отмечают незначитель-

но выраженные острофазовые показатели (повышение СОЭ до 20–25 мм/ч и увеличение содержания СРБ).

При биохимическом и иммунологическом исследовании крови изменения отсутствуют: РФ, АНФ, LE-клеток, а также антител к гладкой мышечной ткани и ДНК нет.

При рентгенологическом исследовании суставов обнаруживают прогрессирующие изменения, нарастающие параллельно продолжительности заболевания и выраженности клинических симптомов. Выделяют четыре стадии рентгенологических изменений:

- стадия I — нормальная суставная щель, остеофиты выражены незначительно;
- стадия II — выраженные остеофиты, незначительное сужение суставной щели;
- стадия III — множественные остеофиты, явное сужение суставной щели, умеренная деформация суставных поверхностей кости, субхондральный остеосклероз;
- стадия IV — резко выраженные многочисленные остеофиты и сужение суставной щели, глубокий остеосклероз, значительная деформация суставных поверхностей.

При поражении позвоночника отмечают следующие варианты поражения:

- спондилез — по краям тел позвонков образуются шипы — так называемые остеофиты;
- спондилоартроз — поражение суставов позвоночника (как известно, каждый грудной позвонок имеет четыре межпозвоночных и два позвоночно-реберных сустава);
- остеохондроз — поражение межпозвоночных дисков, нередко — с формированием грыж Шморля и пролабированием пульпарного ядра межпозвоночного диска в том или ином направлении.

Диагностика

ОА диагностируют на основании обнаружения характерных клинических признаков (боль, скорость развития болезни, характер поражения определенных суставов) и данных рентгенологического исследования. При установлении диагноза необходимо учитывать возраст больного, пол и факторы, способные стать причиной возникновения ОА.

Институтом ревматологии Российской Федерации (1993) предложены критерии ОА.

- Клинические критерии:
 - боли в суставах, возникающие в конце дня и (или) в первой половине ночи;
 - боли в суставах, возникающие при физической нагрузке и уменьшающиеся в покое;
 - деформация сустава вследствие костных разрастаний (включая узелки Гебердена и Бушара).
- Рентгенологические критерии:
 - сужение суставной щели;

- остеосклероз;
- остеофитоз.

Первые два критерия в каждой группе считают основными, а третьи — дополнительными. Для установления диагноза ОА обязательно обнаружение первых двух клинических и рентгенологических критериев.

Вместе с тем необходимо исключить ряд заболеваний, при которых поражение суставов напоминает клиническую картину ОА. В первую очередь необходимо исключить РА у лиц пожилого возраста. В основе дифференциальной диагностики лежат следующие признаки. Поражение крупных суставов при РА возникает после длительного периода болезни. Собственно РА дебютирует поражением мелких суставов кисти и стопы (проксимальных межфаланговых, но не дистальных, что типично для ОА). Узелки Гебердена иногда принимают за ревматоидные узелки, но для последних характерна другая локализация (под кожей локтевых суставов). Во время исследования синовиальной жидкости при ОА признаков воспаления, характерных для РА, не обнаруживают, а при биопсии синовиальной оболочки определяют фиброз и незначительную клеточную инфильтрацию.

Формулировка развернутого клинического диагноза должна учитывать:

- локализацию поражения;
- фазу заболевания (обострение, ремиссия);
- существование вторичных изменений в мышцах, нервных корешках и др.

Лечение

Лечение ОА продолжает оставаться сложной и недостаточно решенной задачей.

Назначают комплексное лечение, преследующее цели:

- замедление прогрессирования патологического процесса;
- уменьшение выраженности боли — основной причины обращения больного к врачу;
- нормализация обменных процессов в суставном хряще;
- улучшение функций пораженных суставов.

Поскольку увеличенная масса тела и снижение тонуса мышц — факторы риска развития и прогрессирования ОА, нормализация массы и укрепление мышц — важные направления лечения заболевания.

Ликвидацию болевого синдрома обеспечивает назначение ненаркотических анальгетиков центрального действия (парацетамол), НПВС и так называемых хондропротекторов.

При умеренных болях без признаков воспаления (синовит) следует периодически назначать ненаркотический анальгетик центрального действия (парацетамол в дозе до 4 г/сут). Его преимущество перед НПВС состоит в меньшей вероятности развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

У больных с выраженными постоянными болями, часто связанными не только с механическими факторами, но и воспалением (синовит), препаратами выбора считают НПВС. Наиболее предпочтительно использование ибупрофена (по 1200–1400 мг/сут), кетопрофена (по 100 мг/сут) и диклофенака (по 100 мг/сут). НПВС оказываются эффективными при использовании в меньших дозах,

чем при лечении РА. Рациональным считают начало лечение с назначения полной дозы. При достижении обезболивающего эффекта ее снижают до необходимой поддерживающей. При улучшении состояния прием НПВС отменяют, но при обострении их назначают повторно. Применение пироксикама и индометацина не рекомендовано в связи с тем, что они ослабляют действие других препаратов, которые может принимать пожилой пациент (например, антигипертензивных средств). Кроме того, индометацин оказывает хондродеструктивное действие, и его прием может способствовать прогрессированию дегенерации хряща. У пожилых больных, принимающих НПВС, следует учитывать возможность развития эрозивного гастрита, поэтому рекомендовано назначение препаратов, вызывающих селективную блокаду циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), — мелоксикам (по 7,5 мг/сут) или целекоксиб (в дозе 100–200 мг/сут).

Трамадол (опиоидный анальгетик) применяют в течение короткого времени для купирования сильной боли при неэффективности парацетамола или НПВС, а также при невозможности назначения оптимальных доз этих лекарственных средств. Трамадол назначают в дозе 50 мг/сут с ее постепенным увеличением до 200–300 мг/сут.

Обезболивающий эффект оказывают аппликации диметилсульфоксида на пораженный сустав (особенно с добавлением раствора НПВС).

Кроме того, выполняют внутрисуставное введение различных препаратов:

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов рекомендовано при ОА, сопровождающемся симптомами воспаления. Эффект лечения (уменьшение боли и симптомов воспаления) продолжается от 1 нед до 1 мес. Применяют метилпреднизолон (в дозе 20–40 мг) и триамцинолон (в дозе 20–40 мг). Частота введения не должна превышать 2–3 раз в год.

Производные гиалуроната для внутрисуставного введения (остеонил[®]) уменьшают боли в коленных суставах. Эффект продолжается от 3 до 12 мес.

Весьма эффективными препаратами считают естественные компоненты суставного хряща (хондропротекторы) — хондроитина сульфат и глюкозамин.

Хондроитина сульфат применяют длительно (возможны повторные курсы) в дозе 1000–1500 мг/сут в 2–3 приема, что позволяет снизить дозу НПВС. Сходной эффективностью и переносимостью обладает глюкозамин, который назначают в дозе 1500 мг/сут однократно в течение не менее 6 мес (повторными курсами).

Хондропротектор афлетоп[®] вводят в коленный сустав 2 раза в неделю (всего — пять введений). Его применение комбинируют с приемом внутрь 2–3 таблеток хондроитина сульфата + глюкозамина (в дозе 500 мг + 500 мг в сутки). Хондроитина сульфат + глюкозамин принимают в течение полугода. Такой комбинированный курс проводят до 2 раз в год.

Внутрь сустава 1 раз в неделю вводят препарат гиалуроновой кислоты суплазин[®] (курс — три введения). Суплазин[®] также комбинируют с приемом внутрь хондроитина сульфата + глюкозамина (не менее полугода).

Улучшения функций пораженных суставов достигают использованием физиотерапевтических методов лечения: ЛФК, тепловых (парафиновые аппликации, озокерит) и электропроцедур (токи УВЧ или ультразвук на область пораженных суставов). Также применяют электрофорез гиалуронидазы и ка-

лия йодида^а, способствующий рассасыванию фиброзной ткани капсулы сустава и прикрепляющихся к суставу сухожилий.

После стихания обострения и уменьшения болей хороший эффект оказывает санаторно-курортное лечение (лечебные грязи, радиоактивные или сульфидные ванны).

Достаточно эффективным считают хирургическое лечение (артроскопические операции для удаления хрящевого детрита). Эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава проводят только при тяжелом инвалидирующем поражении этих сочленений.

Прогноз

ОА (особенно первичный) редко приводит к потере трудоспособности, но при локализации процесса в тазобедренном суставе вследствие быстро прогрессирующего ограничения движений больной становится инвалидом.

Профилактика

Первичная профилактика сводится к борьбе с внешними факторами, которые могут способствовать развитию дегенеративных изменений в суставном хряще (предупреждение постоянных микротравм суставов и длительной функциональной перегрузки, нормализация массы тела и др.).

ПОДАГРА

Подагра — заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов, характеризующееся гиперурикемией, рецидивирующим острым, а в дальнейшем и хроническим артритом и поражением почек.

Сущность заболевания состоит в нарушении обмена мочевой кислоты, в результате чего в суставах и околосуставной клетчатке откладываются кристаллы моноватриевых уратов, что приводит к развитию артрита. Кроме того, отмечают избыточное образование уратных камней в лоханках почек и мочевыводящих путях, а также развитие интерстициального нефрита.

Увеличение содержания в организме мочевой кислоты обусловлено тремя механизмами:

- метаболическим — увеличением синтеза мочевой кислоты;
- почечным — снижением экскреции мочевой кислоты почками;
- смешанным — умеренным увеличением синтеза мочевой кислоты в сочетании со снижением ее экскреции почками.

Все эти механизмы нарушения обмена мочевой кислоты принимают участие в развитии подагры.

Гиперурикемию обнаруживают у 4–12% населения, но подагрой страдает 0,1–1% населения. Частота развития подагрического артрита в различных популяциях колеблется и составляет от 5 до 50 случаев на 1000 мужчин и 1–9 случаев на 1000 женщин. Риск возникновения подагры нарастает по мере увеличения содержания мочевой кислоты. Пик заболеваемости приходится на возраст около 40–50 лет у мужчин и старше 60 лет — у женщин (до менопаузы женщины практически не болеют подагрой). Соотношение мужчин и женщин

среди пациентов составляет 2–7:1. Острый приступ подагры у подростков и у лиц молодого возраста возникает редко. Обычно он обусловлен первичным или вторичным дефектом синтеза мочевой кислоты.

Этиология

Различают первичную и вторичную подагру.

Первичная (идиопатическая) подагра — наследственное заболевание, детерминированное одновременным действием нескольких патологических генов. Кроме наследственной предрасположенности, в ее развитии играет роль алиментарный фактор — повышенное употребление с пищей продуктов с избыточным содержанием пуринов, жиров, углеводов и алкоголя.

Вторичная подагра — результат гиперурикемии, возникающей при некоторых заболеваниях: гемобластозах, новообразованиях, болезнях почек, сердечной недостаточности, некоторых обменных и эндокринных заболеваниях, а также при приеме лекарственных препаратов, способствующих повышению концентрации мочевой кислоты в крови (диуретики, салицилаты, цитостатические препараты, глюкокортикоиды).

Патогенез

При подагре отмечают нарушение соотношения синтеза и выделения мочевой кислоты из организма.

Вследствие генетически обусловленного нарушения функции ферментов, участвующих в метаболизме пуринов (снижение активности или отсутствие глюкозо-6-фосфатазы, гипоксантинфосфорибозилтрансферазы и др.), повышается синтез мочевой кислоты и возникает постоянная гиперурикемия. С другой стороны, снижается экскреция уратов почками. В результате этих процессов в организме происходят накопление и отложение уратов преимущественно в соединительной ткани суставов, почек и других тканей.

Под влиянием уратных кристаллов происходит стимуляция фагоцитами, синовиальными клетками и другими компонентами сустава провоспалительных медиаторов (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-6, фосфолипаза А₂, анафилоксины и др.). В результате нейтрофилы проникают в полость сустава, где происходит фагоцитоз кристаллов. Уратные кристаллы повреждают лизосому нейтрофила, способствуя дальнейшему выходу лизосомальных ферментов и развитию воспаления. Основные звенья патогенеза подагры представлены на рис. 8-1.

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания представлена различными синдромами.

- Рецидивирующие атаки острого подагрического артрита (чаще всего — моноартрита). В основе острого артрита лежит острая преципитация кристаллических уратов в синовиальной жидкости с их последующим фагоцитозом нейтрофилами. Фагоцитирующие лейкоциты в дальнейшем разрушаются, и в полость сустава проникает множество лизосомальных ферментов, вызывающих воспалительную реакцию синовиальной обо-

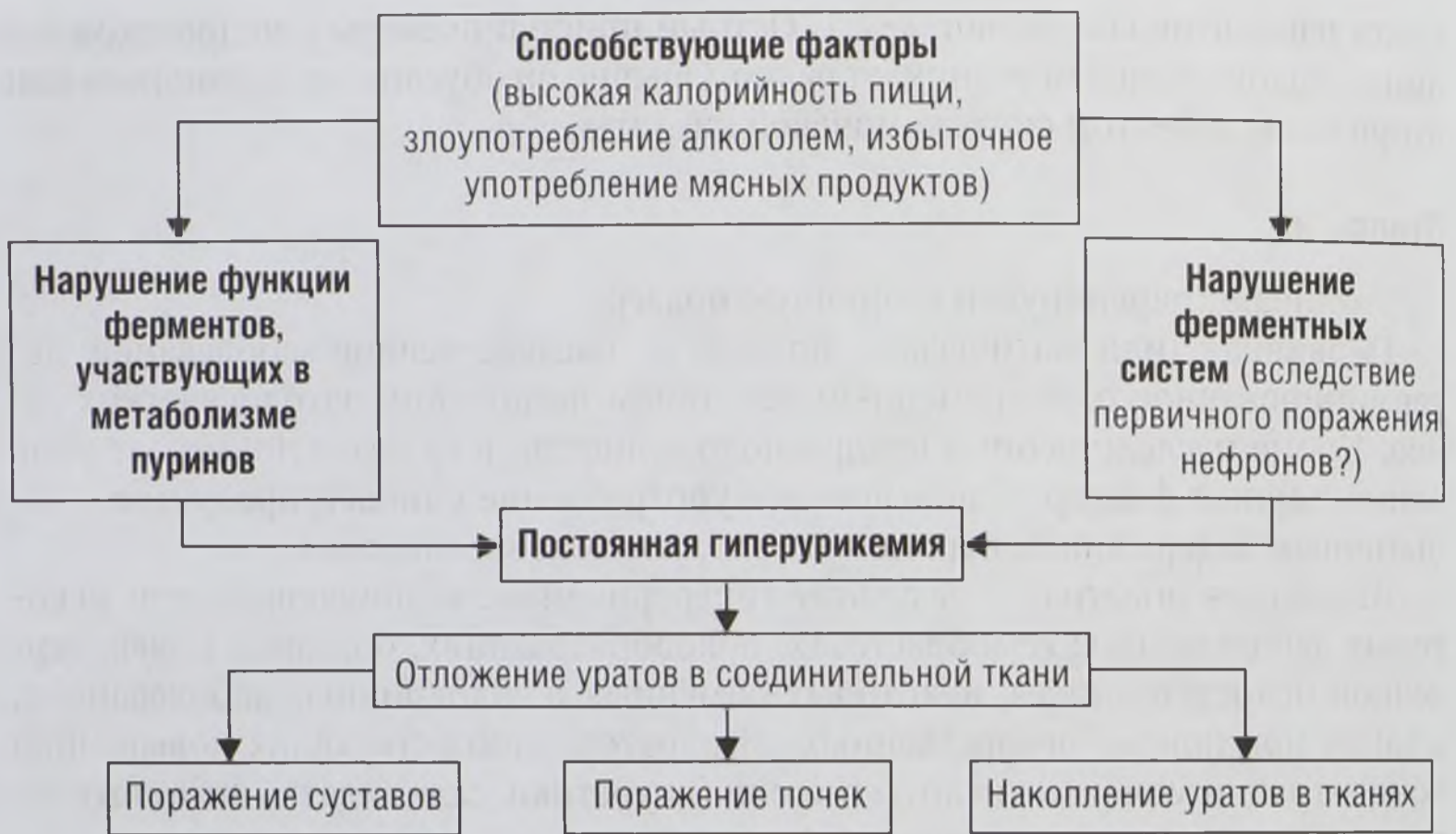


Рис. 8-1. Патогенез подагры

лочки и периартикулярных тканей — артрит. В развитии поражения суставов выделяют:

- межприступную (интервальную) подагру;
- хроническую тофусную подагру.
- Поражение почек в виде мочекаменной болезни и подагрической почки (интерстициальный нефрит, редко — диффузный гломерулонефрит). В основе подагрической почки лежит отложение уратов или мочевой кислоты в мозговом, реже — корковом веществе почки. Отложения носят очаговый характер и располагаются в межуточной ткани. Вокруг них развивается воспалительная реакция. Поражение клубочков обнаруживают редко. Оно характеризуется утолщением стенок капилляров, клеточной пролиферацией, гиалиновыми отложениями и склерозом клубочков.
- Поражение периферических тканей (отложение уратов, формирующих специфические для подагры подагрические узлы). Подагра достаточно часто сочетается с другими заболеваниями обмена веществ: сахарным диабетом, нарушением жирового обмена, а также атеросклерозом и ГБ.

На **первом этапе диагностического поиска** можно получить информацию о начале заболевания, характерных признаках острого подагрического артрита и о дальнейшем вовлечении суставов в патологический процесс, а также о существовании и выраженности почечного синдрома.

Подагра чаще всего манифестирует атаками острого подагрического артрита, часто возникающими на фоне полного здоровья у мужчин в возрасте старше 30 лет. Факторы, провоцирующие приступ: переохлаждение, легкая травма, длительная ходьба, злоупотребление алкоголем или обильной мясной жирной пищей, интеркуррентные инфекционные заболевания. Приступ начинается внезапно (чаще — ночью) и манифестирует резкими болями в плюснефаланговом суставе большого пальца (реже — в других суставах) стопы, голеностопном,

коленном, локтевом и крайне редко — в лучезапястном суставе. Сильные боли возникают в покое и усиливаются при опускании конечности. На высоте болей возможно повышение температуры тела до 38–39 °С. Сустав опухает, кожа над ним приобретает синевато-багровый цвет. Приступ продолжается от 3 до 10 дней, после чего боли полностью исчезают, функция сустава восстанавливается, а внешне он приобретает нормальную форму. С течением времени отмечают укорочение межприступных периодов с увеличением продолжительности суставных болей. В патологический процесс вовлекаются и другие суставы. С годами больные отмечают деформацию и ограничение подвижности суставов (преимущественно — нижних конечностей). При вовлечении в патологический процесс почек (развитие мочекаменной болезни) возникают приступы почечной колики, сопровождающиеся всеми характерными признаками; периодически происходит отхождение камней.

На **втором этапе диагностического поиска** во время приступа обнаруживают характерные признаки острого подагрического артрита: припухлость сустава, резкую болезненность при пальпации и изменение цвета кожи над суставом. В межприступном периоде все суставные изменения исчезают.

Со временем нарастают стойкие изменения в суставах конечностей (чаще — нижних) и возникают признаки хронического полиартрита: возникает деформация, ограничение подвижности сустава, деформация вследствие узелковых отложений и костных разрастаний, подвывихи пальцев, контрактуры и грубый хруст в коленных и голеностопных суставах. Больные утрачивают трудоспособность и с трудом передвигаются.

При длительности заболевания более 3–5 лет образуются тофусы — специфические для подагры узелки, представленные отложением уратов и окруженные соединительной тканью. Они локализуются преимущественно на ушных раковинах и локтях, реже — на пальцах кистей и стоп. Тофусы иногда размягчаются и самопроизвольно вскрываются с образованием свищей, через которые выделяется беловатая масса (кристаллы мочекислового натрия). Инфицирование свищей происходит редко. При развитии подагрической почки возникает АГ. Подагра располагает к развитию нарушений жирового обмена и атеросклероза, способствует прогрессированию ГБ и других заболеваний сердечно-сосудистой системы (например, ИБС).

На **третьем этапе диагностического поиска** можно:

- подтвердить характерное поражение суставов;
- обнаружить поражение почек;
- детализировать степень нарушений пуринового обмена.

При рентгенологическом исследовании пораженных суставов обнаруживают изменения, развивающиеся при тяжелом течении, большой длительности болезни и дебюте артрита в молодом возрасте. Наиболее значимые изменения:

- круглые («штампованные») дефекты эпифизов костей, окруженные склеротической каймой;
- кистовидные дефекты, разрушающие кортикальный слой кости;
- утолщение и расширение тени мягких тканей в связи с отложением в них уратов.

Поражение почек — подагрическая почка — манифестирует протеинурией и цилиндрурией (обычно — незначительной). В случае развития мочекаменной

болезни при умеренной протеинурии отмечают гематурию и большое количество кристаллов мочевой кислоты в осадке. После приступа почечной колики гематурия усиливается.

Почечная недостаточность при поражении почек развивается редко. Ее признаком служат повышение концентрации креатинина в крови, резкое снижение фильтрации и относительная плотность мочи ниже 1015.

Нарушение пуринового обмена представлено гиперурикемией (0,24–0,50 ммоль/л или 4–8,5 мг в 100 мл мочи).

Во время приступа подагрического артрита отмечают присутствие в крови острофазовых показателей (нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение содержания фибриногена, α_2 -глобулина и СРБ), исчезающих после купирования приступа.

Диагностика

Диагностика заболевания основана на обнаружении характерных приступов суставных болей, подагрических тофусов, гиперурикемии, кристаллов солей мочевой кислоты в синовиальной жидкости и характерных рентгенологических изменений.

В настоящее время для установления диагноза применяют так называемые классификационные критерии:

- обнаружение характерных кристаллов в суставной жидкости;
- обнаружение тофусов, содержащих мочевую кислоту, что подтверждают химическим методом или с помощью поляризационной микроскопии;
- обнаружение шести из 12 нижеперечисленных признаков:
 - более одной атаки острого артрита в анамнезе;
 - воспаление сустава достигает максимума в первый день болезни;
 - моноартрит;
 - гиперемия кожи над пораженным суставом;
 - припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе;
 - одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава;
 - одностороннее поражение суставов стопы;
 - подозрение на тофусы;
 - гиперурикемия;
 - асимметричный отек суставов;
 - субкортикальные кисты без эрозий (при рентгенографии);
 - отрицательные результаты посева синовиальной жидкости.

Шесть клинических критериев и более обнаруживают у 88% больных подагрой, менее чем у 3% больных септическим артритом и у 11% пациентов с пирофосфатной артропатией.

Дифференциальная диагностика

Подагру необходимо дифференцировать от ряда заболеваний, манифестирующих как острым, так и хроническим поражением суставов. В основе дифференциальной диагностики лежат следующие особенности подагры и заболеваний со сходной клинической картиной.

Типичные для ОА узелки Гебердена иногда расценивают как подагрические тофусы, но при ОА узелки обнаруживают в области дистальных межфаланго-

вых суставов пальцев рук, где тофусы не локализуются. В отличие от тофусов, узелки Гебердена имеют плотную консистенцию. Кроме того, при ОА прежде всего происходит поражение крупных суставов (тазобедренного и коленного), тогда как при подагре — плюснефаланговых (97%) и голеностопных (50%). Изменение коленных суставов регистрируют реже (в 36% случаев). В анамнезе при ОА нет типичных приступов острого артрита.

От тофусов необходимо дифференцировать и ревматоидные узелки, особенно если РА протекает с поражением плюснефаланговых суставов больших пальцев стоп. Необходимость дифференциальной диагностики с РА также возникает при длительном течении подагры, вовлечении в патологический процесс множества суставов и развитии их деформации. Различие вполне очевидно: при подагре болезнь обычно дебютирует атаками острого артрита типичной локализации (первый плюснефаланговый или мелкие суставы стопы), отсутствует РФ и существуют типичные рентгенологические изменения. В то же время РА начинается с поражения суставов кисти, болезнь часто дебютирует в молодом возрасте, при длительном течении развивается мышечная атрофия, отсутствует гиперурикемия, а рентгенологические признаки имеют другие особенности. Ревматоидные узлы никогда не вскрываются, тогда как тофусы часто вскрываются с выделением беловатой крошковатой массы.

Острый приступ подагрического артрита нередко напоминает острый ревматический полиартрит, но отличить подагру от ревматизма сравнительно нетрудно. Ревматизм регистрируют преимущественно у детей и подростков (реже — у взрослых), а подагра дебютирует у лиц в возрасте около 40 лет. Для ревматизма характерны поражение сердца и высокий титр противострептококковых антител.

В ряде случаев возникает необходимость в дифференциальной диагностике подагрического артрита и артроза первого плюснефалангового сустава. Деформирующий ОА указанной локализации развивается часто, сочетаясь с плоскостопием, нарушением жирового обмена и варикозным расширением вен нижних конечностей. Он манифестирует болями при ходьбе, образованием остеофитов в области эпифиза плюсневой кости и постепенным искривлением большого пальца стопы. При повторном повреждении сустава (длительная ходьба, ношение узкой обуви) могут развиваться реактивный синовит первого плюснефалангового сустава и воспаление периартикулярных тканей. В отличие от подагрического артрита, признаки воспаления возникают постепенно, выражены умеренно и представлены слабым отеком и небольшой гиперемией. Боли нерезкие, нет нарушения общего состояния, острофазовые признаки воспаления отсутствуют, температура тела не повышается. На рентгенограмме выражены признаки ОА.

Лечение

Назначают комплексное лечение, включающее:

- нормализацию пуринового обмена;
- купирование острого приступа подагрического артрита;
- восстановление функции пораженных суставов (лечение хронического полиартрита).

Нормализацию пуринового обмена осуществляют с помощью системы мероприятий, в число которых входят:

- нормализация питания;
- ликвидация факторов, способствующих гиперурикемии;
- длительный прием лекарственных препаратов, способствующих снижению синтеза мочевой кислоты в организме и ее повышенному выделению почками.

Тучным больным необходимо похудеть, так как ожирение закономерно сочетается с увеличением продукции уратов и одновременным уменьшением их выделения почками.

Больным категорически запрещено употреблять алкоголь, который при частом приеме вызывает гиперурикемию. Полагают, что молочная кислота — конечный продукт метаболизма этилового спирта — замедляет выделение уратов почками.

Необходимо ограничить употребление продуктов, богатых пуринами (мясо, рыба, печень, почки, бобовые), и принимать достаточное количество жидкости (более 1500 мл/сут), так как выделение менее 1 мл/мин (1400 мл/сут) мочи приводит к уменьшению выведения уратов.

Почти у 40% больных подагрой регистрируют АГ, поэтому следует помнить, что применение для нормализации АД тиазидных диуретиков у больных подагрой способствует повышению содержания в крови мочевой кислоты. Не следует назначать им ацетилсалициловую кислоту, так как при этом нарастает содержание мочевой кислоты в крови, что может спровоцировать приступ подагрического артрита.

В ряде случаев проведения указанных мероприятий бывает достаточно для профилактики приступов артрита и уменьшения выраженности урикемии, но отдельным больным приходится назначать лекарственные препараты, нормализующие пуриновый обмен. В противном случае возникает риск развития АГ и нарушений функций почек, а также риск развития мочекаменной болезни. Кроме того, нелеченая подагра способствует развитию атеросклероза.

При решении вопроса о выборе препарата для длительного антиподагрического лечения необходимо учитывать механизмы, обуславливающие повышение концентрации мочевой кислоты в крови. При гиперпродукции пуринов следует назначать антагонисты синтеза пуринов, при уменьшении их выделения — урикозурические препараты. Больным с нормальным выделением пуринов рекомендуют средства обоих механизмов действия.

Одно из урикозурических средств — сульфинпиразон[®]. Увеличения выделения мочевой кислоты достигают за счет подавления ее реабсорбции в почечных канальцах. Начальная доза составляет 50 мг 3 раза в сутки. Дозу постепенно увеличивают (обычно до 200–400 мг/сут) до нормализации концентрации уратов в крови. При лечении сульфинпиразоном[®] для уменьшения риска образования камней в почках больному следует принимать сравнительно много жидкости (2–3 л/сут). Побочные явления: тошнота, рвота, кожные аллергические реакции, лейкопения. Применение препарата противопоказано при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Сульфинпиразон[®] нельзя назначать при гиперпродукции уратов, снижении клубочковой фильтрации, подагрической нефропатии и мочекаменной болезни.

Среди средств, уменьшающих синтез пуринов, лучшим считают аллопуринол. Его назначают в стартовой дозе 100 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 300 мг/сут. Если клубочковая фильтрация снижена до 30–60 мл/мин, то доза аллопуринола не должна превышать 100 мг/сут, а при клубочковой фильтрации 60–90 мл/мин она не должна быть более 200 мг/сут.

Лечение аллопуринолом рекомендовано при выраженной гиперпродукции уратов (особенно у больных с урикемией более 0,6 ммоль/л), подагрических узелках, подагре, сопровождающейся почечной недостаточностью, вторичной подагре с избыточным образованием мочевой кислоты (у больных лейкозами, множественной миеломой, эритремией), острой нефропатии, вызванной отложением мочевой кислоты в результате лечения новообразований цитостатическими средствами, а также больным, страдающим образованием уратных камней.

При длительном лечении аллопуринолом возможны обратное развитие уратных отложений в тканях и улучшение функций почек. Больные хорошо переносят препарат, но у ряда из них могут возникать кожные изменения и симптомы раздражения ЖКТ.

Указанные препараты назначают лишь после полного купирования острого подагрического артрита, так как их применение на фоне затихающего воспаления суставов может вызвать серьезное обострение артрита.

При первичной подагре аллопуринол следует принимать пожизненно, при вторичной — в зависимости от устранения конкретной провоцирующей ситуации. Перерывы в лечении ведут к рецидиву заболевания.

Эффективность антигиперуремического лечения определяется нормализацией содержания мочевой кислоты в крови (менее 360 мкмоль/мл), уменьшением частоты приступов подагры, рассасыванием тофусов и отсутствием прогрессирования уролитиаза.

Острый приступ подагрического артрита купируют назначением колхицина, который принимают внутрь в дозе 0,5–0,6 мг каждый час до стихания признаков артрита или до возникновения побочных эффектов (рвота, понос), но не более 6 мг/сут, или в первый день в дозе 3 мг (по 1 мг 3 раза в день после приема пищи), во второй — в дозе 2 мг (по 1 мг утром и вечером), а затем — по 1 мг/сут.

При отсутствии противопоказаний препаратами выбора служат НПВС в полных терапевтических дозах: нимесулид (по 100 мг 2 раза в день), напроксен (по 500 мг 2 раза в день) и диклофенак (по 25–50 мг 4 раза в день).

Приступ подагрического артрита может начаться внезапно, без каких-либо предвестников, поэтому больной всегда должен иметь достаточное количество препарата, купирующего боль. Эффективность лечения тем выше, чем раньше начинают лечение.

Глюкокортикоиды для купирования приступа обычно не используют, лишь при особенно нестерпимых болях возможно внутрисуставное введение депомедрола[®], метилпреднизолона, бетаметазона и триамцинолона (в крупные суставы по 10–40 мг, в мелкие — по 5–20 мг).

Антигипертензивный препарат лозартан (блокатор рецепторов к ангиотензину II) обладает умеренным урикозурическим эффектом, что позволяет применять его у больных подагрой с АГ.

Восстановления функций пораженных суставов при хроническом течении подагрического артрита достигают с помощью ЛФК и санаторно-курортного лечения. На курорте больные принимают радиоактивные или сульфидные ванны, а также грязелечение (аппликации на пораженные суставы). В процессе бальнеотерапии возможно обострение артрита, в связи с чем в течение первых 8–10 дней рекомендован прием НПВС, ранее купировавших острый приступ артрита (индометацин, фенилбутазон, диклофенак).

Прогноз

Поражение суставов обычно не приводит к утрате трудоспособности, но подавляющее большинство больных подагрой погибают от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом (инсульты, ИМ). Менее четверти больных погибают от ХПН.

Профилактика

Первичная профилактика подагры заключается, прежде всего, в нормализации питания и отказе от алкоголя. Это особенно необходимо при существовании наследственной отягощенности.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ (БОЛЕЗНЬ БЕХТЕРЕВА)

Болезнь Бехтерева (ББ) — хроническое системное воспалительное заболевание осевого скелета, характеризующееся преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника. Помимо последнего в патологический процесс нередко вовлекаются периферические суставы и внутренние органы (сердце, почки, глаза).

ББ относят к группе спондилоартритов, в которую также включены реактивные артриты, псориатическая артропатия, спондилопатии при заболеваниях кишечника (НЯК и БК), а также недифференцированная спондилоартропатия. Этим заболеваниям свойственны общие черты: несимметричный олигоартрит, сакроилеит и поражение других отделов позвоночника, аортит, передний увеит, наследственная предрасположенность, частое существование HLA-27 и отсутствие РФ в крови.

Распространенность ББ среди взрослых составляет от 0,2 до 1,1%. Заболевание развивается, главным образом, у молодых мужчин. Соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин колеблется от 5:1 до 9:1. Болеют обычно лица в возрасте 15–30 лет. После достижения возраста 45 лет ББ развивается крайне редко.

Воспалительный процесс начинается с крестцово-подвздошных сочленений. Вслед за этим возникает множественное поражение межпозвоночных и реберно-позвоночных суставов, реже — периферических суставов. Синдесмофиты (межпозвоночные скобы), очевидно, формируются в результате переноса кальция из костей позвоночника в связки и фиброзное кольцо. В результате окостенения фиброзного кольца межпозвоночных дисков и связочного аппара-

та позвоночник приобретает форму, напоминающую бамбуковую трость; движения в нем практически отсутствуют.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез заболевания окончательно не выяснены. Большое значение имеет наследственная предрасположенность, ассоциированная с носительством HLA-B27 (более чем у 90% больных, тогда как в популяции этот антиген обнаруживают лишь у 7% лиц). Частота существования ББ среди родителей больных составляет 3%, а у лиц контрольной группы — 0,5%. Склонность к более тяжелому течению заболевания у носителей HLA-B27 свидетельствует о том, что этот антиген не только служит иммуногенетическим маркером, но и имеет непосредственное патогенетическое значение.

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания весьма разнообразна, поэтому принято выделять несколько ее форм.

- Центральная форма — поражение только позвоночника.
- Ризомелическая форма — поражение позвоночника и «корневых» суставов (тазобедренного и плечевого).
- Периферическая форма — поражение позвоночника и периферических суставов (коленных, стопы).
- Скандинавская форма — поражение позвоночника и мелких суставов кистей стоп. Эта форма имеет большое сходство с РА.

На **первом этапе диагностического поиска** (болезнь обычно начинается исподволь, незаметно) определяют жалобы пациентов на боли в пояснично-крестцовой области, возникающие при длительном пребывании в одном положении, чаще — в ночное время, особенно ближе к утру. Боли уменьшаются после нескольких движений или легкой гимнастики. У лиц физического труда боли могут возникать или усиливаться в конце рабочего дня. При поражении грудного отдела позвоночника возникают опоясывающие боли по типу межреберной невралгии, усиливающиеся при кашле и глубоком вдохе.

В развернутой стадии болезни пациенты жалуются на постоянные боли в позвоночнике, усиливающиеся в ночное время, при физической нагрузке и перемене погоды. Отмечают стреляющие боли в различных отделах позвоночника, мышцах спины, бедер и голеней.

В поздней стадии болезни боли приобретают характер радикулоалгий, резко усиливаются при физической нагрузке и движении. Трудоспособность больных значительно снижается.

Если в процесс вовлечены периферические суставы, то больные отмечают боли и ограничение подвижности в «корневых» суставах (особенно при поражении тазобедренного сустава). При артритах коленного, голеностопного и суставов стопы отмечают болезненность при движениях и ограничение амплитуды последних.

Последовательность вовлечения суставов в патологический процесс имеет свои особенности: чаще всего жалобы возникают при поражении крестцово-

подвздошного сочленения и суставов позвоночника. Если болезнь начинается в юношеском возрасте, то в дебюте чаще всего отмечают поражение периферических (крупных и мелких) суставов, обычно сопровождающееся повышением температуры тела, сердцебиениями и неприятными ощущениями в области сердца, что делает клиническую картину весьма схожей с атакой ревматизма. Жалобы, связанные с сакроилеитом, возникают позже.

Больные также жалуются на нарушение осанки и походки, ограничение физической активности и периодически возникающие обострения заболевания.

На **втором этапе диагностического поиска** можно получить много информации, ценной для установления диагноза (особенно в развернутой стадии болезни). В начальной стадии ББ данных меньше, тем не менее они оказываются чрезвычайно полезными.

В ранней стадии ББ осанка и походка больного не нарушены, но при пальпации определяют болезненность крестцово-подвздошных суставов. Также отмечают гипотрофию и напряжение прямых мышц спины.

В развернутой стадии болезни находки более существенны: уже существует нарушение осанки и походки, более выражены грудной кифоз, шейный лордоз и сглаживание поясничного лордоза. Развиваются резкие изменения прямых мышц спины, а затем и их атрофия. При постукивании по остистым отросткам позвоночника возникает болезненность, а при боковом сжатии грудной клетки — резкие боли.

В поздней стадии болезни отмечают выраженный кифоз грудного отдела позвоночника. Резко изменяется походка больного: он движется, широко расставляя ноги и совершая качательные движения головой. При пальпации обнаруживают атрофию мускулатуры спины, шеи и трапециевидных мышц. Позвоночник полностью неподвижен и, чтобы посмотреть в сторону, больному необходимо повернуть все тело.

Если наряду с поражением позвоночника отмечают изменение других суставов (крупных или мелких), то в период активности болезни определяют все признаки артрита: деформацию сустава различной степени выраженности, ограничение подвижности и боли при движениях.

При развитии внесуставных поражений (сердечно-сосудистой системы, почек, глаз) можно обнаружить изменения сердечной мышцы (миокардит) и клапанного аппарата сердца (незначительная недостаточность митрального или аортального клапана). Крайне редко может развиваться перикардит, сопровождающийся соответствующими симптомами.

Поражение глаз при ББ протекает в виде ирита, увеита, иридоциклита и эписклерита (по данным разных авторов, регистрируют у 10–30% больных).

Поражение почек представлено амилоидозом, развивающимся при высокой активности воспалительного процесса и тяжелом прогрессирующем течении заболевания.

Редко регистрируемое поражение легких выражается в развитии фиброза, сопровождающемся соответствующими признаками.

На **третьем этапе диагностического поиска** подтверждают диагностическое предположение о ББ, степени активности процесса, поражении внутренних органов и их функциональном состоянии.

В период активности процесса обнаруживают острофазовые показатели (увеличение СОЭ, концентрации α_2 -глобулинов и СРБ). Возможно развитие умеренной гипохромной анемии, повышение содержания IgA и ЦИК. РФ и АНФ не обнаруживают.

HLA-27 определяют у 90–95% больных. Вследствие относительно высокой частоты экспрессии этого гена у здоровых лиц (в России — около 10%) самостоятельного диагностического значения определение этого маркера не имеет. Его обнаружение может иметь значение для ранней диагностики ББ у молодых мужчин, у которых есть определенные клинические предпосылки подозревать это заболевание (семейный анамнез, боли в позвоночнике), но явные рентгенологические признаки сакроилеита отсутствуют. При несомненной ББ его обнаружение имеет прогностическое значение.

Весьма существенны данные рентгенологического исследования. В ранней стадии на рентгенограмме костей таза можно обнаружить признаки сакроилеита: нечеткость суставных контуров, неровность суставных поверхностей и очаги субхондрального остеосклероза. В развернутой стадии отмечают выраженные признаки сакроилеита или анкилоз крестцово-подвздошных сочленений и поражение межпозвоночных суставов, в поздней стадии — типичные для ББ изменения: анкилоз межпозвоночных суставов, окостенение фиброзного кольца межпозвоночных дисков, передних и боковых связок.

Проведение КТ рекомендовано при сомнении в существовании сакроилеита по данным рентгенологического исследования.

При развитии амилоидоза почек обнаруживают протеинурию различной степени выраженности. Почечную недостаточность диагностируют по величине снижения почечной фильтрации и концентрации креатинина в крови.

Ограничение подвижности грудной клетки приводит к уменьшению легочной вентиляции, что определяют при исследовании функции внешнего дыхания.

Диагностика

В настоящее время оптимальными признаны модифицированные Нью-Йоркские критерии.

Клинические критерии:

- указания в анамнезе на воспалительные боли в спине или поясничной области (боли с постепенным началом у больных в возрасте младше 40 лет, продолжающиеся не менее 3 мес, сопровождающиеся утренней скованностью, усиливающиеся в покое и уменьшающиеся при физических упражнениях);
- ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскости;
- ограничение подвижности грудной клетки (разница окружности грудной клетки на вдохе и выдохе менее 2,5 см на уровне четвертого межреберья) с поправкой на пол и возраст.

Рентгенологические критерии:

- двусторонний сакроилеит II–IV стадии;
- односторонний сакроилеит II–IV стадии.

Диагноз считают достоверным при обнаружении одного рентгенологического признака в сочетании с любым клиническим симптомом. Чувствительность критериев составляет 83%, специфичность — 98%. Тест на обнаружение HLA-B27 полезен только в качестве дополнения.

ББ у мужчин молодого возраста можно заподозрить уже на самой ранней стадии на основании существования следующих изменений:

- болей воспалительного типа в суставах или пояснице;
- симметричного моно- или олигоартрита суставов ног;
- болезненности при пальпации пояснично-крестцового отдела позвоночника;
- ощущения скованности в пояснице;
- ранних признаков двустороннего сакроилеита на рентгенограмме (субхондральный остеопороз, неотчетливые контуры сочленений с ложным расширением суставной щели, очаговый периартикулярный остеосклероз крестца и подвздошных костей).

В раннем периоде болезни имеет значение обнаружение болей при нагрузке на крестцово-подвздошное сочленение. Для ранней диагностики важны и такие редкие симптомы, как артралгия или артрит в области грудиноключичных и грудинореберных сочленений, болей в пятках, напряжение мышц в области поясницы, сглаженность поясничного лордоза, а также затруднения при сгибании в пояснице.

В развернутой стадии болезнь диагностировать легче: возникают радикулярные боли, нарушение осанки («поза просителя» или прямая доскообразная спина), напряжение мышц спины (симптом «тетивы») или их атрофия, ограничение подвижности грудной клетки, характерные рентгенологические изменения, артрит тазобедренных и (или) коленных суставов.

Следует отметить, что эти признаки имеют диагностическое значение после исключения прочих заболеваний, протекающих с подобным воспалительным поражением позвоночника и суставов (вторичные спондилоартриты). При обнаружении выраженного периферического артрита проводят дифференциальную диагностику ББ с РА.

Лечение

Основные цели лечения — облегчение выраженности болей в позвоночнике и периферических суставах, а также поддержание подвижности в них; купирование увеита. Лечение должно быть систематическим, его проводят на протяжении всей жизни больного.

Основные лекарственные препараты — НПВС (индометацин, диклофенак). Диклофенак назначают в начальной дозе 100–150 мг/сут; в такой же дозе применяют индометацин. При достижении положительного эффекта дозу снижают до 50–75 мг/сут. Прием лекарственных средств продолжают неограниченно длительное время. В период обострения дозу НПВС вновь можно увеличить. При плохой переносимости или существовании факторов риска поражения ЖКТ целесообразно назначение селективных НПВС (целекоксиб, мелоксикам).

Эффективным, особенно при поражении периферических суставов, может быть длительное лечение сульфасалазином (по 2–3 г/сут на протяжении не менее 3–4 мес).

Глюкокортикоиды при плановом лечении обычно не используют. Преднизолон назначают лишь в определенных ситуациях — при неэффективности НПВС, высокой лихорадке и увеите. Их назначают в виде пульс-терапии: метилпреднизолон вводят внутривенно капельно в дозе 750–1000 мг ежедневно на протяжении трех дней подряд.

При артрите периферических суставов быстрый эффект наступает при внутрисуставном введении метилпреднизолона, депомедрола[®], бетаметазона и триамцинолона. Специальным показанием к их применению считают такие внесуставные нарушения, как воспалительные поражения глаз (ириты, иридоциклиты) и редко регистрируемые тяжелые лихорадочные формы болезни, сопровождающиеся системным васкулитом. В последнем случае доза преднизолона составляет 30–40 мг/сут.

Эффективность применения ингибиторов ФНО- α доказана у больных с тяжелым течением и высокой активностью патологического процесса, несмотря на применение НПВС, глюкокортикоидов и сульфасалазина. Инфликсимаб назначают в дозе 5 мг/кг, реже — по 3 мг/кг. У подавляющего большинства больных развивается быстрый эффект (часто — уже на следующий день после инъекции), сохраняющийся в течение 7 лет на фоне поддерживающего лечения.

Некоторым больным с выраженными мышечными болями вследствие повышения тонуса спинных мышц рекомендовано применение миорелаксанта скутамила-С[®] (сочетание изопротана в дозе 0,15 г и парацетамола в дозе 0,1 г) по одной таблетке 3 раза в день.

Для больных очень важны занятия ЛФК, препятствующие развитию тугоподвижности позвоночника и периферических суставов. Комплекс не должен быть слишком тяжелым, и его следует выполнять до 3 раз в день. Весьма полезны занятия ЛФК, проводимые в плавательном бассейне.

Важное место в лечении больных занимает ежегодное использование радоновых, сероводородных ванн и грязевых аппликаций на курортах или в специализированных стационарах.

Прогноз

Прогностически неблагоприятные факторы:

- поражение тазобедренного сустава и ранний шейный кифоз;
- «сосискообразное» поражение пальцев;
- низкая эффективность НПВС;
- СОЭ более 30 мм/ч;
- раннее ограничение подвижности позвоночника;
- стойкий олигоартрит;
- начало заболевания в возрасте младше 16 лет.

При отсутствии перечисленных факторов вероятен благоприятный исход (чувствительность — 92,5%, специфичность — 78%). При поражении тазобе-

дренного сустава или существовании трех факторов более вероятен неблагоприятный исход (чувствительность — 50%, специфичность — 97,5%).

Смертность при ББ в 1,5 раза выше, чем в популяции. Основные причины смерти больных — сердечно-сосудистые заболевания и амилоидоз.

У большинства больных постепенно снижается функциональная подвижность опорно-двигательного аппарата (особенно через десять лет с момента начала заболевания). При диспансерном наблюдении и длительном систематическом лечении в 70% случаев удается задержать прогрессирование болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что достижения науки и техники последнего времени значительно улучшили диагностику внутренних болезней и углубили понимание многих вопросов их клинической картины и патофизиологии. Тем не менее, несмотря на множество дополнительных методов исследования, врач по-прежнему испытывает значительные затруднения при диагностике некоторых болезней. Это связано с рядом субъективных и объективных проблем, знание которых во многом поможет преодолеть диагностические затруднения.

Ошибки в диагностике внутренних болезней связаны с множеством причин, классифицировать которые можно следующим образом.

- Ошибки, имеющие объективную причину:
 - сложность, атипичность или тяжесть болезни, затрудняющая ее распознавание;
 - несовершенство медицинской науки;
 - отсутствие необходимых условий для диагностики.
- Ошибки, имеющие субъективную причину:
 - недостаточная подготовка врача;
 - особенности личности и характера врача (своеобразие его мышления).

Сложность, атипичность или тяжесть болезни могут выражаться в самых разных вариантах.

Прежде всего следует помнить, что затруднения в установлении диагноза возникают, как правило, в дебюте и финальной стадии заболевания. Так, например, развитие сердечной недостаточности III стадии в существенной степени «стирает» признаки заболевания, приведшего к развитию декомпенсации. У больного обнаруживают значительное увеличение сердца, шумы относительной недостаточности клапанов (митрального и трехстворчатого), нарушения ритма (чаще — МА), гепатомегалию с развитием фиброза, массивные отеки и жидкость в брюшной и плевральной полости («сердечная кахексия»). На этом фоне очень трудно определить нозологическую принадлежность изменений: клапанный порок, кардиомиопатия, диффузный миокардит тяжелого течения, постинфарктный кардиосклероз (часто — с развитием аневризмы), амилоидоз сердца и др. Дополнительные методы исследования позволяют обнаружить лишь значительную дилатацию сердца и признаки выраженного расстройства гемодинамики, а также изменения функций органов в условиях нарушения кровообращения. Значительную помощь в подобной ситуации могут оказать результаты первого этапа диагностического поиска. Тем не менее нередки случаи, когда в анамнезе нет существенных данных, и больной не может сообщить ничего ценного для распознавания заболевания. В этой ситуации вероятность совершения диагностической ошибки велика.

Другая ситуация — существование синдрома почечной недостаточности, когда признаки основного заболевания, приведшего к нарушению функций почек, в значительной мере стерты, идет ли речь о ХГН, пиелонефрите или амилоидозе почек. Точно так же при развитии тяжелого бронхообструктивного синдрома, дыхательной и в дальнейшем сердечной недостаточности трудно определить, что лежит в основе тяжелой клинической картины: бронхиальная

астма, хронический обструктивный бронхит, васкулит легочных сосудов, хронические специфические или неспецифические заболевания легких.

Установление диагноза в дебюте заболевания также затруднено. Так, многие диффузные заболевания соединительной ткани могут дебютировать суставным синдромом, в связи с чем больного долгое время с большим или меньшим успехом лечат от РА либо остеоартроза. Чрезвычайные сложности представляет дебют заболевания в виде лихорадки неясной этиологии, изолированного увеличения СОЭ, возникновения анемии или немотивированного уменьшения массы тела. Круг дифференцируемых заболеваний чрезвычайно велик, и часто оказывается, что правильное диагностическое заключение можно сделать лишь при динамическом наблюдении за больным, когда определяют характерные признаки того или иного заболевания.

К объективным сложностям диагностики также следует отнести случаи, когда в клинической картине болезни на первый план выступает поражение какого-либо одного органа или системы, а остальные патологические изменения второстепенны. Классический пример — гломерулонефрит, которым дебютирует СКВ или ИЭ. Такого больного расценивают как страдающего лишь ОГН и проводят соответствующее лечение. Между тем идет время, и болезнь прогрессирует, тогда как в одном случае необходимо как можно раньше назначить глюкокортикоиды, а в другом — антибиотики.

В клинической картине системной склеродермии может преобладать поражение сердечно-сосудистой системы, тогда как кожные изменения, синдром Рейно, нарушения глотания и суставной синдром могут быть практически не выражены. В подобной ситуации больного могут расценить как страдающего диффузным миокардитом, и не проводить базисное лечение. Еще один пример: при СКВ болезнь может дебютировать аутоиммунной гемолитической анемией или тромбоцитопенической пурпурой. Пройдет достаточно времени, прежде чем врач убедится, что эти признаки — не более чем синдромы, но время, необходимое для проведения лечения глюкокортикоидами, будет упущено.

Объективные трудности диагностики также связаны с большей продолжительностью жизни населения и развитием атеросклероза, который, в зависимости от преимущественной локализации пораженных сосудов, имеет весьма пеструю клиническую картину. Типичная ситуация — развитие ИЭ у лиц старческого возраста. Имеющуюся аускультативную картину поражения сердца можно объяснить атеросклерозом, а повышение температуры тела, потливость и изменения показателей крови — вялотекущей пневмонией без четких рентгенологических изменений или инфекцией мочевыводящих путей (особенно у женщин). Проводимая антибиотикотерапия улучшает состояние больного: острофазовые гематологические показатели меняются, температура тела нормализуется, и диагностическая концепция как будто бы получает подтверждение, но ИЭ не излечивается. Напротив, болезнь прогрессирует, в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы, и, когда клиническая картина становится классической, вылечить такого больного становится сложнее.

Из всего этого следует вывод: даже в самой типичной ситуации необходимо помнить, что существующая клиническая картина болезни может быть связана

с самостоятельным патологическим состоянием или служить частью другого заболевания.

Ошибки в диагностике могут быть обусловлены несовершенством медицинской науки. Так, при ряде заболеваний отсутствуют четкие разграничительные критерии. Общеизвестна сложность дифференциальной диагностики ДКМП и диффузного миокардита тяжелого течения, гипертонической формы ХГН и ГБ, сопровождающейся поражением почек. В таких случаях уже на первом этапе диагностического поиска круг дифференцируемых заболеваний весьма велик. Предполагаемые заболевания «перекрывают» друг друга, т.е. имеют одни и те же сходные симптомы и синдромы. В таких случаях возникает вопрос: возможна ли точная диагностика в этот конкретный момент? При этом речь идет не о диагностике в процессе более или менее длительного наблюдения за больным, когда постепенно «разворачивается» вся клиническая картина. Принципиально она, конечно, возможна, при условии, что исследованию будет подвергнут сам субстрат заболевания: ткань сердца, печени, почек, костного мозга или лимфатического узла. Тем не менее это не всегда можно выполнить по техническим причинам (в лечебном учреждении не владеют каким-либо методом исследования). Кроме того, больной может категорически отказаться от биопсии или пункции органа, и, наконец, морфологическое исследование далеко не во всех случаях иллюстрирует специфическую картину, характерную для конкретного заболевания. Например, при пункционной биопсии печени можно обнаружить картину активного хронического гепатита, часто служащего синдромом ряда болезней (например, СКВ, туберкулеза легких и др.). В то же время хронический активный гепатит у больного может быть самостоятельной нозологической единицей. Все это приводит к тому, что в части случаев диагноз ставят с большей или меньшей долей вероятности: нет морфологического подтверждения болезни или его нельзя получить; в клинической картине нет основных признаков (например, при несомненном ИМ у больных со злокачественными опухолями нет типичных изменений на ЭКГ или они неспецифичны). Точно так же значительные трудности возникают и при диагностике вторичного ИЭ, развивающегося на фоне уже имеющегося порока сердца, так как ни клиническая картина, ни лабораторные данные не дают основания для безапелляционного установления диагноза.

Отсутствие необходимых условий для диагностики — ситуация, очень понятная для каждого врача (невозможность проведения в лечебном учреждении ряда лабораторно-инструментальных методов исследования, например фиброгастроскопии, сканирования с радиоактивными изотопами, эхографии, КТ, некоторых нагрузочных тестов и др.).

Ошибки, вызванные пробелами в знаниях врача, наиболее многочисленны и ответственны по своей интерпретации. Ситуация довольно проста: если врач не знает о существовании того или иного заболевания, то он никогда о нем не подумает. С другой стороны, невозможно сохранять в памяти все многообразие внутренних болезней. Что же делать в такой ситуации? Вероятно, «рецептом» для предупреждения ошибок может служить следующий совет: если клиническая картина заболевания не знакома врачу, то следует думать о какой-то другой болезни или варианте течения заболевания, известного врачу, и попытаться

получить сведения о нем из литературных источников или обратиться к более опытному клиницисту. Большой ошибкой будет считать всякое отклонение от обычной картины болезни только вариантом ее течения или атипичным течением. В этом случае следует обязательно подумать о заболевании, синдромно сходном с наблюдаемой клинической картиной.

С некоторыми сложностями диагностики вы познакомились на IV и V курсах. На VI курсе и позже вы будете знакомиться со сложностями диагностики во всей их полноте, и так будет продолжаться всю жизнь. В связи с этим совершенно необходима для врача любой специальности выработка твердых навыков обследования больного и клинического мышления.

Ошибки субъективного характера связаны с личностью врача, уровнем квалификации, своеобразием характера, особенностями мышления и умением обследовать больного.

Диагностические ошибки во многом обусловлены дефектами сбора анамнеза. Причиной этого служит, с одной стороны, мнение о том, что лабораторно-инструментальные методы могут дать для диагноза значительно большую информацию, нежели опрос больного, с другой стороны, неумение врача правильно интервьюировать больного. В большинстве случаев пациент рассказывает врачу где он был, что ему говорили и какие лекарства он принимал, но не рассказывает о симптомах заболевания. В этой ситуации врач должен активно направлять рассказ больного путем постановки вопросов, ответы на которые позволяют составить впечатление о существующем заболевании. Искусству сбора анамнеза следует учиться всю жизнь. Известно, что диагностическая концепция, сложившаяся после хорошо собранного анамнеза, оказывается правильной в 70–80% случаев.

Другая ошибка, зависящая непосредственно от врача, — неправильно проведенное физикальное обследование больного. Так, для правильной диагностики клапанных пороков сердца необходимо проводить аускультацию с использованием специальных приемов. Об этом достаточно много сказано в соответствующих разделах учебника. Известно, что позднее обнаружение ревматического порока у пожилых больных в 75–80% случаев обусловлено дефектами аускультации при предыдущих осмотрах. Неумение правильно пальпировать печень и селезенку в дальнейшем окажет самое непосредственное влияние на формирование диагностической концепции. Врач не сможет определить основной признак бронхиальной обструкции (сухие свистящие хрипы и удлиненный выдох), если не будет проводить аускультацию во время форсированного выдоха.

Опыт показывает, что наименьшее число ошибок совершают при определении набора лабораторно-инструментальных методов исследования на третьем этапе диагностического поиска. В то же время замечено, что чем ниже квалификация врача, тем меньше он беседует с больным (недооценка первого этапа диагностического поиска) и обследует его (осмотр, пальпация, аускультация и др.), но чаще прибегает к назначению анализов, рентгенологических исследований, ЭКГ и др.

Наконец, собственно характер врача и его личностные особенности накладывают существенный отпечаток на диагностические заключения. Диагности-

ческие ошибки могут возникать вследствие стремления врача отбирать факты, подтверждающие возникшее мнение, а не противоречащие ему. Симптомы, не укладывающиеся в возникшую диагностическую концепцию, попросту игнорируют. Между тем учет симптомов, противоречащих первоначальной диагностической концепции, особенно важен, так как именно это направляет мысль врача на поиск других причин, обуславливающих существование первых.

Ошибки в суждениях могут быть следствием недостаточно конструктивного мышления, отсутствия сомнений в правильности собственного диагноза, предвзятости мнения, самолюбия и тщеславия, нерешительности характера, стремления ставить особо «интересные» диагнозы и склонности к излишнему оптимизму или пессимизму.

Авторы надеются, что приведенные в учебнике сведения помогли вам выработать клиническое мышление, т.е. умение собрать необходимую информацию и переработать ее в развернутый клинический диагноз, а затем назначить правильное лечение больному.

ЛИТЕРАТУРА

Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

Кардиология. Национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. и др. Диагностика и лечение болезней почек: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.

Ревматология. Национальное руководство / под ред В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

Респираторная медицина. Т. 1, 2 / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

Руководство по гематологии. Т. 1, 2, 3 / под ред. А.И. Воробьева. – М., 2005.

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,
руководств для врачей, переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. 8 (495) 921-39-07.

Учебное издание

Маколкин Владимир Иванович
Овчаренко Светлана Ивановна
Сулимов Виталий Андреевич

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

6-е издание, переработанное и дополненное

Зав. редакцией *А.В. Андреева*

Выпускающие редакторы

Н.А. Галахова, А.С. Митина, Т.В. Самойлик

Редакторы *Е.Р. Маджанова, Е.В. Черешнева*

Корректоры *М.Ю. Никитина, Н.В. Орехова*

Подготовка оригинал-макета *С.И. Евдокимов*

Технолог *Ю.В. Поворова*

Подписано в печать 11.12.2017. Формат 70×100 ¹/₁₆.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Объем 62 усл. печ. л. Доп. тираж 2000 экз. Заказ № 180283

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.

E-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в ООО Типография «Август Борг»
107497, г. Москва, ул. Амурская, д. 5, стр. 2

ISBN 978-5-9704-4157-2



9 785970 441572 >