ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Под редакцией
акад. РАМН Н.А. Мухина,
акад. РАМН В.С. Моисеева,
акад. РАМН А.И. Мартынова

В двух томах
Том 2

Учебник

Рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебника для студентов медицинских вузов

Москва
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
2009

УДК 616.1/.4(075)
ББК 54.1я73
В56

Рецензенты:
Баранов Анатолий Петрович, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова;
Мелентьев Александр Серафимович, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Российского государственного медицинского университета.

В56 **Внутренние болезни:** учебник: в 2 т. / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2.– 592 с.: ил.

ISBN 978-5-9704-1062-2 (общ.)
ISBN 978-5-9704-1064-6 (т. 2)

В учебнике, написанном в соответствии с «Программой по внутренним болезням для студентов высших учебных заведений», изложены современные данные по этиологии, патогенезу, диагностике, клинической картине, лечению и профилактике заболеваний внутренних органов. Заболевания представлены по разделам: заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания органов дыхания, заболевания почек, заболевания органов пищеварения, ревматические заболевания, болезни крови, неотложные состояния и острые отравления. Подробно описаны особенности питания при заболеваниях внутренних органов, отдельные главы посвящены ожирению и метаболическому синдрому, остеопорозу, ВИЧ-инфекции и опасностям лекарственной терапии.

Учебник снабжен приложением на компакт-диске.

Предназначен для студентов медицинских ВУЗов.

УДК 616.1/.4(075)
ББК 54.1я73

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

ISBN 978-5-9704-1062-2 (общ.) © Коллектив авторов, 2006
ISBN 978-5-9704-1064-6 (т. 2) © Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ IV. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Глава 39. Заболевания пищевода 3
39.1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 3
39.2. Пищевод Бэрретта 12
39.3. Эзофагиты 13
39.4. Ахалазия кардии 14
39.5. Опухоли пищевода 16
Глава 40. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки 19
40.1. Хронический гастрит 19
40.2. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки 32
40.3. Рак желудка 42
40.4. Функциональная (неязвенная) диспепсия 54
Глава 41. Заболевания тонкой и толстой кишки 58
41.1. Целиакия 58
41.2. Дисахаридазная недостаточность 61
41.3. Болезнь Уиппла 62
41.4. Синдром избыточного размножения бактерий 63
41.5. Синдром нарушенного всасывания 65
41.6. Диарея 67
41.7. Болезнь Крона 70
41.8. Язвенный колит 77
41.9. Дивертикулярная болезнь толстой кишки 82
41.10. Псевдомембранозный колит 87
41.11. Рак толстой кишки 88
41.12. Синдром раздражённого кишечника 91
Глава 42. Заболевания печени, жёлчного пузыря и поджелудочной железы 98
42.1. Хронический гепатит 98
42.2. Хронический вирусный гепатит 99
42.3. Аутоиммунный гепатит 105
42.4. Алкогольная болезнь печени 107
42.5. Неалкогольная жировая болезнь печени 113
42.6. Болезнь Вильсона–Коновалова 116
42.7. Наследственный гемохроматоз 118
42.8. Лекарственные поражения печени 120
42.9. Циррозы печени 121
42.10. Первичный билиарный цирроз 126
42.11. Печёночноклеточная недостаточность 127
42.12. Опухоли печени 129
42.13. Хронический бескаменный холецистит 129

42.14. Дискинезии желчевыводящих путей....136
42.15. Желчнокаменная болезнь....140
42.16. Хронический панкреатит....145

ЧАСТЬ V. РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Глава 43. Острая ревматическая лихорадка....151
Глава 44. Ревматоидный артрит....162
Глава 45. Системная красная волчанка....191
Глава 46. Антифосфолипидный синдром....208
Глава 47. Системная склеродермия....215
Глава 48. Воспалительные заболевания мышц....230
48.1. Дерматомиозит и полимиозит....230
48.2. Другие формы воспалительных миопатий....239
Глава 49. Системные васкулиты....241
49.1. Неспецифический аортоартериит....242
49.2. Гигантоклеточный артериит....247
49.3. Узелковый полиартериит....252
49.4. Облитерирующий тромбангиит....258
49.5. Гранулематоз Вегенера....261
49.6. Микроскопический полиангиит....268
49.7. Пурпура Шёнляйна–Геноха....270
Глава 50. Спондилоартропатии....275
50.1. Анкилозирующий спондилит....276
50.2. Реактивные артриты....291
50.3. Псориатический артрит....296
50.4. Энтеропатические артропатии....299
Глава 51. Остеоартроз....302
Глава 52. Подагра....312

ЧАСТЬ VI. ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ

Глава 53. Нормальный гемопоэз....325
Глава 54. Анемии....333
54.1. Железодефицитные анемии....333
54.2. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК (мегалобластные анемии)....336
54.3. Гемолитические анемии....340
54.4. Апластические анемии....354
54.5. Парциальная красноклеточная аплазия....357
54.6. Порфирии....358
Глава 55. Опухоли системы крови....360
55.1. Острые лейкозы....360
55.2. Хронические лейкозы....374
55.3. Лимфомы и хронические лимфолейкозы....381
55.4. Инфекционный мононуклеоз....400
Глава 56. Геморрагические состояния....403
56.1. Тромбоцитопении....404
56.2. Тромбоцитопатии....408
56.3. Коагулопатии....410

ЧАСТЬ VII.
Глава 57. Питание больных с патологией внутренних органов....421
57.1. Диета при бронхиальной астме....421
57.2. Диета при хроническом гепатите....425
57.3. Аглютеновая диета....428
57.4. Диета при заболеваниях желчевыводящих путей....430
57.5. Диета при остром и хроническом гломерулонефритах....432
57.6. Диета при артериальной гипертензии....434
57.7. Гиполипидемическая диета....437
57.8. Диета при сахарном диабете....441
57.9. Диета при ожирении....443
Глава 58. Ожирение....447
Глава 59. Метаболический синдром....457
Глава 60. Остеопороз....464
Глава 61. Опасности лекарственной терапии....471
61.1. Нежелательные явления (побочные эффекты лекарственных препаратов)....471
61.2. Лекарственная болезнь....474
Глава 62. Инфекция вирусом иммунодефицита человека....488
ЧАСТЬ VIII. НЕКОТОРЫЕ НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ
Глава 63. Некоторые неотложные состояния....509
63.1. Коматозные состояния....509
63.2. Смерть мозга....520
63.3. Шок и коллапс....512
63.4. Острая дыхательная недостаточность....523
63.5. Отёк лёгких....523
Глава 64. Острые отравления....524
64.1. Общая токсикология....524
64.2. Частная токсикология....527
Клинический разбор и его значение в медицинском образовании....549
Предметный указатель....570

СОДЕРЖАНИЕ КОМПАКТ-ДИСКА

Практические навыки
Тестовый экзамен
Международная классификация болезней X пересмотра
Нормативы лабораторных и инструментальных показателей
АТХ-классификация
TNM-классификация
Словарь терминов
Справочник лекарственных средств
Атлас цветных иллюстраций
Система СИ

Список аббревиатур

* *или* # или МН — с последующим кодом из 6 цифр — менделевское наследование [по: McKusick VA: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/].
$\mathfrak{R}$ — аутосомное доминантное наследование
ρ — аутосомное рецессивное наследование
$\aleph$ — связанное с Х-хромосомой наследование
⇔ — синоним
В-клетки — В-лимфоциты
Bcl (от: **B**-Cell Lymphoma)— антиген клеток В-клеточной лимфомы
C1, C2, C3 и т.д. — компоненты системы комплемента 1, 2, 3 и т.д.
CD (от: Cluster of Differentiation) — кластер дифференцировки
Fab *см.* фрагмент в Справочнике терминов
ECHO (произносят как «эхо», от: Enteric Cytopathogenic Human Orphan Viruses) — кишечные цитопатические человеческие сиротские вирусы
FAB — франко-американо-британская классификация клеток при гемобластозах
Fc (произносят как «эф си») *см.* фрагмент в Справочнике терминов
HACEK (произносят как «хасек») — от: ***Haemophilus***, ***Actinobacillus***, ***Cardiobacterium***, ***Eikenella***, ***Kingella***
HB_sAg, HB_eAg, HB_cAg (от: Hepatitis **B** AntiGen) — антигены вируса гепатита В
HLA — (от: Human Leukocyte Antigens) — лейкоцитарные Аг (главного комплекса гистосовместимости) человека
LE-клетки (от: Lupus Erythematosus) — волчаночные клетки
МВ-КФК (произносят как «эм бэ» КФК) — МВ-фракция креатинфосфокиназы
NK (произносятся как «эн ка», от: Nature Killers) — естественные киллеры
p (при номере хромосомы) — короткое плечо хромосомы
p_aCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
p_aO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови
pCO_2 — парциальное давление углекислого газа
pO_2 — парциальное давление кислорода
q (при номере хромосомы) — длинное плечо хромосомы
S_aO_2 — насыщение артериальной крови кислородом
t(x;xx) — транслокация между хромосомами [например, t(9;22) — транслокация между хромосомами 9 и 22]
Т-клетки — Т-лимфоциты

Th_1, Th_2 (от: **T**-**H**elper) — субпопуляции CD4+-Т-лимфоцитов
АВ- — атриовентрикулярный
Аг — антиген, антигены
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфорная кислота, аденозиндифосфаты
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела (антитела к цитоплазме нейтрофилов)
АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТ — антитело, антитела
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, аденозинтрифосфаты
АФС — антифосфолипидный синдром
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения
ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов
ВЧД — внутричерепное давление
ГГТП — γ-глутамилтранспептидаза
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГК — глюкокортикоид, глюкокортикоиды
ГМГ-КоА редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП — дефект межпредсердной перегородки
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИЛ — интерлейкин, интерлейкины
ИФ — интерферон, интерфероны
ИФА — иммуноферментный анализ
КОЕ — колониеобразующая единица
КТ — компьютерная томография
КФК — креатинфосфокиназа
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛП — липопротеин
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПЛаза — липопротеин липаза
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
ЛС — лекарственное средство

ЛФК — лечебная физкультура
МКБ — Международная классификация болезней
МНО — международное нормализованное отношение
МОС — мгновенная объёмная скорость
МРТ — магнитно-резонансная томография
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОПН — острая почечная недостаточность
$ОФВ_1$ — объём форсированного выдоха за 1 с
ОЦК — объём циркулирующей крови
ПСВ — пиковая скорость выдоха
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
СКВ — системная красная волчанка
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита, возбудитель — вирус иммунодефицита человека
СРБ — С-реактивный белок
ССС — сердечно-сосудистая система
тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота
ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФВД — функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФНО — фактор некроза опухоли
ФЭГДС — фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгкого
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦВД — центральное венозное давление
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС — центральная нервная система
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ЧСС — частота сердечных сокращений
ШИК — Шифф-йодная кислота
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиография
ЭКС — электрокардиостимулятор, электрокардиостимуляция
ЭРПХГ — эндоскопическая ретроградная панкреатикохолангиография
ЭхоКГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалограмма, электроэнцефалография

Часть IV.

Заболевания органов пищеварения

Глава 39

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА

39.1. ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — заболевание, обусловленное развитием воспалительных изменений в дистальном отделе пищевода и/или характерных симптомов вследствие регулярно повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого.

Эпидемиология

Истинная распространённость не известна, что связано с большой вариабельностью клинических симптомов: от эпизодически возникающей изжоги до ярких признаков осложнённого рефлюкс-эзофагита. Истинная распространённость ГЭРБ значительно выше официальных статистических данных в связи с существующими сложностями применения диагностических методов. Кроме того, менее 1/3 больных ГЭРБ обращаются к врачу.

Симптомы ГЭРБ обнаруживают у 20–50% взрослого населения, а эндоскопические признаки — более чем у 7–10% лиц в популяции.

- В США изжогу (основной симптом ГЭРБ) испытывают 10–20% взрослых еженедельно.
- Целостной эпидемиологической картины по России нет. Существуют отдельные эпидемиологические исследования, проведённые в различных регионах. Так, в Москве на частую изжогу жалуются 34% женщин и 15% мужчин.

Классификация

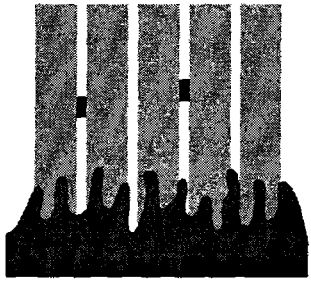
Согласно МКБ-10, ГЭРБ подразделяют на ГЭРБ с эзофагитом и ГЭРБ без эзофагита. В клинической практике принята другая терминология:

- эндоскопически негативная рефлюксная болезнь, или неэрозивная рефлюксная болезнь;
- эндоскопически позитивная рефлюксная болезнь, или рефлюкс-эзофагит.

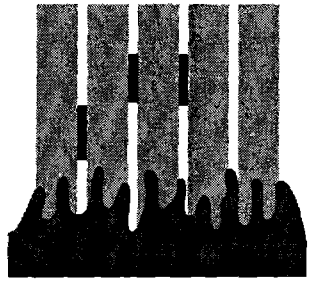
Для детализации рефлюкс-эзофагита рекомендуют классификацию, принятую на X Всемирном съезде гастроэнтерологов (Лос-Анжелес, 1994) (табл. 39-1, рис. 39-1).

Таблица 39-1. Классификация рефлюкс-эзофагита

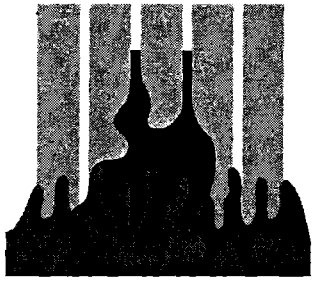
Степень тяжести	Характеристика
A	Одно (или более) повреждение слизистой оболочки, имеющее размер менее 5 мм и ограниченное пределами складки слизистой оболочки
B	Одно (или более) повреждение слизистой оболочки, имеющее размер более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки (повреждение не распространяется на область между двумя складками)
C	Одно (или более) повреждение слизистой оболочки, распространяющееся на две и более складки слизистой оболочки, но занимающее менее 75% окружности пищевода
D	Одно (или более) повреждение слизистой оболочки, распространяющееся на 75% и более окружности пищевода



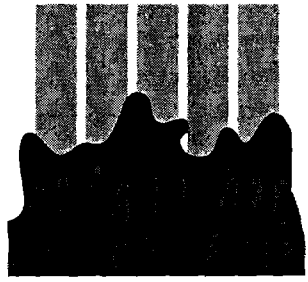
СТЕПЕНЬ A.



СТЕПЕНЬ B.



СТЕПЕНЬ C.



СТЕПЕНЬ D.

Рис. 39-1. Степени тяжести рефлюкс-эзофагита

К осложнениям ГЭРБ относят:
- пептические стриктуры;
- пищеводные кровотечения;
- пищевод Бэрретта.

Примерно у 60% больных диагностируют неэрозивную рефлюксную болезнь, у 30% обнаруживают рефлюкс-эзофагит и у 5% развиваются осложнения.

Этиология и патогенез

К причинам развития ГЭРБ относят следующие.
- Ослабление функции антирефлюксного барьера (запирательного механизма кардиального отдела желудка).
- Уменьшение клиренса пищевода.
- Снижение устойчивости слизистой оболочки пищевода к воздействию повреждающих факторов.
- Увеличение выработки в желудке соляной кислоты, пепсина, поступление в желудок жёлчи.

Поскольку давление в желудке всегда выше, чем в грудной полости, существует особый механизм, предупреждающий рефлюкс желудочного содержимого, — так называемый запирательный механизм кардии. В норме рефлюкс возникает редко, на короткое время (менее 5 мин). Этот физиологический процесс, отмечающийся после приёма пищи и характеризующийся отсутствием клинических симптомов, незначительной продолжительностью эпизодов, может быть во время сна. Нормальные показатели pH в пищеводе 5,5—7,0.

Пищеводный рефлюкс считают патологическим, если время, в течение которого pH в пищеводе достигает 4,0 и ниже, составляет 1 ч/сут или общее число гастроэзофагеальных рефлюксов в течение суток превышает 50, они развиваются днём и ночью.

К механизмам, поддерживающим состоятельность функции пищеводно-желудочного перехода (запирательный механизм кардии), относят:
- нижний пищеводный сфинктер;
- диафрагмально-пищеводную связку;
- слизистую «розетку»;
- острый угол Гиса, образующий складку Губарева;
- внутрибрюшное расположение нижнего пищеводного сфинктера;
- круговые мышечные волокна кардиального отдела желудка.

Нижний пищеводный сфинктер

Главная роль в запирательном механизме принадлежит состоянию нижнего пищеводного сфинктера. В покое у здорового человека он закрыт. В норме преходящие расслабления длятся в течение 5—30 сек и способствуют освобождению желудка от избытка проглоченного во время еды воздуха. У пациентов с ГЭРБ эти спонтанные эпизоды релаксации

нижнего пищеводного сфинктера частые и длительные. Причина этого — нарушение перистальтики пищевода, быстрая и обильная еда, когда заглатывается большое количество воздуха.

Тонус нижнего пищеводного сфинктера снижают:

- продукты питания, содержащие кофеин (шоколад, кофе, чай, кока-кола), цитрусовые, томаты, алкоголь, никотин и жиры;
- некоторые ЛС: холинолитики, седативные и снотворные средства, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, теофиллин и другие препараты;
- поражения блуждающего нерва (вагусная нейропатия при сахарном диабете, ваготомии).

Давление в нижнем пищеводном сфинктере снижается под влиянием ряда гастроинтестинальных гормонов: глюкагона, соматостатина, холецистокинина, секретина, вазоактивного интестинального пептида, энкефалинов.

Снижение функции антирефлюксного барьера может происходить тремя путями:

- первичное снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере;
- увеличение числа эпизодов его преходящего расслабления;
- полное или частичное разрушение сфинктера, например при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, склеродермии, после хирургических вмешательств, пневмокардиодилатации.

Угол Гиса

Это угол перехода одной боковой стенки пищевода в большую кривизну желудка, тогда как другая боковая стенка плавно переходит в малую кривизну. Воздушный пузырь желудка и внутрижелудочное давление способствуют тому, что складки слизистой оболочки желудка, образующие угол Гиса, плотно прилегают к правой стенке (складка Губарева), предотвращая заброс содержимого желудка в пищевод.

Снижение клиренса

Пищевод снабжён эффективным механизмом, устраняющим сдвиги pH в кислую сторону, — пищеводным клиренсом. У 50% больных ГЭРБ пищеводный клиренс снижен. При этом страдают следующие варианты клиренса пищевода:

- химический — вследствие уменьшения нейтрализующего действия бикарбонатов слюны и пищеводной слизи;
- объёмный — из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода.

Непосредственная причина рефлюкс-эзофагита — длительный контакт желудочного или дуоденального содержимого со слизистой оболочкой пищевода.

Резистентность слизистой оболочки пищевода

Обеспечивается преэпителиальным, эпителиальным и постэпителиальным факторами.

- Повреждение эпителия начинается тогда, когда ионы водорода и пепсин или жёлчные кислоты преодолевают преэпителиальный защитный слой слизи и активную бикарбонатную секрецию.
- Эпителиальный фактор: особенности строения и функций клеточных мембран, межклеточных соединений, внутри- и межклеточного транспорта, создающие оптимальный pH (7,3–7,4).
- Постэпителиальный фактор: кровоснабжение слизистой оболочки пищевода, обеспечивающее адекватные трофические процессы, оптимальный кислотно-щелочной баланс.

Клиническая картина

Особенность ГЭРБ — отсутствие зависимости выраженности клинических симптомов (изжоги, боли, регургитации) от тяжести изменений в слизистой оболочке пищевода. Симптомы заболевания не позволяют дифференцировать неэрозивную рефлюксную болезнь от рефлюкс-эзофагита.

Все симптомы можно объединить в две группы: пищеводные (изжога; отрыжка кислым, горьким или пищей; срыгивание; дисфагия; одинофагия; боли за грудиной) и внепищеводные (кашель, приступы удушья, одышка, осиплость или охриплость голоса, сухость в горле, слюнотечение, кариес, признаки анемии).

В клинической картине ведущее место занимает изжога, отрыжка кислым содержимым, возникающая при наклоне вперед и в ночное время. Второе по частоте проявление данного заболевания — загрудинная боль. Реже наблюдают дисфагию, срыгивание и одинофагию (боль при глотании).

Изжога

Своеобразное чувство жжения или тепла различной интенсивности, возникающее за грудиной (в нижней 1/3 пищевода) или в подлопаточной области. Отмечают у 83% больных ГЭРБ. Возникает в результате продолжительного контакта кислого содержимого желудка (pH <4) со слизистой оболочкой пищевода. Выраженность изжоги не коррелирует с тяжестью эзофагита. Характерно её усиление при погрешностях в диете, приёме газированных напитков, алкоголя, физическом напряжении, наклонах вперёд и в горизонтальном положении.

Отрыжка и срыгивание пищи

На отрыжку жалуются 52% больных. Как правило, она усиливается после еды, приёма газированных напитков. Срыгивание пищи, наблюдаемое у некоторых больных, возникает при физической нагрузке и поло-

жении, способствующем регургитации. Отрыжка и срыгивание характерны для заболевания с выраженными нарушениями моторной функции пищевода.

Загрудинная боль

Распространяется в межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, левую половину грудной клетки и может имитировать стенокардию. При дифференциальной диагностике происхождения болей важно установить, что провоцирует и купирует боли. Для пищеводных болей характерны связь с приёмом пищи, положением тела и купирование их приёмом щелочных минеральных вод и антацидов.

Дисфагия

Дисфагия имеет перемежающийся характер, отмечают у 19% больных. Появление стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги свидетельствует о развитии стриктуры пищевода. Быстро прогрессирующая дисфагия и потеря массы тела могут указывать на развитие аденокарциномы.

Диагностика

Основные методы, используемые для выявления желудочно-пищеводного рефлюкса:
- рентгенологическое исследование;
- эндоскопическое исследование;
- суточное мониторирование pH пищевода;
- исследование двигательной функции пищевода;
- гистологическое исследование.

Рентгенологическое исследование. При рентгеноскопии пищевода определяют попадание контрастного вещества из желудка в пищевод, обнаруживают грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, стриктуры, признаки эзофагита (утолщение складок, изменение моторики, неровность контуров пищевода), эрозии и язвы пищевода.

Эндоскопическое исследование. Применяют для диагностики рефлюкс-эзофагита и оценки степени его тяжести (см. выше классификацию рефлюкс-эзофагита).

Хромоэндоскопия обнаруживает метапластические и диспластические изменения эпителия пищевода путём нанесения на слизистую оболочку веществ, по-разному прокрашивающих здоровые и поражённые ткани. Кроме этого, можно увидеть пролапс желудочной слизистой в просвет пищевода, особенно хорошо заметный при рвотных движениях; истинное укорочение пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода выше диафрагмы. Оценка замыкательной функции кардии затруднена, так как она может быть открыта в ответ на введение эндоскопа или инсуффляцию воздуха.

Суточная pH-метрия пищевода. Наиболее информативный метод диагностики ГЭРБ, особенно неэрозивной рефлюксной болезни, позволяющий судить о частоте, продолжительности и выраженности рефлюкса. По сравнению с другими методами [рентгеноскопия, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), исследование давления нижнего пищеводного сфинктера] 24-часовая pH-метрия имеет высокую чувствительность при выявлении гастроэзофагеальных рефлюксов (88–95%). Полученная информация позволяет точно определить, в течение какого времени слизистая оболочка пищевода подвергалась воздействию соляной кислоты, оценить эффективность пищеводного клиренса, сопоставить возникновение рефлюксов с клиническими симптомами, исследовать кислотопродуцирующую функцию желудка в течение суток.

Для диагностики ГЭРБ результаты pH-метрии оценивают по общему времени, в течение которого pH имеет значение <4,0, по суммарному количеству рефлюксов за сутки, по числу рефлюксов продолжительностью более 5 мин и длительности наибольшего рефлюкса.

Сцинтиграфия пищевода. Для оценки эзофагеального клиренса применяют радиоактивный изотоп технеция. Задержка принятого изотопа в пищеводе более чем на 10 мин указывает на замедление эзофагеального клиренса. Исследование суточного pH и пищеводного клиренса позволяет выявить рефлюкс до развития эзофагита.

Манометрия. Выявляют снижение давления нижнего пищеводного сфинктера, увеличение числа его транзиторных расслаблений, уменьшение амплитуды перистальтических сокращений стенки пищевода.

Гистологическое исследование. Гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки пищевода применяют для исключения пищевода Бэрретта и аденокарциномы пищевода. При гистологическом исследовании обнаруживают истончение и атрофию эпителия, разрастание соединительной ткани (склероз). Находят метаплазию плоского неороговевающего эпителия пищевода, приводящую к разрастанию цилиндрического эпителия кардиального или фундального типа слизистой оболочки желудка. Если же метаплазия приводит к появлению специализированного тонкокишечного цилиндрического эпителия, то возникает риск озлокачествления. Специализированный цилиндрический эпителий при этом диагностируют как неполную тонкокишечную метаплазию с наличием бокаловидных клеток.

Осложнения

Факторы риска развития осложнений — частое возникновения и длительное существование симптомов, выраженная стадия эрозивного эзофагита, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. К осложнениям ГЭРБ относят язвы пищевода, кровотечения, стриктуры и пищевод Бэрретта.

Пептические язвы пищевода наблюдают у 2–7% больных ГЭРБ, у 15% из них пептические язвы осложняются перфорацией, чаще всего в средостение.

Острые и хронические **кровотечения** различной степени наблюдают практически у всех пациентов с пептическими язвами пищевода, причём сильное кровотечение отмечают у половины из них.

Стриктуры встречают примерно у 10% больных ГЭРБ: стенозирование пищевода придаёт заболеванию более стойкий характер (прогрессирует дисфагия, ухудшается самочувствие, снижается масса тела). Клинические симптомы стеноза (дисфагия) возникают при сужении просвета пищевода до 2 см.

Пищевод Бэрретта (см. раздел 39.2 «Пищевод Бэрретта»).

Лечение

Выбор метода лечения связан с особенностями течения и причиной, вызвавшей ГЭРБ. Лечение ГЭРБ может быть терапевтическим и хирургическим.

Терапевтическое лечение

Общие рекомендации

Больному рекомендуют определённый образ жизни и диеты.

- Исключить нагрузки, повышающие внутрибрюшное давление: не носить тесную одежду и тугие пояса, корсеты; не поднимать тяжести более 8–10 кг на обе руки; избегать физических нагрузок, связанных с перенапряжением брюшного пресса.
- Избегать обильного приёма пищи и не есть на ночь (не позже чем за 3 часа до сна); после приёма пищи избегать наклонов вперед и не ложиться. Ограничить потребление продуктов, снижающих давление нижнего пищеводного сфинктера и оказывающих раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода: продуктов, богатых жирами (цельного молока, сливок, тортов, пирожных, гусятины, утятины, свинины, баранины, жирной говядины), алкоголя, напитков, содержащих кофеин (кофе, колы, крепкого чай, шоколада), цитрусовых, томатов, лука, чеснока, жареных блюд. Не принимать лекарств, вызывающих рефлюкс (седативных средств и транквилизаторв, ингибиторов кальциевых каналов, β-адреноблокаторов, теофиллина, простагландинов, нитратов).
- Спать с приподнятым изголовьем кровати.
- Отказаться от курения.
- Нормализовать массу тела.

Медикаментозное лечение

Сроки лечения: 4–8 нед при неэрозивной рефлюксной болезни и не менее 8–12 нед при рефлюкс-эзофагите с последующей поддерживающей

терапией в течение 6–12 мес. Медикаментозная терапия включает назначение прокинетиков, антацидов и антисекреторных средств.

Прокинетики. Повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают перистальтику пищевода, улучшают пищеводный клиренс. Назначают домперидон, метоклопрамид по 10 мг 3–4 раза в день за 30 мин до еды. Домперидон имеет преимущество — не проникает через гематоэнцефалический барьер и имеет меньше побочных эффектов по сравнению с метоклопрамидом. В виде монотерапии прокинетики применяют только при лечении лёгких форм ГЭРБ.

Антацидные и антисекреторные препараты. Цель антисекреторной терапии — уменьшить повреждающее действие кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода при желудочно-пищеводном рефлюксе. Антациды эфективны при умеренно выраженных и нечастых симптомах. Антациды обладают цитопротективным действием и нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока. Наиболее удобная фармацевтическая форма — гели. Обычно препараты назначают 3 раза в день через 40–60 мин после еды и на ночь. Каждый приступ боли и изжоги следует купировать, поскольку эти симптомы указывают на прогрессирующее повреждение слизистой оболочки пищевода.

При лечении рефлюкс-эзофагитов хорошо зарекомендовали себя препараты, содержащие натрия альгинат. Он образует пенную антацидную взвесь, плавающую на поверхности желудочного содержимого, и, попадая в пищевод в случае желудочно-пищеводного рефлюкса, даёт лечебный эффект.

Блокаторы H_2-рецепторов гистамина. При рефлюкс-эзофагите широко применяют ранитидин и фамотидин, которые существенно снижают кислотность забрасываемого желудочного содержимого, что способствует купированию воспалительного и эрозивно-язвенного процесса в слизистой оболочке пищевода.

Ингибиторы протонного насоса. В настоящее время препаратами выбора считают блокаторы H^+,K^+-АТФазы (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол), которые, ингибируя протонный насос, обеспечивают выраженное и продолжительное подавление желудочной секреции соляной кислоты. Эти препараты — самые сильные антисекреторные средства, отличаются особой эффективностью при пептическом эрозивно-язвенном эзофагите, обеспечивая после 4–5 нед лечения рубцевание пораженных участков в 90–96% случаев.

Хирургическое лечение

Вопрос о хирургической коррекции решают в случае длительной и/или малоэффективной медикаментозной терапии, возникновении осложнений (стриктуры пищевода, повторных кровотечений, пищевода Бэрретта). Особенно часто показания к операции возникают при сочетании ГЭРБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Прогноз

При неэрозивной рефлюксной болезни и лёгкой степени рефлюкс-эзофагита прогноз в большинстве случаев благоприятный. Прогноз ухудшается при большой давности заболевания в сочетании с частыми, длительными рецидивами, при осложнённых формах ГЭРБ, особенно при развитии пищевода Бэрретта из-за повышенного риска развития аденокарциномы пищевода.

39.2. ПИЩЕВОД БЭРРЕТТА

Пищевод Бэрретта — приобретённое хроническое метапластическое состояние слизистой оболочки пищевода, при котором многослойный плоский эпителий на отдельных участках замещается однослойным цилиндрическим.

Пищевод Бэрретта с кишечной метаплазией формируется примерно у 10–20% лиц, страдающих ГЭРБ. Вероятность развития аденокарциномы при пищеводе Бэрретта составляет 1 случай на 200–400 пациентов в год. Пищевод Бэрретта в 10 раз чаще развивается у мужчин (особенно пожилого возраста), чем у женщин.

Этиология и патогенез. Этиология не ясна. Факторами, предрасполагающими к развитию заболевания, являются высокая секреция соляной кислоты в желудке и наличие жёлчи в забрасываемом в пищевод желудочном содержимом.

Клиническая картина пищевода Бэрретта не отличается от таковой при ГЭРБ. В связи с этим необходимо исключение наличия пищевода Бэрретта у любого пациента с длительным анамнезом ГЭРБ (более 5 лет).

Диагностика. При эндоскопическом исследовании цилиндрический эпителий имеет характерный красный цвет и бархатистый вид, что отличает его от расположенного рядом тонкого бледного, с глянцевой поверхностью эпителия пищевода. Для подтверждения диагноза и установления степени дисплазии эпителия проводят биопсию из четырёх участков слизистой оболочки пищевода.

Лечение

- При выявлении дисплазии низкой степени назначают высокие (удвоенные) дозы ингибиторов протонного насоса. Через 3 мес проводят повторное гистологическое исследование. При сохранении дисплазии низкой степени продолжают лечение ингибиторами протонного насоса в тех же дозах, выполняя контрольные гистологические исследования через 3 и 6 мес, а затем ежегодно.
- Если выявляют дисплазию высокой степени, назначают ингибиторы протонного насоса и решают вопрос об эндоскопическом лечении (лазерной деструкции, мультиполярной электрокоагуляции, фотодинамической коагуляции участков метаплазированного эпителия) или хирургическом вмешательстве.

39.3. ЭЗОФАГИТЫ

Эзофагиты — группа заболеваний, характеризующихся развитием воспалительных и деструктивных изменений слизистой оболочки пищевода, а иногда и более глубоких слоев его стенки. В зависимости от морфологической картины выделяют катаральные, эрозивные, геморрагические и некротические эзофагиты. Клиническая картина всех эзофагитов характеризуется дисфагией.

Инфекционные эзофагиты

Инфекционные эзофагиты обычно возникают у лиц с иммунодефицитами. Эзофагиты подразделяют на вирусные (чаще их вызывает вирус простого герпеса и цитомегаловирус), бактериальные (обусловлены *Mycobacterium tuberculosis* и бактерии рода *Lactobacillus*) и грибковые (чаще вызваемые грибами рода *Candida*).

Вирусный эзофагит. Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса, часто сопровождают высыпания в области носогубного треугольника. Для цитомегаловирусной инфекции, помимо поражения пищевода, характерно вовлечение других внутренних органов. Эндоскопически при поражениях вирусом простого герпеса на слизистой оболочке пищевода обнаруживают типичные везикулы, на месте которых затем формируются ограниченные язвы с приподнятыми над поверхностью краями (кратерообразные язвы). При поражении цитомегаловирусом на ранних стадиях обнаруживают эрозии, затем формируются линейные серповидные язвы. Диагноз подтверждают вирусологическим и иммуногистохимическим методами, а также методом гибридизации *in situ*. Препаратом выбора при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, считают ацикловир, при цитомегаловирусной инфекции — ганцикловир.

Бактериальный эзофагит. При бактериальном эзофагите эндоскопически обнаруживают гиперемию, отёк слизистой оболочки, налёты, псевдомембраны, эрозии и язвы. Для подтверждения диагноза необходимо, во-первых, обнаружить в гистологических препаратах, окрашенных по Граму, признаки бактериальной инвазии и, во-вторых, исключить наличие вирусного, грибкового или неопластического поражения пищевода. При бактериальном эзофагите используют антибактериальные средства, а также комплекс вяжущих, обволакивающих и антисекреторных лекарственных препаратов в сочетании с местными анестетиками.

Грибковый эзофагит. При грибковом эзофагите эндоскопически обнаруживают белые или желтоватые наложения на гиперемированной слизистой оболочке пищевода. При бактериологическом и гистологическом исследовании биоптатов определяют мицелиальные формы гриба. Больным, страдающим грибковым эзофагитом и иммунодефицитами, рекомендуют приём внутрь препаратов, в состав которых входят производные имидазола (бифоназол, оксиконазол). Пациентам с гранулоцитопенией в связи с

высоким риском диссеминации грибковой инфекции назначают амфотерицин В внутривенно.

Лекарственные эзофагиты

Наиболее часто лекарственный эзофагит вызывают антибиотики (доксициклин, тетрациклин и др.), НПВП, хинидин, калия хлорид и т.д. На долю этих препаратов приходится примерно 90% всех случаев лекарственного поражения пищевода.

Характерный клинический симптом — дисфагия, возникающая через несколько часов или дней после приёма внутрь лекарственного препарата. Эндоскопически для лекарственных поражений пищевода характерно наличие одной или нескольких отдельно расположенных язв на неизменённой слизистой оболочке. В краях язв нередко обнаруживают частицы лекарственного препарата.

В неосложнённых случаях лекарственные повреждения пищевода не требуют активного вмешательства и заживают в сроки от 3 дней до нескольких недель после прекращения приёма препарата. При наличии симптомов ГЭРБ назначают антисекреторные, вяжущие, обволакивающие ЛС, местные анестетики.

39.4. АХАЛАЗИЯ КАРДИИ

Ахалазия (греч. *a-* — отсутствие, *chalasis* — расслабление) кардии — заболевание пищевода, при котором рефлекторное расслабление нижнего пищеводного сфинктера при глотании отсутствует, а тонус и перистальтика грудного отдела пищевода нарушены.

Эпидемиология. Ахалазия кардии — достаточно редкое заболевание, распространённость которого составляет 0,001—0,002%. Большинство пациентов — люди в возрасте 30—50 лет. Наиболее часто (95% случаев) наблюдают идиопатическую ахалазию кардии. У 2—5% пациентов ахалазия кардии носит семейный характер (наследуется по аутосомно-рецессивному типу).

Этиология и патогенез. Этиология заболевания не ясна. Патогенез заключается в нарушении деятельности интрамурального нервного аппарата пищевода, возможно, вследствие дефицита релаксирующих медиаторов, в первую очередь — оксида азота.

Клиническая картина. Характерный симптом ахалазии кардии — дисфагия. В начале заболевания дисфагия возникает только при приёме твёрдой пищи, затем постепенно присоединяется дисфагия при употреблении жидкости. В некоторых случаях дисфагия носит ремиттирующий характер. Как следствие больным требуется значительно больше времени для приёма пищи. Чтобы ускорить опорожнение пищевода, пациенты нередко прибегают к определённым приёмам, например, выпивают залпом стакан воды.

Прогрессирующая дисфагия вызывает у большинства больных снижение массы тела. По мере нарастания дисфагии развивается регургитация, поэтому пациенты часто просыпаются ночью от кашля или удушья. Гипермоторная дискинезия пищевода, а также его переполнение приводят к развитию болей за грудиной давящего или сжимающего характера с иррадиацией в шею, нижнюю челюсть или спину.

Диагностика. При рентгенологическом исследовании, проводимом натощак, выявляют следующие признаки:

- большое количество пищеводного содержимого;
- нарушение эвакуации контрастного вещества в желудок;
- умеренное или значительное (веретенообразное или S-образное) расширение пищевода с сужением в дистальном отделе (симптом «мышиного хвоста», «кончика морковки» или «птичьего клюва»);
- отсутствие газового пузыря желудка.

При эзофагоскопии обнаруживают расширение пищевода, застойный эзофагит, иногда с участками метаплазии эпителия (лейкоплакии). Для исключения малигнизации выполняют биопсию из подозрительных участков слизистой оболочки.

Манометрически при ахалазии кардии выявляют гипертонус нижнего пищеводного сфинктера, отсутствие его рефлекторного раскрытия, а также нарушение перистальтики грудного отдела пищевода.

Дифференциальную диагностику ахалазии кардии проводят с заболеваниями, сопровождающимися дисфагией, в первую очередь раком пищевода и кардиального отдела желудка. Большую помощь в этом оказывают рентгенологическое и эндоскопическое исследование с биопсией.

Лечение. Основной метод лечения ахалазии кардии — пневмокардиодилатация (расширение кардиального отверстия желудка с помощью раздуваемого резинового баллончика, вследствие чего возникает частичный разрыв мышц нижнего пищеводного сфинктера). Частота хороших результатов этого метода лечения составляет 86–100%. Эффект сохраняется на протяжении 2–8 лет и более; при возобновлении дисфагии проводят повторные курсы кардиодилатации.

Нитраты пролонгированного действия и блокаторы кальциевых каналов снижают давление в области нижнего пищеводного сфинктера и улучшают опорожнение пищевода, но не являются полноценной заменой кардиодилатации.

Больные ахалазией кардии должны состоять на диспансерном учёте у гастроэнтеролога. Им показано проведение рентгенологического и эндоскопического исследования пищевода не реже 1 раза в год.

Прогноз. Прогноз при отсутствии лечения серьёзный: заболевание прогрессирует и может привести к смерти от истощения. Прогноз ухудшает высокая вероятность рака пищевода (2–7% случаев) и аспирационных пневмоний.

39.5. ОПУХОЛИ ПИЩЕВОДА

Злокачественные опухоли пищевода

Заболеваемость раком пищевода в последнее время значительно возросла, его доля составляет 2% всех злокачественных опухолей и 7% всех злокачественных опухолей ЖКТ.

Мужчины болеют в 3–5 раз чаще, чем женщины. Пик заболеваемости приходится на возраст 50–70 лет.

Классификация. Международная классификация рака пищевода соответствует принятым критериям TNM-классификации рака (*tumor* — первичная опухоль, *nodulus* — поражение регионарных лимфатических узлов, *metastasis* — отдалённые метастазы).

Злокачественные опухоли пищевода более чем в 95% случаев представлены плоскоклеточным раком или аденокарциномой. В редких случаях обнаруживают мелкоклеточный рак, меланомы, саркомы, злокачественные лимфомы и др.

Этиология и патогенез. Причины развития рака пищевода неизвестны. Факторами риска развития плоскоклеточного рака считают:

- ахалазию кардии;
- злоупотребление алкоголем;
- курение;
- семейный тилёз (наследственно-обусловленный гиперкератоз ладоней и подошв с высоким (95%) риском развития рака пищевода в возрасте старше 65 лет);

Риск развития аденнокарциномы повышен при наличии пищевода Бэрретта.

Клиническая картина. Длительное время заболевание протекает бессимптомно. На поздних стадиях развиваются характерные признаки.

- Прогрессирующая дисфагия.
- Регургитация желудочного содержимого.
- Боли за грудиной.
- Потеря массы тела.
- Охриплость голоса как следствие прорастания опухолью возвратного нерва.
- Синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм), возникающий при прорастании опухолью симпатического ствола.
- Икота и нарушение экскурсии диафрагмы в результате прорастания опухолью диафрагмального нерва.
- Мучительный кашель, стридорозное дыхание при прорастании опухолью трахеи и крупных бронхов.
- Пищеводно-трахеальный или пищеводно-бронхиальный свищи, вызывающие кашель при приёме пищи, а также аспирационную пневмонию.
- Кровотечения из пищевода (прожилки крови в рвотных массах, анемия, положительная реакция на скрытую кровь в кале); при разрушении опухолью стенки крупного сосуда — массивные кровотечения.

• Общие симптомы включают в себя слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, прогрессирующее похудание.

Диагностика. Важную роль в диагностике рака пищевода играет рентгенологическое исследование. При экзофитном росте опухоли с распадом и изъязвлением выявляют дефект наполнения с неровными, изъеденными контурами. Наиболее информативный метод диагностики рака пищевода — ФЭГДС.

Диагноз необходимо подтвердить гистологически. Наибольшая точность (90–100%) обеспечивается при множественной биопсии ткани опухоли.

Эндосонография позволяет выявить опухоли размером до 3 мм и оценить состояние тканей, окружающих пищевод. Для определения распространения опухолевого процесса используют КТ и МРТ.

Дифференциальная диагностика. Её проводят со следующими заболеваниями, характеризующимися симптомами дисфагии:

• пептическими и ожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода;
• эзофагоспазмом;
• ахалазией кардии;
• доброкачественными опухолями и дивертикулами пищевода;
• лимфогранулематозом, лимфосаркомой (характеризуются увеличением шейных и медиастинальных лимфатических узлов);
• патологией средостения: опухолями средостения, аневризмой аорты, загрудинным зобом, экссудатом в полости перикарда.

Лечение рака пищевода на ранних стадиях включает эндоскопическую резекцию слизистой оболочки с опухолью, лазерную и фотодинамическую деструкцию поверхностной опухоли.

На более поздних стадиях при отсутствии признаков метастазирования показано радикальное оперативное вмешательство — экстирпация пищевода с лимфаденэктомией и созданием искусственного пищевода из большой кривизны желудка. При невозможности радикальной операции осуществляют паллиативные хирургические вмешательства, направленные на обеспечение питания больного: наложение обходных анастомозов, гастростомию.

Наиболее распространённый вид паллиативного хирургического вмешательства при раке средней и нижней трети пищевода в настоящее время — эндоскопическая дилатация стеноза или реканализация опухоли. Реканализация может быть лазерной, термической, химической или с использованием стентов.

Химиотерапия при раке пищевода малоэффективна. Обычно применяют комбинацию фторурацила и цисплатина.

Прогноз. Послеоперационная смертность в среднем составляет 6–10%. Средний показатель пятилетней выживаемости пациентов после проведения радикальной операции на I стадии составляет около 60%, на II стадии — 30–40%, на III стадии — 10–15%, на IV стадии — 1–4%.

Доброкачественные опухоли пищевода

Доброкачественные опухоли пищевода выявляют примерно в 80 раз реже злокачественных. Из них большую часть (60–70%) составляют лейомиомы, которые чаще образуются в средней и особенно нижней третях пищевода и, как правило, протекают бессимптомно.

Доброкачественные опухоли подлежат хирургическому лечению во избежание злокачественного перерождения и возникновения осложнений (кровотечений, воспаления и т.д.).

Глава 40

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

40.1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

Хронический гастрит — группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются воспалительными и дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка.

Эпидемиология

Судить об истинной распространённости хронического гастрита сложно. Это связано, во-первых, с необходимостью его морфологической диагностики, а во-вторых, с частым малосимптомным течением заболевания; именно поэтому далеко не все больные обращаются за медицинской помощью. По разным данным, хроническим гастритом страдает 50—80% всего взрослого населения; с возрастом его распространённость увеличивается.

Классификация

Классификация хронического гастрита представлена в табл. 40-1.

Таблица 40-1. Международная классификация гастрита (1996)

Тип гастрита	Синонимы	Этиологические факторы
Неатрофический	Тип В, поверхностный, гиперсекреторный	*H. pylori* и другие факторы
Атрофический	Тип А, ассоциированный с пернициозной анемией	Аутоиммунные нарушения
Особые формы:		
химический;	Тип С, реактивный, рефлюкс-гастрит	Химические раздражители, жёлчь, НПВП
радиационный;		Ионизирующее излучение
лимфоцитарный;	Гастрит, ассоциированный с целиакией	Идиопатический, иммунные механизмы, глютен, *H. pylori*
неинфекционный гранулематозный;	Изолированный гранулематоз	Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический

Окончание табл. 40-1

эозинофильный;	Пищевая аллергия, другие аллергены	Аллергический
другие инфекционные		Бактерии (кроме *H. pylori*), вирусы, грибы, паразиты

Оценку степени изменений слизистой оболочки желудка проводят согласно модифицированной Сиднейской системе (пересмотр 1994 г.) с использованием визуально-аналоговой шкалы по следующим показателям: обсеменённость *H. pylori*, активность воспаления, атрофия и кишечная метаплазия.

Этиология и патогенез

Подавляющее большинство случаев (85–90%) хронического гастрита связано с инфицированием *Helicobacter pylori*, этиологическая роль которого доказана и общепризнанна.

- **Хронический неатрофический (хеликобактерный) гастрит**. Патогенетическая связь между инфекцией *H. pylori* и некоторыми заболеваниями гастродуоденальной зоны была обнаружена в 1983 г., когда Дж. Уоррен и Б. Маршалл из Австралии сообщили о наличии бактерий спиралевидной формы (позднее названных *H. pylori*) в желудке у больных с хроническим гастритом и пептической язвой. *H. pylori* — основная причина развития хронического гастрита. Инфицирование происходит фекально-оральным и орально-оральным путём. Распространению инфекции способствуют неблагоприятные социально-экономические условия. В развитых странах *H. pylori* выявляют у 30–40% населения, причём инфицирование происходит преимущественно в детском, подростковом, а также молодом возрасте (до 20 лет). В развивающихся странах инфицированность *H. pylori* значительно выше (до 90%). Известно несколько факторов вирулентности, позволяющих *H. pylori* заселять, а затем персистировать в организме хозяина.
  - Жгутики позволяют *H. pylori* передвигаться в желудочном соке и слое слизи.
  - *H. pylori* способен прикрепляться к плазмолемме эпителиальных клеток желудка и разрушать компоненты цитоскелета этих клеток.
  - *H. pylori* вырабатывает уреазу и каталазу. Уреаза расщепляет мочевину, содержащуюся в желудочном соке, что повышает pH непосредственного окружения микроба и защищает его от бактерицидного действия кислой среды желудка.
  - *H. pylori* способен подавлять некоторые иммунные реакции, в частности фагоцитоз.
  - *H. pylori* вырабатывает адгезины, способствующие адгезии бактерий к эпителиальным клеткам и затрудняющие их фагоцитоз полиморфноядерными лейкоцитами.

Воздействие вакуолизирующего цитотоксина VacA, который вырабатывает большинство штаммов *H. pylori*, и аммиака, образующегося при расщеплении мочевины уреазой, приводит к вакуолизации эпителиальных клеток и их гибели. В результате действия бактериальных ферментов (фосфолипаз А и С) нарушается целостность мембран эпителиальных клеток и снижается их резистентность к повреждающим факторам. Кроме того, фосфолипазы способны нарушать защитную функцию желудочной слизи. *H. pylori* запускают каскад иммунных реакций, сопровождающихся образованием в слизистой оболочке ИЛ, лизосомальных ферментов, ФНО, NO-синтетазы, что в свою очередь вызывает увеличение выработки иммуноглобулинов, способствует миграции лейкоцитов и поддерживает воспаление. Воспалительная реакция, развивающаяся в слизистой оболочке желудка в ответ на внедрение *H. pylori*, сама по себе способствует нарушению целостности желудочного эпителия. У больных, инфицированных *H. pylori*, повышаются концентрация гастрина (пептидный гормон, секретируемый антральными G-клетками и стимулирующий желудочную секрецию) в сыворотке крови и образование пепсиногена (вырабатывается главными клетками фундальных желёз слизистой оболочки дна желудка), что считают важными факторами риска развития хронического гастрита и язвы двенадцатиперстной кишки.

- **Хронический атрофический (аутоиммунный) гастрит**. Этиология неизвестна. Основную роль в патогенезе играют аутоиммунные механизмы. Это подтверждает сочетание гастрита с другими аутоиммунными заболеваниями, такими, как аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона—Бирмера, полигландулярная эндокринная патология, дефицит IgA и пр. Наиболее характерный признак аутоиммунного гастрита — наличие АТ к париетальным клеткам и внутреннему фактору. Аутоиммунное поражение париетальных клеток слизистой оболочки желудка приводит к их гибели, атрофии фундальных желёз и ахлоргидрии. Последнее, в свою очередь, вызывает постоянную стимуляцию G-клеток и гипергастринемию (более 1000 пг/мл). Гипергастринемия приводит к гиперплазии энтерохромаффинных клеток, что может быть причиной развития карциноида примерно у 5% пациентов с аутоиммунным гастритом, риск развития аденокарциномы желудка возрастает в 3 раза. Аутоантитела к внутреннему фактору блокируют его соединение с витамином B_{12}, что приводит к развитию витамин B_{12}-дефицитной анемии.
- **Химический (реактивный) гастрит** наиболее часто связан с рефлюксом жёлчи и панкреатических ферментов или длительным приёмом НПВП.
  - Химический гастрит часто наблюдают в культе резецированного желудка, после ваготомии, при врождённой или приобретённой недостаточности привратника, хроническом нарушении проходимости двенадцатиперстной кишки. Развитие этой формы хронического

гастрита связано с попаданием в желудок содержимого двенадцатиперстной кишки (панкреатических ферментов, жёлчных кислот и их солей, лизолецитина), повреждающего слизистую оболочку желудка. Кроме того, в слизистой оболочке желудка повышается содержание гистамина (из-за защелачивания желудочного содержимого), что приводит к отёку и нарушению кровотока с развитием кровоизлияний и эрозий.

- Развитие хронического гастрита при длительном приёме НПВП связано с угнетением синтеза простагландинов, что приводит к снижению синтеза защитных мукополисахаридов и нарушению репаративных процессов в слизистой оболочке.

- **Лимфоцитарный гастрит**. Этиология и патогенез этой формы неизвестны, на неё приходится 4,5% всех случаев гастритов. Существует предположение, что причиной выступает иммунная реакция на местное воздействие неустановленных Аг.
- **Эозинофильный гастрит** — хроническое рецидивирующее заболевание неизвестной этиологии. Наблюдают чрезвычайно редко. У части больных в анамнезе отмечают бронхиальную астму, экзему и другие болезни, связанные с атопическим фенотипом. Установлена также гиперчувствительность к пищевым белкам.
- **Гранулематозный гастрит**. Гранулёмы в желудке находят у 10% больных саркоидозом, 7% пациентов с болезнью Крона, а также при туберкулёзе, микозах, инородных телах в желудке.

Патоморфология

В большинстве существующих патоморфологических классификаций выделяют две основные формы хронического гастрита: неатрофический (поверхностный), протекающий без атрофии желёз, и атрофический. Отдельно рассматривают морфологические изменения при особых формах гастритов.

- При хроническом неатрофическом (хеликобактерном) гастрите процесс чаще локализуется в антральном отделе желудка. Клетки эпителия уплощаются, границы между ними становятся нечёткими, ядра смещаются к поверхности, окрашиваются неравномерно. В клетках эпителия находят вакуоли. Воспалительные изменения проявляются субэпителиальным отёком и лейкоцитарной инфильтрацией. В дальнейшем процесс распространяется на тело желудка с развитием пангастрита, атрофические изменения начинают превалировать над воспалительными.
- Хронический атрофический (аутоиммунный) гастрит характеризуется поражением слизистой оболочки, главным образом фундального отдела и тела желудка с ранним развитием атрофии. Наиболее характерный признак хронического атрофического гастрита — гибель желёз слизистой оболочки желудка. Оставшиеся железы укорачиваются, уменьшается количество главных и обкладочных клеток. Одновременно возникает

воспалительная инфильтрация, гиперплазия интрамуральной лимфоидной ткани и фиброз. На ранней стадии заболевания атрофия выражена нерезко и носит очаговый характер. На более поздней стадии атрофические изменения развиваются по всей слизистой оболочке желудка.

- При химическом (реактивном) гастрите морфологические изменения заключаются в гиперплазии эпителия желудочных ямок, отёке и пролиферации гладкомышечных клеток на фоне умеренного воспаления.
- Основной признак лимфоцитарного гастрита — выраженная лимфоцитарная инфильтрация эпителия слизистой оболочки желудка (количество лимфоцитов превышает 30 на 100 эпителиальных клеток). В подавляющем большинстве случаев (76%) обнаруживают пангастрит, в 18% и 6% — фундальный и антральный гастрит соответственно. Макроскопически при ФЭГДС определяют утолщённые складки, узелки, эрозии, локализующиеся в основном в теле желудка.
- Эозинофильный гастрит характеризуется выраженной инфильтрацией эозинофилами слизистой оболочки и других слоёв стенки желудка, её отёком и полнокровием. Чаще поражается антральный отдел.
- Гранулематозный гастрит характеризуется наличием в собственной пластинке слизистой оболочки эпителиоидноклеточных гранулём, в которых иногда выявляют гигантские многоядерные клетки.
- Основной морфологический признак гигантского гипертрофического гастрита (болезни Менетрие) — гигантские складки слизистой оболочки, напоминающие извилины головного мозга. При гистологическом исследовании обнаруживают резко утолщённую за счёт углубления ямок слизистую оболочку. Ямки выглядят извитыми, расширенными, в их просвете часто обнаруживают слизь. Вокруг расширенных ямок можно видеть разрастание тяжей гладких мышц. Эти изменения могут быть как очаговыми, так и диффузными. Эпителий может быть уплощён, с признаками кишечной метаплазии. Обнаруживают кисты различных размеров. Происходит абсолютное и относительное уменьшение количества главных и обкладочных клеток с замещением их слизепродуцирующими клетками, что проявляется ахилией.

Клиническая картина и диагностика

Клиническая картина хронического гастрита разнообразна и зависит от стадии заболевания, секреторной функции желудка, локализации воспалительного процесса.

- Хронический неатрофический гастрит обычно начинается в молодом возрасте. Клиническая симптоматика складывается из болевого и диспептического синдромов.
  - Болевой синдром обычно напоминает таковой при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (боли в надчревной и околопупочной области, возникающие натощак), но, как правило, менее выраженный. По характеру боль может быть острой схваткообразной или ноющей

неинтенсивной. Иногда боль возникает вскоре после еды. Боли не имеют сезонного характера, обычно возникают при погрешностях в диете и стихают при её соблюдении.

- Диспептический синдром манифестирует изжогой, отрыжкой кислым, реже тошнотой и рвотой желудочным содержимым.

- Атрофический гастрит наблюдают преимущественно в среднем и пожилом возрасте. Он часто сочетается с витамин B_{12}-дефицитной анемией, тиреоидитом, тиреотоксикозом, первичным гипопаратиреозом. Иногда заболевание протекает латентно. Наиболее частые симптомы — ощущение тяжести в надчревной области после еды, чувство переедания, переполнения желудка. Больных беспокоит отрыжка пищей и воздухом, неприятный привкус во рту. Аппетит снижен. Возможны метеоризм и неустойчивый стул.
- Для клинической картины реактивного гастрита характерна триада симптомов: боль в надчревной области, усиливающаяся после приёма пищи, рвота с примесью жёлчи, приносящая облегчение, и похудание.
- Наиболее частый симптом гигантского гипертрофического гастрита — боли в надчревной области различной интенсивности, чаще ноющие по характеру. Они возникают после приёма пищи и сопровождаются чувством тяжести в желудке. Возможны рвота и диарея. Аппетит часто снижен, иногда вплоть до анорексии. У большинства больных наблюдают снижение массы тела (на 10—20 кг). В 25—40% случаев отмечают периферические отёки, обусловленные значительной потерей белка с желудочным соком. Возможны желудочные кровотечения из эрозий.

Лабораторные и инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование

Рентгенологическое исследование не позволяет диагностировать основные формы хронического гастрита, но с его помощью можно исключить язвы, рак, полипоз и другие заболевания желудка, выявить двенадцатиперстно-желудочный рефлюкс, гигантский гипертрофический гастрит, хроническую непроходимость двенадцатиперстной кишки.

- Рентгенологическим признаком хронического нарушения проходимости двенадцатиперстной кишки считают задержку контрастной массы в её просвете более 45 с, расширение просвета, наличие двенадцатиперстно-желудочного рефлюкса.
- При гигантском гипертрофическом гастрите складки слизистой оболочки резко утолщены на ограниченном участке (при локальном варианте) или по всему желудку (при диффузном варианте). Стенка желудка в зоне поражения эластична, видна перистальтика.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия

ФЭГДС, кроме осмотра слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, позволяет получить биопсийный материал для мор-

фологического и гистологического исследования с последующей точной диагностикой формы хронического гастрита. Для унификации гистологических заключений предложена визуально-аналоговая шкала. Наиболее точное представление может быть получено при изучении не менее пяти биоптатов (по два из антрального и фундального отделов и один из области угла желудка).

- Неатрофический (поверхностный) гастрит: слизистая оболочка блестящая (иногда с налётом фибрина), отёчная, гиперемированная, возможны кровоизлияния.
- Атрофический гастрит: слизистая оболочка истончена, бледно-серого цвета, с просвечивающими кровеносными сосудами, рельеф сглажен. При умеренной атрофии более широкие участки незначительно истончённой слизистой оболочки чередуются с зонами атрофии белесоватого цвета различной формы и небольших размеров. При резко выраженной атрофии слизистая оболочка резко истончена, местами с цианотичным оттенком, легко ранима. Складки полностью исчезают.
- Химический (реактивный) гастрит: привратник зияет, слизистая оболочка желудка гиперемирована, отёчна. В желудке значительное количество жёлчи. В области анастомоза могут быть обнаружены эрозии.
- Гигантский гипертрофический гастрит: в желудке обнаруживают гигантские складки, напоминающие извилины головного мозга, большое количество слизи; слизистая оболочка легко ранима, нередко обнаруживают эрозии, кровоизлияния. При наличии признаков кишечной метаплазии показано проведение ежегодных эндоскопических исследований с биопсией.

Исследование секреторной функции желудка

Исследование секреторной функции желудка проводят методом фракционного желудочного зондирования или интрагастральной pH-метрии (табл. 40-2, 40-3) с применением парентеральных раздражителей (гистамин, пентагастрин).

Таблица 40-2. Показатели внутрижелудочной pH-метрии антрального отдела желудка

Кислотообразующая функция	pH, базальная секреция	pH, после стимуляции
Компенсация ощелачивания в антральном отделе	5 и выше	6 и выше
Снижение ощелачивающей функции антрального отдела		4–5,9
Субкомпенсация ощелачивания в антральном отделе	2–4,9	2–3,9
Декомпенсация ощелачивания в антральном отделе	Менее 2	Менее 2

Таблица 40-3. Показатели внутрижелудочной pH-метрии тела желудка

Кислотообразующая функция	pH, базальная секреция	pH, после стимуляции
Гиперацидность	1,5 и ниже	1,2 и ниже
Нормацидность, непрерывное кислотообразование	1,6–2,0	1,21–2,0
Гипоацидность	2,1–5,9	2,1–3,0
Субанацидное состояние		3,1–5,0
Анацидность	6,0 и выше	5,1 и выше

Поэтажная манометрия

Методика заключается во введении катетера и регистрации изменений давления в верхних отделах ЖКТ. При химическом (реактивном) гастрите выявляют повышение давления в двенадцатиперстной кишке до 200–240 мм вод. ст. (в норме 80–130 мм вод.ст.).

*Выявление Helicobacter pylori**

Все существующие методы выявления *H. pylori* можно условно разделить на две группы: инвазивные и неинвазивные. ПЦР-диагностику можно осуществлять как в биоптатах слизистой оболочки желудка (инвазивно), так и в фекалиях больного (неинвазивный метод).

- Инвазивные тесты подразумевают проведение ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка. Для выявления *H. pylori* в полученных образцах применяют бактериологический, морфологический (цитологический, гистологический) и биохимический (уреазный тест) методы.
  - Бактериологический метод: биоптат гомогенизируют, засевают на селективную питательную среду и выращивают в микроаэрофильных условиях при температуре 37 °С. После этого проводят микроскопическую или биохимическую идентификацию вида выросших бактерий.
  - Морфологическое исследование позволяет установить точный диагноз, особенно в сочетании с бактериологическим методом или уреазным тестом. Специфичность морфологического исследования зависит от присутствия в биоптате бактерий других видов и от количества *H. pylori*.
    - Цитологический метод — микроскопия мазков-отпечатков биоптатов слизистой оболочки желудка, окрашенных по Романовскому–Гимзе и Граму.
    - Гистологический метод — золотой стандарт выявления *H. pylori*. Биоптаты фиксируют в формалине, а затем заливают парафином. Срезы окрашивают по Романовскому–Гимзе. *H. pylori* хорошо

* Для подтверждения успешности эрадикационной терапии (см. раздел 40.2 «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки») указанные исследования необходимо проводить не ранее 4–6-й нед после завершения лечения.

видны в гистологических препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином или импрегнированных серебром по Уортину–Старри. Хорошие результаты даёт люминесцентная микроскопия мазков, окрашенных акридиновым оранжевым. Степень обсеменённости оценивают количественно: 0 — бактерии в препарате отсутствуют, 1 — слабая обсеменённость (до 20 микробных тел в поле зрения), 2 — умеренная обсеменённость (от 20 до 50 микробных тел в поле зрения), 3 — выраженная обсеменённость (свыше 50 микробных тел в поле зрения). Для полноценной морфологической диагностики необходимо исследование нескольких биоптатов.

- Высокой чувствительностью обладает иммуногистохимический метод с применением моноклональных АТ и комплекса авидин–биотин–пероксидаза (используемые АТ избирательно окрашивают только *H. pylori*).

- Биохимический метод (уреазный тест). Биоптат слизистой оболочки желудка инкубируют в жидкой или гелеобразной среде, содержащей мочевину, в присутствии индикатора. При наличии в биоптате *H. pylori* образующаяся уреаза превращает мочевину в аммиак, что изменяет pH среды и, следовательно, цвет индикатора.

- Из неинвазивных методов применяют серологические исследования (обнаружение АТ к *H. pylori* и др.) и дыхательный тест.
  - Серологические исследования наиболее информативны для выяснения наличия в организме бактерий при проведении крупных эпидемиологических исследований. Клиническое применение данного теста ограничивается тем, что он не позволяет дифференцировать факт инфицирования в анамнезе от наличия *H. pylori* в настоящий момент. В последнее время появились более чувствительные системы, которые с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) позволяют подтвердить эрадикацию по снижению титра антихеликобактерных АТ в сыворотке крови больных в стандартные сроки (4–6 нед). Экспресс-тесты можно использовать для удешевления процесса первичной диагностики инфекции *H. pylori*, так как положительный результат теста в ясной клинической ситуации позволяет исключить дорогостоящее эндоскопическое обследование, а также использование методов непосредственной диагностики. Однако нельзя использовать экспресс-тесты для подтверждения эрадикации после лечения.
  - Дыхательный тест: наличие *H. pylori* в желудке определяют по активности специфичной для данной бактерии уреазы. Пациент перорально принимает раствор, содержащий меченную ^{13}C или ^{14}C мочевину. В присутствии *H. pylori* фермент расщепляет мочевину, в результате чего выдыхаемый воздух содержит CO_2 с меченым изотопом углерода (^{13}C или ^{14}C), уровень которого и определяют методом масс-спектроскопии или с помощью сцинтилляционного счётчика. Дыхательный тест позволяет эффективно диагностировать эрадика-

цию. В норме содержание стабилизированного изотопа ^{13}C или ^{14}C не превышает 1% от общего количества углекислого газа в выдыхаемом воздухе.

Дифференциальная диагностика

Кроме хронического гастрита, дополнительно выделяют так называемые функциональные расстройства желудка, дифференциальная диагностика с которыми крайне затруднительна, поскольку для этого необходима биопсия, которую при хроническом гастрите проводят довольно редко. Хронический атрофический гастрит необходимо дифференцировать с язвенной болезнью желудка со сниженной секреторной функцией, доброкачественными и злокачественными опухолями желудка. Наиболее ответственной задачей является дифференциальная диагностика с раком желудка. Трудности возникают при эндофитном росте опухоли. Для правильной диагностики используют комплексное рентгеноэндоскопическое исследование с множественной прицельной биопсией из наиболее изменённых участков слизистой оболочки. В неясных случаях проводят динамическое наблюдение с повторным проведением ФЭГДС с биопсией. В некоторых неясных ситуациях эффективно эндоскопическое УЗИ.

Лечение

Хронический гастрит обычно лечат амбулаторно. Госпитализация показана только при выраженном обострении, при необходимости проведения сложного обследования и затруднениях в дифференциальной диагностике. Лечение зависит от типа гастрита, секреторной функции желудка, фазы заболевания и включает определённый диетический режим, фармакотерапию, физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение.

Диетотерапия

Питание должно быть дробным (5–6 раз в сутки), пища — не горячей. При хроническом неатрофическом гастрите исключают продукты и блюда, раздражающие слизистую оболочку желудка (солёные, копчёные блюда, маринады, острые приправы и др.). При хроническом атрофическом гастрите, протекающем с секреторной недостаточностью, показана диета, предусматривающая механическое щажение в сочетании с химической стимуляцией секреторной активности желудка. С этой целью в рацион включают мясные, рыбные и овощные супы, крепкие бульоны, нежирные мясо и рыбу, овощи и фрукты, соки, кофе. Диету назначают на период обострения болезни. После наступления ремиссии больным рекомендуют полноценное питание с исключением трудно перевариваемых продуктов (жира, сметаны, сливок), а также продуктов, вызывающих брожение (цельного молока, свежих изделий из теста, винограда и др.).

Медикаментозная терапия

Хронический неатрофический гастрит

Эрадикация *Helicobacter pylori* изложена в разделе 40.2 «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки».

Антисекреторная терапия. Выделяют пять основных групп препаратов, влияющих на желудочную секрецию.

- Антациды (табл. 40-4) способствуют нейтрализации соляной кислоты, адсорбции пепсина. Кроме того, алюминийсодержащие антациды обладают цитопротекторным действием, повышают синтез гликопротеинов желудочной слизи, улучшают репаративные процессы. В настоящее время предпочтение отдают невсасывающимся (несистемным) антацидам. Сравнительная характеристика различных антацидов приведена в табл. 40-5. Антациды целесообразно назначать через 1—2 ч после еды 3—4 раза в сутки и перед сном.

Таблица 40-4. Антациды

Всасывающиеся	Невсасывающиеся
Натрия гидрокарбонат	Алюминия фосфат
Кальция карбонат	Алюминиево-магниевые антациды
Магния оксид	Алюминиево-магниевые препараты с добавлением натрия альгината

Таблица 40-5. Сравнительная характеристика скорости и продолжительности действия антацидов

Вещество	Антацидный эффект	
	Скорость наступления	Продолжительность действия
Натрия гидрокарбонат	Быстро	Короткая
Кальция карбонат	Быстро	Средняя
Магния гидроксид	Быстро	Средняя
Алюминия фосфат	Медленно	Длительная

- Неселективные м-холиноблокаторы (атропин, платифиллин, метоциния йодид) обладают незначительным антисекреторным эффектом, действие непродолжительно, нередко возникают побочные реакции (сухость во рту, тахикардия, запоры, нарушение мочеиспускания, повышение внутриглазного давления и др.), поэтому в настоящее время их применяют крайне редко.
- Селективные м-холиноблокаторы (пирензепин) избирательно блокируют рецепторы фундальных желёз слизистой оболочки желудка и не оказывают существенного влияния на м-холинорецепторы гладкой мускулатуры и сердца. Пирензепин назначают перорально по 50 мг 2 раза в

сутки (утром и вечером за 30 мин до еды); в первые дни лечения допустим трёхкратный приём препарата. Курс лечения составляет около 2–3 нед, при этом ориентируются на клиническую симптоматику. При выраженных болевом и диспептическом синдромах пирензепин можно вводить внутривенно или внутримышечно по 10 мг 2 раза в сутки.

- Блокаторы H_2-рецепторов гистамина (табл. 40-6): наиболее часто применяют ранитидин (150 мг 2 раза в сутки перорально или внутримышечно) и фамотидин (20 мг 2 раза в сутки перорально или внутривенно). Циметидин (800–1200 мг/сут) применяют редко из-за большого количества побочных эффектов (нарушение функций ЦНС, жировое перерождение печени, импотенция и др.).

Таблица 40-6. Сравнительная фармакодинамика блокаторов H_2-рецепторов гистамина

	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин
Эквивалентные дозы, мг	800	300	40
Степень ингибирования продукции H^+ за 24 ч, %	40–60	70	90
Длительность ингибирования ночной базальной секреции, ч	2–5	8–10	10–12

- Блокаторы H+,K+-АТФазы (блокаторы «протонного насоса») — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол — оказывают высокоселективное угнетающее действие на кислотообразующую функцию желудка. Суточная доза омепразола и эзомепразола составляет 40 мг (20 мг 2 раза в сутки или 40 мг однократно), лансопразола — 60 мг, рабепразола — 20–40 мг.

Препараты, защищающие (обволакивающие) слизистую оболочку

- Сукральфат связывает изолецитин, пепсин и жёлчные кислоты, повышает содержание простагландинов в стенке желудка и увеличивает выработку желудочной слизи (цитопротективное действие). Препарат назначают по 1 г 4 раза в сутки (3 раза за 1 ч до еды и перед сном). Курс лечения обычно составляет 2–3 нед.
- Висмута трикалия дицитрат по механизму действия близок к сукральфату. Кроме того, он обладает способностью угнетать жизнедеятельность *H. pylori*, благодаря чему его используют в лечении этой инфекции вместе с антибиотиками и метронидазолом. Препарат назначают по 0,24 г 2 раза в сутки (утром и вечером, за 30 мин до еды). Не рекомендуют сочетать висмута трикалия дицитрат с антацидами. Препарат хорошо переносится, но для предупреждения токсического действия висмута на ЦНС и печень продолжительность курса лечения не должна превышать 8 нед. При нарушении функций почек этот препарат не применяют.

Хронический атрофический гастрит

Лекарственную терапию при этой форме проводят только в период обострения.

- Заместительная терапия секреторной недостаточности желудка — соляная кислота с пепсином, бетаин+пепсин. Препараты противопоказаны при наличии эрозий слизистой оболочки.
- Заместительная терапия при снижении экскреторной функции поджелудочной железы (например, жёлчь+порошок из pancreas и слизистой тонкой кишки, панкреатин, панкреатин+жёлчи компоненты+гемицеллюлоза).
- Лечение витамин B_{12}-дефицитной анемии (см. глава 54 «Анемии»).
- Фитотерапия: назначают растительные средства, оказывающие противовоспалительное действие: настой из листьев подорожника, ромашки, мяты, зверобоя, валерианы (1 столовая ложка на стакан воды) по 1/3–1/4 стакана 3–4 раза в сутки до еды в течение 3–4 нед; сок подорожника по 1 столовой ложке или подорожника большого листьев экстракт по 0,5–1 г 3 раза в сутки.
- Препараты, улучшающие трофику тканей и усиливающие репаративные процессы: никотиновая кислота (1% раствор в/в от 1 до 10 мл 10 дней или в/м 3–5 мл 20 дней), инозин по 0,2 г 3 раза в сутки за 40 мин до еды 20–30 дней, витамины B_1, B_2, фолиевая кислота.
- Блокаторы центральных и периферических дофаминовых рецепторов при болях и выраженных диспептических явлениях (см. ниже в разделе «Химический (реактивный) гастрит»).
- В соответствии с рекомендациями Маастрихтского соглашения (2000) атрофический гастрит также рассматривают как показание к проведению эрадикационной терапии (см. раздел 40.2 «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки»).

Химический (реактивный) гастрит

Лечение направлено на нормализацию моторики ЖКТ и связывание жёлчных кислот.

- Для предотвращения заброса в желудок содержимого двенадцатиперстной кишки применяют блокаторы дофаминовых рецепторов (домперидон и метоклопрамид по 10 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды в течение 2–3 нед), которые повышают тонус привратника и внутрижелудочное давление, предотвращают ретроперистальтические сокращения двенадцатиперстной кишки. Основные побочные эффекты метоклопрамида — головная боль, бессонница, слабость, импотенция, гинекомастия, экстрапирамидные расстройства. Домперидон — наиболее эффективный антирефлюксный препарат. В связи с тем, что он не проникает через гематоэнцефалический барьер, препарат практически лишён побочных действий.

- Для защиты слизистой оболочки желудка от жёлчных кислот назначают антациды (например, алюминия фосфат) в обычной суточной дозе. Гелеобразные антациды предпочтительнее, так как оказывают более быстрый эффект.

Гигантский гипертрофический гастрит

Необходимо длительное (2—3 мес) лечение. Диета высококалорийная, богатая белками (150—200 г/сут). Из ЛС применяют м-холиноблокаторы, блокаторы H_2-рецепторов гистамина или ингибиторы H^+,K^+-АТФазы. При резистентной к лечению гипопротеинемии, повторных кровотечениях рекомендуют оперативное лечение.

Физиотерапия

Физиотерапию широко применяют в комплексном лечении больных хроническим гастритом. Для купирования болевого синдрома используют электрофорез прокаина, платифиллина, парафиновые, озокеритовые и грязевые аппликации. Для стимуляции железистого аппарата при хроническом гастрите с умеренной секреторной недостаточностью применяют синусоидальные модулированные токи и дециметровые электромагнитные волны.

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение показано вне стадии обострения. При неатрофическом хроническом гастрите с сохранённой и повышенной секреторной функцией желудка показаны гидрокарбонатные минеральные воды через 2—3 ч после еды (на курортах Боржоми, Железноводск, Джермук, Арзни, Миргород). При хроническом атрофическом гастрите с секреторной недостаточностью показаны хлоридные, натриевые, гидрокарбонатно-хлоридные минеральные воды за 15—20 мин до еды (на курортах Ессентуки, Трускавец, Моршин, Старая Русса). Минеральную воду пьют в тёплом виде, без газа.

Прогноз

При неатрофическом хроническом гастрите прогноз в целом благоприятный. Больные длительно остаются трудоспособными. Заболевание не влияет на продолжительность и качество жизни больных. Возможны длительные спонтанные ремиссии. Менее благоприятный прогноз у больных гигантским гипертрофическим гастритом и диффузным атрофическим гастритом из-за повышенного риска развития рака желудка.

40.2. ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — хроническое рецидивирующее заболевание, характерный признак которого в пери-

од обострения — образование язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Эпидемиология

Язвенная болезнь относится к наиболее частым заболеваниям (около 5–10% взрослого населения) и занимает по распространённости второе место после ИБС. В России заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в 2001 г. составила 157,6 на 100 000 населения. Чаще болеют мужчины, преимущественно в возрасте до 50 лет.

Классификация

Классификация язвенной болезни приведена в табл. 40-7.

Таблица 40-7. Классификация язвенной болезни

По этиологии
Ассоциированная с *H. pylori*
Не ассоциированная с *H. pylori*
По локализации
Язвы желудка:
– кардиального и субкардиального отделов;
– тела;
– антрального отдела;
– пилорического канала
Язвы двенадцатиперстной кишки:
– луковицы;
– залуковичного отдела (внелуковичные язвы)
Сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки
По типу язв
Одиночные
Множественные
По размеру (диаметру) язв
Малые, диаметром до 0,5 см
Средние, диаметр 0,5–1 см
Большие, диаметр 1,1–2,9 см
Гигантские, диаметр 3 см и более — для язв желудка, более 2 см — для язв двенадцатиперстной кишки
По клиническому течению
Типичные
Атипичные:
– с атипичным болевым синдромом;
– безболевые (но с другими клиническими проявлениями)
Бессимптомные

По уровню желудочной секреции
С повышенной секрецией
С нормальной секрецией
С пониженной секрецией
По характеру течения
Впервые выявленная язвенная болезнь
Рецидивирующее течение:
с редкими обострениями (1 раз в 2–3 года и реже);
с ежегодными обострениями;
с частыми обострениями (2 раза в год и чаще)
По стадии заболевания
Обострение
Ремиссия:
клиническая;
анатомическая:
– эпителизация;
– рубцевание (стадия красного рубца и стадия белого рубца).
Функциональная
По наличию осложнений
Кровотечение
Пенетрация
Перфорация
Стенозирование
Малигнизация

Этиология и патогенез

Основную роль в развитии язвенной болезни играет *H. pylori*. Среди других причин заболевания выделяют алиментарные погрешности (нарушение режима и характера питания: длительное употребление грубой пищи, еда «всухомятку», длительные перерывы между приёмами пищи и т.д.), нервно-психический (стрессовый) фактор, повышение секреции желудочного сока и снижение активности защитных факторов (мукопротеидов, бикарбонатов), наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), наследственные факторы и др. В основе патогенеза язвенной болезни лежит нарушение динамического равновесия между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка.

Клиническая картина

Клиническая картина язвенной болезни характеризуется большим полиморфизмом и зависит от локализации язвенного дефекта, его размеров и глубины, секреторной функции желудка, возраста больного. Основной

симптом — боли. Они, как правило, имеют чёткий ритм возникновения, связь с приёмом пищи, периодичность. По отношению ко времени, прошедшему после приёма пищи, принято различать ранние, поздние и «голодные» боли.

- Ранние боли появляются через 0,5–1 ч после еды, постепенно нарастают по своей интенсивности, сохраняются в течение 1,5–2 ч, уменьшаются и исчезают по мере эвакуации желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку. Ранние боли характерны для язв тела желудка. При поражении кардиального, субкардиального и фундального отделов болевые ощущения возникают сразу после приёма пищи.
- Поздние боли возникают через 1,5–2 ч после приёма пищи, постепенно усиливаясь по мере эвакуации содержимого из желудка. Они характерны для язв пилорического отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки.
- «Голодные» (ночные) боли возникают через 2,5–4 ч после еды и исчезают после очередного приёма пищи. Эти боли также свойственны язвам двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка.
- Сочетание ранних и поздних болей наблюдают у больных с сочетанными или множественными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выраженность болевых ощущений (от ноющих до режущих сверлящих болей) зависит от локализации язвенного дефекта (незначительная при язвах тела желудка и резкая при пилорических и внелуковичных язвах), возраста (более интенсивные у молодых), наличия осложнений. Боли обычно купируются после приёма антисекреторных препаратов. Локализация болей зависит от расположения язвенного дефекта. Так, при язвах кардиального и субкардиального отделов боли чаще всего возникают в области мечевидного отростка грудины, при язвах тела желудка — в эпигастральной области слева от срединной линии, при язвах пилорического отдела и двенадцатиперстной кишки — справа от срединной линии. Указанная проекция болей не всегда соответствует той или иной локализации язвенного процесса. При язвах верхнего отдела желудка нередко наблюдают атипичные боли за грудиной или слева от неё, напоминающие таковые при стенокардии. При внелуковичных язвах боли могут ощущаться в спине или правой подлопаточной области. У многих больных наблюдают иррадиацию болей: при высоких язвах (кардиального, субкардиального отделов) — в прекардиальную область, левую лопатку, грудной отдел позвоночника, при язвах луковицы двенадцатиперстной кишки (особенно задней стенки) и залуковичного отдела — в поясничную область, под правую лопатку, в межлопаточное пространство, а иногда и в правую подвздошную область. Такое разнообразие вариантов локализации и иррадиации болей при язвенной болезни может служить причиной диагностических ошибок, являясь поводом для постановки диагноза хронического холецистита, ИБС, остеохондроза грудного и поясничного отделов позвоночника.

Иногда появление иррадиирующих болей связано с развитием осложнений.

- При пенетрации язвы в поджелудочную железу возможны упорные боли в поясничной области.
- При пенетрации язвы в печёночно-двенадцатиперстную связку боли иррадиируют в правую половину грудной клетки.
- При пенетрации в желудочно-селезёночную связку боли иррадиируют в левую половину грудной клетки.

У 24–28% больных язвенная болезнь протекает атипично: без болевого синдрома или с болями, напоминающими другое заболевание.

Диагностика

Диагностика включает обнаружение язвенного дефекта, выявление *H. pylori*, исследование секреторной функции желудка.

Обнаружение язвенного дефекта

Обнаружение язвенного дефекта может быть произведено рентгенологическим или эндоскопическим методом.

- Характерный прямой признак язвы при рентгенологическом исследовании — симптом «ниши» — тень контрастной массы, заполнившей язвенный кратер. Силуэт язвы может быть виден в профиль (контурная «ниша») или анфас на фоне складок слизистой оболочки («рельефниша»). Маленькие «ниши» рентгенологически неразличимы. Форма контурной «ниши» может быть округлой, овальной, щелевидной, линейной, остроконечной или неправильной. Контуры малых язв обычно ровные и чёткие. В больших язвах очертания становятся неровными из-за развития грануляционной ткани, скопления слизи, сгустков крови. У основания «ниши» видны маленькие выемки, соответствующие отёку и инфильтрации слизистой оболочки у краёв язвы. Рельефная «ниша» имеет вид стойкого округлого или овального скопления контрастной массы на внутренней поверхности желудка или двенадцатиперстной кишки. При хронической язве рельефная «ниша» может иметь неправильную форму, неровные очертания. Иногда наблюдают конвергенцию складок слизистой оболочки к язвенному дефекту. К косвенным рентгенологическим признакам язвы относят наличие жидкости в желудке натощак, ускоренное продвижение контрастной массы в зоне язвы и регионарный спазм. В желудке и луковице спазм обычно возникает на уровне язвы, но на противоположной стороне. Там образуется втяжение контура стенки органа с ровными очертаниями — симптом «указывающего перста». Нередко наблюдают дуодено-гастральный рефлюкс.
- ФЭГДС — более информативный метод (язву обнаруживают в 98% случаев), позволяющий не только обнаружить язвенный дефект и контролировать его заживление, но и провести гистологическую оценку изме-

нений слизистой оболочки желудка, исключить малигнизацию. Язва в стадии обострения чаще всего округлая. Дно язвы покрыто фибринозным налётом и окрашено чаще в жёлтый цвет. Слизистая оболочка вокруг язвы гиперемирована, отёчна. Края язвы обычно высокие, ровные, вокруг язвы формируется воспалительный вал. Для заживающей язвы характерно уменьшение гиперемии, воспалительный вал сглаживается, язва становится менее глубокой, дно очищается и покрывается грануляциями. По результатам биопсии краёв и дна язвы подтверждают процесс заживления. Изменения в виде лейкоцитарной инфильтрации сохраняются длительное время после восстановления целостности слизистой оболочки.

Выявление Helicobacter pylori

При проведении ФЭГДС получают биоптаты слизистой оболочки желудка с последующим выявлением *H. pylori* (подробнее см. раздел 40.1 «Хронический гастрит»).

Исследование секреторной функции желудка

Исследование секреторной функции желудка имеет немаловажное значение, так как уровень желудочного кислотовыделения учитывают при определении оптимальной схемы лечения.

- Из зондовых (инвазивных) методов обычно используют фракционное желудочное зондирование и зондовую pH-метрию различных отделов желудка и двенадцатиперстной кишки.
  - Для стимуляции желудочной секреции оптимально использование субмаксимальных доз гистамина (0,008 мг/кг). Максимальный гистаминовый тест (0,024 мг/кг) применяют для исключения гистаминустойчивой ахлоргидрии. Побочные эффекты гистамина: чувство жара, тошнота, головокружение, затруднение дыхания, покраснение кожи, тахикардия, снижение АД. Для их предупреждения за 30 мин до начала исследования вводят 2 мл 2% раствора хлоропирамина подкожно. При наличии противопоказаний для введения гистамина применяют синтетический аналог гастрина — пентагастрин в дозе 6 мкг/кг, который практически не вызывает побочных эффектов.
  - Определение pH содержимого различных отделов желудка и двенадцатиперстной кишки проводят с помощью многоканального pH-зонда. Обычные показатели pH в желудке — 1,3–1,7. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки они обычно снижены до 0,9–1,0. Удобно использовать pH-метрию для оценки действия ЛС на процесс секреции соляной кислоты.
- Беззондовые (неинвазивные) методы (десмоидная проба, ацидотест) применяют редко, поскольку они не обладают достаточной чувствительностью и дают существенные погрешности в результатах.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика желудочных и дуоденальных язв представлена в табл. 40-8. Изъязвления желудка и двенадцатиперстной кишки могут быть проявлением не только язвенной болезни, но и других патологических состояний организма. В этом случае диагностируют симптоматические язвы (табл. 40-9). Симптоматические язвы, как правило, острые, множественные, поверхностные, протекают со стёртой клинической картиной, часто осложняются кровотечениями. Они быстро заживают при устранении вызвавшей их причины (чаще всего приёма ЛС, особенно НПВП, табл. 40-10). Дифференциальная диагностика доброкачественных и малигнизированных язв желудка основывается на результатах цитологического и гистологического исследования биопсийного материала.

Таблица 40-8. Дифференциальная диагностика желудочных и дуоденальных язв

Признаки	Дуоденальные язвы	Желудочные язвы
Преобладающий возраст	До 40 лет	Старше 40 лет
Преобладающий пол	Чаще у мужчин	У мужчин и женщин одинаково часто
Боли	Ночные, «голодные»	Сразу после еды
Рвота	Нехарактерна	Часто
Аппетит	Нормальный, повышен либо страх перед едой	Анорексия
Масса тела	Стабильная	Обычно снижается
ФЭГДС	Показана только для подтверждения диагноза	Повторяют после 5–6 нед лечения для подтверждения рубцевания язвы
Биопсия	Не проводят или проводят с целью выявления *H. pylori*	Необходима множественная биопсия

Таблица 40-9. Основные виды симптоматических язв желудка

Стрессовые
Лекарственные
Язвы, возникающие при заболеваниях других внутренних органов:
гепатогенные;
панкреатогенные;
при заболеваниях лёгких и др.
Эндокринные:
при синдроме Золлингера–Эллисона
при гиперпаратиреозе

Таблица 40-10. Дифференциальная диагностика между пептической и симптоматическими (НПВП-индуцированными) язвами

	НПВП-индуцированные язвы	Пептическая язва
Этиология	Повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку желудка	*H. pylori* либо мультифакторные
Локализация	Преобладает поражение желудка	Преимущественно двенадцатиперстная кишка
Патогенез	Снижение местных защитных свойств слизистой оболочки вследствие нарушения синтеза простагландинов	Дисбаланс защитных и агрессивных факторов
Симптоматика	Чаще бессимптомные	Боль, диспепсия
Возраст	Чаще пожилой	Молодой или средний
Эндоскопические признаки	Одно или более повреждений, окружающая слизистая оболочка не изменена	Единичный дефект, окружающая слизистая оболочка с признаками воспаления
Терапевтический подход	Экзогенные простагландины	Эрадикация *H. pylori*, подавление секреции соляной кислоты

Лечение

Больных с обострением неосложнённой язвенной болезни можно лечить амбулаторно. Госпитализации подлежат следующие категории больных: с впервые выявленной язвой желудка, с осложнённым и часто рецидивирующим течением, выраженным болевым симптомом, не купирующимся при амбулаторном лечении, с язвенной болезнью, развившейся на фоне тяжёлых сопутствующих заболеваний.

Диетотерапия

Исключают блюда, вызывающие или усиливающие проявление заболевания (острые приправы, маринованные и копчёные блюда). Питание дробное, 5–6 раз в сутки. В период обострения пищу готовят на пару.

Медикаментозная терапия

Язвенная болезнь, ассоциированная с Helicobacter pylori

95% случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 87% язвенной болезни желудка ассоциированы с *H. pylori*. В соответствии с рекомендациями Маастрихтского соглашения (2000) лечение язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, подразумевает проведение эрадика-

ционной (т.е. направленной на уничтожение микроорганизма) терапии. Современная схема эрадикационной терапии должна удовлетворять следующим требованиям: уничтожение *H. pylori* не менее чем в 80% случаев; возникновение побочных эффектов, обусловливающих прекращение лечения, менее чем в 5% случаев; продолжительность курса терапии не менее 7 дней.

- В качестве терапии первой линии рекомендуют использование трехкомпонентной схемы, включающей любой из блокаторов H^+,K^+-АТФазы (омепразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол) или висмута трикалия дицитрат в стандартных дозах в сочетании с двумя антибактериальными препаратами — кларитромицином по 500 мг 2 раза в день и амоксициллином по 1000 мг 2 раза в день или метронидазолом по 500 мг 2 раза в день в течение как минимум 7 дней. Учитывая высокую распространённость в России штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу, предпочтительнее сочетание кларитромицина с амоксициллином. Антисекреторные ЛС обеспечивают оптимальный уровень pH для действия антибактериальных препаратов и устраняют повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. В качестве базисного препарата рекомендуют применять наиболее эффективные на сегодняшний день антисекреторные ЛС (блокаторы H^+,K^+-АТФазы).
- При отсутствии эффекта применяют терапию второй линии — четырёхкомпонентную схему, включающую блокатор H^+,K^+-АТФазы в стандартной дозе 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день, тетрациклин по 500 мг 4 раза в день и метронидазол по 500 мг 4 раза в день в течение как минимум 7 дней. При неэффективности лечения дальнейшую тактику определяют с учётом чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам.

При неосложнённой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки антисекреторную терапию после проведения курса эрадикации не продолжают. При язвенной болезни желудка, а также при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, протекающей на фоне тяжёлых сопутствующих заболеваний или с осложнениями, рекомендуют продолжить антисекреторную терапию в течение 2–5 нед для достижения более эффективного заживления язвы.

Оценку эффективности эрадикации проводят не ранее 4–6 нед после окончания курса лечения с помощью как минимум двух диагностических методов, причём при использовании методов непосредственного обнаружения бактерий в биоптате слизистой оболочки желудка (бактериологический, морфологический) необходимо исследование двух образцов из тела желудка и одного из антрального отдела. Цитологический метод для подтверждения эрадикации неприменим.

Неудачи при проведении эрадикационной терапии обычно связаны с резистентностью штамма *H. pylori* к используемым антибактериальным

препаратам (чаще всего производным нитроимидазола или макролидам). В таких случаях применяют схему лечения с другими ЛС, если и после этого эрадикации достичь не удаётся, следует определять чувствительность штамма *H. pylori* ко всему спектру используемых антибиотиков. Появление бактерии в организме больного в течение года после лечения расценивают как рецидив инфекции и для его лечения применяют более эффективные схемы лечения.

Язвенная болезнь, не ассоциированная с Helicobacter pylori

Применяют все группы антисекреторных препаратов: антациды, блокаторы H_2-рецепторов гистамина, блокаторы H^+,K^+-АТФазы в обычной дозировке.

Оперативное лечение

Абсолютные показания: перфорация, профузное кровотечение, стеноз, сопровождающийся выраженными эвакуаторными нарушениями, малигнизация. Относительные показания: многократные профузные желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; пенетрирующие язвы; язвы, резистентные к лекарственной терапии. При выборе метода хирургического лечения предпочтение отдают органосохраняющим операциям.

Диспансеризация и профилактика

Существуют два подхода к профилактической лекарственной терапии обострений язвенной болезни.

- Непрерывная (в течение месяцев и даже лет) поддерживающая терапия антисекреторным препаратом в половинной дозе (например, фамотидин 20 мг/сут или омепразол 20 мг/сут). Применяют при неэффективности эрадикационной терапии, осложнениях язвенной болезни (кровотечение или перфорация), сопутствующих эрозивно-язвенном рефлюкс-эзофагите и заболеваниях, при которых необходим приём НПВП, у больных старше 60 лет с ежегодно рецидивирующим течением язвенной болезни.
- Профилактическая терапия «по требованию» подразумевает приём антисекреторных ЛС при появлении симптомов обострения язвенной болезни — в первые 2–3 дня в полной суточной дозе, а затем в течение 2 нед в половинной дозе. Если симптомы обострения полностью исчезают, терапию следует прекратить, в противном случае проводят ФЭГДС и другие исследования, как это предусмотрено при обострении. Этот вид терапии используют при появлении симптомов язвенной болезни после успешной эрадикации *H. pylori*.

Прогноз

Прогноз при неосложненной язвенной болезни благоприятный. При достижении эрадикации рецидивы в течение первого года возникают только

у 6–7% больных. Ранняя диагностика и своевременное лечение предупреждают развитие осложнений и сохраняют трудоспособность больных. Прогноз ухудшается при большой давности заболевания в сочетании с частыми, длительными рецидивами, при осложнённых формах язвенной болезни, особенно при злокачественном перерождении язвы.

40.3. РАК ЖЕЛУДКА

Рак желудка — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия слизистой оболочки желудка. По заболеваемости и смертности в России занимает второе место среди злокачественных новообразований (заболеваемость составляет 40 на 100 000 населения). Мужчины болеют примерно в 2 раза чаще. Рак желудка редко развивается у лиц моложе 40 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 50–59 лет.

Классификация

Существуют различные классификации рака желудка, основанные на клинических, морфологических, эндоскопических данных. Международная TNM классификация рака желудка (*tumor* — первичная опухоль, *nodulus* — поражение регионарных лимфатических узлов, *metastasis* — отдалённые метастазы, табл. 40-11) базируется на определении степени распространения опухолевого процесса. В настоящее время принято отдельно выделять ранний рак желудка (небольшая, диаметром до 3 см опухоль, располагающаяся в пределах слизистой и подслизистой оболочек, без проникновения в мышечную оболочку стенки желудка и без метастазов, соответствует $T_1N_0M_0$), характеризующийся хорошим прогнозом (после резекции желудка пятилетняя выживаемость составляет 95%). Эндоскопические классификации рака желудка см. далее в разделе «Эндоскопическая диагностика». Патоморфологическую классификацию рака желудка см. далее в разделе «Патоморфология».

Таблица 40-11. Международная TNM классификация рака желудка (4-е издание)

T — первичная опухоль
T_X — недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T_0 — первичная опухоль не определяется
T_{is} — (carcinoma *in situ*) преинвазивная карцинома: интраэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки
T_1 — опухоль инфильтрирует стенку желудка до подслизистого слоя
T_2 — опухоль инфильтрирует стенку желудка до субсерозной оболочки
T_3 — опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) без инвазии в соседние структуры
T_4 — опухоль распространяется на соседние структуры
N — регионарные лимфатические узлы
N_X — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

Окончание табл. 40-11

N_0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N_1 — имеются метастазы в перигастральных лимфатических узлах не далее 3 см от края первичной опухоли
N_2 — имеются метастазы в перигастральных лимфатических узлах на расстоянии более 3 см от края первичной опухоли или в лимфатических узлах, располагающихся вдоль левой желудочной, общей печёночной, селезёночной или чревной артерий
M — отдалённые метастазы
M_X — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов
M_0 — нет признаков отдалённых метастазов
M_1 — имеются отдалённые метастазы

Этиология

Причина развития рака желудка не известна. Факторы, предрасполагающие к развитию рака желудка, многообразны, их разделяют на экзогенные и эндогенные.

Экзогенные факторы

- **Канцерогены.** Выявлена связь курения и частого употреблении в пищу продуктов, содержащих различные консерванты, нитраты. Канцерогенными свойствами обладают не сами нитраты, а их производные (нитриты, нитрозамины, нитрозамиды), которые образуют нитратредуцирующие бактерии при низкой кислотности желудочного сока (pH 5,0 и выше). Известно, что аскорбиновая кислота является антагонистом этих соединений.
- **Инфекция *Helicobacter pylori*.** Рак желудка нередко развивается на фоне хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Атрофию и дисплазию, возникающие на этом фоне, рассматривают как предраковые заболевания. В 1994 г. Международное агентство по исследованию рака при ВОЗ отнесло *H. pylori* к канцерогенам первого класса для человека, т.е. канцерогенам, имеющим безусловную связь с возникновением рака желудка.

Эндогенные факторы

- Перенесённая операция по поводу язвенной болезни желудка (риск повышается примерно в 2,4 раза).
- Дисплазия эпителия высокой степени, особенно по кишечному типу (как правило, развивается при рефлюксе жёлчи из двенадцатиперстной кишки). Особенно опасна неполная кишечная метаплазия.
- Витамин B_{12}-дефицитная анемия, первичные и вторичные иммунодефициты, болезнь Менетрие, аденоматозы.

- Рак желудка связан с мутациями генов *p53*, *APC*, *k-ras*. Потеря гетерозиготности с большей частотой наблюдается в следующих участках хромосомы: 17p (локус гена *p53*), 5q (локус гена *APC*) и 18q (локус гена *DCC*).

Патоморфология

Гистоморфология

Основные гистологические формы рака желудка приведены в табл. 40-12. Высокодифференцированные аденокарциномы обычно развиваются медленно и поздно метастазируют. Низкодифференцированные формы рака желудка более злокачественны: раньше метастазируют, хуже поддаются лечению.

Таблица 40-12. Гистологические формы рака желудка

Дифференцированные раки желудка
Аденокарцинома
Папиллярная
Пубулярная
Муцинозная
Перстневидно-клеточная
Недифференцированные раки желудка
Крупноклеточный
Мелкоклеточный
Другие злокачественные опухоли желудка
Неходжкинские лимфомы желудка
Лейомиосаркомы
Редкие злокачественные опухоли желудка
Фибросаркомы
Метастатические карциномы (метастазы рака молочной железы, лёгкого, меланомы)

Макроморфология

Экзофитные опухоли обычно растут в просвет желудка и отграничены от здоровых тканей. Такой рост отличается меньшей злокачественностью.

- **Полиповидная опухоль** (3–10% случаев) часто локализуется на малой кривизне и обычно имеет вид шляпки гриба, расположенной на широком основании, или полипа на длинной ножке багрового цвета с поверхностью, покрытой эрозиями, отложениями фибрина. Слизистая оболочка вокруг опухоли не изменена. Её размеры очень вариабельны — от нескольких миллиметров до гигантской опухоли, занимающей весь просвет желудка.

- **Блюдцеобразный (чашеобразный) рак** — опухоль на широком основании, с распадом в центре, в виде язвы с высокими валикообразными краями, состоящими из опухолевой ткани. Дно раковой язвы неровное, покрыто грязно-серым или тёмно-коричневым налётом. В кратере язвы можно видеть сгустки крови и тромбированные сосуды. Опухоль резко отграничена от здоровой ткани. Если опухоль располагается на малой кривизне, она может приобретать инфильтративный рост.
- **Бляшкообразный рак** — редкая форма (1% случаев). Макроскопически представляет собой белесоватые или сероватые утолщения слизистой оболочки до 1—2 см в диаметре, иногда с изъязвлениями.

Эндофитные опухоли, разрастаясь, захватывают прилежащие участки стенки желудка, инфильтрируя и распространяясь по ним во все стороны.

- **Язвенно-инфильтративный рак** — самый частый среди эндофитных (60% случаев). Представляет собой глубокую язву с плотным бугристым дном. Размеры язвы очень вариабельны. Окружающие язву участки инфильтрированы опухолевой тканью, прорастающей все слои стенки желудка и прилежащие органы. Стенка желудка утолщена, уплотнена. Вокруг опухоли слизистая оболочка атрофична, ригидна, без нормальных складок. Опухоль чаще всего локализуется в выходном отделе желудка, на малой кривизне и в субкардиальном отделе. Рано даёт метастазы.
- **Диффузный фиброзный рак (скирр)** по частоте занимает второе место и составляет 25—30% всех раков желудка. Чаще локализуется в выходном отделе, циркулярно суживая его и распространяясь на весь желудок, значительно уменьшая его размеры. Стенка желудка утолщена, ригидна. Складки слизистой оболочки также утолщены, с множественными изъязвлениями. Инфильтрация может захватывать связки желудка, в результате чего он подтягивается к печени, задней брюшной стенке, поджелудочной железе и др. Часто развивается раковый лимфангиит.
- **Диффузный коллоидный рак** — редкий вид опухоли, распространяющийся главным образом в подслизистом слое или между слоями мышечной оболочки в виде пластов слизистых масс, образующихся из содержащих слизь клеток. Стенка желудка значительно утолщена, на разрезе из неё вытекает слизь. Желудок может быть сильно увеличен.

Примерно в 10—15% случаев бывают смешанные или переходные формы опухоли.

Метастазирование

Рак желудка метастазирует тремя путями: лимфогенным, гематогенным, имплантационным. Наиболее типичные метастазы — Вирхова, Шнитцлера, Крукенберга.

- **Лимфогенный путь** наиболее частый. Раковые клетки попадают в лимфатические сосуды при их прорастании или из межтканевых промежутков.
- **Гематогенный путь** возможен, если опухоль прорастает просвет кровеносных сосудов. При этом чаще всего опухолевые клетки попадают в печень.

- **Имплантационное метастазирование.** При прорастании опухолью серозной оболочки желудка опухолевые клетки слущиваются с её поверхности. Попадая в просвет брюшной полости, они могут оседать на париетальной или висцеральной брюшине.

Клиническая картина

Клинические признаки

Клинические признаки рака желудка неспецифичны и разнообразны (у 60% больных рак желудка обнаруживают при обследовании по поводу других заболеваний или при профилактическом осмотре). Больных обычно беспокоит беспричинный дискомфорт и боли в области эпигастрия. Снижение массы тела отмечают 80% больных, быстрое насыщение при еде — 65%, анорексию — 60%. У 50% больных бывает дисфагия и рвота. Данные, выявляемые при физическом обследовании, обычно свидетельствуют о развитой стадии заболевания. Это пальпируемая опухоль в эпигастрии, желтуха, гепатомегалия (пальпируемые узлы в печени), асцит, кахексия, метастаз Вирхова (типичное для рака желудка увеличение лимфатических узлов в надключичной области слева). При ректальном исследовании в ректовагинальной (ректовезикальной) ямке обнаруживают метастаз Шнитцлера.

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов выделяют несколько клинических вариантов течения рака желудка.

- **Лихорадочный вариант** возникает при инфицировании язвенного дефекта и/или при наличии выраженной опухолевой интоксикации. Лихорадка субфебрильная, но иногда температура тела повышается до 39–40 °С с максимальным подъёмом в утренние часы; резистентна к антибиотикам.
- **Отёчный вариант** (отёки возникают в результате гипопротеинемии) развивается при длительном нарушении питания.
- **Желтушный вариант** возникает при усиленном гемолизе или токсическом гепатите в результате воздействия продуктов распада опухоли, но чаще является следствием метастатического поражения печени.
- **Геморрагический (анемический) вариант** развивается при длительных скрытых кровотечениях. При метастатических поражениях костного мозга наряду с анемией может возникать лейкоцитоз с появлением миелоцитов и миелобластов в периферической крови.
- **Тетанический вариант** возникает при стенозе привратника.
- **Кишечный вариант** сопровождается запорами или диареей.

Течение рака желудка зависит также от формы роста самой опухоли. Экзофитный рак, растущий в просвет желудка, даёт скудную местную симптоматику. Нередко первым его проявлением бывает кровотечение. При эндофитном раке в течение длительного времени больных беспоко-

ят только нарушения общего состояния (слабость, бледность, анорексия, похудание). По мере роста опухоли возникают симптомы, зависящие от её локализации.

- Для рака пилорического отдела характерны признаки нарушения его проходимости: быстрая насыщаемость, ощущение полноты в эпигастрии, в последующем — рвота съеденной пищей.
- Для рака кардиального отдела характерна нарастающая дисфагия, боли за грудиной, срыгивание.
- Поражение тела желудка протекает латентно, и часто начальным проявлением заболевания бывает нарушение общего состояния: слабость, снижение аппетита, уменьшение массы тела, ощущение тяжести в эпигастральной области.
- Часто именно в антральном отделе развивается первично-язвенная форма рака желудка, которая манифестирует симптомами «язвенно-подобного» синдрома — «голодными» поздними ночными болями.

Рентгенологическое исследование

Правильно проведённое рентгенологическое исследование позволяет предположить наличие ранней стадии рака желудка у 40% больных. Наиболее важные рентгенологические признаки раннего рака следующие.

- Участки перестройки рельефа слизистой оболочки, ограниченные по площади, с утолщением и хаотичным расположением складок или стойким утолщением хотя бы одной из них.
- Сглаженность складок слизистой оболочки на небольшом участке, неровности, шероховатости, зазубренности контура желудка.

На поздних стадиях для экзофитных форм рака желудка характерен симптом краевого или центрального (реже) дефекта наполнения («плюс-ткань»): контуры его бугристые, складки, подходящие к опухоли, обрываются у её основания. Опухоль чётко отграничена от неизменённой слизистой оболочки. Характерным симптомом блюдцеобразного рака желудка (при распаде экзофитной опухоли) считают наличие депо бария в центре дефекта наполнения («минус-ткань»).

Для эндофитного рака в связи с особенностями роста особое значение имеет изучение изменений рельефа слизистой оболочки. Характерные признаки: отсутствие складок, деформация желудка в виде циркулярного сужения выходного отдела, укорочение малой кривизны, разогнутость её угла, уменьшение внутренних размеров желудка (на более поздних стадиях).

Эндоскопическая диагностика

Эндоскопическая диагностика наиболее информативна, поскольку позволяет получить биопсийный материал для подтверждения диагноза. Эндоскопическая классификация раннего рака желудка приведена в табл. 40-13.

Таблица 40-13. Эндоскопическая классификация раннего рака желудка

I тип — выступающий (protruded)
II тип — поверхностный (superficial)
приподнятый (elevated)
плоский (flat)
углублённый (depressed)
III тип — вогнутый (excavated)

- К выступающему раку относят экзофитные полиповидные новообразования размером 0,5–2 см с невыраженной или короткой ножкой, широким основанием, плоской или втянутой верхушкой. Его окраска обычно ярче окраски окружающей слизистой оболочки, что в определённой степени обусловлено кровоизлияниями и изъязвлениями. При инструментальной «пальпации» и биопсии возникает кровоточивость. Новообразование обычно смещается вместе со слизистой оболочкой относительно подлежащих тканей.
- Приподнятый рак представляет собой образование, возвышающееся на 3–5 мм над поверхностью слизистой оболочки в виде плато, имеющего участки некрозов и углублений. Этот подтип встречается редко (до 4%). Чаще опухоли имеют углубление в центре и выбухание по краям.
- Плоский рак виден в виде уплотнённого участка слизистой оболочки округлой формы, лишённого типичного рельефа слизистой оболочки, ригидного при инструментальной «пальпации».
- Углублённый рак визуально характеризуется чётко очерченными плоскими эрозивными полями с неровными краями, располагающимися несколько ниже уровня слизистой оболочки. В очаге поражения отсутствует блеск, характерный для нормальной слизистой оболочки. В области углубления обнаруживают участки интактной слизистой оболочки в виде островков и неровных выступов.
- Вогнутый рак представляет собой дефект слизистой оболочки диаметром до 1–3 см с неоднородно утолщёнными ригидными краями, выступающими над поверхностью слизистой оболочки, и неровным дном, глубина которого может быть более 5 мм.

Визуальная диагностика ранних форм рака желудка и их дифференциальная диагностика с доброкачественными полипами и язвами очень трудна; в связи с этим необходимо применять дополнительные методы исследования (биопсия, хромогастроскопия, люминесцентная эндоскопия). Люминесцентная эндоскопия — выявление раннего рака желудка путём изучения собственной и тетрациклиновой люминесценции опухоли, определяемой при гастроскопии и в биоптатах. В зоне злокачественной опухоли и при наличии элементов рака в биоптатах снижается интенсивность собственного свечения и повышается свечение после введения тетрациклина ввиду способности опухолевых клеток накапли-

вать его. Хромогастроскопия основана на способности слизистой оболочки активно поглощать (абсорбировать) красители в участках кишечной метаплазии и дисплазии. Окончательный диагноз раннего рака желудка возможен только на основании данных морфологического исследования множественных биопсий.

Эндоскопическая классификация развитого рака желудка приведена в табл. 40-14.

Таблица 40-14. Эндоскопическая классификация развитых форм рака желудка

Полиповидный рак желудка
Неинфильтративная раковая язва (блюдцеобразный рак желудка)
Инфильтративная раковая язва
Диффузный инфильтративный рак желудка

Полиповидный рак — чётко отграниченная экзофитно растущая опухоль с широким основанием. Поверхность опухоли может быть гладкой, бугристой и узловатой. Нередко имеются изъязвления разнообразной формы, покрытые некротическим налётом. Чаще опухоли одиночные, реже — множественные, и отделены друг от друга участками непоражённой слизистой оболочки.

Неинфильтративная раковая язва (блюдцеобразный рак) имеет вид большой глубокой язвы диаметром 2–4 см, чётко отграниченной от окружающей ткани. Края язвы неровные, подрытые и имеют вид утолщённого вала, возвышающегося над поверхностью слизистой оболочки. На некоторых участках дно как бы наплывает на край, и он приобретает форму гребня, а вся язва — блюдца или чаши. Дно, как правило, неровное, покрыто налётом от грязно-серого до тёмно-коричневого цвета. Отмечается повышенная кровоточивость краёв язвы, окружающая слизистая оболочка атрофична.

Инфильтративная раковая язва имеет нерезко выраженные края, которые в некоторых местах отсутствуют, и её бугристое дно непосредственно переходит в окружающую слизистую оболочку. Складки слизистой оболочки вокруг язвы ригидные, широкие, невысокие, не расправляются при нагнетании воздуха, перистальтические волны не прослеживаются. Граница между краями язвы и окружающей слизистой оболочкой отсутствует. Нередко контуры язвенного кратера трудно очертить из-за наличия грубого рельефа дна. В таких случаях инфильтративная раковая язва представляется в виде нескольких нерезко отграниченных друг от друга дефектов, располагающихся на канцерозном массиве. Инфильтративная раковая язва приводит к грубой деформации желудка.

Диффузный инфильтративный рак. При подслизистом росте опухоли её эндоскопическая диагностика трудна и основывается на косвенных признаках: ригидности стенки органа в месте поражения, едва улови-

мой сглаженности рельефа и бледной окраске слизистой оболочки. При вовлечении в процесс слизистой оболочки развивается типичная эндоскопическая картина «злокачественного» рельефа: поражённый участок несколько выбухает, складки неподвижные, «застывшие», плохо расправляются при нагнетании воздуха, снижена или отсутствует перистальтика, слизистая оболочка «безжизненная», в её окраске преобладают серые тона. Отмечают уменьшение эластичности стенки органа и сужение его полости. Даже небольшое нагнетание воздуха сопровождается его срыгиванием и болезненными ощущениями.

В случаях присоединения инфекции и развития воспаления инфильтративный рак визуально трудно дифференцировать от локальной формы поверхностного гастрита и доброкачественных изъязвлений, особенно в проксимальном отделе желудка. Об этом следует всегда помнить и проводить биопсию всех острых изъязвлений. Гистологическое и цитологическое исследования биопсийного материала имеют решающее значение в установлении окончательного диагноза рака желудка и его морфологического типа.

Эндосонография

Эндосонография позволяет определить глубину инфильтрации стенки желудка.

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография

УЗИ и КТ органов брюшной полости и малого таза обнаруживают метастазы в печень и метастаз Крукенберга (в яичник). Метастатическое происхождение этих образований возможно доказать лишь путём их гистологического исследования (биопсии) во время хирургического вмешательства (диагностическая лапаротомия и лапароскопия). При подтверждении их злокачественной природы стадия рака желудка определяется как IV (M_1).

Лабораторная диагностика

Анемию вследствие хронической кровопотери и токсического воздействия метаболитов опухоли на красный костный мозг наблюдают у 60–85% больных. В 50–90% случаев реакция на скрытую кровь в стуле положительна. Желудочное содержимое исследуют на повышение активности β-глюкуронидазы и уровень кислотности.

Дифференциальная диагностика

Рак желудка необходимо дифференцировать с язвенной болезнью желудка и доброкачественными опухолями желудка (полипы и др.). Во всех случаях только прицельная гастробиопсия позволяет окончательно подтвердить диагноз рака желудка.

Язвенная болезнь желудка. Следующие признаки позволяют заподозрить рак желудка.

- Неровность краёв язвы с подрытостью одного и возвышением и «наползанием» другого края.
- Неправильная форма (амёбоподобная).
- Зернистость слизистой оболочки вокруг язвы, утолщения слизистой оболочки.
- Края язвы иногда ярко-красного цвета, напоминают по виду свежие грануляции.
- Слизистая оболочка вокруг раковой язвы вялая, бледная, рыхлая, кровоточит.
- Дно сравнительно плоское, неглубокое, серого цвета, зернистое.
- Изъязвления краёв язвы.
- Основание злокачественного изъязвления ригидно, а складки слизистой оболочки конвергируют к одному из краёв.

Показана множественная прицельная гастробиопсия, причём образцы ткани надо брать как из края такой язвы, так и из её дна.

Полипы желудка. Полипозный рак желудка имеет значительные размеры (не менее 2 см), широкое основание, переходящее в окружающую слизистую оболочку. На верхушке такого образования могут быть эрозии, кровоизлияния, отёк, некроз, т.е. признаки его разрушения. Маленькие размеры полипа, узкое основание, сочность ненарушенной слизистой оболочки обычно говорят о доброкачественном характере опухоли. Большинство из них — гиперпластические полипы. Однако следует учитывать высокую частоту малигнизации аденоматозных полипов (до 40%). Поэтому полипы на широком основании и размером более 2 см подлежат удалению с последующим исследованием их морфологии.

Другие доброкачественные опухоли (лейомиома, ксантома) встречаются редко. Основные признаки доброкачественной опухоли: ненарушенная слизистая оболочка, перистальтика желудка сохранена, складчатость выражена, цвет слизистой оболочки не изменён (исключение: ксантома имеет выраженную жёлтую окраску).

Лечение

Характер лечения рака желудка жёстко определяется стадией заболевания.

Стадии I и II

Показана радикальная хирургическая операция. Как самостоятельные виды лечения ни химио-, ни лучевую терапию не применяют.

Стадия III

Комбинированная или паллиативная операция в сочетании с адъювантной терапией. При неоперабельности рака желудка проводят комбинированную терапию (лучевую и химиотерапию).

Стадия IV

Показана химиотерапия. Может быть использована лучевая терапия в случае болезненных местных метастатических поражений.

Хирургическое лечение

Единственным радикальным методом лечения остаётся хирургический. Химио- и лучевую терапию как самостоятельные методы применяют только при противопоказаниях к операции (например, IV стадия рака желудка). Объём операции выбирают индивидуально, с учётом локализации, распространённости и стадии рака желудка, а также общего состояния больного.

При наличии единичного краевого метастаза в печень или яичник нередко проводят радикальную операцию, несмотря на M_1 (IV стадия). Подобные операции относят к условно радикальным.

Основные типы радикальных оперативных вмешательств

- Дистальная субтотальная резекция желудка.
- Проксимальная субтотальная резекция желудка.
- Гастрэктомия.
- Комбинированная гастрэктомия с дополнительной резекцией прорастаемого опухолью органа (поджелудочной железы, толстой кишки и т.д.), овариэктомией (при метастазе Крукенберга), резекцией печени (при единичном краевом метастазе в печень), спленэктомией (при поражении лимфатических узлов в воротах селезёнки). Опухоль с желудком, комплексом лимфатических узлов и резецируемые органы удаляют в едином блоке.

Радикальные операции сопровождаются резекцией большого и малого сальников и расширенной лимфаденэктомией по ходу чревного ствола (C), общей печёночной (H) и селезёночной (L) артерий, аорты (A). Это определяет объём (радикальность) и, соответственно, название операции. Например: гастрэктомия с лимфаденэктомией — HCLA.

Паллиативные операции

Паллиативные операции направлены на восстановление проходимости ЖКТ, снижение риска желудочного кровотечения и уменьшение опухолевой интоксикации организма. Их применяют при осложнениях, вызванных неоперабельной опухолью. В последнее время для обеспечения проходимости пищевода при стенозах используют эндоскопическое введение стентов, которые препятствуют сужению просвета пищевода прорастающей опухолью. При невозможности установки стента накладывают гастростому для питания больного. Основные типы паллиативных операций.

- Паллиативная резекция желудка.
- Наложение гастроэнтероанастомоза.
- Гастростомия.

Лучевая терапия

Лучевая терапия как самостоятельный вид лечения рака желудка малоэффективна. В некоторых случаях при раке кардиального отдела и у неоперабельных больных проводят лучевую терапию источниками высоких энергий. В 1/3 случаев после облучения происходит временное уменьшение размеров опухоли и улучшение проходимости кардиальной части желудка.

Химиотерапия

Химиотерапию как самостоятельный метод лечения применяют только при неоперабельных формах рака желудка. Попытки лечения путём моно- или полихимиотерапии показали определённую эффективность фторурацила и тегафура (у 18–30% больных опухоль частично регрессирует). В настоящее время наиболее часто используют полихимиотерапию по схемам FAM I, FAM II (фторурацил, доксорубицин, митомицин). Химиотерапию проводят курсами с расчётом суммарной курсовой и суточной доз (по массе или площади тела больного). Химиотерапия, как правило, сопровождается рядом побочных эффектов: угнетением кроветворения (миелосупрессией), желудочно-кишечными расстройствами (тошнотой, рвотой, грибковыми поражениями слизистых оболочек), токсическим поражением органов (сердца, печени, почек, лёгких, нервной системы), локальным повреждением тканей в месте введения. При проведении химиотерапии большое значение имеет ежедневный контроль показателей крови ввиду риска развития лейкопении, тромбоцитопении. Параллельно назначают иммуностимулирующие препараты (молграмостим, кальция фолинат). В критических случаях прибегают к переливанию препаратов крови (лейкоцитарной массы, прямому переливанию крови). Рвота при химиотерапии, как правило, центрального генеза, поэтому целесообразно использование противорвотных средств. При тяжёлом общем состоянии больного, истощении, обширных метастазах, карциноматозе брюшины, при кровотечениях из распадающейся опухоли противоопухолевые препараты не показаны.

Результаты лечения и прогноз

Ближайшие результаты хирургического лечения зависят от объёма операции и общего состояния больного. Послеоперационная летальность в среднем составляет 10–17% (табл. 40-15). Отдалённые результаты во многом зависят от стадии заболевания и гистологического строения опухоли. Неблагоприятен прогноз при низкодифференцированном раке и скирре. Рядом исследований доказано некоторое увеличение продолжительности жизни больных при применении адъювантной лучевой и химиотерапии. Средняя продолжительность жизни этой группы больных составляет 8 мес.

Таблица 40-15. Пятилетняя выживаемость при хирургическом лечении рака желудка

Уровень инвазии	Пятилетняя выживаемость, %
Лимфатические узлы интактны	
Поражены опухолью:	
только слизистая оболочка;	95–85
желудочная стенка без полного её прорастания;	52
с прорастанием всей стенки	8–47
Лимфатические узлы поражены	
Только регионарные	17
Других регионов	5

40.4. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ (НЕЯЗВЕННАЯ) ДИСПЕПСИЯ

Функциональная (неязвенная) диспепсия — симптомокомплекс, включающий боли или ощущение дискомфорта в подложечной области, тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии после еды, вздутие живота, тошноту, рвоту, отрыжку, изжогу и другие симптомы, при которых, несмотря на тщательное обследование, не удаётся выявить какое-либо органическое заболевание.

Эпидемиология

В США и Великобритании диспептические жалобы наблюдают у 26 и 41% населения соответственно. В России распространённость функциональной диспепсии достигает 30–40%. Заболевание чаще наблюдают в молодом возрасте (17–35 лет), в 1,5–2 раза чаще у женщин.

Классификация

В зависимости от клинической картины различают три варианта функциональной диспепсии: язвенноподобный (доминируют боли, напоминающие таковые при язвенной болезни), дискинетический (преобладают чувство тяжести после еды, вздутие живота, тошнота и др.) и неспецифический (смешанная симптоматика).

Этиология и патогенез

Вопросы этиологии и патогенеза функциональной диспепсии остаются до конца не выясненными. Считают, что в развитии заболевания могут иметь значение следующие факторы:

- гиперсекреция соляной кислоты;
- алиментарные погрешности;
- психогенные факторы;
- нарушение моторики верхних отделов ЖКТ (пищеводно-желудочный рефлюкс, замедление эвакуации из желудка, нарушение антродуоденальной координации);

- снижение порога чувствительности стенки желудка к растяжению;
- *H. pylori.*

Причиной основных симптомов функциональной диспепсии считают нарушение двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Преобладают следующие моторно-эвакуаторные нарушения.

- Гастропарез — ослабление моторики антрального отдела желудка с замедлением эвакуации содержимого наблюдают у 50% больных с функциональной диспепсией.
- Нарушение аккомодации желудка — снижение способности проксимального отдела желудка расслабляться после приёма пищи под действием нарастающего давления содержимого на его стенки. При нормальной аккомодации после приёма пищи происходит увеличение объёма желудка без повышения внутрижелудочного давления.
- Нарушение ритма перистальтики (желудочная дисритмия) — расстройство антродуоденальной координации, развитие перистальтики желудка по брадигастритическому (чаще), тахигастритическому или смешанному типу.

Существует корреляция между различными клиническими симптомами и определенными двигательными нарушениями желудка и двенадцатиперстной кишки. Например, тошнота и рвота могут быть связаны с гастропарезом, чувство переполнения в эпигастральной области — с нарушением чувствительности рецепторного аппарата желудка к растяжению, чувство раннего насыщения — с расстройством аккомодации желудка.

Клиническая картина и диагностика

При язвенноподобном варианте отмечают постоянные или периодические боли различной интенсивности либо ощущение дискомфорта в эпигастральной области, не имеющие чёткой связи с приёмом пищи. При дискинетическом варианте пациентов беспокоят чувство переполнения, тяжести в эпигастральной области после еды, вздутие живота, тошнота, рвота, чувство быстрого насыщения и т.п. При неспецифическом варианте у одного и того же пациента наблюдают сочетание различных вариантов функциональной диспепсии и выделить ведущий симптом не удаётся. Для функциональной диспепсии характерно длительное (многолетнее) течение без выраженного прогрессирования.

Диагностика функциональной диспепсии основывается на исключении органической патологии, проявляющейся сходной симптоматикой (ГЭРБ, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка, хронического панкреатита, желчнокаменной болезни).

Диагноз функциональной диспепсии может быть поставлен при наличии трёх обязательных условий («Диагностические критерии функциональной диспепсии», Рим, 1999).

- Постоянная или рецидивирующая диспепсия (боли или дискомфорт, локализующиеся в эпигастральной области по средней линии), про-

должительность которой составляет не менее 12 нед за последние 12 мес.

- Отсутствие доказательств наличия органического заболевания, подтверждаемое тщательным сбором анамнеза, ФЭГДС и УЗИ органов брюшной полости.
- Диспепсия не уменьшается после дефекации и не сопровождается изменением частоты или формы стула (данные признаки характерны для синдрома раздражённого кишечника).

Важную роль при проведении дифференциальной диагностики играет выявление так называемых «симптомов тревоги», к которым относят дисфагию, лихорадку, немотивированное снижение массы тела, наличие крови в стуле, лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемию. Обнаружение хотя бы одного из этих симптомов исключает диагноз функциональной диспепсии; в таких случаях необходимо тщательное обследование пациента с целью обнаружения у него более тяжёлого заболевания.

Инструментальные и лабораторные исследования

- ФЭГДС исключает органическую патологию верхних отделов ЖКТ (ГЭРБ, язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, рак желудка).
- УЗИ гепатобилиарной зоны обнаруживает жёлчнокаменную болезнь, хронический панкреатит.
- Сцинтиграфия — «золотой стандарт» для определения скорости опорожнения желудка.
- Электрогастрография основывается на регистрации электрической активности желудка (отражающей сокращение его стенок) с помощью электродов, установленных в эпигастральной области. В норме частота сокращений желудка составляет приблизительно 3 волны в минуту (2,4 волны в минуту и менее — брадигастрия, 3,6–9,9 волн в минуту — тахигастрия).
- Гастродуоденальная манометрия с помощью миниатюрных датчиков, вводимых в полость антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, оценивает изменение давления при сокращении стенки желудка.
- Рентгенологическое исследование выявляет стеноз или дилатацию различных отделов пищеварительного тракта, замедленное опорожнение желудка, исключает органическую природу заболевания.
- Лабораторные методы: проводят клинический (содержание эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ) и биохимический [активность АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТП] анализы крови, исследование кала на скрытую кровь.

Лечение

Лечение комплексное и включает мероприятия по нормализации образа жизни, режима и характера питания, лекарственную терапию, при необходимости — психотерапевтические методы.

- По возможности устраняют физические и эмоциональные перегрузки, отрицательно влияющие на моторику ЖКТ.
- Недопустимы длительные перерывы в приёме пищи, употребление жирной и острой пищи, консервантов, маринадов, копченостей, кофе.
- Исключают курение, употребление алкоголя и газированных напитков.
- Лекарственная терапия.
  - При язвенноподобном варианте назначают антациды и антисекреторные препараты (блокаторы H_2-рецепторов гистамина: ранитидин по 150 мг 2 р/сут, фамотидин по 20 мг 2 р/сут; блокаторы H^+, K^+-АТФазы — омепразол, рабепразол по 20 мг 2 р/сут, лансопразол по 30 мг 2 р/сут).
  - При дискинетическом варианте применяют прокинетики: домперидон, метоклопрамид.
  - При неспецифическом варианте показана комбинированная терапия прокинетиками и антисекреторными препаратами.
  - При выявлении *H. pylori* проводят эрадикационную терапию (см. раздел 40.2 «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки»).
- При наличии депрессивных или ипохондрических реакций необходима рациональная психотерапия, возможно назначение антидепрессантов.

Глава 41

ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ

41.1. ЦЕЛИАКИЯ

Целиакия (глютенчувствительная энтеропатия) характеризуется мальабсорбцией вследствие иммуноопосредованного воспалительного повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, пусковым фактором которого выступает потребление с пищей пшеничного глютена или родственных белков ржи или ячменя, лицами, имеющими наследственную предрасположенность к этому заболеванию.

Эпидемиология. Заболевание возникает в любом возрасте; его распространённость составляет 1:100–300. Целиакия развивается у 10% родственников первой степени родства и у 70% однояйцевых близнецов.

Этиология и патогенез

Доказана генетическая предрасположенность к целиакии: более чем у 97% больных целиакией выявляют Аг HLA-DQ2 и HLA-DQ8.

Развитие проявлений заболевания зависит от поступления с пищей глютена; аглютеновая диета приводит к клиническому улучшению, нарушение диеты — к рецидиву целиакии со всеми клиническими и морфологическими признаками.

Расщепление ферментами желудка и поджелудочной железы алкогольрастворимого компонента глютена — α-глиадина — ведёт к образованию стабильного белка, состоящего из 33 аминокислотных остатков и обладающего иммуногенной активностью. Этот белок устойчив к ферментам щёточной каёмки, что обеспечивает его всасывание в неизменённом виде. Тканевая трансглютаминаза дезаминирует белковые эпитопы. При этом положительно заряженный глютамин трансформируется в глютамат с отрицательным зарядом, что позволяет дезаминированному белку вступать в контакт с положительно заряженными структурами полостей молекул HLA-DQ2 или HLA-DQ8.

CD4+-Т-лимфоциты опознают дезаминированные эпитопы, что вызывает повышенную продукцию цитокинов, провоцирующих иммунное повреждение с развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки с

выраженным укорочением ворсинок и значительным удлинением крипт, обильной инфильтрацией собственной пластинки CD4+-Т-лимфоцитами и поверхностного эпителия CD8+-Т-лимфоцитами. В криптах ускорено новообразование клеток, в результате на поверхности ворсинок появляются незрелые энтероциты, неспособные к выполнению своих специфических функций всасывания и мембранного пищеварения. Уменьшение всасывательной поверхности кишки из-за атрофии ворсинок и замещения зрелых энтероцитов малодифференцированными приводит к нарушению абсорбции.

Клиническая картина

Клиническая картина энтеропатии при целиакии идентична проявлениям мальабсорбции, выраженность которой чётко отражает степень поражения слизистой оболочки тонкой кишки. Малосимптомное субклиническое течение заболевания наблюдают значительно чаще, чем типичную целиакию с тяжёлой мальабсорбцией.

Классическая картина заболевания характеризуется вздутием живота, диареей, потерей массы тела, задержкой развития, которые появляются у новорождённых при добавлении в детский рацион каш. Дети с нелечёной целиакией отстают в росте, массе тела, половом созревании, у них могут развиваться железо- и фолиеводефицитная анемия, рахит.

У взрослых наиболее типичным проявлением болезни выступает железодефицитная анемия. Симптомы мальабсорбции могут быть спровоцированы беременностью, инфекционным гастроэнтеритом, оперативным вмешательством на брюшной полости.

Другие проявления заболевания включают B_{12}-дефицитную анемию, остеопороз, коагулопатию, афтозный стоматит, бесплодие и выкидыши, гипертрансаминаземию, стеатоз печени, гипоспленизм, внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы, психические и неврологические нарушения.

Герпетиформный дерматит с наличием в коже линейных депозитов IgA в 100% случаев ассоциируется с целиакией и излечивается при соблюдении аглютеновой диеты.

При целиакии в 10 раз чаще, чем в общей популяции, развиваются аутоиммунные заболевания. Среди них сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, синдром Шёгрена, СКВ, ревматоидный артрит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, IgA-нефропатия, дилатационная кардиомиопатия, миокардит, фиброзирующий альвеолит, аутоиммунная периферическая невропатия, мозжечковая атаксия, эпилепсия.

Риск развития злокачественных опухолей при целиакии, в первую очередь лимфом, а также аденокарцином ЖКТ в 100—200 раз выше, чем в общей популяции. Соблюдение аглютеновой диеты снижает риск раз-

вития аутоиммунных и онкологических заболеваний, ассоциированных с целиакией.

Диагностика

Эндоскопическую биопсию дистальных отделов двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим исследованием проводят при типичной картине заболевания или характерных проявлениях (например, железодефицитной анемии, остеопорозе) в группах риска (родственники первой степени родства, ассоциированные аутоиммунные заболевания), при положительных результатах серологических тестов, а также при эндоскопических исследованиях, назначенных по другому поводу.

Серологические тесты на целиакию позволяют обосновать показания к биопсии, провести обследование на целиакию в группах риска, оценить эффективность аглютеновой диеты, контролировать её соблюдение. Они включают определение:

- антиглиадиновых АТ;
- антиретикулиновых АТ;
- антиэндомизиальных АТ;
- антитрансглютаминазных АТ.

Тесты на антиэндомизиальные и антитрансглютаминазные АТ обладают высокими чувствительностью и специфичностью, что позволяет использовать их для скрининга целиакии. Соблюдение аглютеновой диеты приводит к снижению, а затем к отрицательным результатам серологических тестов.

В сомнительных случаях показано HLA-типирование. Поскольку у большинства больных выявляют Аг HLA-DQ2 или -DQ8, у лиц с отсутствием этих гаплотипов диагноз целиакии маловероятен.

Дифференциальную диагностику проводят с другими заболеваниями, вызывающими мальабсорбцию, а также с другими причинами очаговой атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки: инфекционным энтеритом, лямблиозом, тропической спру, радиационной и ВИЧ-энтеропатией, синдромом избыточного роста бактерий, аллергией к белкам молока и сои, гипогаммаглобулинемией, болезнью Уиппла, лимфомой.

Лечение

Больным пожизненно назначают строгую аглютеновую диету с исключением продуктов, содержащих пшеницу, рожь и ячмень. На начальном этапе лечения из рациона исключают также продукты, содержащие овёс (они могут иметь примесь токсичных злаков), и молочные продукты (при целиакии часто развивается вторичная лактазная недостаточность). Проводят коррекцию метаболических нарушений — мероприятия, направленные на устранение белковой, витаминной недостаточности, расстройств водно-электролитного баланса.

41.2. ДИСАХАРИДАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Дисахаридазы — специфические гликогеназы щёточной каемки слизистой оболочки тонкой кишки, расщепляющие дисахариды до моносахаридов, что обеспечивает их всасывание.

Генетически детерминированная или возникающая вторично при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки дисахаридазная недостаточность приводит к нарушению абсорбции дисахаридов, которые поступают в толстую кишку и катаболизируются микрофлорой с образованием жирных кислот, метана, водорода, углекислого газа. Это вызывает симптомы нарушения всасывания углеводов: вздутие живота, урчание, коликообразные боли, осмотическую диарею.

Этиология и патогенез. Лактазная недостаточность — самый распространённый вариант дефицита кишечных ферментов, проявляющийся непереносимостью молока и молочных продуктов. Более чем у 90% лиц африканского, азиатского происхождения и лишь у 5% лиц североевропейского происхождения выявляют генетически обусловленное (ген лактазы — *LCT* — в хромосоме 21) снижение активности лактазы после завершения периода грудного вскармливания. Врождённая алактазия начинает проявляться диареей уже после первого кормления грудным молоком.

Лактазная недостаточность нередко развивается вторично при заболеваниях тонкой кишки с повреждением слизистой оболочки (вирусные гастроэнтериты, лямблиоз, целиакия, болезнь Крона); в таких случаях после излечения или в период ремиссии заболевания лактазная недостаточность исчезает.

Временная непереносимость грудного молока может возникать у недоношенных детей, так как лактазная активность появляется только после 28 нед внутриутробного развития.

Редко встречаются дефицит сукразы-изомальтазы, обусловливающий непереносимость сахара, и дефицит трегалазы, вызывающий непереносимость грибов.

Клиническая картина. Повышенное газообразование, вздутие, боли в животе и диарея после приёма молока, сахара, грибов позволяет предположить их непереносимость. Диарея носит осмотический характер и прекращается при голодании.

Широкое использование сахарозы, лактозы при приготовлении блюд часто не позволяет определить связь развития диспепсии с потреблением углеводов.

Диагностика

- Ферментный анализ позволяет определить концентрацию лактазы, сукразы-изомальтазы, трегалазы в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки.
- Положительный дыхательный водородный тест после приёма лактозы, которая в норме полностью всасывается в тонкой кишке, подтверждает диагноз лактазной недостаточности.

Дифференциальная диагностика. Её проводят с недостаточностью других дисахаридаз, аллергией на белок коровьего молока, инфекционными гастроэнтеритами, целиакией, внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, воспалительными заболеваниями кишечника.

Лечение заключается в исключении из пищевого рациона продуктов, содержащих неабсорбируемые дисахариды (молока и жидких молочных продуктов, сахара и сахаросодержащих продуктов или грибов).

41.3. БОЛЕЗНЬ УИППЛА

Болезнь Уиппла (интестинальная липодистрофия) — системное заболевание, протекающее с поражением тонкой кишки и проявляющееся синдромом мальабсорбции; часто отмечают суставную симптоматику.

Распространённость. Болезнь Уиппла — редкое заболевание (к началу XXI века накоплены сообщения примерно о 1000 больных), чаще встречающееся у мужчин в возрасте 40—60 лет. Женщины и дети болеют в 8—10 раз реже.

Этиология. Возбудитель заболевания — грамположительная актиномицета *Tropheryma whippelii*.

Патоморфология. Главный морфологический признак болезни Уиппла — инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки крупными полигональными макрофагами с пенистой цитоплазмой и ШИК-положительными включениями. Кроме того, обнаруживают жировые депозиты в слизистой оболочке кишечника и брыжеечных лимфатических узлах, а также атрофию ворсинок слизистой оболочки и расширенные лимфатические сосуды, заполненные жировыми вакуолями. При световой и электронной микроскопии в макрофагах между эпителиальными клетками слизистой оболочки и в брыжеечных лимфатических узлах выявляют палочковидные бактерии.

Макрофаги с пенистой цитоплазмой и палочковидные бактерии могут быть обнаружены в других поражённых органах (селезёнке, лимфатических узлах, ЦНС, печени, сердце, лёгких и суставах).

Клиническая картина и диагностика. Заболевание в большинстве случаев манифестирует мальабсорбцией, диареей и снижением массы тела. К числу наиболее характерных внекишечных проявлений относят артропатию и лихорадку, которые могут возникать задолго до развития признаков энтеропатии. В половине случаев отмечают увеличение лимфатических узлов, в первую очередь брыжеечных. Возможно также поражение ССС (перикардит, эндокардит, панартериит с вовлечением венечных артерий), органов дыхательной системы (плеврит, бронхит), кожи (гиперпигментация, саркоидоподобные бляшки), ЦНС (нарушение зрения, атаксия, судорожные припадки; симптоматика деменции, менингоэнцефалита).

Диагноз подтверждают при исследовании биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки, а также с помощью ПЦР, позволяющей обнаружить возбудитель в гистологическом материале слизистой оболочки кишки, лим-

фатических узлов, синовиальных оболочек и других поражённых тканей, в периферической крови, спинномозговой жидкости и даже в фекалиях.

Дифференциальная диагностика. Её проводят с другими заболеваниями, сопровождающимися синдромом мальабсорбции, реактивным артритом.

Лечение. Для удаления возбудителя заболевания из организма требуется длительное (в течение 6—12 мес) лечение антибиотиками. Предпочтительны препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер. Чаще назначают один из следующих препаратов: ко-тримоксазол, хлорамфеникол, цефтриаксон.

41.4. СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО РАЗМНОЖЕНИЯ БАКТЕРИЙ

В содержимом тонкой кишки здоровых людей присутствует небольшое количество грамположительной аэробной микрофлоры (менее 10^4 бактерий в 1 мл в тощей кишке, менее 10^5 в 1 мл в подвздошной кишке). При синдроме избыточного размножения бактерий количество бактерий в тонкой кишке увеличивается преимущественно за счёт грамотрицательных микроорганизмов (*E. coli*) и анаэробов (*Clostridia*, *Bacteroides*). Клинически заболевание проявляется мальабсорбцией и диареей.

Этиология

- Нарушение эвакуации из тонкой кишки, аномальное сообщение между тонкой и толстой кишкой:
  - частичная кишечная непроходимость (стриктуры, спайки, опухоли);
  - нарушение моторной функции кишки (пожилой возраст, диабетическая автономная нейропатия, системная склеродермия, амилоидоз, идиопатическая нейропатия и миопатия);
  - хирургическое отключение части кишки от пассажа содержимого;
  - дивертикулы тонкой кишки;
  - наличие свищей между тонкой и толстой кишкой; резекция сфинктера подвздошно-кишечного отверстия (илеоцекального отверстия).
- Гипо- и ахлоргидрия:
  - состояние после резекции желудка, ваготомии;
  - атрофический гастрит;
  - приём ЛС (ингибиторов протонного насоса и блокаторов H_2-рецепторов гистамина в высоких дозах).
- Другие причины:
  - хронический панкреатит;
  - иммунодефицитные состояния;
  - цирроз печени;
  - терминальная почечная недостаточность.

Патогенез

Бактериальное обсеменение тонкой кишки вызывает преждевременную деконъюгацию солей первичных жёлчных кислот. Образующиеся соли

вторичных жёлчных кислот стимулируют секрецию воды и электролитов в просвет кишки, что приводит к развитию диареи. Снижение в просвете кишки концентрации солей конъюгированных жёлчных кислот обуславливает нарушение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов, появление жира в кале (стеаторея). Бактериальные токсины и метаболиты связывают витамин B_{12}. Бактерии также способны непосредственно повреждать энтероциты, что приводит к энтеропатии с нарушением всасывания углеводов, белков и жиров.

Клиническая картина и диагностика

У больных с синдромом избыточного размножения бактерий развиваются осмотическая диарея, стеаторея, потеря массы тела, гипоальбуминемия, B_{12}-дефицитная анемия. Возможна также железодефицитная анемия вследствие кровопотери через повреждённую слизистую оболочку кишки. Уровень фолатов, как правило, в норме или повышен, так как микробная флора участвует в их синтезе. В тяжёлых случаях развивается дефицит жирорастворимых витаминов и кальция с соответствующими клиническими синдромами.

В пользу синдрома избыточного размножения бактерий свидетельствуют перенесённые ранее операции на ЖКТ, наличие сахарного диабета, системной склеродермии, ахлоргидрии, болезни Крона, кишечных свищей, дивертикулов, преклонный возраст.

Для диагностики применяют следующие лабораторно-инструментальные методы.

- Рентгенологическое исследование тонкой кишки — выявление дивертикулов, стриктур и опухолей.
- Дыхательные тесты (^{14}C-ксилозный, водородный, с лактулозой и др.) основаны на регистрации в выдыхаемом воздухе продуктов метаболического превращения бактериями (обычно живущими в толстой кишке) принятых внутрь субстратов. Если ферментация субстратов начинается до толстой кишки, метаболиты в выдыхаемом воздухе появляются раньше, что является доказательством избыточного размножения бактерий в тонкой кишке.
- Количественный микробный анализ содержимого тонкой кишки, полученного при её интубации. Интубацию осуществляют эндоскопически с использованием стерильных катетеров. Если при бактериальном посеве кишечного содержимого бактериальное число составляет более 10^5 в 1 мл, диагноз можно считать подтверждённым. Метод сложен и редко используется в клинической практике.

Лечение

При возможности устраняют причину, вызвавшую избыточное размножение бактерий. Назначают антибактериальные препараты широкого спектра действия, эффективные против анаэробных бактерий. Проводят симптоматическую терапию проявлений синдрома мальабсорбции.

41.5. СИНДРОМ НАРУШЕННОГО ВСАСЫВАНИЯ

Синдромом нарушенного всасывания (мальабсорбции) называют нарушения всасывания питательных веществ, связанные с расстройствами их внутриполостного переваривания, мембранного транспорта в слизистой оболочке и оттока крови и лимфы (содержащих расщеплённые компоненты) от тонкой кишки.

Этиология и патогенез

Наиболее частыми причинами мальабсорбции в настоящее время считают целиакию, избыточное бактериальное размножение в тонкой кишке и панкреатическую недостаточность.

- Расстройство внутриполостного переваривания связано с недостаточной концентрацией ферментов поджелудочной железы (например, при хроническом панкреатите, муковисцидозе, раке поджелудочной железы) или жёлчных кислот (при обструкции желчевыводящих путей, холестазе, резекции подвздошной кишки). Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы в первую очередь вызывает нарушение всасывания жиров, тогда как недостаток жёлчных кислот — жирорастворимых витаминов.
- Расстройства мембранного пищеварения могут быть обусловлены уменьшением площади поверхности нормального эпителия тонкой кишки (например, при целиакии, после обширной резекции кишки — при синдроме короткой кишки) или недостатком активности ферментов щёточной каёмки энтероцитов (например, при дисахаридазной недостаточности). Утрата значительной части всасывательной поверхности кишки влечёт за собой тотальную мальабсорбцию всех пищевых составляющих. Врождённые нарушения всасывания, обусловленные селективным расстройством абсорбции отдельных аминокислот, моно- и дисахаридов, витаминов и других соединений, как правило, возникают в детском возрасте.
- Расстройства всасывания, связанные с нарушением лимфооттока, развиваются при первичной или вторичной лимфангиэктазии (например, при болезни Уиппла, правожелудочковой сердечной недостаточности).

Клиническая картина

Мальабсорбция может быть парциальной или тотальной и имеет разную степень выраженности. Наиболее раннее и постоянное проявление мальабсорбции — потеря массы тела в условиях полноценного питания. Накопление в просвете кишки осмотически активных веществ приводит к развитию осмотической диареи. Объём каловых масс при мальабсорбции увеличивается (полифекалия).

- Нарушение переваривания и всасывания жиров выступает причиной стеатореи.

- Белковая недостаточность манифестирует потерей массы тела, гипопротеинемией и отёками.
- Нарушение всасывания витаминов и микроэлементов.
  - Дефицит железа, реже фолатов и витамина B_{12}, приводит к анемии.
  - Гиповитаминозы характеризуются изменениями кожи, её придатков, слизистых оболочек, парестезиями, болями в костях, склонностью к кровотечениям, нарушениями зрения.
  - Недостаточность кальция может приводить к парестезиям, судорогам, болям в мышцах и костях. В тяжёлых случаях развивается остеопороз, приводящий к патологическим переломам костей и деформациям скелета.

Таким образом, при расспросе особое внимание следует обратить на периодическую диарею с полифекалией и стеатореей, особенно в ночные часы, снижение массы тела, боли в костях, кожные изменения. При длительном тяжёлом течении синдрома мальабсорбции прогрессирует кахексия, присоединяются симптомы недостаточности желёз внутренней секреции (надпочечников, половых желёз), мышечная атрофия, психические нарушения.

Также при сборе анамнеза следует попытаться выяснить вероятную причину мальабсорбции.

- Важное значение имеют сведения о начале заболевания в детском возрасте, отставании в физическом развитии, анемии, развитии первых симптомов заболевания у женщин в период беременности и родов, что свойственно больным с целиакией.
- Наличие в анамнезе хронического панкреатита, холестаза, лучевой терапии, оперативного вмешательства на органах пищеварения может послужить ключом к выяснению причины мальабсорбции.
- Рецидивирующие очаговые инфекции являются одним из типичных признаков общей вариабельной гипогаммаглобулинемии.

Лабораторно-инструментальная диагностика

При лабораторном исследовании могут быть обнаружены анемия, снижение в сыворотке крови концентрации альбумина, холестерина, железа, кальция, магния, укорочение протромбинового времени. В кале выявляют нейтральный жир (стеаторею). Диагностическое значение может иметь исследование кала на скрытую кровь и патогенных простейших.

Оценка всасывательной функции тонкой кишки. Для этого в клинической практике в основном используют косвенные методы. Они основаны на определении в крови, моче, слюне или кале содержания различных веществ, принятых внутрь. Диагностическая ценность различных косвенных методов примерно одинакова. Наиболее часто применяют пробу с D-ксилозой. После приёма внутрь 5 г D-ксилозы определяют её экскрецию в 2- и 5-часовой порциях мочи. В норме за 2 ч выделяется не менее 0,7 г ксилозы, за 5 ч — не менее 1,2 г.

Для изучения всасывания витамина B_{12} используют тест Шиллинга. После приёма меченного ^{57}Co витамина B_{12} его суточная экскреция с мочой в норме составляет не менее 10%. Показатели ниже 5% свидетельствуют о нарушении всасывания витамина B_{12} в тонкой кишке.

Поиск причины мальабсорбции. В настоящее время на первый план выходят методы, направленные не столько на выявление синдрома мальабсорбции, сколько на установление его причины. Так, рентгенография тонкой кишки позволяет обнаружить дивертикулы, лимфому, межкишечные анастомозы и т.п. Эндоскопическое исследование тонкой кишки с биопсией её проксимальных отделов даёт возможность диагностировать болезнь Уиппла, целиакию, лимфому, болезнь Крона. Водородный дыхательный тест с лактозой позволяет исключить лактазную недостаточность, а тест с лактулозой — синдром избыточного размножения бактерий в тонкой кишке.

Лечение

Больным с синдромом мальабсорбции назначают физиологически полноценную диету, содержащую повышенное количество белка. Проводят лечение основного заболевания. Коррекция метаболических нарушений включает мероприятия, направленные на устранение белковой, витаминной недостаточности и расстройств водно-электролитного баланса. При экзокринной панкреатической недостаточности назначают ферментные препараты.

41.6. ДИАРЕЯ

Диарея — частый (более 2–3 раза в сутки) обильный (более 250 г/сут) кашицеобразный или жидкий стул. Отличительным признаком диареи служит увеличение содержания воды в кале (более 85%).

Этиология и патогенез

В основе диареи лежат многочисленные инфекционные и неинфекционные причины. Дополнительно по механизму развития различают следующие варианты диареи.

- Секреторная диарея связана с нарушением активного транспорта воды и электролитов кишечным эпителием. Её основные причины — энтеротоксигенная бактериальная и вирусная инфекции, приём слабительных и других ЛС (например, фенолфталеина, касторового масла, препаратов сенны), гормонпродуцирующие опухоли (випома, карциноид, мастоцитома, медуллярный рак щитовидной железы), нарушение всасывания жёлчных кислот.
- Осмотическая диарея обусловлена наличием в кишечнике невсосавшихся осмотически активных веществ, задерживающих воду. Она возникает при приёме солевых слабительных (например, сернокислой магнезии, лактулозы, сорбитола, маннитола, ксилита), а также при любом заболевании, сопровождающемся синдромом мальабсорбции.

- Диарея, связанная с нарушением двигательной активности кишки с ускорением пассажа содержимого, возникает, например, при синдроме раздражённого кишечника, тиреотоксикозе.
- Воспалительная диарея обусловлена поступлением в просвет кишечника экссудата, образующегося вследствие воспаления кишечной стенки. Этот вид диареи возникает при энтероинвазивной бактериальной инфекции, воспалительных заболеваниях (болезнь Крона, язвенный колит) и злокачественных опухолях кишечника, приёме ЛС (например, НПВП).

В большинстве случаев имеет место сочетание различных механизмов развития диареи.

Клиническая картина и диагностика

Важную роль в выяснении причин диареи играет расспрос. Совокупность симптомов часто позволяет предположительно определить уровень и характер поражения кишечника.

- Тонкокишечная секреторная или осмотическая диарея характеризуется меньшей частотой и большим объёмом водянистого пенистого кала без крови, слизи и лейкоцитов. Данная форма диареи может сопровождаться болями в околопупочной области и нередко приводит к обезвоживанию. Отличить осмотическую диарею от секреторной позволяют проба с голоданием (осмотическая диарея прекращается после 48–72-часового голодания) и исследование кала на содержание электролитов (при осмотической диарее определяется большая осмотическая разница).
- Толстокишечная диарея характеризуется значительной частотой и небольшим количеством кала, содержащего кровь, слизь, лейкоциты. Эта форма диареи сопровождается болями в подвздошной и крестцовой областях, тенезмами, императивными позывами на дефекацию.

Потеря массы тела при диарее может быть обусловлена мальабсорбцией, воспалением, опухолью.

По продолжительности различают острую (до 2–3 нед) и хроническую диарею (4–6 нед и более). При острой диарее в первую очередь исключают инфекционную природу заболевания.

- Энтеротоксигенная бактериальная инфекция (*Vibrio cholerae*, токсигенные *E. coli*, *Staphylococcus* spp.), минимально повреждающие вирусы (*Rotavirus*, *Norwalk*), простейшие (*Lamblia intestinalis*, *Cryptosporidium* spp.), паразиты (*Strongyloides stercoralis* и др.) вызывают невоспалительную водянистую тонкокишечную диарею.
- Инвазивные, продуцирующие цитотоксины, микроорганизмы, повреждающие эпителий (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Yersinia* spp., инвазивные *E. coli*, *Entamoeba histolytica* и др.), приводят к развитию дизентерии или воспалительной толстокишечной диареи с кровью, слизью, лейкоцитами в кале, лихорадкой.
- Диарея у гомосексуалистов, кроме обычных причин, предполагает необходимость исключения инфицирования такими возбудителями, как

Treponema pallidum, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp., *Herpes zoster*, у ВИЧ-инфицированных — оппортунистической инфекции.

- Диарея у лиц, вернувшихся из путешествий, особенно в развивающиеся страны («диарея путешественников»), чаще связана с энтеротоксигенными *E. coli*, а также лямблиозом, амебиазом, тропической спру.
- Приём антибиотиков может вызывать диарею, обусловленную *Clostridium difficile*.

Хроническая диарея также может быть вызвана кишечной инфекцией, чаще лямблиозом, но обычно она имеет неинфекционную природу: синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника, коллагеновый и лимфоцитарный колиты, ишемическое поражение кишечника, гормонпродуцирующие опухоли, колоректальный рак, синдром раздражённого кишечника, приём слабительных и других ЛС.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Анализ кала. При инфекционных и воспалительных заболеваниях отмечают положительную реакцию на скрытую кровь, выявляют повышенное содержание лейкоцитов. Для исключения паразитарной и бактериальной природы заболевания проводят исследование на яйца глистов, простейших, бактериологическое исследование кала.

Обнаружение стеатореи, креатореи, амилореи является свидетельством развития синдрома мальабсорбции.

Для того чтобы отличить осмотическую диарею от секреторной, исследуют кал на содержание электролитов и определяют осмотическую разницу. Последнюю рассчитывают по формуле:

$$\text{Осмотическая разница} = 300\ (\text{мосм/кг}) - 2 \times \times [Na^+\ (\text{мосм/кг}) + K^+\ (\text{мосм/кг})],$$

где 300 мосм/кг — нормальная осмолярность кала; $2 \times [Na^+$ (мосм/кг) + K^+ (мосм/кг)] — осмолярность кала пациента.

При осмотической диарее выявляют большую осмотическую разницу — более 100 мосм/кг, так как диарея обусловлена невсосавшимися осмотическими веществами. При секреторной диарее осмотическая разница невелика, поскольку осмолярность кала близка к осмолярности плазмы.

Контрастные рентгенологические исследования проводят для исключения опухолевого процесса, дивертикулёза, болезни Крона, стриктур и т.д.

Эндоскопические методы с биопсией необходимы для исключения онкологических заболеваний, псевдомембранозного, лимфоцитарного, коллагенового колитов и аналогичных состояний. У больных, длительно принимавших слабительные из группы антрахинонов (например, препараты сенны), обнаруживают меланоз — тёмную окраску слизистой оболочки кишки.

Другие методы. Заболевания, сопровождающиеся мальабсорбцией, требуют различных дополнительных методов установления диагноза (см. раздел 41.5 «Синдром нарушенного всасывания»).

Лечение

Пациентам с инфекционной диареей рекомендуют щадящую диету с исключением продуктов, усиливающих перистальтику кишечника (молока, кофе, продуктов, содержащих большое количество пищевых волокон).

При высокой лихорадке, симптомах интоксикации и обезвоживания показан ежедневный приём внутрь 2–3 л регидратационного раствора, содержащего необходимые электролиты. В тяжёлых случаях проводят внутривенную регидратационную терапию.

Антибиотики назначают только при энтероинвазивных инфекциях, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом, больных пожилого возраста, при тяжёлых сопутствующих заболеваниях, больным с искусственными клапанами сердца, а также при персистирующей паразитарной инвазии. Выбор антибактериального препарата зависит от вида возбудителя. Для эмпирического лечения используют фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин).

Лечение неинфекционной диареи (см. соответствующие разделы).

41.7. БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона — хроническое заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов ЖКТ и преимущественной локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки.

Эпидемиология

Заболеваемость болезнью Крона составляет 25–30 случаев на 100 000 населения. Изолированное поражение подвздошной кишки наблюдают в 35% случаев, толстой кишки — в 20%, подвздошной и толстой — в 45%. У женщин болезнь Крона развивается несколько чаще. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет.

Этиология и патогенез

Этиология болезни Крона неизвестна, к факторам риска развития заболевания принято относить наследственную предрасположенность, иммунологические нарушения и воздействие факторов внешней среды.

- Примерно в 20% случаев болезнь Крона обнаруживают среди ближайших родственников пациента (первая степень родства). Первый участок генома, определяющий генетическую предрасположенность к болезни Крона, названный *IBD-1* (Inflammatory Bowel Disease), обнаружен в области перицентромера хромосомы 16q12. Было установлено, что мутация *NOD 2* гена в этой области тесно связана с развитием болезни. *NOD 2* белки экспрессируются в моноцитах и активируют ядерный фактор kB (NF-kB), который является ключевым фактором транскрипции, необходимым для активации иммунного ответа. Мутации *NOD 2* объясняют развитие менее 20% случаев болезни Крона.

- Иммунологические нарушения: повышение местной выработки АТ, сдвиг соотношения образования IgA и IgG в сторону увеличения продукции последнего, супрессия Т-лимфоцитарного звена.
- Курение повышает риск развития болезни Крона в 1,8—4,2 раза.

Патоморфология

Морфологический признак болезни Крона — значительное утолщение поражённой стенки кишечника в результате трансмурального воспаления. Характерна множественность участков поражения (очаговые гранулёмы, глубокие извитые или линейные изъязвления), отстоящих друг от друга на большое расстояние (сегментарность поражения). Макроскопически слизистая оболочка напоминает «булыжную мостовую»: участки нормальной слизистой оболочки сменяются изъязвлениями и гранулематозными разрастаниями. Микроскопически в зоне поражения обнаруживают отёк и гиперплазию лимфатических фолликулов в подслизистой оболочке, пролиферацию ретикулоэндотелиальных и лимфоидных элементов, гранулёмы, состоящие из гигантских и эпителиоидных клеток.

Клиническая картина и диагностика

Общие проявления для всех форм болезни Крона (независимо от локализации процесса) включают диарею, боли в животе, снижение массы тела (часто обусловленное сопутствующей анорексией) и лихорадку в сочетании со слабостью, повышенной утомляемостью и анорексией.

- Диарея при поражении подвздошной кишки обусловлена нарушением всасывания жёлчных солей, повышенной секрецией ионов и воды в толстой кишке (хологенная диарея). При локализации процесса в толстой кишке диарея напоминает таковую при язвенном колите.
- Боли в животе в период обострения обычно коликообразные, локализуются в нижних отделах живота, часто усиливаются после еды, что обусловлено обструктивной природой процесса.

Клиническая картина зависит от локализации процесса.

- Для тонкокишечной формы характерна боль в животе, которая напоминает аппендикулярную, не уменьшается после дефекации и усиливается после приёма пищи. Синдром мальабсорбции (снижение массы тела, анемия, задержка роста у детей, гипопротеинемия, отёки) развивается редко, только при распространённом процессе в тонкой кишке или в результате её резекции. При локализации процесса в дистальной части подвздошной кишки может развиться дефицит витамина B_{12}. В 20—30% случаев возможны обтурационная кишечная непроходимость или кишечное кровотечение.
- Для толстокишечной формы характерны диарея до 10—12 раз в сутки с примесью крови, гноя; императивные позывы на дефекацию ночью или под утро. Боли возникают после еды или перед дефекацией, усиливаются при движениях, дефекации, очистительной клизме, обычно ло-

кализуются в нижних и боковых отделах живота. Прямая кишка, в отличие от перианальной зоны (40% случаев), в патологический процесс вовлекается редко. При поражении дистальных отделов толстой кишки заболевание может проявиться симптомами острого парапроктита, развитием анальных или ректальных стенозов, приводящих к запорам.

Внекишечные проявления болезни Крона включают следующие синдромы.

- Связанные с активностью процесса — артриты, афтозный стоматит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, эписклерит, увеит, ирит.
- Не связанные с активностью процесса — первичный склерозирующий холангит, сакроилеит, анкилозирующий спондилит. Доказана генетическая связь анкилозирующего спондилита с HLA-B27.
- Связанные с мальабсорбцией вследствие поражения тонкой кишки — нефролитиаз, холецистолитиаз, анемия, нарушения свёртывания крови и т.д.

Для определения выраженности патологического процесса и тактики лечения рекомендуют использовать индекс активности болезни Крона по Бесту (табл. 41-1).

Таблица 41-1. Индекс активности болезни Крона по Бесту

Симптом	Коэффициент умножения
Число эпизодов жидкого стула в неделю	2
Степень выраженности болей в животе (отсутствуют — 0; незначительные — 1; значительные — 2; сильные до непереносимых — 3)	3
Изменение общего состояния (нет — 0; незначительное — 1; значительное — 2; тяжёлое — 3; крайне тяжёлое — 4)	7
Внекишечные симптомы (артрит, узловатая эритема, афтозный стоматит, свищи, повышение температуры тела более 37,5 °С, гангренозная пиодермия, увеит, ирит, анальные трещины, анальные свищи, абсцессы)	20
Необходимость симптоматического лечения по поводу диареи (нет — 0; да — 1)	30
Наличие участка резистентности при пальпации живота (нет — 0; сомнительно — 2; достоверно — 5)	10
Показатели гематокрита (женщины: 42 — значение гематокрита; мужчины: 47 — значение гематокрита)	6
Масса тела (1 — масса тела пациента/нормальная масса тела)	100
Сумма	

Примечание. Интерпретация результатов: менее 150 — ремиссия; более 150 — обострение; более 450 — тяжёлое обострение.

Лабораторные исследования

Изменения в анализе крови неспецифичны: обычно определяют анемию, увеличение СОЭ, гипопротеинемию, электролитные нарушения, снижение концентрации фолиевой кислоты, витаминов B_{12} и D. При копрологическом исследовании из-за нарушения переваривания и всасывания обнаруживают стеаторею (при поражении тонкой кишки — с преобладанием жирных кислот и их солей), амилорею, креаторею.

Инструментальные исследования

Диагноз болезни Крона основывается на сочетании клинических, эндоскопических, рентгенологических и морфологических данных.

- При ФЭГДС обнаруживают поражение верхних отделов ЖКТ. Локализация процесса в желудке составляет 1–1,5% всех случаев болезни Крона, причём наиболее часто наблюдают изолированное поражение антрального отдела желудка или сочетанное поражение желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки. Желудок часто вовлекается в процесс в терминальной стадии поражения кишечника.
- При ректороманоскопии с биопсией обнаруживают изменения в прямой кишке (вовлекается в патологический процесс в 50% случаев). Биопсию рекомендуют проводить даже при визуально неизменённой слизистой оболочке, поскольку у 20% больных при гистологическом исследовании определяют гранулёмы.
- При колоноскопии оценивают слизистую оболочку всей толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки, определяют локализацию процесса, размеры поражения, наличие или отсутствие стриктур, можно своевременно распознать рецидив заболевания у больных, перенёсших операцию, произвести множественную биопсию слизистой оболочки толстой и терминального отдела подвздошной кишки. Поскольку патологический процесс начинается с подслизистой оболочки, обязательно включение этого слоя в биопсийный материал. Однако гистологическое исследование биоптатов часто не позволяет выявить патогномоничные признаки болезни Крона, поэтому важное значение в диагностике принадлежит макроскопическим изменениям.
  - Начальный период заболевания характеризуется скудными эндоскопическими данными: тусклая слизистая оболочка; на её фоне видны эрозии по типу афт, окружённые белесоватыми грануляциями, в просвете кишки и на стенках — гноевидная слизь.
  - Рельеф слизистой оболочки по типу «булыжной мостовой» выявляют в период наибольшей активности процесса. Для этой же стадии характерно образование свищей.
  - С уменьшением активности процесса на месте язв-трещин образуются рубцы, что приводит к формированию стеноза.
- Рентгенологическое исследование тонкой кишки: наиболее информативным считают введение бариевой взвеси за дуодено-еюнальную складку.

Выявляют стриктуры, псевдодивертикулы, свищи, дилатацию, деформацию купола слепой кишки, язвы различных размеров, между которыми выступают сохранившиеся участки слизистой оболочки (симптом «булыжной мостовой»), контуры поражённого сегмента кишки в виде щелевидных выступов (щелевидные изъязвления), сужение просвета кишки (симптом «шнура»), укорочение изменённых отрезков кишки и др.

- Ирригоскопия не исключает рентгенологического исследования тонкой кишки, даже если при ней в результате заброса бариевой взвеси за баугиниеву заслонку удалось оценить терминальный отдел подвздошной кишки.

Другие инструментальные методы диагностики при болезни Крона применяют значительно реже.

- Селективная ангиография брыжеечных сосудов — наряду с изменениями интрамуральной сосудистой сети выявляют изменения брыжеечной части сосудов.
- УЗИ и КТ проводят преимущественно для выявления абсцессов и паректальных поражений.
- Фистулография показана при наличии наружных свищей.

Дифференциальная диагностика

Необходимо исключить язвенный колит (см. раздел 41.8 «Язвенный колит»), поражение ЖКТ туберкулёзной этиологии, ишемический колит, болезнь Уиппла (см. раздел 41.3 «Болезнь Уиппла»), дивертикулёз кишечника (см. раздел 41.9 «Дивертикулярная болезнь кишечника»), псевдомембранозный колит (см. раздел 41.10 «Псевдомембранозный колит»), актиномикоз, иерсиниоз, лимфогранулематоз, первичный амилоидоз, острый аппендицит, хронический энтерит.

Осложнения

- Стриктуры клинически проявляются схваткообразными болями в животе, запорами, развитием частичной или, реже, полной кишечной непроходимости.
- Массивные кровотечения связаны с деструктивными изменениями стенки сосудов в местах изъязвлений, манифестируют в зависимости от локализации кровотечения наличием алой крови в каловых массах, меленой, рвотой кофейной гущей (при поражении желудка), общими симптомами анемии.
- Образование инфильтратов, абсцессов, наружных и внутренних свищей.
- Перфорации (чаще прикрытые).
- Малигнизация и токсическая дилатация толстой кишки при болезни Крона возникают значительно реже, чем при язвенном колите, тем не менее при длительном течении болезни Крона риск развития рака и лимфомы повышается.

Лечение

Диетотерапия

В период обострения заболевания назначают механически и химически щадящую диету с повышенным содержанием белков, витаминов, исключением молока при его непереносимости и ограниченным количеством грубой растительной клетчатки, особенно при сужении участков кишки. Калорийность пищи можно повысить за счёт жидких питательных растворов, белковых препаратов, содержащих цельный белок и лишённых лактозы и растительной клетчатки, специальных рационов, включающих гидролизованный протеин, также лишённых лактозы и клетчатки. При стриктурах или повторных обструкциях следует избегать приёма грубой и газообразующей пищи. При диарее необходимо увеличить количество растительной клетчатки, ограничить приём жиров.

Медикаментозная терапия

Для лечения болезни Крона применяют препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин, сульфасалазин), ГК системного (преднизолон, гидрокортизон) и местного (будесонид) действия, иммунодепрессанты (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат), антагонисты ФНО-α (инфликсимаб), антибактериальные препараты (метронидазол, ципрофлоксацин).

- Препараты 5-аминосалициловой кислоты уменьшают активность воспалительного процесса, оказывают иммуномодулирующее действие. Месалазин применяют при болезни Крона умеренной активности любой локализации в кишечнике в дозе до 4 г/сут. Поддерживающая доза месалазина после достижения клинической ремиссии составляет до 2 г/сут. При поражении нисходящего отдела ободочной кишки и прямой кишки возможно применение месалазина в клизмах по 2 г/сут в 3 введения.
- ГК применяют при выраженной активности процесса, тяжёлом и среднетяжёлом течении заболевания, а также при отсутствии эффекта от лечения препаратами 5-аминосалициловой кислоты.
  - Доза преднизолона зависит от тяжести процесса (максимально до 1 мг/кг в день, в среднем — 30 мг/сут). При тяжёлом течении болезни Крона ГК можно вводить внутривенно в высоких дозах, а при локализации процесса в прямой кишке — в клизмах 2 раза в день ежедневно. После достижения клинической ремиссии отмену ГК рекомендуют проводить очень медленно (не больше чем на 2,5—5 мг каждые 14 дней) с последующим переходом на поддерживающие дозы (5—15 мг/сут преднизолона) в течение нескольких месяцев и даже лет.
  - Будесонид — ГК нового поколения, обладающий меньшим системным действием. Наибольшую активность препарат проявляет в тер-

минальном отделе подвздошной кишки. Показан при болезни Крона лёгкой и средней степени тяжести с локализацией в подвздошной и/или восходящей кишке. Препарат назначают в дозе по 3 мг 3 раза в день, что соответствует примерно 40 мг преднизолона.

- Иммунодепрессанты применяют при длительной терапии ГК с целью уменьшения дозы последних (до 2,5–5 мг/сут для преднизолона), для поддержания ремиссии при хронически активном течении заболевания, при лечении наружных и внутренних свищей. Азатиоприн назначают в дозе 2–2,5 мг/кг в день, меркаптопурин — 1–1,5 мг/кг в день в течение 2–4 мес.

- При резистентном течении, фистулообразующей форме процесса показано использование инфликсимаба (химерные моноклональные АТ к ФНО). Эффективность препарата при болезни Крона продолжают изучать.
- Антибактериальные препараты показаны при наличии гнойных осложнений, развитии высокой лихорадки на фоне проводимой терапии, для профилактики рецидивов после резекции терминального отдела подвздошной кишки. Применяют полусинтетические пенициллины (обычно в течение не более 2 нед), метронидазол по 1–1,5 г/сут, ципрофлоксацин по 1 г/сут.
- Симптоматическое лечение: для купирования диареи применяют смектит диоктаэдрический, лоперамид. При развитии B_{12}-дефицитной анемии показан цианокобаламин по 600 мкг внутримышечно каждые 6–8 нед; при выраженном синдроме мальабсорбции назначают жирорастворимые витамины, препараты кальция, магния, железа, цинка.

Эффективность препаратов 5-аминосалициловой кислоты оценивают на 14–21-й день лечения, ГК — на 7–21-й день, азатиоприна — через 2–3 мес. Однозначных рекомендаций по выбору препаратов для поддерживающей терапии нет. Обычно в качестве поддерживающей терапии применяют азатиоприн, меркаптопурин или препараты 5-аминосалициловой кислоты.

Хирургическое лечение

Абсолютные показания: перфорация, перитонит, токсическая дилатация, тяжёлые кровотечения, острая кишечная непроходимость, обусловленная стриктурами. Относительные показания: отсутствие эффекта от комплексной лекарственной терапии, наличие хронической частичной кишечной непроходимости, поражений кожи, глаз, суставов, не поддающихся консервативному лечению.

Виды оперативных вмешательств:

- паллиативные (наложение двухствольной илео- или колостомы при крайне тяжёлом состоянии больного или внутрибрюшинных инфильтратах);
- радикальные (резекция сегмента тонкой кишки, сегментарная или субтотальная резекция ободочной кишки, колэктомия, колпроктэктомия,

а также пластические операции при рубцовых стриктурах малой протяжённости);
- реконструктивно-восстановительные.

Прогноз

Отдалённый прогноз болезни Крона более благоприятен при локализации процесса в толстой кишке.

41.8. ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Язвенный колит — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся язвенно-деструктивными изменениями её слизистой оболочки.

Эпидемиология

Заболеваемость — 50–230 случаев на 100 000 населения. Язвенный колит возможен во всех возрастных группах, но основной пик заболеваемости приходится на 20–40 лет. Частота заболевания у мужчин и женщин одинаковая.

Классификация

Классификация язвенного колита приведена в табл. 41-2, а определение степени тяжести заболевания — в табл. 41-3.

Таблица 41-2. Классификация язвенного колита

По клиническому течению
Острая форма (типичная и фульминантная)
Хроническая форма:
рецидивирующая;
непрерывная
По локализации
Дистальный колит (проктит, проктосигмоидит)
Левосторонний колит (до уровня середины поперечно-ободочной кишки)
Тотальный колит (в ряде случаев с ретроградным илеитом)
По тяжести клинических проявлений
Лёгкое течение
Течение средней тяжести
Тяжёлое течение
По ответу на терапию ГК*
ГК-резистентность
ГК-зависимость

* Важно для решения вопроса о необходимости добавления иммунодепрессантов или хирургическом лечении.

Таблица 41-3. Степени тяжести язвенного колита по Трулав

Признак	Лёгкая	Средняя	Тяжёлая
Частота стула, в сутки	Не более 4	5–6	Более 6
Ректальное кровотечение	Незначительное	Выраженное	Резко выраженное
Температура тела	Нормальная	Субфебрильная лихорадка	38 °С и более в течение двух дней из четырёх
ЧСС	Нормальная	До 90 в минуту	Более 90 в минуту
Гемоглобин, г/л	Более 111	105–111	Менее 105
СОЭ, мм/ч	Менее 26	26–30	Более 30

Этиология и патогенез

Этиология не известна. В патогенезе имеют значение изменения иммуной реактивности, аллергические реакции, генетические факторы. Существует наследственная предрасположенность к заболеванию (семейные случаи): среди ближайших родственников язвенный колит возникает в 15 раз чаще, чем в общей популяции. Существуют данные о связи заболевания с HLA-DR2 и -B27.

Патоморфология

Морфологически обнаруживают воспаление различных отделов толстой кишки. Обычно поражается слизистая оболочка, и лишь при тяжёлых формах воспаление распространяется на глубокие слои кишечной стенки. Слизистая оболочка гиперемирована, отёчна, изъязвлена. Язвы округлой формы, имеют различные размеры. Микроскопические изменения характеризуются инфильтрацией собственной пластинки эозинофилами, лимфоцитами, тучными клетками и нейтрофилами.

Клиническая картина

В клинической картине выделяют три ведущих синдрома, связанных с поражением кишки: нарушения стула, геморрагический и болевой. Позже присоединяются общие симптомы: анорексия, тошнота и рвота, слабость, снижение массы тела, лихорадка, анемия. Начало заболевания может быть постепенным или острым.

- Особенно тяжело протекает фульминантная форма язвенного колита, которая почти всегда сопровождается тотальным поражением толстой кишки, развитием серьёзных осложнений (токсическая дилатация толстой кишки, перфорация) и в большинстве случаев требует неотложного хирургического вмешательства. Заболевание начинается бурно, в течение нескольких дней формируется выраженная клиническая картина с

частотой кровянистого стула более 10 раз в сутки, снижением концентрации гемоглобина менее 60 г/л, повышением СОЭ более 30 мм/ч.

- Язвенный колит,начинающийся постепенно, клинически обычно манифестирует только ректальным кровотечением. Кровотечения чаще возникают из мелких язв толстой кишки. Если воспалительный процесс распространяется в проксимальном направлении на большую часть толстой кишки, возможно значительное кровотечение.
- У большинства больных наблюдают учащение стула (в тяжёлых случаях до 20 раз в сутки). Часто при позыве на дефекацию выделяется только кровянистая слизь. В начальный период заболевания, протекающего в форме проктосигмоидита, возможен запор, преимущественно вследствие спазма сигмовидной кишки.
- Боли, обычно ноющего характера, возникают у 2/3 больных. Их локализация зависит от протяжённости патологического процесса (чаще в левой половине живота). У многих больных интенсивность болей нарастает через 30—90 мин после еды. По мере развития заболевания связь между приёмами пищи и болями в животе утрачивается, так как угасает гастроколитический рефлекс, при котором вслед за приёмом пищи возникает усиленная перистальтика кишечника.

Внекишечные проявления язвенного колита, связанные с иммунными нарушениями, обнаруживают у 10—20% больных, чаще при тотальном поражении толстой кишки. К внекишечным проявлениям язвенного колита относят:

- первичный склерозирующий холангит (развивается в 2—7,5% случаев);
- холангиокарциному (обычно связана с развитием первичного склерозирующего холангита);
- различные поражения кожи (чаще развивается узловатая эритема), которые необходимо дифференцировать с лекарственным дерматитом вследствие приёма сульфасалазина;
- эписклерит, увеит, иридоциклит;
- артриты (с преимущественным поражением крупных суставов);
- анкилозирующий спондилит, саркоилеит.

Все внекишечные проявления, за исключением саркоилеита, анкилозирующего спондилита и первичного склерозирующего холангита, исчезают или уменьшаются по мере снижения активности воспаления или после колопроктэктомии.

Осложнения язвенного колита, связанные с поражением кишки, перфорация кишки, профузное кровотечение, токсическая дилатация толстой кишки, стриктуры, полипоз, малигнизация, перфорация, сепсис, тромбозы и тромбоэмболия.

Лабораторные и инструментальные исследования

Тяжёлые формы заболевания сопровождаются повышением СОЭ, лейкоцитоз выявляют редко. Часто развивается анемия. Вследствие длитель-

ной диареи развиваются гипонатриемия, гипохлоремия, гипоальбуминемия. При рентгенологическом исследовании обнаруживают типичную картину сглаженности или отсутствия гаустр (симптом «водопроводной трубы», рис. 41-1). При колоноскопии обнаруживают отсутствие сосудистого рисунка, зернистость, гиперемию и отёк слизистой оболочки, наличие контактной кровоточивости и/или эрозий и язв, множественные псевдополипы.

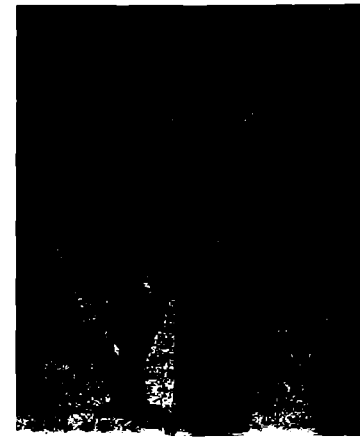


Рис. 41-1. Рентгенологическая картина при язвенном колите.

Дифференциальная диагностика

Язвенный колит дифференцируют с инфекционными поражениями кишечника, ишемическим колитом, болезнью Крона.

- При дифференциальной диагностике с инфекционной патологией первостепенное значение имеет микробиологическое исследование кала.
- Распознаванию ишемического колита способствуют пожилой возраст больных, характерные рентгенологические признаки (симптом «пальцевых вдавлений», псевдодивертикулы), обнаружение гемосидерин-содержащих макрофагов при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки.
- Наибольшие трудности могут возникнуть при дифференциальной диагностике язвенного колита с болезнью Крона с локализацией в толстой кишке (табл. 41-4).

Таблица 41-4. Дифференциальная диагностика неспецифического язвенного колита и болезни Крона

Признаки	Язвенный колит	Болезнь Крона
Клинические:		
кровянистая диарея;	В 90–100% случаев	В 50% случаев
опухолевидные образования в брюшной полости;	Очень редко	Часто
перианальная локализация поражений	Не бывает	В 30–50% случаев
Эндоскопические:		
наличие проктита	В 100% случаев	В 50% случаев

Окончание табл. 41-4.

Гистологические:		
– распространение поражения;	Слизистая оболочка	Все слои стенки (трансмуральное)
– клеточные инфильтраты	Полиморфноядерные	Лимфоцитарные
Железы	Нарушены	Нормальные
Уменьшение бокаловидных клеток	Часто (при активности процесса)	Отсутствует
Гранулёмы	Отсутствуют	Присутствуют, имеют диагностическое значение
Рентгенологические:		
– распространение;	Диффузное	Локализованное
– симметричность;	Присутствует	Отсутствует
– язвы;	Поверхностные	Глубокие
– стриктуры;	Очень редко	Часто
– свищи	Отсутствуют	Часто

Лечение

Диетотерапия

Назначают различные варианты диеты, замедляющей кишечный транзит, богатой белком, с ограничением жиров. При фульминантном течении необходимо парентеральное питание.

Медикаментозная терапия

Базисными считают две группы препаратов: производные 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин) и ГК (системные — преднизолон, гидрокортизон, и местные — будесонид).

- При лёгких и среднетяжёлых формах средняя доза сульфасалазина составляет 4–8 г/сут, месалазина — 2–4 г/сут. После достижения эффекта дозу снижают. Поддерживающую дозу (1,5 г/сут) принимают длительно (до 2 лет). Предпочтительнее приём месалазина ввиду меньшего количества побочных эффектов (особенно при длительном приёме). Препараты принимают внутрь либо применяют их местно (в свечах и микроклизмах).
- При тяжёлом течении или отсутствии эффекта от производных 5-аминосалициловой кислоты назначают ГК — преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг в день. При остром течении преднизолон (в дозе до 240–360 мг/сут) или гидрокортизон (в дозе до 500 мг/сут) назначают парентерально на 5–7 дней с последующим переходом на пероральный приём. В зависимости от ответа на терапию ГК выделяют ГК-резистентный и ГК-зависимый варианты язвенного колита.

- ГК-резистентность — отсутствие эффекта в течение 3 нед адекватной терапии (преднизолон в дозе 2 мг/кг в день).
- ГК-зависимость — необходимость непрерывной (в течение 6 мес) терапии. При этом отмечают недостаточную эффективность лечения, выраженные побочные эффекты или необходимость присоединения иммунодепрессивных препаратов.

• При резистентных формах язвенного колита используют иммунодепрессанты — метотрексат (25 мг внутримышечно 2 раза в неделю), азатиоприн (2 мг/кг в день) или меркаптопурин (50 мг/сут). Продолжительность курса обычно составляет 12 нед.

• При лёгких или умеренных проявлениях без признаков токсического мегаколона допустимо осторожное назначение антидиарейных ЛС (например, лоперамида по 2 мг или антихолинергических препаратов). Однако применение средств, активно тормозящих перистальтику, может привести к развитию токсической дилатации толстой кишки.

Хирургическое лечение

Показания к оперативному лечению — обоснованное клиническими признаками подозрение на перфорацию кишки, не поддающаяся целенаправленной комплексной терапии токсическая дилатация толстой кишки, профузное кишечное кровотечение, отсутствие эффекта от парентерального введения ГК при тяжёлой форме язвенного колита в течение 5 дней, неэффективность комплексного консервативного лечения, развитие стойких стриктур с явлениями частичной непроходимости кишечника, рак на фоне хронического воспалительного процесса. Оперативные вмешательства могут быть паллиативными (наложение илео- или колостомы), радикальными (сегментарная или субтотальная резекция ободочной кишки, колэктомия, колопроктэктомия) и восстановительно-реконструктивными (наложение подвздошно-прямокишечного или подвздошно-сигмовидного анастомоза «конец в конец»).

Прогноз

У многих больных возможны длительные ремиссии. У больных с тотальным поражением кишечника при длительности заболевания более 10 лет возрастает риск развития рака толстой кишки. Прогноз всегда серьёзен при развитии осложнений язвенного колита.

41.9. ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Дивертикул — мешковидное выпячивание стенки полого органа. Различают истинные и ложные дивертикулы органов ЖКТ. При истинных (врождённых) дивертикулах выпячиваются все слои кишечной стенки, при ложных (приобретённых) — слизистая и подслизистая оболочки выпячиваются между волокнами мышечной оболочки кишки.

Дивертикулёз — наличие дивертикулов кишки без развития клинических симптомов. При развитии клинических проявлений, обусловленных наличием дивертикулов кишки, патологический процесс называют дивертикулярной болезнью.

Дивертикулит — воспаление дивертикула с возможным вовлечением близлежащих структур (перидивертикулит).

Эпидемиология

В развитых странах дивертикулёз толстой кишки выявляют у 5% лиц в возрасте 40 лет, у 30% — в возрасте 60 лет и у 50% и более — в возрасте 80 лет. У жителей развивающихся стран дивертикулы обнаруживают редко.

Для европейцев характерны дивертикулы сигмовидной кишки (85% случаев), а для жителей Азии — проксимальных отделов толстой кишки (70–80% случаев).

У 15–30% больных дивертикулёзом развивается дивертикулит, у 5–15% больных — кровотечение из дивертикула.

Этиология и патогенез

Этиология дивертикулов изучена недостаточно. По всей видимости, возникновение заболевания обусловлено сочетанием нескольких факторов, а не действием одного из них.

- Согласно наиболее распространённой грыжевой теории, причиной образования дивертикулов служит слабость соединительнотканных структур кишечной стенки, формирующаяся по мере старения организма. Близким расположением кровеносных сосудов объясняют склонность дивертикулов к кровотечениям.
- В соответствии с сосудистой теорией основная причина формирования дивертикулов — изменения в кишечной стенке вследствие нарушения кровообращения.
- Теория врождённой предрасположенности состоит в том, что дивертикулы возникают вследствие местного дефекта развития стенки полого органа. Существуют сообщения о семейных случаях дивертикулёза ЖКТ.
- Согласно механической (пульсионной) теории, дивертикулы формируются при повышенной активности гладкой мускулатуры кишечной стенки, из-за чего возникает повышение давления внутри кишки. Высокое давление в просвете кишки приводит к гипертрофии её мускулатуры, развитию фиброза, потере эластичности. Под влиянием повышенного давления слизистая и подслизистая оболочки кишки выпячиваются через наиболее слабые участки мышечной оболочки (по ходу кровеносных и лимфатических сосудов, нервов) — образуются ложные (приобретённые) дивертикулы толстой кишки.

Известны факторы, способствующие прогрессированию дивертикулярной болезни толстой кишки.

- Длительная, многолетняя недостаточность пищевых волокон в рационе. Уменьшение объёма каловых масс вследствие недостатка в еде пищевых волокон вызывает избыточную сегментацию толстой кишки, в результате чего возрастает внутрикишечное давление.
- Нарастающая с возрастом слабость кишечной стенки.
- Кишечная дискинезия, сопровождающаяся повышением внутрикишечного давления и нарушением транзита кишечного содержимого.
- Задержка дефекации, заболевания аноректальной области.

Преимущественная локализация дивертикулов в сигмовидной кишке объясняется тем, что диаметр просвета этого отдела толстой кишки меньше, а давление в нём выше.

Наследственную обусловленность дивертикулов у жителей стран Азии позволяет предполагать их частое развитие в молодом возрасте и в правых отделах толстой кишки. Распространённость дивертикулёза у японцев с переходом на диету, имеющую низкое содержание пищевых волокон, резко возросла, однако преимущественно правосторонняя локализация процесса не изменилась.

Склонность к развитию дивертикулярной болезни в молодом возрасте отмечают также при врождённых и приобретённых заболеваниях, влияющих на эластичность кишечника (синдроме дисплазии соединительной ткани, системной склеродермии, сахарном диабете) и у мужчин с ожирением.

Развитие дивертикулита

Обструкция шейки дивертикула каловыми массами приводит к растяжению его полости, скоплению в ней слизистого секрета, размножению кишечной флоры, ухудшению кровоснабжения стенки кишки. Это вызывает воспаление стенки дивертикула, которое может разрешиться, приобрести хроническое течение либо привести к разрыву дивертикула.

- Микроперфорация может остаться локализованной и приводить к развитию периколита, образованию инфильтрата, абсцесса или свища.
- Перфорация приводит к местным периколиту и абсцессу; отдалённому абсцессу (ретроперитонеальному или тазовому); разлитому перитониту вследствие распространения периколита или тазового абсцесса; каловому перитониту из-за перфорации дивертикула в свободную брюшную полость.
- После опорожнения абсцесса могут образовываться свищи между кишкой и мочевым пузырем, мочеточником, влагалищем, брюшной стенкой.
- Рецидивирование дивертикулита вызывает фиброз и в ряде случаев стриктуру с развитием непроходимости толстой кишки.

Классификация

Различают несколько клинических форм заболевания:

- бессимптомный дивертикулёз;

- дивертикулёз с клиническими проявлениями;
- дивертикулёз с осложнённым течением.

В зависимости от локализации поражения выделяют:

- дивертикулёз тонкой кишки;
- дивертикулёз толстой кишки.

Клиническая картина и диагностика

Дивертикулярная болезнь тонкой кишки обычно протекает бессимптомно. В редких случаях возможны застой кишечного содержимого, избыточное размножение бактерий и связанный с этим синдром мальабсорбции. Осложнения (перфорация, воспаление и кровотечение) возникают значительно реже, чем при дивертикулах толстой кишки.

Клиническая картина дивертикулярной болезни толстой кишки более яркая. Больных беспокоят следующие жалобы:

- регулярно возникающие продолжительные боли в левой подвздошной области (реже по ходу других отделов толстой кишки), исчезающие после акта дефекации;
- затруднённое отхождение кала в виде шариков с примесью слизи;
- вздутие живота и обильное отхождение газов;
- диспептические явления, связанные с часто сопутствующими дивертикулёзу грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и желчнокаменной болезнью.

При дивертикулёзе толстой кишки могут развиваться осложнения.

- Дивертикулит возникает примерно у 25% пациентов и проявляется следующими симптомами.
  - Остро возникшие боль и напряжение мышц передней брюшной стенки (преимущественно в левом нижнем квадранте живота).
  - При прогрессировании заболевания повышается температура тела, появляется озноб.
  - Беспокоят анорексия, тошнота, рвота, нарушения стула (диарея или запор).
  - При распространении воспалительного процесса с дивертикула на окружающие ткани формируются болезненный плотный малоподвижный инфильтрат в брюшной полости и кишечная непроходимость.
  - При вовлечении в процесс мочевого пузыря возникает дизурия.
- При перфорации дивертикула в брюшную полость развивается разлитой перитонит, при перфорации в забрюшинную клетчатку или пространство между листками брыжейки — инфильтраты или абсцессы. Развитие перитонита может быть связано не только с перфорацией дивертикула, но и с абсцессами, образующимися в кишечной стенке при дивертикулите.
- Кровотечение возникает в 20–25% случаев и нередко служит единственным проявлением заболевания. Объём кровопотери бывает различным: от скрытой кровопотери до массивного профузного кровотечения, сопровождающегося коллапсом.

- Кишечная непроходимость при дивертикулёзе чаще бывает обтурационной и возникает из-за воспалительного инфильтрата, сдавливающего кишку, спаечного процесса, приводящего к деформации кишки и её брыжейки, а в отдельных случаях — из-за спазма гладкой мускулатуры кишки.
- Внутренние или, реже, наружные кишечные свищи.

Лабораторные исследования

- При дивертикулите в анализах крови обычно обнаруживают сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ, а при кровотечениях — признаки железодефицитной анемии.
- Данные копрологического исследования, подтверждающие наличие воспаления: нейтрофилы, наличие в слизи большого количества макрофагов, слущенного эпителия.
- При образовании кишечно-мочепузырного свища в моче возможно обнаружение повышенного количества лейкоцитов, эритроцитов, компонентов кишечного содержимого, микроорганизмов, специфичных для кишечника.

Инструментальные исследования

- Ирригографию считают наиболее ценным диагностическим исследованием при дивертикулёзе толстой кишки. Цистоскопия и цистография показаны при подозрении на пузырно-кишечные свищи. Обзорную рентгенографию органов брюшной полости в горизонтальном и вертикальном положениях проводят при подозрении на перфорацию дивертикула и наличие свободного воздуха в брюшной полости.
- При колоноскопии выявляют характерные эндоскопические признаки дивертикулёза — наличие единичных или множественных устьев дивертикулов в стенке кишки.
- УЗИ органов брюшной полости, почек проводят для исключения патологии других органов.
- КТ показана в острой стадии заболевания для оценки состояния кишечной стенки и смежных органов.
- Ангиография может потребоваться при кровотечении из дивертикула. Возможно проведение терапевтических мероприятий посредством эмболизации кровоточащего сосуда.
- Фистулография.

Дифференциальная диагностика

Дивертикулярную болезнь кишечника необходимо дифференцировать с синдромом раздражённого кишечника, раком толстой кишки, язвенным колитом, болезнью Крона, гемангиомами толстой кишки, ишемическим или инфекционным колитом, лекарственными язвенно-некротическими поражениями толстой кишки, различными гинекологическими и урологическими заболеваниями, внематочной беременностью.

Лечение

Консервативное лечение

- Наиболее важный метод лечения дивертикулёза толстой кишки — диета с высоким содержанием пищевых волокон (приём отрубей, добавок с пищевыми волокнами), которая предотвращает образование дивертикулов, оказывает лечебное действие, предотвращает развитие осложнений.
- При дивертикулёзе с выраженными клиническими проявлениями показаны послабляющая диета, спазмолитические и прокинетические ЛС, препараты, нормализующие состав микрофлоры кишечника (пробиотики). При запорах принимают осмотические слабительные средства (лактулоза в виде сиропа в дозе 15–45 мл в сутки).
- При дивертикулите рекомендуют назначать антибиотики, кишечные антисептики, средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника, осмотические слабительные ЛС.

Хирургическое лечение

Оперативное лечение необходимо при следующих ситуациях:

- перфорация дивертикула в брюшную полость;
- кишечная непроходимость;
- профузное кровотечение;
- наличие свищей;
- рецидивирующий дивертикулит, осложнённый формированием абсцессов.

Прогноз

Прогноз в большинстве случаев благоприятный. У 33% пациентов заболевание приобретает рецидивирующий воспалительный характер. Повторные кровотечения возникают у 20% пациентов.

Профилактика

Профилактика дивертикулярной болезни заключается в предупреждении запоров путём соблюдения режима питания и диеты, ведения активного образа жизни, занятий ЛФК и др.

41.10. ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ

Псевдомембранозный колит (колит, ассоциированный с приёмом антибиотиков) — острое воспалительное заболевание кишечника, вызванное *Clostridium difficile* и развивающееся как осложнение антибактериальной терапии.

Эпидемиология. Диарея развивается у 2–26% лиц, получавших антибиотикотерапию, из которых у 10–30% причиной диареи считают *C. difficile*.

Этиология и патогенез. Причина псевдомембранозного колита — *C. difficile* — грамположительный, спорообразующий, анаэробный микроорганизм с фекально-оральным механизмом передачи. Патогенные штаммы *C. difficile* продуцируют эндотоксин А и цитотоксин В. Заболевание

возникает только при приёме антибактериальных ЛС (в первую очередь ампициллина, клиндамицина, цефалоспоринов III поколения), которые, подавляя нормальную кишечную микрофлору, создают условия для избыточного роста *C. difficile*.

Клиническая картина. Заболевание развивается во время лечения антибактериальными ЛС или после окончания антибиотикотерапии (чаще в течение первых 10 сут, реже — через 6–8 нед) и манифестирует водянистой диареей и схваткообразными болями в животе. В тяжёлых случаях диарея становится очень частой, сопровождается высокой лихорадкой, обезвоживанием, гипотензией, в испражнениях появляется кровь.

При колоноскопии отличительным признаком заболевания служит наличие на слизистой оболочке толстой кишки желтовато-белесоватых фибринозных наложений.

Установить диагноз позволяют следующие методы.

- Бактериологическое исследование фекалий с целью выявления *C. difficile*.
- ИФА на предмет обнаружения токсинов A и B в кале.

Дифференциальную диагностику проводят с другими диареями, ассоциированными с приёмом антибактериальных ЛС, воспалительными заболеваниями кишечника.

Лечение. При лёгком течении для купирования заболевания может быть достаточно отмены антибактериальных ЛС. В других случаях используют метронидазол или ванкомицин.

41.11. РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

Рак толстой кишки — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия толстой кишки.

Эпидемиология

В мире рак толстой кишки занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, четвёртое место — в структуре смертности от них. Высокие показатели смертности от рака толстой кишки зарегистрированы странах Северной Америки и Европы, низкие — в странах Азии и особенно Африки. В России в структуре смертности от злокачественных опухолей рак толстой кишки занимает третье место среди мужчин (после рака лёгкого и рака желудка) и второе место среди женщин (после рака молочной железы). Заболевание наблюдают преимущественно среди пожилых людей (риск развития рака толстой кишки в возрасте старше 40 лет удваивается каждые 10 лет).

Этиология

Основные факторы риска рака толстой кишки следующие.

- Увеличение в рационе количества жиров, особенно животного происхождения, и недостаток клетчатки (основная причина высокой заболеваемости раком толстой кишки в развитых странах).

- Механизм действия жиров на процесс канцерогенеза в толстой кишке связан с их влиянием на метаболизм кишечной флоры и концентрацию вторичных жирных кислот, которые являются стимуляторами канцерогенеза. Кроме того, жиры стимулируют образование в толстой кишке фекапентанов — веществ, обладающих мутагенным действием. В процессе переработки жиров в кишечнике образуются фекальные стеролы, некоторые из которых играют ключевую роль в пролиферации эпителия толстой кишки.
- Дефицит пищевых волокон приводит к замедлению транзита кишечного содержимого и увеличению времени контакта слизистой оболочки кишки с токсическими веществами. Кроме того, овощи и фрукты содержат вещества, которые в эксперименте ингибируют развитие опухолей [естественные антиоксиданты (витамины С, Е, бета-каротин, селен), витамин А, фолиевую кислоту, а также фитоэстрогены (изофлавоноиды), флавоноиды и т.д.

- Ожирение. Риск рака толстой кишки возрастает практически линейно при увеличении индекса массы тела. При индексе массы тела более 30 кг/м² риск развития рака толстой кишки в 1,5–2 раза выше, чем при индексе массы тела менее 23 кг/м².
- Язвенный колит и болезнь Крона (риск развития рака толстой кишки среди больных более чем в 10 раз выше, чем в общей популяции).
- Возможность наследственной передачи подтверждается наличием семейных полипозных синдромов и возрастанием (в 3–5 раз) риска развития колоректального рака среди родственников первой степени родства, больных карциномой или полипами.

Чаще всего аденокарцинома развивается на фоне имеющихся аденоматозных полипов (цепочка «полип–дисплазия–рак»). Процесс малигнизации от нормальной ткани через стадию аденомы до стадии рака продолжается примерно 3–5 лет.

Классификация

Классификация аденокарциномы толстой кишки основывается на степени дифференцировки клеток. Выделяют высокодифференцированную, низкодифференцированную и недифференцированную/анапластическую аденокарциномы.

Клиническая картина

Симптомы рака толстой кишки неспецифичны и зависят от размеров и локализации опухоли. Наиболее часто опухоль располагается в левых отделах толстой кишки [прямая кишка (60%), сигмовидная кишка (20%), нисходящая ободочная кишка, селезёночный изгиб]. Реже рак толстой кишки развивается в правых отделах (слепая кишка, восходящая ободочная кишка, печёночный изгиб). Большинство пациентов обращаются к врачу в связи с изменением стула (запор, диарея либо их чередование),

выделением крови во время акта дефекации, изменением формы каловых масс.

- Запоры чаще возникают при поражении левой половины толстой кишки. Чередование запоров и диареи свидетельствует о значительном уменьшении просвета кишки. При левосторонней локализации возможны явления частичной кишечной непроходимости, «лентообразный» или «овечий» кал, на поверхности которого могут быть прожилки крови. Для рака прямой кишки характерны выделение крови, не смешанной с каловыми массами, гноя (при распаде опухоли); ложные позывы с выделением только крови или слизи с кровью; недержание газов и каловых масс (при вовлечении в процесс сфинктеров заднего прохода).
- Для опухолей правой половины толстой кишки характерны раннее развитие общей слабости и железодефицитной анемии, боли в правой половине живота (правой подвздошной области, правом подреберье); кишечная непроходимость развивается на поздних стадиях (обычно при локализации опухоли в области печёночного изгиба).

Диагностика

- Ректальное пальцевое исследование в большинстве случаев обнаруживает опухоль прямой кишки.
- Ректороманоскопия эффективна для выявления опухолей прямой и сигмовидной кишки.
- Колоноскопия позволяет обнаружить опухоль любого отдела толстой кишки и получить материал для гистологического исследования. Исследование рекомендуется проводить всем больным с кишечным кровотечением (для обнаружения его источника), полипами, с отягощённым семейным анамнезом.
- Ирригоскопия выявляет такие признаки рака толстой кишки, как дефекты наполнения неправильной формы (при экзофитных опухолях), ригидность стенки кишки (при её прорастании опухолью), сужение просвета кишки.
- УЗИ (в том числе трансректальное) и КТ брюшной полости проводят для уточнения распространенности и операбельности опухоли, а также для выявления метастазов.

Лечение

Хирургическое лечение может быть радикальным и паллиативным. При радикальной операции производят резекцию кишки с одномоментным удалением регионарных лимфатических узлов и одиночных печёночных и лёгочных метастазов. Паллиативные операции направлены на наложение обходных анастомозов или противоестественного заднего прохода. Тактика определяется локализацией и стадией опухоли. Оперативное лечение при необходимости дополняют лучевой и химиотерапией.

Прогноз

Прогноз зависит от распространённости опухоли и её гистологического типа. При высокодифференцированных опухолях прогноз более благоприятный, чем при низкодифференцированных.

41.12. СИНДРОМ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА

Синдром раздражённого кишечника — функциональное заболевание, для которого характерно наличие устойчивой совокупности кишечных симптомов при отсутствии «симптомов тревоги» и органических заболеваний. В соответствии с Римскими критериями II синдром раздражённого кишечника диагностируют при наличии болей и/или дискомфорта в животе, которые проходят после акта дефекации, сопровождаются изменением частоты и консистенции стула и сочетаются не менее чем с двумя стойкими симптомами нарушения функции кишечника:

- изменением частоты стула (чаще 3 раз в день или реже 3 раз в неделю);
- изменением консистенции кала (жидкий, твердый);
- изменением акта дефекации;
- императивными позывами;
- чувством неполного опорожнения кишечника;
- необходимостью дополнительных усилий при дефекации;
- выделением слизи с калом;
- вздутием живота, метеоризмом;
- урчанием в животе.

Эти расстройства должны продолжаться не менее 12 нед на протяжении последних 12 мес. В патологический процесс вовлекается преимущественно толстая кишка.

Эпидемиология

Синдром раздражённого кишечника — широко распространенное заболевание. Его симптомы встречаются у 14–30% всего населения. За врачебной помощью обращаются только 1/3 пациентов. Женщины болеют в 2–4 раза чаще, чем мужчины. После 50 лет соотношение мужчины/женщины выравнивается и становится близким к 1:1. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–40 лет, возможность развития синдрома раздражённого кишечника после 60 лет сомнительна.

Этиология и патогенез

Пусковой фактор, повлёкший за собой нарушение функций толстой кишки, удаётся выявить не во всех случаях.

- В развитии заболевания большое значение имеет тип личности (истерические, агрессивные реакции, депрессия, навязчивость, канцерофобия, ипохондрические проявления), психоэмоциональные стрессовые факторы, приводящие к изменению порога чувствительности висцераль-

ных рецепторов стенки кишки и влияющих на двигательную функцию кишечника.

- Важную роль играет нарушение баланса биологически активных веществ, участвующих в регуляции функций кишечника (серотонина, гистамина, брадикинина, холецистокинина, нейротензина, вазоактивного интестинального полипептида, энкефалинов и эндорфинов).
- Имеют значение режим и характер питания: нерегулярный приём пищи, преобладание рафинированных продуктов, недостаток пищевых волокон приводят к изменению моторно-эвакуаторной функции кишечника, состава микробной микрофлоры, повышению внутрикишечного давления.
- Перенесённые острые кишечные инфекции с последующим развитием дисбактериоза также могут способствовать развитию синдрома раздражённого кишечника.

Нарушения моторики кишечника при синдроме раздражённого кишечника могут быть как по гипер-, так и по гиподинамическому типу, причём они могут чередоваться. Расстройства секреторной функции проявляются повышенной секрецией воды и электролитов в просвет кишки, что обусловлено влиянием биологически активных веществ и бактериальных токсинов.

Клиническая картина

Жалобы и объективное обследование

Основные жалобы пациентов с синдромом раздражённого кишечника — боль в животе, нарушения стула и метеоризм.

- Боли в животе могут быть различного характера: от тупых, давящих, распирающих до нестерпимых схваткообразных; обычно локализуются в боковых и/или нижних отделах живота, в левом и правом подреберьях (синдром печёночного и селезёночного углов) с иррадиацией в соответствующие половины грудной клетки. Возникновение болей связано с приёмом пищи, стрессом, физической нагрузкой. Боли уменьшаются или исчезают после акта дефекации или отхождения газов. Особенность болевого синдрома — возникновение болей в утренние или дневные часы (при активности больного) и стихание во время сна, отдыха.
- Нарушения стула могут проявляться как диареей, так и запором, а также их чередованием.
  - Для синдрома раздражённого кишечника с преобладанием запоров характерно наличие фрагментированного, «овечьего» кала. Позывы к дефекации сохранены, стул может быть даже ежедневным, с отхождением 1–3 плотных комочков кала без чувства полного опорожнения кишечника.
  - При диарее частота стула составляет 3–5 раз в день с выделением небольшого количества кала. Диарея может быть вызвана приёмом

пищи (гастроколитический рефлекс) или стрессом («медвежья болезнь»). Диарея отсутствует в ночное время и обычно возникает утром, после завтрака. Позывы на дефекацию могут носить императивный характер, что объясняется не только усилением двигательной функции кишечника, но и повышенным газообразованием. При первом акте дефекации стул может быть оформленным, при последующих — кашицеобразным или жидким. Общая масса кала в течение суток составляет не более 200 г.

- Метеоризм и вздутие живота — следствие дисбактериоза с развитием бродильных и гнилостных процессов в кишечнике.

При объективном обследовании обнаруживают болезненность при пальпации всех отделов ободочной кишки, спазмированную плотную сигмовидную кишку, вздутую урчащую слепую кишку.

Течение заболевания многолетнее без прогрессирования. Выделяют три варианта течения синдрома раздражённого кишечника: с преобладанием болей в животе и метеоризма, с преобладанием диареи и с преобладанием запоров. Общее состояние больных обычно хорошее и не соответствует многочисленным жалобам (сочетание болей в животе и кишечных расстройств с головными болями, нарушениями сна, учащением мочеиспускания и т.д.). Характер жалоб изменчив, прослеживается связь ухудшения самочувствия с психоэмоциональными факторами. Типичным для синдрома раздражённого кишечника является отсутствие симптомов в ночное время.

Лабораторные и инструментальные исследования

- Общий анализ крови и биохимические показатели в пределах нормы. При исследовании кала могут быть обнаружены признаки дисбактериоза.
- При рентгенологическом исследовании (ирригоскопии) обнаруживают типичные признаки дискинезии: неравномерное заполнение и опорожнение кишечника, чередование спастически сокращённых и расширенных участков и/или избыточную секрецию жидкости в просвет кишечника.
- Эндоскопическое исследование (колоноскопию с биопсией) проводят в обязательном порядке для исключения органической патологии, так как только морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишки позволяет в конечном итоге отличить синдром раздражённого кишечника от воспалительных поражений кишечника.
- УЗИ органов брюшной полости позволяет исключить жёлчнокаменную болезнь, кисты и кальцинаты в поджелудочной железе, объёмные образования.
- ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки проводят для исключения целиакии.

Диагностика

Синдром раздражённого кишечника диагностируют методом исключения. Предварительный диагноз выставляют на основании Римских критериев II (Рим, 1999), а окончательный — после исключения органической патологии. Особое внимание следует обращать на так называемые «симптомы тревоги», к которым относят:

- немотивированное снижение массы тела;
- дебют заболевания в пожилом возрасте;
- симптоматику в ночное время;
- наличие рака кишечника у родственников;
- постоянные интенсивные боли в животе как единственный и ведущий симптом поражения ЖКТ;
- лихорадку;
- снижение концентрации гемоглобина;
- лейкоцитоз;
- повышение СОЭ;
- изменения в биохимическом анализе крови;
- наличие скрытой крови в кале.

При обнаружении хотя бы одного из этих симптомов диагноз синдрома раздражённого кишечника следует поставить под сомнение.

Дифференциальная диагностика

Синдром раздражённого кишечника необходимо дифференцировать со стриктурами кишечника различного происхождения (в результате воспалительных заболеваний кишечника, в исходе дивертикулита, ишемического генеза и др.), новообразованиями толстой кишки, побочными эффектами ЛС (опиатов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, анестетиков, миорелаксантов, холиноблокаторов), эндокринными расстройствами (гипотиреозом, гиперпаратиреозом). Кроме того, симптомы, напоминающие синдром раздражённого кишечника, возможны при физиологических состояниях у женщин (беременность, климакс), употреблении некоторых продуктов (алкоголя, кофе, газообразующих продуктов, жирной пищи), изменении привычного образа жизни (например, в командировке).

- У пациентов с преобладанием в клинической картине запоров необходимо исключать обструкцию толстой кишки, в первую очередь опухолевой природы. Особенно это актуально у пациентов старше 45 лет, а также у больных более молодого возраста в дебюте заболевания, при выраженных или рефрактерных к лечению симптомах или при наличии в семейном анамнезе случаев рака толстой кишки.
- При преобладании в симптоматике диарейного синдрома необходимо исключать:
  - воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона, язвенный колит;

- инфекционные заболевания, вызванные *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *Clostridium difficile*), паразитарные инвазии;
- побочные эффекты ЛС (антибиотиков, препаратов калия, жёлчных кислот и др.), злоупотребление слабительными;
- синдром мальабсорбции при спру, дисахаридазной (в том числе лактазной) недостаточности;
- гипертиреоз, карциноидный синдром, медуллярный рак щитовидной железы и синдром Золлингера–Эллисона;
- другие причины диареи: постгастрэктомический синдром, энтеропатия, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, эндокринная опухоль ЖКТ, аллергическая гастроэнтеропатия и др.

• При преобладании в клинической картине болевого синдрома нужно исключить следующие заболевания:
- частичную обструкцию тонкой кишки;
- болезнь Крона;
- ишемический колит;
- хронический панкреатит;
- лимфому ЖКТ;
- эндометриоз (симптомы обычно ассоциированы с менструациями);
- заболевания желчевыводящих путей.

В дифференциальной диагностике ведущее значение имеют результаты колоноскопии с биопсией.

Лечение

Цели лечения при синдроме раздражённого кишечника — воздействие на психоэмоциональную сферу, коррекция нарушенных кишечных функций, купирование болевого синдрома. Лечение проводят в амбулаторных условиях, госпитализации подлежат больные, нуждающиеся в углубленном обследовании для уточнения диагноза.

Немедикаментозное лечение

До назначения любых ЛС необходимо проведение обширного комплекса мероприятий, направленных на модификацию диеты, устранение воздействия стрессовых факторов, информирование пациента, установление доверительных взаимоотношений между пациентом и врачом (в том числе и с психотерапевтом), психотерапевтическое воздействие с объяснением причин заболевания и возможных путей его устранения.

• Пациента следует убедить в том, что выявленные симптомы заболевания не представляют опасности для жизни и не обусловлены серьёзной органической патологией. Нужно объяснить больному, что с помощью несложных психологических приёмов он способен контролировать возникновение проявлений заболевания (например, не допускать чувства гнева, поскольку последний вызывает у пациентов с синдромом раздражённого кишечника спастические сокращения толстой кишки).

- В процессе расспроса и дальнейшей беседы необходимо сфокусировать внимание пациента на большей значимости именно депрессивных эмоциональных переживаний (к которым обычно пациент адаптируется и не замечает их), чем непосредственно болевых ощущений и дискомфорта в животе.
- Особенно важно выяснение провоцирующих факторов, например стрессов и психологических нарушений, и, по возможности, их устранение.
- Необходимы полноценный режим труда и отдыха, адекватные, но не чрезмерные физические нагрузки.
- Назначают диету с исключением некоторых продуктов. Чаще всего больные плохо переносят молоко, газированные напитки, животные жиры, капусту (в том числе цветную, брокколи), бобовые, алкоголь. Употребление газированных напитков и приём напитков через соломинку, использование жевательной резинки приводит к аэрофагии и может провоцировать развитие симптоматики.
  - Больным с запорами рекомендуют потребление большого количества растительной клетчатки в виде нерафинированных продуктов, овощей и фруктов, морской капусты, хлеба с отрубями; введение в рацион пищевых волокон в виде отрубей в возрастающих дозах.
  - При наличии диареи следует убедиться, что у больного нет лактазной недостаточности и он не употребляет большое количество кофеина, фруктозы, сорбитола и слабительных средств (в том числе растительного происхождения, входящих во многие биологические добавки к пище).

Медикаментозная терапия

- Болевой синдром при синдроме раздражённого кишечника, как правило, связан с повышением тонуса гладкой мускулатуры кишечника, поэтому для его купирования обычно применяют спазмолитики (дротаверин по 2 таблетки 3–4 раза в день, мебеверин по 200 мг 2 раза в день, пинаверия бромид по 50 мг 3 раза в день), в ряде случаев в сочетании с седативными ЛС.
- Для купирования диареи применяют лоперамид по 4 мг после первого жидкого стула, затем по 2 мг после каждого жидкого стула (но не более 16 мг/сут). При приёме лоперамида частота стула должна быть не более 3 раз в сутки. При отсутствии стула или нормальном стуле в течение 12 ч лечение следует прекратить. Возможно применение адсорбентов (карбоната кальция, активированного угля, смектита диоктаэдрического).
- При запорах и неэффективности обогащения рациона растительными волокнами применяют мягкие осмотические слабительные, например, лактулозу в дозе 30–50 мл/сут либо подорожника семенную кожуру по 2–6 пакетиков в день. Препараты на основе сенны, фенолфталеина следует исключить, поскольку они могут вызвать усиление симптома-

тики. При неэффективности указанных ЛС дополнительно назначают прокинетики.

- Для уменьшения выраженности метеоризма применяют симетикон по 2 капсулы 3 раза в день.
- Если синдром раздражённого кишечника сочетается с дисбактериозом, сначала проводят антибактериальную терапию, а затем восстановление нормальной микрофлоры с помощью пробиотиков (бифидобактерии бифидум, лактобактерии ацидофильные).

Психотерапия

Особое место занимает коррекция психопатологических нарушений. Применяют различные способы психотерапии в сочетании с антидепрессантами, транквилизаторами в зависимости от вида психопатологического синдрома. Эти препараты не уменьшают выраженность болевого синдрома, однако улучшают качество жизни. Лечение проводят совместно с психотерапевтом.

Глава 42

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ЖЁЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

42.1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Под термином «хронический гепатит» объединена группа заболеваний печени, которые вызываются различными причинами, характеризуются различной степенью выраженности печёночноклеточного некроза и воспаления (в инфильтрате преобладают лимфоциты и макрофаги) и протекают без улучшения в течение 6 мес и более.

Эпидемиология

Хронические гепатиты вирусной этиологии диагностируют у 5% взрослого населения.

Аутоиммунным гепатитом заболевают преимущественно женщины (соотношение мужчин и женщин 1:3,6), чаще в возрасте 10–30 лет и в период менопаузы.

Распространённость хронического алкогольного гепатита не известна.

Классификация

Классификация болезней печени и хронических гепатитов разработана международной рабочей группой и поддержана Всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (1994).

- Вирусные заболевания печени:
  - острый вирусный гепатит;
  - хронический вирусный гепатит;
  - цирроз печени.
- Алкогольная болезнь печени:
  - алкогольный стеатоз печени;
  - алкогольный гепатит острый и хронический;
  - алкогольный цирроз печени.
- Лекарственные поражения печени.
- Аутоиммунные заболевания печени.
- Изменения печени при нарушениях обмена веществ.
- Опухоли печени.
- Изменения печени при других заболеваниях и патологических состояниях.

Хронические гепатиты классифицируют по этиологическому признаку.

- Хронический вирусный гепатит B.
- Хронический вирусный гепатит C.
- Хронический вирусный гепатит D.
- Аутоиммунный гепатит.
- Хронический вирусный гепатит неуточнённой этиологии — воспалительное заболевание печени, длящееся 6 мес и более и вызванное неизвестным вирусом.
- Хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или аутоиммунный — воспалительное заболевание печени, длящееся 6 мес и более, имеющее черты вирусного и/или аутоиммунного гепатита, но при котором невозможно точно установить этиологический фактор.
- Хронический лекарственный гепатит.
- Первичный билиарный цирроз.
- Первичный склерозирующий холангит.
- Поражение печени при болезни Вильсона–Коновалова.
- Поражение печени при недостаточности α_1-антитрипсина.

Отсутствие алкогольного гепатита в классификации хронических гепатитов обусловлено тем, что некоторые учёные относят хронический алкогольный гепатит к алкогольной болезни печени и не рассматривают его как хронический гепатит. Первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, поражение печени при болезни Вильсона–Коновалова и недостаточности α_1-антитрипсина включены в понятие «хронический гепатит» в связи с тем, что морфологические изменения при этих заболеваниях сходны с таковыми при хроническом гепатите.

42.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ

Хронический вирусный гепатит — персистирующее воспалительное заболевание печени, вызванное вирусами гепатита и способное привести к циррозу печени и печёночноклеточному раку.

Этиология

Как уже указывалось выше, наиболее часто хронический вирусный гепатит вызывают вирусы гепатита B, C, D. Вирусы гепатита характеризуются значительной генетической вариабельностью и способностью к мутациям, что отражается на клинической картине, течении болезни и эффективности лечения.

Участие других вирусов гепатита (TTV, SEN, HGV) и герпесгруппы (Эпстайна–Барр, простого герпеса, цитомегаловируса) в развитии хронического гепатита не доказано.

Эпидемиология

Вирус гепатита B — причина хронического гепатита, который развивается у 1–5% взрослых. Ежегодно в мире от заболеваний печени, обусловленных вирусом гепатита B, умирает около 1 млн человек. Число инфициро-

ванных вирусом гепатита В лиц в мире достигает 400 млн человек. Частота инфицирования варьирует в различных регионах мира: от 0,5–2% в США и Западной Европе до 10–15% в Юго-Восточной Азии и Африке. В России инфицированность населения вирусом гепатита В составляет около 5%.

Хронический гепатит С обусловлен инфицированием вирусом гепатита С. После попадания в организм вируса хроническая инфекция развивается в 60–80% случаев, число инфицированных лиц в мире достигает 200 млн человек. Частота инфицирования значительно колеблется (от 0,3% до 14,5%); в России она составляет 0,7–1,2%.

Вирус гепатита D — дефектный вирус, который обладает патогенностью только в сочетании с вирусом гепатита В. Поражение печени развивается при коинфицировании вирусами гепатита В и D (когда оба вируса одновременно попадают в организм) и суперинфицировании вирусом гепатита D (когда вирус гепатита D «наслаивается» на уже существующую в организме хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита В). При коинфекции хронический гепатит D развивается в 5–10% случаев, при суперинфицировании — в 90% случаев. Число инфицированных вирусом гепатита D в мире составляет около 10–20 млн (больше на Ближнем и Дальнем Востоке, в Южной Европе).

Основной механизм передачи вирусов гепатита В, С и D — парентеральный. Заражение происходит при переливании крови, парентеральном введении наркотических средств, татуаже, контакте с инфицированными медицинскими инструментами. Для вируса гепатита В также характерны половой и перинатальный пути инфицирования.

Патогенез

Повреждение печени при хроническом вирусном гепатите обусловлено лизисом инфицированных гепатоцитов, осуществляемым при помощи иммунных механизмов, в ответ на экспрессию вирусных Аг на поверхности клеток печени. Сила и степень выраженности иммунного ответа зависит как от характера инфицирования (инфицирующей дозы, механизма заражения, генотипа и генетической вариабельности вируса), так и от состояния макроорганизма (от пола, возраста, этнической принадлежности, иммуногенетических особенностей организма). При хроническом вирусном гепатите вследствие неполноценности и/или дефекта, прежде всего Т-клеточного звена иммунной системы, макроорганизм не способен элиминировать вирус или контролировать его активность, что приводит к хронизации патологического процесса. Развивающееся хроническое иммунное воспаление стимулирует процессы фиброгенеза в печени и может привести к циррозу и печёночноклеточному раку.

При хронических гепатитах С и D предполагают наличие прямого цитопатического действия вируса.

Установление факта возможной внепечёночной репликации вирусов гепатита способствовало пониманию патогенеза многосистемности пора-

жения при хроническом вирусном гепатите. Хронический вирусный гепатит — не только инфекционное заболевание печени, но и системная вирусная инфекция. Выделяют два патогенетических механизма развития внепечёночных поражений при хронических вирусных гепатитах.

- Иммунокомплексный механизм обусловливает развитие васкулитов в результате повреждающего действия ЦИК, содержащих Аг вируса и АТ к ним.
- Цитотоксический, обусловленный реакциями гиперчувствительности замедленного типа.

Клиническая картина

Хронический вирусный гепатит, как правило, имеет латентное течение. Первые симптомы заболевания часто появляются спустя годы или десятилетия после инфицирования, нередко на стадии цирроза печени или печёночноклеточного рака. Длительное время основными и единственными жалобами могут быть общая слабость и быстрая утомляемость — проявления астенического синдрома.

К другим признакам заболевания относят артралгии, отсутствие аппетита и постоянные боли в правом подреберье. Появление желтухи, асцита, кровоподтёков при незначительных травмах, продолжительных кровотечений при мелких повреждениях кожи обычно свидетельствует о нарушении функций печени в результате развития терминальной стадии заболевания — цирроза печени.

При хроническом вирусном гепатите в 15—40% случаев наблюдают различные внепечёночные поражения. В ряде случаев внепечёночные проявления заболевания могут задолго опережать признаки поражения печени и таким образом затруднять диагностику болезни. При хроническом гепатите В могут развиться узелковый полиартериит и хронический гломерулонефрит, а при хроническом гепатите С — артралгии, артриты, сосудистая пурпура и мезангиокапиллярный нефрит, обусловленные смешанной криоглобулинемией. Криоглобулины — ЦИК, которые *in vitro* при низкой температуре выпадают в осадок. Клинические проявления криоглобулинемии — прогрессирующая общая слабость, кожная пурпура и артралгии (триада Мельтцера) — обусловлены васкулитом мелких сосудов. В настоящее время инфекцию вируса гепатита С считают основным этиологическим фактором криоглобулинемии (до 80% случаев). При хроническом гепатите С криоглобулины обнаруживают у 30—50% больных, а у 10—20% из них развиваются клинические проявления криоглобулинемии. Наиболее тяжёлое из них — мезангиокапиллярный нефрит.

В последние годы обсуждают роль вируса гепатита С в развитии опухолей, в частности В-клеточной лимфомы. Криоглобулинемия является фактором риска развития злокачественной лимфопролиферации. Кроме того, при хроническом вирусном гепатите описано развитие сухого кератоконъюктивита (синдрома Шёгрена), синдрома Рейно, миокардита,

полимиозита, красного плоского лишая, поздней кожной порфирии и других внепечёночных проявлений.

Лабораторно-инструментальные исследования

- Основные лабораторные изменения при хроническом вирусном гепатите связаны с развитием цитолитического синдрома. Он проявляется повышением активности печёночных ферментов (прежде всего АСТ и АЛТ) и концентрации билирубина в сыворотке крови, которые высвобождаются при некрозе гепатоцитов. У 25–35% больных хроническим гепатитом С показатели активности АЛТ и АСТ могут быть нормальными. Для хронического гепатита D в 50–60% случаев характерна высокая активность аминотрансфераз в сыворотке крови (превышающая норму в 5–10 раз). Стойкая гипербилирубинемия (за счет прямой фракции), как правило, сочетается с признаками нарушения синтетической функции печени (гипоальбуминемией, снижением активности холинэстеразы в сыворотке крови, увеличением протромбинового времени) и возникает только на стадии декомпенсированного цирроза печени.
- При хроническом вирусном гепатите повышается содержание γ-глобулинов сыворотки крови. Значимое увеличение концентрации α-фетопротеина в сыворотке крови (более 100 мкг/л при норме 0–10 мкг/л) может указывать на развитие печёночноклеточного рака.
- Лабораторные признаки криоглобулинемии включают высокий титр ревматоидного фактора, снижение комплемента (особенно концентрации С4 компонента) и обнаружение самих криоглобулинов в крови.
- Определение этиологии хронического вирусного гепатита основано на выявлении в крови Аг вируса и АТ к ним методом ИФА и обнаружении генетического материала вируса (ДНК при хроническом гепатите В и РНК при хроническом гепатите С и хроническом гепатите D) в крови с помощью ПЦР.
  - Сывороточные маркёры хронического гепатита В представлены ниже.
    - HB_sAg — основной скрининговый маркёр вируса гепатита В, сохранение его в крови более 6 мес указывает на хронизацию инфекционного процесса.
    - HB_eAg — маркёр репликации вируса, который присутствует почти у всех ДНК-позитивных больных, за исключением лиц, инфицированных штаммами вируса гепатита В с мутациями в области pre-C/C промоутера.
    - АТ к HB_cAg класса IgM выявляют при активной инфекции. АТ к HB_cAg класса IgG обнаруживают у лиц, имевших контакт с вирусом, они могут сохраняться в течение всей жизни, свидетельствуя либо о перенесённом заболевании, либо о хронической инфекции.
    - ДНК вируса гепатита В — основной показатель репликации вируса.

В настоящее время выделяют 8 основных генотипов вируса гепатита B (A, B, C, D, E, F, G, H), которые имеют различное географическое распределение и могут определять течение и прогноз болезни. Последние достижения молекулярной биологии выявили значительную подверженность генома вируса гепатита B мутациям, что связано, прежде всего, с высокой скоростью репликации вируса. Одна из наиболее распространённых мутаций генома вируса гепатита B приводит к нарушению синтеза HB_eAg и развитию HB_eAg-негативной формы хронического гепатита B.

- При хроническом гепатите C основное значение придают выявлению в крови АТ к различным белкам вируса и его РНК, которая указывает на хроническое течение инфекции. Выделяют 6 основных генотипов вируса гепатита C и множество подтипов. Наиболее часто в России, Европе и США обнаруживают 1-й, 2-й и 3-й генотипы. Определение генотипа необходимо проводить с целью решения вопроса о длительности и возможной эффективности лечения.
- При хроническом гепатите D в крови обнаруживают АТ к Аг вируса (класса IgM) и РНК вируса гепатита D.

• Морфологическое изучение биоптата печени играет решающую роль в определении степени активности инфекционного процесса и выраженности фиброза в печени. Кроме того, в ряде случаев обнаруживают прямые тканевые признаки хронического гепатита B («матовостекловидные» гепатоциты, которые содержат HB_sAg) и косвенные хронического гепатита C (скопление лимфоцитов в портальных трактах по типу лимфоидных фолликулов). В настоящее время для оценки выраженности морфологических изменений используют полуколичественные (ранговые) методы определения активности процесса (индекс гистологической активности) и стадии процесса (индекс фиброза). Впервые метод был предложен Р.Г. Кноделлем в 1981 г. В настоящее время существует ряд подобных методик, адаптированных для хронического вирусного гепатита, в частности шкала METAVIR (табл. 42-1 и 42-2).

Таблица 42-1. Индекс гистологической активности по шкале METAVIR

«Ступенчатый» некроз, баллы	Дольковый некроз, баллы	Индекс гистологической активности (A)
0 (нет)	0 (нет)	0 (нет)
0	1 (умеренный)	1 (низкая)
0	2 (тяжёлый)	2 (умеренная)
1 (мягкий)	0 или 1	1
1	2	2
2 (умеренный)	0 или 1	2

Окончание табл. 42-1.

2	2	3 (высокая)
3 (тяжёлый)	0, или 1, или 2	3

Примечание. Индекс активности определяется на основании сложения показателей выраженности «ступенчатого» (портального и перипортального) и долькового некрозов: А1 — низкая, А2 — средняя, А3 — высокая степень активности воспалительного процесса.

Таблица 42-2. Индекс фиброза по шкале METAVIR

Описание	Индекс фиброза
Нет фиброза	0
Фиброз портальных трактов без образования септ	1
Фиброз портальных трактов с единичными септами	2
Многочисленные септы	3
Цирроз	4

Лечение

Основу лечения хронического вирусного гепатита составляет противовирусная терапия, направленная на элиминацию вируса и подавление вызванного им воспалительного процесса, что предотвращает прогрессирование болезни до терминальной стадий — цирроза печени и его осложнений. Критерии успешного лечения:

- стойкая элиминация вируса из крови;
- нормализация активности аминотрансфераз;
- улучшение гистологической картины в печени.

Этиология хронического вирусного гепатита определяет выбор противовирусного ЛС.

- При хроническом гепатите В показаны следующие ЛС.
  - α-Интерферон, обладающий преимущественно иммуностимулирующим действием, применяют в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 раза в неделю в виде внутримышечных или подкожных инъекций. При хроническом HB_eAg-позитивном варианте лечение проводят в течение 4–6 мес, при HB_eAg-негативном — 12 мес. Эффективность лечения составляет 15–35%.
  - В последние годы в сочетании с интерфероном или самостоятельно используют ЛС с прямым противовирусным действием, основанным на подавлении репликации вируса — нуклеозидные аналоги (например, ламивудин в дозе 100 мг/сут внутрь). Курс терапии достигает 1 года и более.

- При хроническом гепатите С стандартом лечения служит комбинация пролонгированной формы интерферона — пэгинтерферона альфа, который вводят 1 раз в неделю, и нуклеозидного аналога рибавирина, который принимают внутрь в дозе 12–15 мг/кг ежедневно. Длительность лечения при 1-м и 4-м генотипах составляет 12 мес (эффективность — 40–60%), а при 2-м и 3-м — 6 мес (эффективность достигает 70–90%).
- При хроническом гепатите D показаны высокие дозы интерферона (5–10 млн ЕД ежедневно или через день) в течение 1 года и более. Эффективность лечения составляет менее 15%.

Лечение α-интерфероном сопровождается многочисленными побочными эффектами (гриппоподобным синдромом, кожной сыпью, астенией, цитопенией, депрессией, аутоиммунными нарушениями), большинство из которых имеет преходящий характер и разрешается при отмене препарата. Основное побочное действие рибавирина — гемолиз, приводящий к развитию анемии. Беременность — абсолютное противопоказание к противовирусной терапии интерфероном и рибавирином. На фоне лечения ламивудином может развиваться устойчивость к препарату, обусловленная появлением мутантных штаммов вируса гепатита В, что приводит к рецидиву заболевания.

При наличии синдрома холестаза в сочетании с противовирусными препаратами может применяться урсодеоксихолевая кислота в дозе 10–15 мг/кг внутрь 2–3 раза в сутки.

Прогноз

При хронических гепатитах В и С цирроз печени развивается у 20–25% больных в течение 20–40 лет. При наличии дополнительных факторов, повреждающих печень (коинфекции другими вирусами, злоупотребления алкоголем, иммуносупрессии, стеатоза печени), частота и скорость развития цирроза увеличиваются в 2–3 раза. При хроническом гепатите D заболевание прогрессирует значительно быстрее и цирроз печени развивается в 60–80% случаев. Вирусы гепатита наряду с алкоголем служат основными этиологическими факторами печёночноклеточного рака. На стадии декомпенсированного цирроза печени (асцит, печёночная энцефалопатия, желудочно-кишечное кровотечение, печёночноклеточная недостаточность). Пятилетняя выживаемость без трансплантации печени не превышает 15–20%. Успешная противовирусная терапия (особенно на стадии хронического гепатита) снижает риск развития цирроза печени и осложнений.

42.3. АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

Аутоиммунный гепатит — прогрессирующее заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся воспалением печени, наличием в крови различных аутоантител и высокой концентрации γ-глобулинов.

Эпидемиология. Распространённость аутоиммунного гепатита в разных регионах мира варьирует от 1,9 до 16,9 случаев на 100 000 населения.

Хотя заболевание регистрируют во всех возрастных группах, тем не менее наиболее высокую частоту аутоиммунного гепатита отмечают у лиц в возрасте 40—60 лет и в пубертатном периоде. Женщины болеют в 3,6 раза чаще мужчин.

Патогенез. Основную роль отводят генетической предрасположенности, реализующейся под воздействием триггерных Аг — вирусов, ЛС и других факторов окружающей среды.

Классификация. На основании спектра аутоантител выделяют аутоиммунный гепатит:

- I типа (антиядерные АТ, АТ к гладкой мускулатуре);
- II типа (АТ к печёночно-почечным микросомам);
- III типа (АТ к растворимому печёночному Аг).

Клиническая картина. Начало заболевания может быть острым и даже фульминантным, напоминая картину острого вирусного или токсического гепатита. В 38% случаев аутоиммунный гепатит сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (например, аутоиммунным тиреоидитом, язвенным колитом, болезнью Грейвса, артритами). В 25% случаев аутоиммунный гепатит длительно протекает без клинических проявлений, и его выявляют только на стадии цирроза печени.

Для аутоиммунного гепатита характерны следующие лабораторные изменения:

- повышение активности аминотрансфераз (часто больше нормы в 5—10 раз);
- обнаружение антиядерного и ревматоидного факторов и LE-клеток в крови;
- гиперпротеинемия и гипергаммаглобулинемия.

При морфологическом исследовании печени наиболее характерный признак аутоиммунного гепатита — наличие в перипортальном воспалительном инфильтрате плазматических клеток, однако их обнаруживают не во всех случаях, и «ступенчатых», «мостовидных» некрозов.

Диагностика. Диагностика аутоиммунного гепатита основана на исключении других заболеваний печени (прежде всего вирусного гепатита), обнаружении гипергаммаглобулинемии (прежде всего за счёт IgG), гиперпротеинемии и различных аутоантител.

Лечение. Иммуносупрессия — основной метод лечения аутоиммунного гепатита.

- Монотерапию преднизолоном проводят беременным или женщинам, планирующим беременность, а также при тяжёлой цитопении.
- Сочетание преднизолона и азатиоприна предпочтительно у женщин в менопаузе, у больных с АГ, у пациентов с сахарным диабетом, эмоциональной неуравновешенностью, ожирением, акне, остеопорозом.

Длительное лечение приводит к клинико-биохимической и гистологической ремиссии заболевания примерно в 65% случаев. Как правило, ремиссия развивается через 22 мес лечения и вероятность её наступления в течение первых трёх лет лечения постоянно возрастает. В этот период

наблюдают улучшение состояния у большинства больных (в 87% случаев). Нередко необходим пожизненный приём поддерживающих доз иммунодепрессивных ЛС.

При тяжёлых, резистентных к лечению иммунодепрессантами случаях аутоиммунного гепатита, а также при далеко зашедших (декомпенсированный цирроз печени) формах заболевания показана трансплантация печени.

Прогноз. Прогноз зависит от активности аутоиммунного гепатита (по данным биохимического и морфологического исследований). При стойком повышении активности АСТ в 5—10 раз и концентрации γ-глобулинов в 2 раза больше нормы трёхлетняя выживаемость без лечения составляет 50%, а десятилетняя — 10%. Прогноз при менее высокой активности аминотрансфераз благоприятнее: пятнадцатилетняя выживаемость превышает 80%, а риск развития цирроза печени составляет менее 50%.

42.4. АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

В структуре причин хронического диффузного поражения печени алкоголь занимает третье место, уступая только вирусам гепатита В и С. Заболевания печени, обусловленные приёмом алкоголя и объединённые термином «алкогольная болезнь печени», представлены ниже.

- Алкогольный стеатоз (алкогольная жировая печень).
- Алкогольный фиброз.
- Алкогольный гепатит (острый и хронический).
- Алкогольный цирроз печени.
- Печёночноклеточный рак.

Эпидемиология

Поражения печени и других висцеральных органов возникают лишь у 10—15% лиц, злоупотребляющих алкоголем, в то время как поражение ЦНС развивается у 85—90% из них. Пациенты с висцеральными поражениями имеют ряд особенностей хронического злоупотребления алкоголем.

- Для них характерны слабая зависимость от алкоголя и хорошая переносимость больших доз алкоголя на протяжении многих лет.
- У них отсутствуют синдром похмелья и запойное пьянство.
- Их социальный статус и хорошая работоспособность сохранены, несмотря на серьёзное поражение печени.

К факторам риска развития алкогольной болезни печени относят ежедневное потребление этанола в дозе 60 г/сут и более, генетически обусловленную повышенную чувствительность к алкоголю, плохое питание, возраст, с которого возникло злоупотребление алкоголем, женский пол, скорость метаболизма этанола в печени, сопутствующие заболевания (например, туберкулёз и злоупотребления ЛС), промышленные вредности и др.

Патогенез

При алкогольной болезни печени повреждение гепатоцитов возникает из-за прямого цитопатического действия ацетальдегида, основного метаболита этанола. Ацетальдегид — химически реактогенная молекула, способная связываться с тубулином, актином (т.е. с основными белками цитоскелета гепатоцита), гемоглобином, альбумином, трансферрином, коллагеном I и II типа, цитохромом P450. При этом образуются стабильные соединения, способные длительно сохраняться в ткани печени, несмотря на завершение метаболизма этанола. Стабильные соединения ацетальдегида с белками внеклеточного матрикса приводят к развитию фиброза, распознаются иммунной системой как Аг и запускают иммунные механизмы, участвующие в развитии алкогольного цирроза печени. Для лиц, страдающих алкогольной болезнью печени, типичен макровезикулярный стеатоз (крупнокапельное ожирение печени). Для острого алкогольного гепатита характерна лейкоцитарная инфильтрация в центролобулярной зоне (преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами), а также портальное воспаление (вызванное мононуклеарными клетками). Обсуждается роль апоптоза гепатоцитов в развитии заболевания.

Клиническая картина

Существуют клинические признаки и лабораторные изменения, позволяющие предположить алкогольную природу заболевания (больные зачастую отрицают факт злоупотребления алкоголем).

У лиц с алкогольными висцеропатиями при осмотре можно выявить ряд клинических симптомов: одутловатое, отёчное лицо с телеангиэктазиями на щеках, носу, подбородке — симптом «долларовой бумажки», инъекция сосудов склеры и конъюнктивы («глаза кролика»), увеличение околоушных слюнных желез («лицо хомячка»), гипергидроз кожи лица и ладоней, тремор рук, век, гинекомастию, контрактуры Дюпюитрена на ладонях, яркую ладонную эритему и эритему кожи воротниковой зоны с телеангиэктазиями и полями «сосудистых звездочек» в этой области, крупные «сосудистые звездочки» на руках, ладонях, груди и спине.

Признаки хронического злоупотребления алкоголем представлены в табл. 42-3.

Таблица 42-3. Признаки хронического злоупотребления алкоголем

	Симптом/синдром/нозология
Общие	Усталость, общее недомогание; гипервентиляция; гипергидроз; изменение массы тела; запах алкоголя изо рта; одутловатое, отёчное лицо с телеангиэктазиями на щеках, носу, подбородке; рубцы, ожоги, татуировки, телеангиэктазии, гинекомастия, контрактуры Дюпюитрена

Окончание табл. 42-3.

ЖКТ	Пищеводный рефлюкс, эрозивный эзофагит, язвенная болезнь, гастрит, гепатомегалия, панкреатит, желчнокаменная болезнь
Сердце/лёгкие	Миокардиодистрофия, аритмии, застойная сердечная недостаточность, АГ, лёгочные инфекции
Нервная система	Головная боль, расстройства памяти, тремор рук, полинейропатия, мышечные боли и атрофии, припадки, эпилепсия, печёночная энцефалопатия
Костная система	Переломы, остеопороз
Мочеполовая система	Нефрит, мочевая инфекция, сексуальные расстройства
Метаболические нарушения	Нарушения углеводного и пуринового обменов
Лабораторные исследования	Макроцитоз, анемия, увеличение активности АСТ (преимущественно), АЛТ, повышение уровня ГГТП
Различные	Частые посещения врача, изменчивые необъяснимые жалобы, реакция на лечение отсутствует или неожиданная, эффект отказа от употребления алкоголя

При наличии ожирения и значительной гепатомегалии предположение о систематическом употреблении алкоголя становится обоснованным, особенно если имеются лабораторные признаки висцеральных поражений, характерные для злоупотребления алкоголем.

Лабораторные признаки висцеральных поражений алкогольной этиологии.

- Увеличение среднего корпускулярного объёма эритроцитов (макроцитоз) >96–100 нм.
- Повышение активности АСТ до 3–5 норм (АСТ >АЛТ) сыворотки крови.
- Значительное повышение уровня ГГТП сыворотки крови.
- Высокая концентрация десиалотрансферрина в сыворотке крови (углеводдефицитного трансферрина).
- Увеличение IgA сыворотки.
- Гиперурикемия.

Помимо клинических признаков и лабораторных маркёров, следует отметить вовлечение других органов и систем, отличное от внепечёночных поражений при вирусных и аутоиммунных поражениях печени.

Выделяют следующие (алкоголь-индуцированные) поражения.

- Алкогольная болезнь печени (стеатоз, фиброз, гепатит, цирроз, печёночноклеточный рак).
- Алкогольный панкреатит (острый и хронический).
- Эрозивный эзофагит. Высокая частота желчнокаменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

- Алкогольное поражение почек (острое и хроническое).
- Алкогольное поражение сердца.
- Связанная с алкоголем АГ.
- Алкогольная подагра.

Суждение об алкогольной природе заболевания основывается на ряде диагностических признаков.

- Указание на злоупотребление алкоголем или наличие признаков хронического злоупотребления алкоголем.
- Значительная гепатомегалия.
- Превалирующее повышение активности АСТ и ГГТП над активностью АЛТ.
- Быстрое улучшение клинических признаков заболевания при воздержании от приёма алкоголя.

Клиническая картина алкогольной болезни печени зависит от степени морфологических изменений печёночной ткани.

Алкогольный стеатоз

Алкогольный стеатоз (жировая дистрофия печени) — самый распространённый тип поражения печени у людей, злоупотребляющих алкоголем и имеющих висцеральные поражения (отмечается в 80% случаев). Заболевание свидетельствует о злоупотреблении алкоголем (маркёр); его считают доброкачественным, поскольку при отказе от алкоголя патологические изменения в печени обратимы. Тяжёлые формы алкогольного стеатоза, особенно при сохраняющемся приёме алкоголя, могут прогрессировать, вплоть до развития цирроза печени.

Больные жалуются на тошноту, рвоту по утрам, обусловленные эзофагитом; дискомфорт в животе в связи с хроническим панкреатитом. Основной клинический признак алкогольного стеатоза — гепатомегалия. При пальпации печень плотная и безболезненная. При лабораторных исследованиях обнаруживают лишь незначительное повышение активности ГГТП в сыворотке крови. Диагноз уточняется на основании результатов УЗИ органов брюшной полости и биопсии печени.

Острый алкогольный гепатит (алкогольный стеатогепатит)

Острый алкогольный гепатит чаще развивается на фоне алкогольного стеатоза и манифестирует быстрым развитием признаков портальной гипертензии, а в 50% случаев — желтухой, диспептическими жалобами, лихорадкой (табл. 42-4). У части больных отмечают признаки обострения хронического алкогольного панкреатита, развитие алкогольного гломерулонефрита, поражения сердца в виде сердечной недостаточности или аритмий. При отказе от алкоголя происходит быстрая регрессия всех проявлений алкогольного гепатита.

Таблица 42-4. Клинические признаки острого алкогольного гепатита

Клинические признаки	Частота выявления, %
Гепатомегалия	87
Желтуха	60
Асцит	50
Анорексия	49
Энцефалопатия	45
Снижение массы тела	28
Спленомегалия	26
Лихорадка	23
Боли в животе	18
Панкреатит	11
Гепаторенальный синдром	10
Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода	10
Полинейропатии	9
АГ	9

Лабораторные признаки острого алкогольного гепатита представлены ниже.

- Нейтрофильный лейкоцитоз (описаны случаи лейкемоидной реакции с повышением количества лейкоцитов до 100×10^9/л и более).
- Умеренная анемия, макроцитоз.
- Увеличение СОЭ до 20–80 мм/ч.
- Соотношение АСТ/АЛТ в крови >2, значительное повышение ГГТП.
- Гипербилирубинемия, гиперлипидемия, снижение протромбинового индекса.

Причины летального исхода при остром алкогольном гепатите:

- печёночная кома (в 56% случаев);
- кровотечение из ЖКТ (в 31%);
- гепаторенальный синдром (в 28%);
- инфекции (в 15%).

Прогноз зависит от концентрации билирубина в сыворотке крови (прогностически неблагоприятно повышение >20 мг%), выраженности фиброзных изменений в печени, характера ответа показателя протромбинового индекса на терапию витамином К и от прекращения приёма алкоголя.

Алкогольный цирроз печени

Алкогольный цирроз печени развивается у 8–25% лиц, злоупотребляющих алкоголем. Клинические симптомы заболевания неспецифичны и приведены в табл. 42-5. Часто формируются портальная гипертензия (проявляющаяся варикозным расширением вен пищевода, желудка, верхних геморроидальных вен, асцитом, спонтанным бактериальным перитонитом), печёночная энцефалопатия, коагулопатии.

Течение патологического процесса трудно прогнозировать: у отдельных больных заболевание прогрессирует, несмотря на отказ от алкоголя (в связи с участием иммунных механизмов прогрессирования), а в ряде случаев наблюдают стойкую ремиссию после прекращения приёма алкоголя. Смерть больных от алкогольного цирроза печени обычно обусловлена кровотечением из варикозно расширенных вен, инфекцией или развитием гепаторенального синдрома.

Таблица 42-5. Клинические проявления алкогольного цирроза печени

Поражённый орган	Проявления
Кожные покровы	Одутловатое, отёчное лицо с телеангиэктазиями на щеках, носу, подбородке; инъекция сосудов склеры и конъюнктивы; гигантский паротит; контрактура Дюпюитрена; ладонная эритема; «сосудистые звёздочки» в воротниковой зоне; симптом «барабанных палочек»
Дыхательная система	Артериовенозное и портопульмональное шунтирование крови
ССС	Аритмии, застойная сердечная недостаточность, АГ, связанная с приёмом алкоголя
Печень	Желтуха, асцит
ЖКТ	Панкреатит, варикозное расширение вен пищевода, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, жёлчнокаменная болезнь
Мочевыделительная система	Почечный канальцевый ацидоз, гематурия, хронический гломерулонефрит, пиелонефрит
Нервная система	Полинейропатии, энцефалопатия
Эндокринная система	Гинекомастия, атрофия яичек, феминизация, импотенция
Кроветворная система	Анемия, макроцитоз, тромбоцитопения, лейкопения
Пуриновый обмен	Гиперурикемия, подагра
Липидный обмен	Ожирение

Лечение

Основной и действенный метод лечения алкогольной болезни печени — прекращение приёма алкоголя. При алкогольном стеатозе отказ от алкоголя может привести к полному обратному развитию поражения печени.

Важное значение при остром алкогольном гепатите имеет полноценное питание (30 ккал на 1 кг массы тела и содержание белка 1 г на 1 кг массы тела) в связи с сопутствующей потерей массы тела (иногда до 15—20 кг), недостатком ряда витаминов и снижением содержания глутатиона, необходимого для метаболизма ЛС и токсинов в печени.

Медикаментозная терапия

- При тяжёлом течении острого алкогольного гепатита назначают преднизолон в дозе 40 мг/сут в течение 20–30 сут. ГК подавляют иммунные реакции, участвующие в развитии алкогольного гепатита, путём торможения образования цитокинов. При остром алкогольном гепатите низкой степени активности или при наличии осложнений (сепсиса, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, язвенного поражения ЖКТ) ГК обычно не назначают.
- Показана эффективность пентоксифиллина — неселективного ингибитора фосфодиэстеразы, ингибирующего также продукцию фактора некроза опухоли α (ФНО-α) — ключевого провоспалительного фермента в цитокиновом каскаде алкоголь-индуцированного повреждения печени.
- При наличии полинейропатий в лечение включают препараты магния и витамина B_6.
- Отчётливое улучшение клинико-биохимических показателей и гистологической картины в печени отмечают при применении урсодеоксихолевой кислоты. Этот препарат оказывает противовоспалительное действие, влияет на апоптоз гепатоцитов, обладает антифибротическим и антиоксидантным эффектами, улучшает регенерацию печени. Лечение урсодеоксихолевой кислотой в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 4–24 нед отчётливо улучшает клиническое течение острого алкогольного гепатита (стеатогепатита) и цирроза печени: уменьшается выраженность астенического синдрома, кожного зуда, исчезают признаки цитолитического и холестатического синдромов, улучшается гистологическая картина.

Прогноз

Алкогольный цирроз печени развивается у 8–20% лиц, интенсивно злоупотребляющих алкоголем, с висцеральными поражениями. Прогноз алкогольной болезни печени зависит от трёх основных факторов.

- Прекращение злоупотребления алкоголем.
- Тяжесть поражения печени.
- Наличие дополнительных факторов, повреждающих печень, среди которых наибольшее значение принадлежит инфицированию вирусами гепатитов В и С. Лекарственные и профессиональные факторы также могут играть существенную роль в прогрессировании алкогольного поражения печени.

42.5. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени — заболевание, признаком которого служит жировая дистрофия печени различной степени выраженности (от стеатоза до стеатогепатита с элементами фиброза и возможным развитием цирроза печени). Неалкогольную жировую болезнь печени рассматривают как часть метаболического синдрома.

Термин «неалкогольный стеатогепатит» используют для обозначения поражения печени у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах,

но имеющего сходные с алкогольной болезнью печени гистологические признаки (стеатоз, лейкоцитарная инфильтрация в центролобулярной зоне).

Клиническая значимость стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита стала очевидной после проведений резекций печени по поводу злокачественных новообразований: больные со стеатозом печени имели высокий риск послеоперационных осложнений. Жировая дистрофия гепатоцитов стала причиной нарушения функций печени после трансплантации.

Эпидемиология

Неалкогольной жировой болезнью печени страдают от 10 до 24% населения. Среди лиц, имеющих даже сравнительно небольшой избыток массы тела (менее чем на 10% по сравнению с нормальными показателями), неалкогольный стеатогепатит обнаруживают у 3%.

Этиология

Выделяют первичную и вторичную неалкогольную жировую болезнь печени.

- Первичная неалкогольная жировая болезнь печени.
  - Ожирение.
  - Сахарный диабет второго типа.
  - Гиперлипидемия.
- Вторичная неалкогольная жировая болезнь печени.
  - Пищевые факторы (парентеральное питание, быстрое похудание, голодание, операции на органах ЖКТ, квашиоркор).
  - ЛС (ГК, эстрогены, ацетилсалициловая кислота, блокаторы медленных кальциевых каналов, амиодарон, метотрексат, тамоксифен, тетрациклин, вальпроевая кислота), кокаин.
  - Метаболические и генетические факторы (липодистрофия, острая жировая печень беременных, болезнь накопления эфиров холестерина, болезнь Вебера–Крисчена, дислипопротеинемия).
  - Другие причины (воспалительные заболевания толстого кишечника, дивертикулёз тонкого кишечника с дисбактериозом, ВИЧ-инфекция, токсическое действие органических растворителей, производных фосфора, яда грибов и др.).

При сочетании сахарного диабета 2-го типа и выраженного ожирения у всех больных выявляют стеатоз печени, у половины стеатогепатит, а у 19% — цирроз печени. У лиц, имеющих индекс массы тела 30 кг/м^2 и более, риск развития неалкогольной жировой болезни печени возрастает в 4,6 раза. Гипертриглицеридемия по сравнению с гиперхолестеринемией значительно увеличивает риск заболевания.

Патогенез

Один из факторов патогенеза неалкогольной жировой болезни печени — инсулинорезистентность, способствующая накоплению свободных жирных

кислот в печени за счёт подавления их окисления. Инсулинорезистентность повышает липолиз, приводит к нарушению углеводного обмена, гиперинсулинемии и влияет на функцию митохондрий, способствуя апоптозу гепатоцитов. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемии приводят к накоплению триглицеридов и других липидов в гепатоцитах.

Клиническая картина

Заболевание развивается в возрасте 40–60 лет, чаще у женщин, хотя имеются сообщения об обнаружении неалкогольной жировой болезни печени у детей и лиц молодого возраста. У большинства больных заболевание протекает незаметно и в момент выявления клинически чётко не проявляется. Часть больных отмечают повышенную утомляемость, неопределённую боль или ощущение тяжести в правом подреберье. У большинства пациентов при осмотре удаётся обнаружить несколько увеличенную безболезненную печень. На стадии цирроза печени возникают признаки портальной гипертензии.

Лабораторные исследования

- Наиболее характерным лабораторным проявлением неалкогольной жировой болезни печени служит незначительное или умеренное повышение активности АСТ и/или АЛТ в сыворотке крови (повышение активности АСТ, как правило, выше, однако на стадии цирроза печени это соотношение может нивелироваться).
- У ряда больных отмечают признаки синдрома холестаза: повышение активности ЩФ и ГГТП в сыворотке крови, но степень этого повышения меньше, чем при остром алкогольном гепатите.
- При прогрессировании болезни становятся более очевидными лабораторные признаки цирроза печени: гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипербилирубинемия, тромбоцитопения.
- У части больных могут отмечаться признаки синдрома перегрузки печени железом (вследствие гетерозиготного носительства аллелей гена гемохроматоза *HFE*) и более тяжёлое течение заболевания.

Инструментальные исследования

- При УЗИ жировая инфильтрация гепатоцитов характеризуется диффузным увеличением эхогенности ткани печени (по сравнению с эхогенностью ткани почек).
- Диффузная жировая инфильтрация печени имеет характерную картину при КТ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику в первую очередь следует проводить с алкогольной болезнью печени. Последняя имеет более яркую клиническую картину и характеризуется следующими признаками:

- наличие признаков хронического злоупотребления алкоголем;
- выраженная гепатомегалия;
- повышение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови в 5–7 раз, соотношение АСТ/АЛТ >1; значительное (в 10–20 раз) повышение активности ГГТП в сыворотке крови;
- развитие макроцитоза в период обострения заболевания.

Лечение

У больных неалкогольной жировой болезнью печени проводят адекватную коррекцию ожирения, сахарного диабета второго типа и гиперлипидемии. Снижение массы тела, как правило, сопровождается улучшением показателей функций печени и уменьшением степени жировой инфильтрации органа.

Лекарственная терапия неалкогольной жировой болезни печени не разработана. Препараты, эффективно снижающие уровень липидов крови (фибраты, статины и др.), не влияют на содержание жира в печени. Имеются данные об улучшении функций печени при приёме урсодеоксихолевой кислоты в сочетании с витамином Е.

42.6. БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА

Болезнь Вильсона–Коновалова — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение метаболизма меди, приводящее к избыточному накоплению её в печени, ЦНС, почках, роговице, костях и других органах.

Эпидемиология

Заболеваемость составляет 1 случай на 30 000 населения, но носительство патологического гена обнаруживают значительно чаще — 1 случай на 90 человек. Болезнь Вильсона–Коновалова чаще манифестирует в детстве, хотя иногда диагноз устанавливают только в более старшем возрасте.

Этиология и патогенез

Причина болезни Вильсона–Коновалова — мутация β-полипептида *ATP7B* Cu^{2+}-транспортирующей АТФазы. Ген, ответственный за синтез данного полипептида, расположен в хромосоме 13. В результате мутации гена нарушается функция данного фермента, который регулирует транспорт меди внутри гепатоцита и её экскрецию в жёлчь. Медь накапливается в ткани печени, вызывая повреждение и развитие жировой дистрофии, фиброза и цирроза органа. При некрозе гепатоцитов медь высвобождается в кровь и может откладываться в других органах (ЦНС, почках, роговице, костях и др.).

Клиническая картина

Клинические проявления болезни Вильсона–Коновалова обусловлены, главным образом, поражением печени и ЦНС и, как правило, развивают-

ся в возрасте старше 5 лет. Выделяют преимущественно абдоминальную (поражение печени) и церебральную формы, которые в дебюте заболевания наблюдают примерно с одинаковой частотой (40–45%). Реже болезнь манифестирует поражением кроветворной системы (гемолитической анемией) и эндокринной системы (в 12% случаев). У 1% пациентов заболевание начинается с нарушения функций почек (преимущественно повреждение канальцев в рамках синдрома Фанкони).

Проявления болезни Вильсона–Коновалова представлены ниже.

- Печёночные нарушения:
  - хронический активный гепатит;
  - цирроз печени;
  - фульминантная печёночная недостаточность.
- Поражения ЦНС:
  - неврологические нарушения;
  - психические нарушения.
- Офтальмологические признаки:
  - кольцо Кайзера–Флейшера;
  - помутнение хрусталика, напоминающее цветок подсолнуха.
- Другие проявления:
  - гемолитическая анемия;
  - эндокринологические нарушения;
  - поражение почек и костей.

Характер поражения печени при болезни Вильсона–Коновалова весьма разнообразен: от клиники острого саморазрешившегося гепатита (что может быть расценено как перенесённый вирусный гепатит) до фульминантной печёночной недостаточности с развитием желтухи, гипоальбуминемии, нарушений свертываемости крови, асцита, печёночной энцефалопатии и часто гемолиза. При отсутствии в семейном анамнезе указаний на поражение печени или ЦНС очень трудно отличить фульминантную печёночную недостаточность вследствие болезни Вильсона–Коновалова от печёночной недостаточности, вызванной другими причинами.

Чаще заболевание манифестирует на стадии декомпенсированного цирроза печени с развитием отёчно-асцитического синдрома, варикозно расширенных вен пищевода.

Диагностика

При наличии классической триады признаков [поражение печени, неврологические нарушения и кольцо Кайзера–Флейшера (отложения меди в роговице глаза)] и сниженной концентрации церулоплазмина в сыворотке крови (менее 1,3 ммоль/л) диагностика заболевания не вызывает трудностей. Однако у 15–25% пациентов уровень церулоплазмина сыворотки крови нормальный, а кольцо Кайзера–Флейшера отсутствует у 50% больных с симптомами поражения печени и у 5% больных с признаками патологии ЦНС. В этих случаях для подтверждения диагноза может по-

требоваться определение суточной экскреции меди с мочой, которая повышена практически у всех больных.

Дифференциальная диагностика

Болезнь Вильсона—Коновалова следует исключать у всех лиц с хроническим заболеванием печени моложе 35 лет, особенно при наличии патологии печени у родственников в молодом возрасте. Дифференциальную диагностику проводят с другими заболеваниями со сходной клинической картиной, которые приводят к циррозу печени (дефицит α_1-антитрипсина, вирусный, алкогольный и особенно аутоиммунный гепатиты).

Лечение

Основа лечения болезни Вильсона—Коновалова — пожизненный приём пеницилламина, который образует с медью комплексные соединения и выводит её через почки из организма. Лечение начинают с небольших доз (250—500 мг/сут), которые постепенно увеличивают до максимальных значений (1,5—2,0 г/сут). Препарат принимают внутрь 4 раза в сутки, за 30—45 мин до еды и на ночь или через 2 ч и более после приёма пищи. При достижении клинического эффекта для уменьшения риска развития побочных эффектов (поражения почек, кожи, кроветворной системы, волчаночноподобного синдрома) дозу можно снизить до поддерживающей (500—750 мг/сут).

В качестве дополнительной терапии и при непереносимости пеницилламина применяют ЛС, содержащие цинк, которые уменьшают всасывание меди в кишечнике.

При фульминантной печёночной недостаточности и тяжёлом декомпенсированном циррозе печени, резистентном к лекарственной терапии, необходима трансплантация печени.

Прогноз

Без лечения заболевание неуклонно прогрессирует и заканчивается летальным исходом. Если лечение начато до развития тяжёлых осложнений цирроза печени, то возможно полное обратное развитие всех признаков заболевания. Продолжительность жизни в этом случае не уменьшается. При хорошей переносимости и соблюдении режима лечения пеницилламином возможно прекращение прогрессирования болезни даже на стадии декомпенсированного цирроза печени.

42.7 НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ

Наследственный гемохроматоз — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное повышенным всасыванием железа в кишечнике и его отложением преимущественно в паренхиме печени, сердца, поджелудочной железы и других эндокринных желез.

Эпидемиология

Заболеваемость наследственным гемохроматозом составляет 150–600 случаев на 100 000 человек. Мужчины болеют в 2,5 раза чаще женщин.

Этиология и патогенез

Ген, ответственный за развитие наследственного гемохроматоза, локализован в хромосоме 6 (ген *HFE*). Различные мутации этого гена приводят к сбою в регуляции гомеостаза железа — повышается всасывание железа в кишечнике. Механизм усиления всасывания железа при наследственном гемохроматозе неизвестен. Уменьшение всасывания происходит только тогда, когда запасы железа достигают уровня, при котором происходит повреждение тканей. Потеря крови и усиленный расход железа организмом уменьшают запасы железа и задерживают развитие заболевания (кровопускания, менструации и беременность). После уменьшения запасов железа его всасывание в кишечнике вновь усиливается. Перегрузка железом тканей вызывает их дистрофию и воспаление, стимулирует процесс формирования фиброза.

Клиническая картина

Клинические признаки наследственного гемохроматоза развиваются, как правило, у мужчин среднего возраста. У женщин симптомы заболевания развиваются реже и в более старшем возрасте (после наступления менопаузы), так как избыток железа у них удаляется при менструациях и беременности. К ранним неспецифичным признакам заболевания относят повышенную общую слабость, артралгии и повышение активности аминотрансфераз в крови. При прогрессировании заболевания клиническая картина зависит от локализации поражения (табл. 42-6).

Таблица 42-6. Основные клинические проявления наследственного гемохроматоза

Поражённый орган	Проявления
Кожа	Гиперпигментация вследствие меланодермии
Суставы	Артриты и/или артралгии
ССС	Нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность
Поджелудочная железа	Сахарный диабет
Печень	Гепатит, цирроз, печёночноклеточный рак
Половые органы	Эректильная дисфункция, снижение либидо, бесплодие, аменорея

Ниже представлены диагностические критерии наследственного гемохроматоза.

- Обнаружение признаков перегрузки организма железом:
  - насыщение трансферрина железом >50–55%;

- концентрация ферритина сыворотки крови >200 мкг/л у женщин и >300 мкг/л у мужчин;
- содержание железа в ткани печени >200 мкмоль/г.

• Генетическое подтверждение мутации гена *HFE*.

Лечение

Пациент должен обязательно соблюдать диету с ограниченным количеством продуктов, богатых железом, полностью отказаться от алкоголя, поскольку он усиливает всасывание железа. Больному рекомендуют не принимать ЛС, содержащие витамин С, который усиливает токсическое действие железа на ткани.

Кровопускания — основа лечения наследственного гемохроматоза. За одну процедуру удаляют 400—500 мл крови. Кровопускания выполняют 1—2 раза в неделю вплоть до развития лёгкого дефицита железа, который определяют по следующим показателям:

• концентрация гемоглобина в крови <110 г/л;
• уменьшение среднего корпускулярного объёма эритроцитов <80;
• насыщение трансферрина железом <20%.

В дальнейшем частоту кровопусканий определяют по содержанию ферритина сыворотки крови (не более 50 мкг/л). Как правило, достаточно 1 кровопускания в месяц, которые проводят пожизненно. Комплексообразующие ЛС (дефероксамин) применяют только при невозможности проведения кровопусканий.

Прогноз

Без лечения болезнь неуклонно прогрессирует, и больные погибают от осложнений цирроза печени (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, рак печени и другие осложнения) или сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца. Своевременно начатое лечение полностью устраняет все симптомы заболевания (за исключением артропатий), и продолжительность жизни у таких больных не отличается от продолжительности жизни здоровых лиц.

42.8. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Применение ЛС — одна из основных причин поражения печени. По частоте она уступает лишь вирусам гепатита и алкоголю. Частота лекарственного поражения печени при приёме препарата в терапевтической дозе варьирует от 1/1000 до 1/100 000 среди лиц, принимающих препарат. При этом наблюдают достаточно тяжёлые осложнения, например, до 25% случаев фульминантного гепатита вызваны ЛС.

Патогенез. Выделяют прямое токсическое, как правило, зависимое от дозы действие ЛС или их метаболитов на клетки печени, и реакции, обусловленные идиосинкразией к ЛС, которые возникают независимо от дозы. Поражение печени может быть вызвано иммуноаллергическими (галотан,

фенитоин, сульфаметоксазол) или аутоиммунными реакциями (метилдопа, нитрофурантоин, ловастатин). По морфологическим характеристикам поражение печени может быть разнообразным.

- Некроз гепатоцитов (например, при применении изониазида, диклофенака, ловастатина, парацетамола).
- Холестаз (хлорпромазин, эстрогены, макролиды).
- Мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (нуклеозидные аналоги, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, вальпроевая кислота).
- Стеатогепатит (амиодарон, тамоксифен).
- Гранулематоз (дилтиазем, хинидин).
- Фиброзные изменения (метотрексат, препараты витамина А).
- Опухоли (пероральные контрацептивы, анаболические стероиды).

Клиническая картина. Клиническая картина поражения печени зависит от ЛС, дозировки и длительности приёма и варьирует от бессимптомного повышения активности печёночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ) до фульминантного гепатита с быстрым летальным исходом. Наряду с признаками поражения печени (астенией, кожным зудом, желтухой, повышением активности печёночных ферментов) могут наблюдаться лихорадка, кожная сыпь, лимфоаденопатия и эозинофилия.

Развитие клинической картины поражения печени на фоне приёма любых ЛС требует исключения лекарственного гепатита. Нормализация биохимических показателей функций печени после отмены препарата, как правило, свидетельствует в пользу лекарственного генеза поражения печени.

Лечение. Основа лечения лекарственного поражения печени — немедленная отмена любого из потенциально гепатотоксических препаратов.

- При холестатическом варианте поражения печени применяют урсодеоксихолевую кислоту в дозе 10—15 мг/кг в сутки.
- Иммуноаллергические реакции служат показанием к назначению преднизолона в дозе 20—30 мг/сут.
- При отравлении парацетамолом как можно быстрее вводят его антидот — ацетилцистеин.

42.9. ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени — заболевание, при котором отмечается диффузное разрастание соединительной ткани с образованием узлов-регенератов, нарушающих дольковое строение органа, развивающееся вследствие некроза гепатоцитов. Цирроз печени — анатомическое понятие; имеется три его основных морфологических варианта:

- мелкоузловой (узлы регенерации одинаковые по размеру — <3 мм в диаметре);
- крупноузловой (узлы разных размеров, чаще >3 мм);
- смешанный.

Этиология

Среди основных этиологических факторов цирроза печени выделяют инфицирование вирусами гепатита, злоупотребление алкоголем, метаболические нарушения и аутоиммунные заболевания (табл. 42-7).

Таблица 42-7. Этиологические факторы цирроза печени

Вирусы гепатита B, C и D
Алкоголь
Метаболические нарушения:
гемохроматоз;
болезнь Вильсона–Коновалова;
дефицит α_1-антитрипсина;
мукополисахаридозы
Аутоиммунные заболевания:
аутоиммунный гепатит;
первичный билиарный цирроз;
первичный склерозирующий холангит
Нарушение венозного оттока из печени:
синдром Бадда-Киари;
вено-окклюзионная болезнь
ЛС
Криптогенный цирроз

Клиническая картина и течение

Клиническую картину и течение цирроза печени определяют, как правило, этиологические факторы и активность печёночного процесса. К ранним симптомам относят повышенную утомляемость, различные диспепсические проявления (тошнота, вздутие живота, метеоризм), увеличение селезёнки, отёчность лодыжек, кожные «сосудистые звёздочки». При декомпенсации цирроза печени наблюдают частые носовые кровотечения и спонтанные кровоподтёки, снижение массы тела за счёт атрофии мышц, увеличение живота вследствие скопления жидкости в брюшной полости, субфебрильную температуру тела, желтушность кожных покровов, ладонную эритему, гинекомастию, ногтевые фаланги в виде «барабанных палочек» и др.

Одним из основных проявлений цирроза печени любой этиологии считают синдром портальной гипертензии, развивающийся вследствие повышения сосудистого сопротивления при сдавлении сосудов печени узлами-регенератами или воспалительными инфильтратами в центролобулярной зоне. Дополнительное значение имеют повышение кровотока в связи с гипердинамическим типом кровообращения при циррозе печени и развитие артериальной вазодилатации в органах брюшной и грудной по-

лости. Основные проявления портальной гипертензии — спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода и кардии желудка, прямой кишки, увеличение диаметра портальной и селезёночной вен, в ряде случаев пупочной вены с её реканализацией и асцит. У 6% больных развивается правосторонний гидроторакс. Расширение вен передней брюшной стенки приводит к формированию «головы Медузы». Повышенное давление в системе воротной вены приводит к развитию портальной гастроэнтероколопатии.

К осложнениям портальной гипертензии относят кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода или желудка и развитие спонтанного бактериального перитонита.

Диагностика

При лабораторном исследовании отмечают лейко- и тромбоцитопению (проявления синдрома гиперспленизма), повышение активности аминотрансфераз (АСТ, как правило, выше АЛТ) и билирубина (преимущественно прямой фракции) сыворотки крови, гипергаммаглобулинемию, при нарушении синтетической функции печени — снижение концентрации альбумина (<3,5 мг/дл), активности холинэстеразы и протромбинового индекса.

На компенсированной стадии достоверная диагностика цирроза печени возможна только при морфологическом исследовании биоптата печени, когда обнаруживают признаки нарушения долькового строения органа и узлы регенерации. При УЗИ определяют неравномерную плотность ткани и участки повышенной эхогенности, а при развитии портальной гипертензии — увеличение селезёнки, расширение диаметра воротной и селезёночной вен, появление жидкости в брюшной полости.

Обнаружение признаков цирроза печени у молодых пациентов делает необходимым проведение дополнительного исследования для исключения болезни Вильсона–Коновалова, особенно если в семейном анамнезе есть случаи смерти вследствие заболеваний печени ближайших родственников в молодом возрасте, — исследование крови на содержание церулоплазмина и меди, экскреции меди с мочой, обследование окулистом на наличие кольца Кайзера–Флейшера.

Осложнения

Выделяют несколько основных осложнений цирроза, приводящих к летальному исходу (табл. 42-8).

Таблица 42-8. Основные осложнения цирроза печени

Осложнения	Диагностика	Лечение
Асцит	Выявление жидкости в брюшной полости при осмотре и УЗИ	Ограничение соли, диуретическая терапия, наложение сосудистых шунтов

Окончание табл. 42-8.

Спонтанный бактериальный перитонит	Лихорадка, боли в животе; микроскопия и посев асцитической жидкости	Антибактериальная терапия
Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода	Резкое ухудшение состояния, снижение АД, рвота с кровью, мелена; экстренная ФЭГДС	Переливание крови, снижение портального давления, склеротерапия, прошивание вен пищевода, наложение сосудистых шунтов
Портосистемная энцефалопатия	Инверсия сна, изменение почерка, монотонность речи, «хлопающий» тремор, расстройства интеллекта, спутанность сознания, кома	Ограничение животного белка в пище, устранение провоцирующих факторов, приём лактулозы и кишечных антибиотиков, сифонные клизмы, улучшение метаболических процессов в ЦНС (орнитин, флумазенил, аминокислоты с разветвленной цепью)
Печёночноклеточная недостаточность	Желтуха, печёночный запах из рта, спонтанные кровоподтёки и кровотечения, спутанность сознания, кома, снижение концентрации альбумина, активности холинэстеразы, протромбинового индекса, холестерина	Переливание альбумина, свежезамороженной плазмы; трансплантация печени
Печёночно-почечный синдром	Прогрессирующая олигурия и нарастание креатинина сыворотки в отсутствие органического поражения почек	Вазоактивные препараты (терлипрессин и др.), трансплантация печени
Печёночноклеточный рак	Прогрессирующее ухудшение состояния, лихорадка, желтуха; повышение уровня α-фетопротеина и обнаружение очаговых образований в печени при помощи УЗИ и КТ	По возможности — резекция печени

Гепато-ренальный синдром

Гепато-ренальный синдром — состояние, развивающееся у больных с декомпенсированным циррозом печени, асцитом; характеризуется быстро

(I тип) или медленно (II тип) развивающейся почечной недостаточностью (азотемия, олиго- и анурия, гипонатриемия) при отсутствии органического поражения почек. Факторы, способствующие развитию гепато-ренального синдрома, — эпизоды бактериальных инфекций, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, парацентез с удалением большого объёма асцитической жидкости, неконтролируемая массивная диуретическая терапия (форсированный диурез). При гистологическом исследовании почки обычно имеют нормальное строение, что свидетельствует о функциональной природе почечной недостаточности. Возможна пересадка таких почек и их нормальное функционирование в организме реципиента.

Печёночно-лёгочный синдром

Характерны функциональные изменения сосудов малого круга кровообращения (открытие лёгочных артерио-венозных шунтов) с развитием гипоксемии у больных с циррозом печени, с синдромом портальной гипертензии. Клинически печёночно-лёгочный синдром проявляется одышкой и цианозом в отсутствие данных за заболевание лёгких или сердца; уменьшением одышки и гипоксии в горизонтальном положении больного (платипное) и нарастанием гипоксемии в положении стоя (ортодеоксия).

Синдром печёночноклеточной недостаточности

Характерно нарушение детоксицирующей и синтетической функций печени. При нарушении детоксицирующей функции развивается печёночная энцефалопатия — синдром, объединяющий комплекс потенциально обратимых неврологических и психоэмоциональных нарушений, возникающих в результате острых или хронических заболеваний печени и/или портосистемного шунтирования крови.

Лечение и прогноз

Терапия цирроза печени заключается в устранении этиологического фактора, профилактики и лечения его осложнений.

Для оценки прогноза больных циррозом печени разработана шкала, основанная на анализе ряда клинических и лабораторных показателей (табл. 42-9).

Таблица 42-9. Шкала градации цирроза печени по Чайлду

Классы	Билирубин, мг/дл	Альбумин, г/дл	Протромбиновое время, сек	Печёночная энцефалопатия, стадия	Асцит
A	<2	>3,5	1–4	нет	Нет
B	2–3	2,8–3,5	4–6	1–2	Умеренный
C	>3	<2,8	>6	3–4	Напряжённый

При компенсированном циррозе печени пятилетняя выживаемость в среднем составляет 55–75%, а при развитии первых признаков декомпенсации (осложнений цирроза) — 15–25%. Прогноз значительно лучше при возможности устранения этиологического фактора (например, при полном отказе от алкоголя при алкогольном циррозе печени, при выполнении кровопусканий в случае гемохроматоза, терапия с помощью пеницилламина при болезни Вильсона–Коновалова). На стадии декомпенсированного поражения печени радикальным лечением считают трансплантацию печени.

42.10. ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

Первичный билиарный цирроз — аутоиммунное прогрессирующее холестатическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим негнойным деструктивным воспалением междольковых и септальных жёлчных протоков и развитием цирроза печени.

Эпидемиология. Заболеваемость первичным билиарным циррозом составляет в среднем 30–60 на 100 000 населения, заболевание существенно чаще наблюдают у женщин (соотношение женщины мужчины — 10:1) после 40 лет.

Патогенез. В патогенезе первичного билиарного цирроза основное значение придают генетической предрасположенности эпителия междольковых и септальных протоков к аутоиммунному воспалению под воздействием каких-либо внешних или внутренних факторов. В дальнейшем разрушение и склероз жёлчных протоков (синдром «исчезающих» протоков) приводят к накоплению жёлчных кислот и их повреждающему действию на гепатоциты.

Клиническая картина и течение. Раннее клиническое проявление заболевания — прогрессирующий, мучительный кожный зуд, сочетающийся с лабораторными признаками холестаза (повышение активности ЩФ и ГГТП в сыворотке крови). В дальнейшем возможно развитие прогрессирующей общей слабости, желтушности и гиперпигментации кожных покровов, ксантом и ксантелазм.

Первичный билиарный цирроз почти в 80% случаев сочетается с аутоиммунными заболеваниями других органов, в частности, синдромом Шёгрена, склеродермией, ревматоидным артритом, дерматомиозитом, аутоиммунным тиреоидитом и почечным канальцевым ацидозом.

Диагностика. Основа диагностики — обнаружение в сыворотке крови антимитохондриальных АТ второго типа (их определяют у 95% больных первичным билиарным циррозом) и морфологических признаков гранулематозного воспаления междольковых и септальных жёлчных протоков.

Лечение. Лечение заключается в приёме урсодеоксихолиевой кислоты пожизненно в дозе 15 мг/кг. Этот препарат способствует замедлению прогрессирования заболевания (особенно на ранней стадии). Урсодеоксихолевая кислота блокирует действие эндогенных токсичных

жёлчных кислот вследствие конкуренции за участки связывания жёлчных кислот в тонком кишечнике и прямого защитного действия на гепатоциты. Кроме того, она снижает экспрессию Аг HLA I и II классов на гепатоцитах и клетках эпителия жёлчных путей. Для лечения кожного зуда применяют также фенобарбитал и рифампицин.

Прогноз. В большинстве случаев заболевание неуклонно прогрессирует в цирроз печени. В среднем выживаемость без трансплантации печени составляет 10–12 лет от момента диагностирования заболевания; на поздних стадиях (по данным гистологического исследования ткани печени) средняя продолжительность жизни снижается до 8 лет; при повышении содержания общего билирубина в сыворотке крови до 8–10 мг/дл — до 2 лет.

42.11. ПЕЧЁНОЧНОКЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Синдром печёночноклеточной недостаточности — комплекс клинико-лабораторных проявлений, обусловленных снижением синтетической и детоксикационной функций клеток печени. Выделяют следующие варианты синдрома (в зависимости от скорости прогрессирования процесса):

- острое развитие в исходе острого или фульминантного гепатита;
- постепенное — в результате длительно текущих хронических заболеваний печени, как правило, в стадии декомпенсированного цирроза печени.

Клиническая картина и диагностика

Среди *основных клинических синдромов*, характеризующих тяжесть печёночноклеточной недостаточности, выделяют энцефалопатию, геморрагический синдром и прогрессирующую желтуху (табл. 42-10).

Таблица 42-10. Синдром печёночноклеточной недостаточности

Клинические признаки	Лабораторные признаки
Печёночная энцефалопатия	Гипераммониемия
Отёчно-асцитический синдром	Гипопротеинемия за счёт гипоальбуминемии
Геморрагический синдром	Снижение протромбинового индекса, нарастание протромбинового времени, увеличение частичного тромбопластинового времени
Прогрессирующая желтуха	Гипербилирубинемия
Печёночный запах изо рта	Снижение активности холинэстеразы сыворотки крови
	Гипохолестеринемия
	Гипогликемия

Печёночная энцефалопатия

Печёночная энцефалопатия — комплекс потенциально обратимых неврологических и психоэмоциональных изменений, обусловленных нарушением детоксикационной функции печени и проникновением токсических метаболитов в системный кровоток и головной мозг. К проявлениям печёночной энцефалопатии относят инверсию сна, нарушение речи, почерка, снижение памяти; при осмотре обнаруживают тремор рук, промахивание при выполнении пальценосовой пробы, в тяжёлых случаях — спутанность сознания и кому. При развитии печёночной энцефалопатии при циррозе печени удаётся, как правило, выявить факторы, спровоцировавшие её развитие.

- Желудочно-кишечное кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода или язвенных дефектов слизистой оболочки ЖКТ.
- Назначение психотропных и гепатотоксичных препаратов.
- Форсированная диуретическая терапия.
- Парацентез с удалением большого количества асцитической жидкости (без восполнения ОЦК раствором альбумина).
- Употребление алкоголя.
- Инфекции (спонтанный бактериальный перитонит, бронхолёгочные инфекции, инфекции мочевыводящих путей).
- Наложение портокавальных анастомозов.
- Избыточное употребление белков.
- Хирургические вмешательства по поводу интеркуррентных заболеваний.
- Запоры (длительные).

Геморрагический синдром

Манифестирует развитием спонтанных кровоподтёков, синяков, в тяжёлых случаях — желудочно-кишечных кровотечений; обусловлен нарушением синтеза факторов свертывания в печени.

При лабораторном обследовании определяют гипоальбуминемию, снижение протромбинового индекса, гипохолинэстераземию, при прогрессировании печёночноклеточной недостаточности — снижение содержания холестерина и глюкозы.

Лечение

Лечение печёночноклеточной недостаточности заключается в устранении этиологического фактора, вызвавшего поражение печени. Кроме того, проводят профилактику и лечение кровотечений (переливание свежезамороженной плазмы), инфекционных осложнений (антибиотикотерапия), печёночной энцефалопатии. При тяжёлой печёночноклеточной недостаточности обсуждают возможность трансплантации печени.

42.12. ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Среди первичных злокачественных опухолей печени наиболее часто (в 95% случаев) обнаруживают печёночноклеточный рак, значительно реже (в 1–2%) — холангиокарциному. Заболеваемость печёночноклеточным раком варьирует в разных регионах мира от 2–3 до 100 случаев на 100 000 населения. К факторам риска развития печёночноклеточного рака относят мужской пол, возраст старше 40 лет и курение.

Этиология. В настоящее время выделяют следующие этиологические факторы печёночноклеточного рака.

- Вирусы гепатита В и С.
- Злоупотребление алкоголем.
- Приём продуктов с высоким содержанием афлатоксина.

Клиническая картина. Печёночноклеточный рак, особенно у больных с хроническими заболеваниями печени, развивается, как правило, на фоне цирроза печени и характеризуется прогрессирующим нарастанием общей слабости, похуданием, анорексией, лихорадкой, гепатомегалией, болями в правом подреберье, эпизодами гипогликемии. К фатальным осложнениям печёночноклеточного рака относят тромбоз портальной вены и разрыв опухолевого узла с кровотечением в брюшную полость и развитием картины «острого живота».

Лабораторно-инструментальные методы исследования. В крови обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз, значительное повышение активности ЩФ, ГГТП и концентрации α-фетопротеина. Диагноз подтверждают с помощью УЗИ в допплеровском режиме, спиральной КТ или МРТ с контрастированием, выявляя гиперваскуляризированные очаги в печени.

Лечение. Эффективность как радикальных (резекция печени и ортотопическая трансплантация печени), так и консервативных (трансартериальная эмболизация и чрескожные инъекции в опухоль этанола) методов лечения неудовлетворительная и зависит от размеров опухоли.

Прогноз. Прогноз крайне неблагоприятный: пятилетняя выживаемость не превышает 5–8%.

42.13. ХРОНИЧЕСКИЙ БЕСКАМЕННЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Хронический холецистит — воспалительное заболевание стенки жёлчного пузыря, сочетающееся с моторно-тоническими нарушениями желчевыводящей системы. Хронический холецистит — одно из наиболее распространённых заболеваний ЖКТ. Заболеваемость составляет 6–7 случаев на 1000 населения. Встречается во всех возрастных группах, но преимущественно страдают лица среднего возраста (от 40 до 60 лет). Женщины болеют в 3–4 раза чаще, чем мужчины. Заболевание чаще отмечается в экономически развитых странах.

Классификация

Классификация хронического бескаменного холецистита приведена в табл. 42-11.

Таблица 42-11. Классификация бескаменного хронического холецистита

Степень тяжести
Лёгкое течение (обострения 1–2 раза в год)
Средней тяжести (обострения 3 и более раз в год)
Тяжёлое течение (обострения 1–2 раза в мес и чаще)
Фазы процесса
Обострение
Стихающее обострение
Ремиссия
Функциональное состояние жёлчного пузыря и жёлчных путей
Дискинезия жёлчных путей по гипертонически-гиперкинетическому типу
Дискинезия жёлчных путей по гипотонически-гипокинетическому типу
Без дискинезии жёлчных путей
Отключённый жёлчный пузырь

Этиология

Хронический холецистит обычно обусловлен условно-патогенной микрофлорой: эшерихиями, стрептококками, стафилококками, реже — протеем, синегнойной палочкой, энтерококком. Иногда наблюдают хронические холециститы, обусловленные патогенной бактериальной микрофлорой (шигеллами, сальмонеллами), вирусной и протозойной инфекцией. Микроорганизмы проникают в жёлчный пузырь гематогенным, лимфогенным и контактным (чаще всего из кишечника) путями. Причиной воспаления жёлчного пузыря может быть инвазия паразитов. Поражение жёлчных путей встречается при лямблиозе, описторхозе, фасциолёзе, стронгилоидозе, аскаридозе и в ряде случаев может быть причиной частичной обструкции общего жёлчного протока и холангиогенного абсцесса (аскаридоз), холангита (фасциолёз), выраженной дисфункции жёлчных путей (лямблиоз).

Важным предрасполагающим фактором развития хронического холецистита считают нарушение оттока жёлчи и её застой; заболевание обычно возникает на фоне желчнокаменной болезни или дискинезии желчевыводящих путей (см. раздел «Дискинезии желчевыводящих путей»); с другой стороны, хронический воспалительный процесс в жёлчном пузыре всегда сопровождается нарушением его моторно-эвакуаторной функции и способствует формированию камней.

Большое значение в формировании заболевания имеет алиментарный фактор. Нерегулярное питание с большими интервалами между приёмами пищи, обильная еда на ночь с предпочтением мясных, острых, жирных блюд вызывают спазм сфинктера Одди, стаз жёлчи. Избыток мучных и сладких продуктов, рыбы, яиц, недостаток клетчатки вызывают снижение pH жёлчи и нарушение её коллоидной стабильности.

Патогенез

Холецистит развивается постепенно. Функциональные нарушения нервно-мышечного аппарата приводят к его гипо- или атонии. Внедрение микробной флоры способствует развитию и прогрессированию воспаления слизистой оболочки жёлчного пузыря. При дальнейшем прогрессировании патологического процесса воспаление распространяется на подслизистый и мышечный слои стенки жёлчного пузыря, где развиваются инфильтраты, соединительнотканные разрастания. При переходе процесса на серозную оболочку образуются спайки с глиссоновой капсулой печени и соседними органами (желудком, двенадцатиперстной кишкой, кишечником). Это состояние обозначают как перихолецистит.

Помимо катарального воспаления, может возникнуть флегмонозный или даже гангренозный процесс. В тяжёлых случаях в стенке жёлчного пузыря образуются мелкие абсцессы, очаги некроза, изъязвления, которые могут вызвать его перфорацию или развитие эмпиемы. Гангренозная форма (развивается редко) возникает при анаэробной инфекции и приводит к гнилостной деструкции стенок жёлчного пузыря.

Клиническая картина

Клиническая картина хронического холецистита характеризуется длительным прогрессирующим течением с периодическими обострениями. Симптоматика заболевания обусловлена наличием воспалительного процесса в жёлчном пузыре и нарушением поступления жёлчи в двенадцатиперстную кишку из-за сопутствующей дискинезии.

Болевой синдром

Болевой синдром — основной в клинике хронического холецистита. Боль локализуется в правом подреберье, реже — в эпигастральной области, иррадиирует в правую лопатку, ключицу, плечо, реже — в левое подреберье.

- Возникновение боли и её усиление обычно связаны с нарушением диеты (употребление жирных и жареных блюд, яиц, холодных и газированных напитков, вина, пива, острых закусок), физической нагрузкой, стрессом, переохлаждением, сопутствующей инфекцией.
- Интенсивность боли зависит от степени развития и локализации воспалительного процесса, наличия и типа дискинезии. Интенсивная приступообразная боль характерна для воспалительного процесса в шейке и протоке жёлчного пузыря, постоянная — для поражения тела и дна пузыря. При хроническом холецистите с гипотонической дискинезией боль менее интенсивная, но более постоянная, тянущая. Ноющая, почти не прекращающаяся боль может наблюдаться при перихолецистите. Эта боль усиливается при тряске, повороте или наклоне туловища.
- При атипичном расположении жёлчного пузыря боль может локализоваться в эпигастрии, у мечевидного отростка, вокруг пупка, в правой подвздошной области.

- При пальпации определяют болезненность в правом подреберье, положительные болевые симптомы холецистита.
  - Симптом Кера — болезненность при надавливании в проекции жёлчного пузыря.
  - Симптом Мерфи — резкое усиление болезненности при пальпации жёлчного пузыря на вдохе.
  - Симптом Грекова—Ортнера — болезненность в зоне жёлчного пузыря при поколачивании по рёберной дуге справа.
  - Симптом Георгиевского—Мюсси — болезненность при надавливании на правый диафрагмальный нерв между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

Диспептический синдром

Диспептический синдром проявляется отрыжкой горечью или постоянным горьким привкусом во рту. Нередко больные жалуются на чувство распирания в верхней половине живота, вздутие кишечника, нарушение стула. Реже бывают тошнота, рвота горечью. При сочетании с гипо- и атонией жёлчного пузыря рвота уменьшает боль и чувство тяжести в правом подреберье. При гипертонической дискинезии рвота вызывает усиление боли. В рвотных массах, как правило, обнаруживают примесь жёлчи. Чем значительнее застойные явления, тем больше жёлчи обнаруживают в рвотных массах. Рвота обычно провоцируется нарушениями диеты, эмоциональными и физическими перегрузками.

Воспалительно-интоксикационный синдром

В фазе обострения холецистита характерно повышение температуры тела. Чаще лихорадка субфебрильная (характерна для катаральных воспалительных процессов), реже достигает фебрильных значений (при деструктивных формах холецистита или в связи с осложнениями). Гектическая температура, сопровождающаяся выраженной потливостью, сильным ознобом, всегда является следствием гнойного воспаления (эмпиема жёлчного пузыря, абсцесс печени). У ослабленных больных и лиц пожилого возраста температура тела даже при гнойном холецистите может оставаться субфебрильной, а иногда даже нормальной вследствие пониженной реактивности.

Желтуха

Желтуха не характерна для хронического холецистита, однако желтушная окраска кожных покровов и слизистых оболочек может наблюдаться при затруднении оттока жёлчи из-за скопления слизи, эпителия или паразитов в общем жёлчном протоке или при развившемся холангите.

Атипичные формы хронического холецистита

Атипичные формы хронического холецистита наблюдают у 1/3 больных.

- Кардиалгическая форма характеризуется длительными тупыми болями в области сердца, возникающими после обильной еды, нередко в положении лёжа. Могут быть аритмии, чаще типа экстрасистолий. На ЭКГ — уплощение, а иногда и инверсия зубца *Т*.
- Для эзофагалгической формы характерна упорная изжога, сочетающаяся с тупой болью за грудиной. После обильной еды может появиться чувство «кола» за грудиной. Боль длительная. Изредка могут возникать лёгкие затруднения при прохождении пищи по пищеводу.
- Кишечная форма проявляется малоинтенсивной, чётко не локализованной болью по всему животу, его вздутием, склонностью к запорам.

Лабораторные методы исследования

В анализе крови в фазе обострения часто обнаруживают увеличение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, эозинофилию. При осложнённых формах в сыворотке крови могут увеличиваться уровни билирубина, холестерина, трансаминаз. О выраженности воспалительного процесса в жёлчном пузыре можно судить по результатам исследования жёлчи, полученной при дуоденальном зондировании. При воспалении жёлчь мутная с хлопьями, со значительной примесью слизи, цилиндрического эпителия, клеточного детрита, хотя эти признаки и не патогномоничны для холецистита, а свидетельствуют, в основном, о сопутствующем дуодените. Обнаружение большого количества эозинофилов при микроскопическом исследовании жёлчи может косвенно указывать на паразитарную инвазию. Большое количество кристаллов холестерина, билирубината кальция свидетельствует о снижении стабильности коллоидного раствора жёлчи и предрасположенности к холестазу и последующему камнеобразованию. Бактериологическое исследование всех порций жёлчи позволяет установить этиологию воспалительного процесса и чувствительность микрофлоры к антибиотикам.

Инструментальные методы исследования

Чаще всего используют УЗИ и рентгенологические методы исследования.

- При рентгенологическом исследовании обнаруживают многочисленные признаки функциональных или морфологических изменений жёлчного пузыря или других органов пищеварения. При контрастном исследовании жёлчного пузыря (холецистография, холангиография) можно выявить нарушение концентрационной способности (при внутривенной холецистохолангиографии накопление препарата длится более 90 мин), нарушение двигательной функции (замедление опорожнения), деформацию (неровность контуров жёлчного пузыря) при перихолецистите. Часто обнаруживают неравномерное заполнение пузырного протока, его извитость, перегибы.
- Для изучения состояния желчевыводящих путей, поглотительно-выделительной функции печени применяют радиоизотопный метод. Для более

точной диагностики его проводят в сочетании с многокомпонентным фракционным дуоденальным зондированием.

- Для более детального изучения жёлчного пузыря и жёлчных протоков предложен радиорентгенохромодиагностический метод. Суть его заключается в том, что одновременно с многокомпонентным зондированием и радиоизотопным исследованием выполняется холецистография. Сопоставление результатов позволяет судить об изменениях положения, формы, величины и структуры тени жёлчного пузыря.
- Основной метод диагностики холецистита — УЗИ — позволяет не только установить отсутствие конкрементов, но и оценить сократительную способность и состояние стенки жёлчного пузыря (о хроническом холецистите свидетельствует её утолщение более 4 мм). При хроническом холецистите часто определяют утолщение и склерозирование стенки жёлчного пузыря, его деформацию. УЗИ не имеет противопоказаний и может применяться во время острой фазы заболевания, при повышенной чувствительности к контрастным веществам, беременности, нарушении проходимости желчевыводящих путей.
- При повышении концентрации билирубина в сыворотке крови более 51 мкмоль/л и клинически явной желтухе для выяснения её причин проводят эндоскопическую ретроградную панкреатикохолангиографию (ЭРПХГ).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят в первую очередь с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, хроническим дуоденитом. Необходимо учитывать особенности возникновения болевого синдрома при этих заболеваниях, сезонность обострений. Решающую роль играют результаты эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки. Иногда бывает сложно разграничить холецистит и дискинезию желчевыводящих путей. Однако для дискинезий не характерны лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ. Уточнению диагноза помогает УЗИ в сочетании с дуоденальным зондированием.

Лечение

В период клинически выраженного обострения больным показана госпитализация в гастроэнтерологическое или терапевтическое отделения. При угрозе развития деструктивного холецистита, при сильном болевом синдроме, возникшем впервые, больных госпитализируют в хирургическое отделение. При лёгком течении заболевания лечение проводят амбулаторно.

Диета

Диета должна способствовать предупреждению застоя жёлчи в жёлчном пузыре, уменьшению воспалительных явлений. Питание дробное (5–6 раз в

день), рекомендуют нежирные сорта мяса и рыбы, каши, пудинги, сырники, салаты. Разрешают некрепкий кофе, чай, фруктовые, овощные, ягодные соки после стихания обострения. Очень полезны растительные жиры (оливковое и подсолнечное масла), содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды, витамин Е. Полиненасыщенные жирные кислоты способствуют нормализации обмена холестерина, участвуют в синтезе простагландинов, разжижающих жёлчь, повышают сократительную способность жёлчного пузыря. При достаточном количестве белка и растительных жиров в диете повышается холато-холестериновый индекс и, таким образом, уменьшается литогенность жёлчи.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия определяется фазой заболевания, выраженностью клинических проявлений (в первую очередь, болевого и диспептического синдромов), характером дискинезии. Проводится комплексная терапия антибактериальными, противовоспалительными, нормализующими моторику желчевыводящих путей препаратами (см. раздел «Дискинезии желчевыводящих путей»).

Антибактериальная терапия

Антибактериальную терапию назначают в случаях, когда имеются клинические и лабораторные данные, подтверждающие активность воспалительного процесса в жёлчном пузыре. Выбор препарата зависит от вида возбудителя, выявленного при посеве жёлчи, его чувствительности к антибактериальному препарату, а также способности антибактериального препарата проникать в жёлчь и накапливаться в ней. Продолжительность лечения антибиотиками 7–10 дней. При необходимости после трёхдневного перерыва лечение можно повторить. Антибактериальные препараты желательно сочетать с желчегонными, обладающими и противовоспалительным действием: цикловалон по 0,1 г 3–4 раза в день перед едой, гидроксиметилникотинамид по 0,5 г 3–4 раза в день перед едой. Следует помнить, что по степени проникновения в жёлчь антибактериальные средства можно разделить на три группы.

- Проникающие в жёлчь в очень высоких концентрациях: эритромицин (по 0,25 г 4 раза в сутки), олеандомицин (по 0,5 г 4 раза в сутки после еды), рифампицин (по 0,15 г 3 раза в сутки), ампициллин (по 0,5 г 4–6 раз в сутки внутрь или внутримышечно), оксациллин (по 0,25–0,5 г 4–6 раз в сутки внутрь или внутримышечно), ампициллин+оксациллин (по 0,5 г 4 раза в сутки внутрь или внутримышечно), окситетрациклин+эритромицин (по 0,25 г через каждые 4–6 часов), линкомицин (внутрь по 0,5 г 3 раза в сутки за 1–2 ч до еды или по 1 мл 30% раствора 3 раза в сутки внутримышечно).
- Проникающие в жёлчь в достаточно высоких концентрациях: бензилпенициллин (внутримышечно по 500 000 ЕД 6 раз в сутки), феноксиме-

тилпенициллин (по 0,25 г 6 раз в сутки до еды), тетрациклин (по 0,25 г 4 раза в сутки).
- Слабо проникающие в жёлчь: стрептомицин, ристомицин, хлорамфеникол.

Антипаразитарная терапия

В случае обнаружения паразитарной инвазии проводят соответствующую терапию.
- При лямблиозе: метронидазол по 0,25 г 3 раза в день после еды в течение 7 дней или тинидазол по 2 г однократно.
- При описторхозе, фасциолёзе, клонорхозе: празиквантел (индивидуальный режим дозирования с учётом возбудителя).
- При стронгилоидозе, трихоцефалёзе, анкилостомидозе: мебендазол по 100 мг 2–3 раза в день в течение 3 дней, повторный курс через 2–4 нед, пирантел по 0,25 г 1 раз в день в течение 3 дней.

Желчегонные препараты, физиотерапевтическое лечение и минеральные воды назначают в зависимости от вида сопутствующей дискинезии (см. раздел 41.12 «Дискинезии желчевыводящих путей»).

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано при часто рецидивирующем течении с развитием спаечного процесса и исходом в сморщенный жёлчный пузырь (что приводит к выраженному нарушению его сократительной функции), отключённом жёлчном пузыре, развитии осложнений (водянки, эмпиемы).

Осложнения

Гнойно-деструктивные изменения жёлчного пузыря (эмпиема, перфорация) приводят к развитию перитонита и формированию жёлчных свищей. Перихолецистит вызывает развитие спаек, деформации жёлчного пузыря и вследствие этого нарушение его функций. Возможно вовлечение в воспалительный процесс соседних органов (холангит, гепатит, панкреатит, папиллит), развитие механической желтухи, формирование водянки жёлчного пузыря.

Прогноз

Прогноз при адекватном лечении обострений удовлетворительный. Трудоспособность сохранена. Необходимость оперативного лечения редка.

42.14. ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Дискинезии желчевыводящих путей — функциональные расстройства билиарного тракта, представляющие собой комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции жёлчного пузыря, жёлчных протоков и сфинктеров и проявляющихся на-

рушениями оттока желчи из общего желчного протока и желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку.

Классификация

Принято выделять два типа расстройств:

- дисфункция жёлчного пузыря;
- дисфункция сфинктера Одди.

Различают первичные и вторичные дисфункциональные расстройства.

- Первичные нарушения могут быть связаны с первичным уменьшением мышечной массы жёлчного пузыря или сфинктера Одди.
- Вторичные дисфункциональные нарушения наблюдают при гормональных расстройствах (беременности, предменструальном синдроме, сахарном диабете, заболеваниях щитовидной и паращитовидной железы, применении гормональных препаратов), при заболеваниях печени (остром и хроническом гепатите, циррозе печени); при резекции желудка или кишечника; системных заболеваниях соединительной ткани, воспалительных заболеваниях кишечника, заболеваниях желудка и поджелудочной железы; холецистэктомии; применении ЛС, влияющих на мышечную сократимость.

По функциональному состоянию различают функциональные расстройства билиарного тракта с гиперфункцией и гипофункцией.

Клиническая картина и диагностика

Дисфункции жёлчного пузыря

Главный симптом дисфункции жёлчного пузыря — «билиарный» тип болевого синдрома. Болевой синдром — результат внезапного повышения давления в жёлчном пузыре после погрешностей в диете, психоэмоционального напряжения. Боль возникает или усиливается через 1 ч и более после еды. Многие больные отмечают ощущение болей в области сердца, сердцебиение. Боль может иррадиировать в правую лопатку, плечо. Иногда приступы сопровождаются тошнотой, рвотой, нарушением функции кишечника (запорами). Нередко у таких больных отмечают вазомоторный (гипотония, сердцебиение, боли в сердце) и нейровегетативный (повышенная раздражительность, нарушение сна, потливость, головные боли) синдромы. Возможны функциональные изменения других органов пищеварения (пилороспазм, гипокинезия желудка, дуоденостаз, гипо- и гиперкинезия толстой кишки).

При объективном обследовании иногда отмечают болезненность в проекции жёлчного пузыря. Болевые симптомы, характерные для холецистита, выражены нерезко или отсутствуют, при этом не наблюдается повышения температуры тела, увеличения СОЭ, лейкоцитоза. В межприступный период иногда сохраняется чувство тяжести в правом подреберье. При пальпации живота вне периода обострения отмечается незначительная болезненность в области жёлчного пузыря и в подложечной области.

Дискинезия жёлчного пузыря с гиперфункцией характеризуется периодически возникающими приступообразными болями в правом подреберье и правой половине живота.

Для дискинезии жёлчного пузыря с гипофункцией характерна постоянная тупая ноющая боль в правом подреберье без чёткой иррадиации. Сильные эмоции и приём пищи усиливают болевые ощущения и чувство распирания в правом подреберье. Больные часто жалуются на снижение аппетита, отрыжку воздухом, тошноту, горечь во рту, вздутие живота, запор (реже диарею). При пальпации обнаруживают умеренную болезненность в области жёлчного пузыря.

Дисфункции сфинктера Одди

Дисфункцию сфинктера Одди подразделяют на четыре типа: три типа билиарной дисфункции и один — панкреатической. К диагностическим признакам дисфункции сфинктера Одди относят приступ болей «билиарного» типа и три лабораторных или инструментальных признака во время приступа:

- повышении активности АСТ и/или ЩФ в 2 раза и более при двух определениях;
- снижение времени выведения контрастных веществ при ЭРПХГ более 45 мин;
- расширение общего жёлчного протока более 12 мм.

Первый тип характеризуется болями и всеми тремя лабораторными или инструментальными признаками; второй — болями и 1–2 лабораторно-инструментальными признаками; третий — типичными болями без каких-либо объективных нарушений; четвертый — «панкреатическим» типом болей и повышением активности амилазы или липазы (при умеренных болях гиперферментемия может отсутствовать).

Ультразвуковое исследование

При УЗИ отмечают замедленное опорожнение жёлчного пузыря или увеличение его размеров. Важный объективный симптом нарушенной моторики жёлчного пузыря — ультразвуковой феномен «сладжа» (осадка), который может быть диффузным или пристеночным.

Сохраняется использование для диагностики нарушений моторной функции желчевыводящей системы фракционного дуоденального зондирования.

Дифференциальная диагностика

Дискинезии жёлчевыводящих путей необходимо дифференцировать с холециститом, дуоденитом, панкреатитом (гипотоническую форму дискинезии), язвенной болезнью (гипертоническую форму дискинезии), аднекситом. Гиперкинетическую форму дискинезии жёлчного пузыря необходимо также дифференцировать с приступом стенокардии, инфарктом

миокарда (абдоминальной формой), кишечной непроходимостью, печёночной коликой.

Лечение

Основная цель лечения, которое проводится амбулаторно, — восстановление тонуса и нормального функционирования жёлчного пузыря, сфинктерной системы; нормализация тока жёлчи по билиарным и панкреатическим протокам, синтеза жёлчи. При гиперфункции билиарного протока рекомендуют овощи, грубую растительную клетчатку (отруби, яблоки, капуста).

Диетотерапия

Рекомендуют режим питания с частыми приёмами (5—6 раз в день) небольшого количества пищи. Из рациона исключают алкоголь, пиво, газированную воду, копчёные и жареные блюда, способные вызвать спазм сфинктера Одди или жёлчного пузыря.

Медикаментозная терапия

Зависит от формы дискинезии жёлчного пузыря или сфинктера Одди. При гиперфункциональной дискинезии используют антихолинергические препараты, нитраты, миотропные спазмолитики, интестинальные гормоны (глюкагон), холеретики. Блокатор натриевых каналов мебеверин значительно уменьшает силу мышечного сокращения и оказывает выраженное спазмолитическое действие, быстро купирует симптомы гипертонических расстройств жёлчевыводящих путей: боли в правом подреберье, тошноту, метеоризм. Из миотропных спазмолитиков широко применяют гимекромон, оказывающий избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер жёлчного пузыря, а также обладающий холеретическим действием.

При лечении гипофункции жёлчного пузыря используют средства, усиливающие его моторику, в том числе холеретики, к числу которых относят препараты, содержащие жёлчь и жёлчные кислоты (жёлчь+чеснок+крапивы листья+активированный уголь, жёлчь+порошок из pancreas и слизистой тонкой кишки), синтетические препараты (лодоксамид, цикловалон), фитопрепараты (артишока листьев экстракт, бессмертника песчаного цветки) и холекинетики (оливковое масло; магния сульфат, сорбитол, шиповника плодов экстракт).

Прогноз

Прогноз благоприятный при своевременном лечении расстройств психоэмоциональной сферы, вегетативной нервной системы и нарушений моторики жёлчного пузыря и сфинктера Одди. При вторичной дискинезии возможность её устранения зависит от лечения основного заболевания.

42.15. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Желчнокаменная болезнь — обменное заболевание гепатобилиарной системы, обусловленное нарушением обмена холестерина и/или билирубина и характеризующееся образованием жёлчных камней в жёлчном пузыре (холецистолитиаз), общем жёлчном протоке (холедохолитиаз) или печёночных жёлчных протоках (внутрипечёночный холелитиаз). Желчнокаменная болезнь — распространённая патология. Ежегодно в мире выявляют до 1 млн больных холелитиазом. Чаще болеют люди среднего и пожилого возраста. У детей болезнь возникает в 600—1000 раз реже, чем у взрослых, хотя описаны случаи холелитиаза даже у новорождённых. Мальчики и девочки болеют одинаково часто. В зрелом возрасте у мужчин жёлчнокаменная болезнь встречается в 3 раза реже, чем у женщин.

Этиология и патогенез

Развитие желчнокаменной болезни связывают с сочетанным воздействием трёх факторов: нарушения обмена веществ, застоя жёлчи и воспаления.

Выделяют три стадии желчнокаменной болезни.

- Стадия физико-химических изменений жёлчи.
- Стадия камненосительства.
- Калькулёзный холецистит (острый или хронический).

Основные компоненты жёлчи — холестерин, фосфолипиды (лецитин), соли жёлчных кислот (холаты), жёлчные пигменты (билирубин) и вода. Нарушения обмена веществ приобретённого и врождённого характера, приводящие к качественному и количественному изменению состава жёлчи, могут нарушать её коллоидную устойчивость, создавая предпосылки для выпадения в осадок её компонентов. Данные изменения состава жёлчи возникают при нарушении обмена липидов (холестерина и жёлчных кислот) и пигментов (билирубина) и приводят к образованию холестериновых, пигментных (билирубиновых) камней или камней смешанного типа.

Предпосылкой к образованию камней может быть застой жёлчи, так как при этом содержание холестерина и билирубина в жёлчи повышается в 10—20 раз. К застою приводят дискинезия желчевыводящих путей, анатомические изменения в желчевыводящей системе (перетяжки, рубцы, спайки), врождённые аномалии жёлчного пузыря.

Воспалительный экссудат содержит большое количество белка и солей, в том числе и ионов кальция; ядром камня может стать белок. Некоторые виды бактерий выделяют в жёлчь α-глюкуронидазу, превращающую растворимый конъюгированный билирубин в нерастворимый неконъюгированный, вступающий в реакцию с ионами кальция с образованием билирубината кальция, из которого формируются пигментные камни. Роль инфекции в развитии желчнокаменной болезни признается не всеми.

Факторы риска: ожирение (повышена экскреция холестерина с жёлчью), гиперлипидемия IV типа, нарушение рационального питания (употребление жирного мяса, яиц, масла и других продуктов, содержащих много холестерина), наследственная предрасположенность, сахарный диабет, приём ЛС (эстрогены; никотиновая кислота — ингибирует синтез холестерина и повышает его экскрецию в жёлчь за счёт мобилизации из тканей), беременность, болезнь Крона и резекция тонкой кишки (нарушается всасывание жёлчных кислот из-за уменьшения функциональной поверхности кишечника).

Различают три типа камней: холестериновые, пигментные, смешанные. Камни могут плотно заполнять жёлчный пузырь. Вследствие длительного давления камня на стенку жёлчного пузыря возможно возникновение пролежней и перфораций.

Клиническая картина

Симптоматика желчнокаменной болезни зависит от количества камней, их размеров, расположения, активности воспалительного процесса, функционального состояния желчевыводящей системы и патологии соседних органов. В стадии физико-химических изменений и камненосительства клинических проявлений желчнокаменной болезни нет, и камни в жёлчном пузыре обнаруживают как случайную находку при обследовании по поводу других заболеваний. Основные признаки поражения внепечёночных жёлчных путей представлены болевым синдромом, включая жёлчную (печёночную) колику, диспепсическим и воспалительно-интоксикационным синдромами и желтухой.

Камни жёлчного пузыря, расположенные в «немой» зоне (тело и дно пузыря), не проявляют себя клинически, пока не попадут в шейку пузыря или пузырный проток или пока не присоединится воспаление. В первом случае развивается приступ жёлчной (печёночной) колики (острый калькулёзный холецистит), во втором случае — хронический калькулёзный холецистит. Жёлчная (печёночная) колика обусловлена попаданием конкрементов жёлчного пузыря в шейку пузыря или пузырный кровоток и развитием острого калькулёзного холецистита.

Жёлчная (печёночная) колика

Развитие приступа жёлчной колики провоцируют приём жирной, острой, пряной, копчёной пищи, физическое и эмоциональное напряжение, инфекции, работа в наклонном положении. Характерно внезапное, на фоне полного благополучия, возникновение болей в правом подреберье, иррадиирующих в правую лопатку и подлопаточную область. Возможна атипичная локализация болей — в пояснице, в области сердца. Интенсивность боли различна: от слабой ноющей до сильной режущей. Болевой синдром связан с перерастяжением стенки жёлчного пузыря вследствие повышения внутрипузырного давления и спастического

сокращения сфинктеров и, в меньшей степени, с раздражением камнем слизистой оболочки пузыря и протоков.

Жёлчная колика сопровождается диспептическим синдромом (тяжестью в эпигастрии, метеоризмом, неустойчивым стулом, повышением температуры тела).

Диспепсический синдром

Манифестирует отрыжкой горечью или постоянным горьким привкусом во рту. Нередко больные жалуются на чувство распирания в верхней половине живота, вздутие кишечника, нарушение стула. Реже бывает тошнота, рвота горечью. При сочетании с гипо- и атонией жёлчного пузыря рвота уменьшает боль и чувство тяжести в правом подреберье. При гипертонической дискинезии рвота вызывает усиление боли. В рвотных массах, как правило, обнаруживают примесь жёлчи.

Воспалительно-интоксикационный синдром

При обострении холецистита и желчнокаменной болезни характерно повышение температуры тела. Чаще лихорадка субфебрильная, реже достигает фебрильных значений (при деструктивных формах холецистита или в связи с осложнениями). Гектическая температура, сопровождающаяся выраженной потливостью, сильным ознобом, — всегда следствие гнойного воспаления (эмпиема жёлчного пузыря, абсцесс печени). У ослабленных больных и лиц пожилого возраста температура тела даже при гнойном холецистите может оставаться субфебрильной, а иногда даже нормальной вследствие пониженной реактивности.

При объективном обследовании обнаруживают вздутие живота, напряжение передней брюшной стенки (может отсутствовать у ослабленных и пожилых больных), болезненность в проекции жёлчного пузыря, положительные болевые симптомы раздражённого жёлчного пузыря, определяемые при пальпации (см. раздел 42.11. «Хронический бескаменный холецистит»).

Диагностика

Диагностика желчнокаменной болезни и обострения хронического калькулёзного холецистита основывается на данных анамнеза, жалобах, данных объективного осмотра, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования.

Холецистография и УЗИ жёлчного пузыря дают типичную картину наличия конкрементов.

При развитии желтухи наиболее информативны УЗИ, чреспечёночная холангиография и ЭРПХГ Эти методы уточняют состояние панкреатического и билиарного протоков, обнаруживают конкременты, опухоли холедохопанкреатической зоны и другие причины холестаза.

При подозрении на деструктивные формы хронического калькулёзного холецистита проводят лапароскопию.

Дифференциальная диагностика

Приступы жёлчной колики следует дифференцировать с острыми болями другого происхождения (почечной коликой, заболеваниями кишечника, острым аппендицитом). При почечной колике боли иррадиируют в паховую область, промежность, бедро, в момент приступа наблюдается поллакиурия. Хронический калькулёзный холецистит часто дифференцируют с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, панкреатитом. В этих случаях помогают результаты эндоскопического исследования и УЗИ. Иногда дифференциальную диагностику проводят между холелитиазом и правосторонней нижнедолевой пневмонией (обычно у пожилых больных). В этом случае решающую роль играет рентгенологическое исследование лёгких.

Лечение

Желчнокаменную болезнь в настоящее время относят как к хирургической, так и к терапевтической патологии. Большинство больных обращаются за помощью к терапевтам. Лечение складывается из диетотерапии, медикаментозной терапии, методов дистанционной литотрипсии и хирургического лечения. Выбор метода лечения зависит во многом от стадии заболевания.

Диетотерапия

Рекомендуют дробное (4—6 раз в день) питание с исключением высококалорийной и богатой холестерином пищи. Исключают копчёности, тугоплавкие жиры, раздражающие приправы. Рекомендуют растительные жиры. Диета должна включать большое количество растительной клетчатки с добавлением отрубей — это нормализует перистальтику кишечника, уменьшает литогенность жёлчи. При жёлчной колике необходим голод на 2—3 дня.

Лекарственные средства

Больным с холестериновыми конкрементами проводят лекарственное растворение камней при помощи препаратов урсодеоксихолевой и хенодеоксихолевой кислот.

Лекарственное растворение камней можно проводить, если диаметр камней не более 10—15 мм, жёлчный пузырь наполнен камнями не более чем на 1/3, сохранены функция жёлчного пузыря и проходимость общего жёлчного и пузырного протоков. Доза хенодеоксихолевой кислоты 15 мг/кг в день, а урсодеоксихолевую кислоту назначают в дозе 10 мг/кг в день. Лечение проводят под контролем УЗИ (1 раз в 6 мес). После растворения камней рекомендуют постоянный приём препаратов в уменьшенной дозе (1/3 суточной дозы на ночь).

Литотрипсия

Ударноволновая литотрипсия — дробление крупных конкрементов на мелкие фрагменты с помощью ударных волн. Принцип метода заключается в том, что вызываемые различными способами ударные волны передаются через водяную среду и фокусируются с помощью вогнутого эллипсоидного рефлектора на теле больного в проекции жёлчного пузыря. Эти волны дробят жёлчные камни на мелкие (4—8 мм) части. Экстракорпоральную литотрипсию проводят больным с холестериновыми камнями при единичном конкременте диаметром не более 3 см (или не более 3 конкрементов диаметром менее 1 см), сохранной сократительной функции жёлчного пузыря и отсутствии в анамнезе рецидивирующей лихорадки, холестаза и желтухи. За 2 нед до литотрипсии назначают препараты урсодеоксихолевой кислоты, приём которых продолжают до полного растворения фрагментов. Результат контролируют при помощи УЗИ.

Противопоказания к экстракорпоральной литотрипсии: большие размеры конкрементов, их кальцификация, непроходимость пузырного протока, нарушение функций жёлчного пузыря, нарушение свёртывания крови (гипокоагуляция).

Чрескожно-транспечёночный холелитолиз

Метод заключается в том, что под местной анестезией в жёлчный пузырь вводят тонкий катетер (через кожу и ткань печени). Через него вводят метилтрибутиловый эфир или другие вещества, растворяющие жёлчные холестериновые камни. Метод редко применяют ввиду его сложности.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (холецистэктомия, лапароскопическая холецистэктомия) проводят при осложнённом течении хронического калькулёзного холецистита (при развитии механической желтухи, флегмонозного или гангренозного калькулёзный холецистит); при наличии противопоказаний к растворению и дроблению камней, а также при отсутствии эффекта от других методов лечения.

Осложнения

Самое распространённое осложнение желчнокаменной болезни — обтурация камнем общего жёлчного или печёночного жёлчного протока с развитием механической желтухи. Длительно протекающая механическая желтуха часто сопровождается холангитом и может привести к вторичному билиарному циррозу печени. При закупорке пузырного протока может развиться водянка или эмпиема жёлчного пузыря. Длительное пребывание крупных конкрементов в жёлчном пузыре или жёлчных протоках приводит к образованию пролежня их стенок и перфорации жёлчного пузыря с развитием жёлчного перитонита или образованием внутренних

билиодигестивных (пузырно-кишечного и холедохо-дуоденального) свищей. На фоне длительного калькулёзного холецистита может развиться рак жёлчного пузыря.

Длительное течение калькулёзного холецистита осложняется хроническим панкреатитом, дисбактериозом кишечника. Склероз жёлчного пузыря также следует рассматривать как осложнение хронического калькулёзного холецистита.

Прогноз

Прогноз зависит от многих факторов. Лекарственное растворение камней возможно примерно в 15—20% случаев желчнокаменной болезни.

42.16. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Хронический панкреатит — заболевание, в основе которого лежит развитие воспалительно-склеротического процесса, ведущего к прогрессирующему снижению функций внешней и внутренней секреции; происходит уплотнение паренхимы поджелудочной железы (индурация) вследствие разрастания соединительной ткани, появления фиброзных рубцов, псевдокист и кальцификатов.

Этиология

Алкоголь — основной этиологический фактор, особенно у мужчин. Доказано, что употребление алкоголя в суточной дозе 80—120 мл этанола на протяжении 3—10 лет приводит к развитию хронического панкреатита. Сочетание систематического употребления алкоголя с курением увеличивает риск развития хронического панкреатита. У 25—40% больных (в основном женщин) причина развития хронического панкреатита — заболевания жёлчевыводящей системы (дискинезии, холециститы, жёлчнокаменная болезнь). Среди других причин развития хронического панкреатита отмечают заболевания зоны большого дуоденального сосочка, воздействие токсических вещества (растворителей), лекарств (азатиоприна, гидрохлоротиазида, фуросемида, меркаптопурина, метилдопы, эстрогенов, сульфаниламидов, тетрациклина, НПВП), гиперлипидемия. Развитие хронического панкреатита возможно при гиперпаратиреозе, травмах поджелудочной железы.

Патогенез

Основным патогенетическим механизмом развития хронического панкреатита считают активацию собственных ферментов (трипсиногена, химотрипсиногена, проэластазы и фосфолипазы А) поджелудочной железы с последующим поражением её ткани. Это приводит к развитию отёка, коагуляционного некроза и фиброза ткани поджелудочной железы. В результате гибели ацинарных клеток и обструкции внутрипанкреатических протоков происходит внешнесекреторная недостаточность поджелудоч-

ной железы. Из-за поражения островков Лангерганса развивается сахарный диабет.

Клиническая картина

Клиническая картина хронического панкреатита складывается из болевого и диспептического синдромов, недостаточности экзокринной и эндокринной функций железы.

Болевой синдром

Локализация болей при хроническом панкреатите зависит от преимущественного поражения той или иной анатомической части поджелудочной железы. Боль в левом подреберье или слева от пупка возникает при поражении хвоста поджелудочной железы. При поражении тела поджелудочной железы боль локализуется в эпигастральной области. При поражении головки поджелудочной железы боль локализуется в зоне Шоффара. При тотальном поражении органа боль носит разлитой характер в виде «пояса» или «полупояса» в верхней части живота. Боль возникает или усиливается через 40–60 мин после еды (особенно обильной, острой, жареной, жирной), усиливается в положении лёжа на спине и ослабевает в положении сидя при небольшом наклоне туловища вперёд. Возможна иррадиация болей в область сердца, в левую лопатку, левое плечо (имитируют стенокардию), а иногда и в левую подвздошную область.

Диспептический синдром характеризуется отрыжкой, изжогой, тошнотой.

Экзокринная недостаточность

Для экзокринной недостаточности поджелудочной железы характерно нарушение процессов кишечного пищеварения и всасывания, развитие избыточного размножения бактерий в тонкой кишке. В результате у больных развиваются поносы, стеаторея, метеоризм, боли в животе, отрыжка, тошнота, эпизодическая рвота, потеря аппетита, похудание, позднее присоединяются симптомы, характерные для полигиповитаминоза.

Эндокринная недостаточность

Примерно у 1/3 больных обнаруживают расстройства углеводного обмена, у половины из них наблюдают клинические признаки сахарного диабета, имеющего особенности течения: склонность к гипогликемии, потребность в низких дозах инсулина, редкое развитие кетоацидоза, сосудистые и другие осложнения.

При объективном исследовании отмечают сухость и шелушение кожи, глоссит, стоматит (изменения, обусловленные гиповитаминозом). Как правило, у больных имеется дефицит массы тела. На коже груди, живота, спины иногда можно обнаружить мелкие ярко-красные пятна округлой формы, размером 1–3 мм, не исчезающие при надавливании (симптом Тужилина). Пальпировать поджелудочную железу удаётся только при кис-

тозных и опухолевых процессах. Локальную пальпаторную болезненность в области поджелудочной железы выявляют у половины больных в зоне Шоффара–Риве, точках Дежардена и Мейо–Робсона. Определяют положительный френикус-симптом, симптомы Гротта и Кача.

Диагностика

Лабораторные методы исследования

Используют для выявления воспалительного процесса в поджелудочной железе, оценки его активности и определения степени нарушения экзокринной и эндокринной функции органа. В общем анализе крови возможны лейкоцитоз и увеличение СОЭ. Отмечают повышение активности ферментов поджелудочной железы: амилазы, трипсина и липазы (более специфично, чем определение содержания амилазы) в сыворотке крови и моче, эластазы в крови и в кале. Изменяются показатели панкреатической секреции при исследовании содержимого двенадцатиперстной кишки до и после стимуляции секретином, панкреозимином.

Выявление эндокринной недостаточности поджелудочной железы сводится к определению концентрации глюкозы в плазме крови и гликемического профиля (двугорбый тип гликемической кривой, характерный для сахарного диабета).

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Направлены на визуализацию изменений поджелудочной железы, зоны большого сосочка двенадцатиперстной кишки, крупных желчных протоков, главного панкреатического протока.

Дифференциальная диагностика

Хронический панкреатит необходимо дифференцировать с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническим холециститом, хроническим энтеритом и колитом, хроническим абдоминальным ишемическим синдромом, раком поджелудочной железы.

Лечение

В период обострения больные хроническим панкреатитом нуждаются в госпитализации, постоянном наблюдении с контролем гемодинамических и биохимических (концентрация амилазы, липазы, глюкозы) показателей. Лечение должно быть направлено на уменьшение панкреатической секреции, купирование болевого синдрома, проведение заместительной ферментной терапии и предупреждение осложнений.

Диета

При выраженных обострениях в первые 3–5 дней назначают голод (нулевая диета) и гидрокарбонатно-хлоридные воды, что приводит к уменьшению панкреатической секреции. При необходимости переходят

на парентеральное питание (альбумин, протеин, глюкоза), что способствует уменьшению интоксикации, болевого синдрома и предупреждает развитие гиповолемического шока. Затем больного переводят на пероральное питание. Приём пищи должен быть частым, небольшими порциями. Ограничивают употребление продуктов, стимулирующих секрецию поджелудочной железы (жиров, кислых продуктов), молочных продуктов, богатых кальцием (творога, сыра).

Осложнения

В период обострения хронического панкреатита могут развиться гиповолемический шок, желудочно-кишечное кровотечение, желтуха, абсцессы, сепсис. Часто хронический панкреатит осложняется псевдокистами. Длительно протекающий хронический панкреатит приводит к расширению главного панкреатического протока, изменениям соседних органов: сужению общего жёлчного протока, двенадцатиперстной кишки, тромбозу селезёночной вены, выпоту в плевральную, перикардиальную и брюшную полости.

Прогноз

Строгое соблюдение диеты, отказ от употребления алкоголя, адекватность поддерживающей терапии существенно уменьшают частоту и выраженность обострений у 70–80% больных. Больные хроническим алкогольным панкреатитом живут до 10 лет при полном отказе от употребления алкогольных напитков. Если же они продолжают употреблять алкоголь, то половина из них умирает раньше этого срока. Стойкая и длительная ремиссия возможна лишь при регулярной поддерживающей терапии.

Часть V.

Ревматические заболевания

Глава 43

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Острая ревматическая лихорадка — постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А, проявляющееся в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественным поражением ССС (кардит), суставов (мигрирующий полиартрит), головного мозга (хорея) и кожи (кольцевидная эритема, ревматические узелки). Острая ревматическая лихорадка развивается у предрасположенных лиц, главным образом молодого возраста (7—15 лет), и связана с аутоиммунным ответом организма из-за перекрёстной реактивности между Аг стрептококка и Аг поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).

Хронические ревматические болезни сердца — заболевания, характеризующиеся поражением клапанов сердца в виде краевого фиброза клапанных створок воспалительного генеза или порока сердца (недостаточности и/или стеноза), сформировавшегося после перенесённой острой ревматической лихорадки.

Заболеваемость острой ревматической лихорадкой в России составляет 2,7 случаев на 100 000 населения, хроническими ревматическими болезнями сердца — 9,7 случаев на 100 000 населения, в том числе ревматическими пороками сердца — 6,7 на 100 000 населения. Распространённость хронических ревматических болезней сердца составляет 28 случаев на 100 000 детского контингента и 226 случаев на 100 000 взрослого населения. Преимущественно заболевают лица в возрасте 7—15 лет. Половой диморфизм чётко не прослеживается.

Этиология

β-гемолитический стрептококк

Острая ревматическая лихорадка развивается через 2—4 нед после перенесённой ангины или фарингита, вызванных высококонтагиозными «ревматогенными» штаммами β-гемолитического стрептококка группы А (серотипы М3, М5, М18, М24). М-белок (специфический белок, входящий в состав клеточной стенки β-гемолитического стрептококка группы А и подавляющий его фагоцитоз) содержит антигенные детерминанты,

имеющие сходство с компонентами сердечной мышцы, мозга и синовиальных оболочек.

Генетические факторы

О роли генетических факторов свидетельствует более высокая распространённость острой ревматической лихорадки и хронических ревматических болезней сердца (в том числе ревматических пороков сердца) в отдельных семьях. У 75–100% больных и только у 15% здоровых людей на В-лимфоцитах присутствует специфический аллоантиген 883 (D8/17), выявляемый с помощью специальных моноклональных АТ.

Патогенез и патоморфология

В развитии острой ревматической лихорадки участвуют несколько механизмов. Определённую роль может играть прямое токсическое повреждение компонентов миокарда кардиотропными ферментами β-гемолитического стрептококка группы А. Однако основное значение придают развитию клеточного и гуморального иммунного ответа на различные Аг стрептококка. Синтезируемые противострептококковые АТ перекрёстно реагируют с Аг миокарда (феномен молекулярной мимикрии), а также с цитоплазматическими Аг нервной ткани, локализующимися в субталамической и каудальной зонах головного мозга (преимущественно в полосатом теле). Кроме того, М-протеин обладает свойствами суперантигена — вызывает сильную активацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов без его предварительного процессинга Аг-представляющими клетками и взаимодействия с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II.

Стадии патологического процесса

При острой ревматической лихорадке выделяют четыре стадии патологического процесса в соединительной ткани.

- Стадия мукоидного набухания.
- Стадия фибриноидного некроза (необратимая фаза дезорганизации соединительной ткани).
- Стадия пролиферативных реакций, при которой происходит образование гранулём Ашоффа–Талалаева в результате некроза тканей сердца и пролиферации клеток соединительной ткани.
- Стадия склероза.

Ревматическая гранулёма состоит из крупных, неправильной формы базофильных клеток, гигантских многоядерных клеток миоцитарного происхождения с эозинофильной цитоплазмой, а также лимфоидных, плазматических клеток. Гранулёмы обычно располагаются в миокарде, эндокарде, периваскулярной соединительной ткани сердца. В настоящее время гранулёмы встречают реже. При хорее изменяются клетки полосатого тела. Поражение кожи и подкожной клетчатки обусловлено васкулитом и очаговой воспалительной инфильтрацией.

Классификация

Современная классификация принята пленумом Ассоциации ревматологов России 22 мая 2003 г. в Саратове (табл. 43-1)

Таблица 43-1. Классификация острой ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца

Классифицирующий признак	Формы
Клинические формы	Острая ревматическая лихорадка Повторная ревматическая лихорадка
Клинические проявления	Основные: кардит, артрит, хорея, кольцевидная эритема, ревматические узелки Дополнительные: лихорадка, артралгия, абдоминальный синдром, серозиты
Исходы	Выздоровление Хроническая ревматическая болезнь сердца С пороком сердца Без порока сердца
Недостаточность кровообращения	По классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (стадии 0, I, IIA, IIБ, III) По классификации NYHA см. глава 11 «Сердечная недостаточность» (функциональные классы 0, I, II, III, IV)

Клиническая картина

Характер начала острой ревматической лихорадки тесно связан с возрастом больных. Более чем у половины детей заболевание возникает через 2–3 нед после ангины с внезапного повышения температуры тела, появления асимметричных мигрирующих болей в крупных суставах (чаще всего в коленных) и признаков кардита (боли в грудной клетке, одышка, сердцебиение и др.). У части заболевших наблюдают моносимптомное течение с преобладанием признаков артрита или кардита (или очень редко — хореи). Столь же остро, по типу «вспышки», острая ревматическая лихорадка развивается у солдат-новобранцев, перенёсших ангину. Для подростков и молодых людей после стихания клинических проявлений ангины более характерно постепенное начало с субфебрильной температуры тела, артралгий в крупных суставах или только умеренных признаков кардита. Повторная атака острой ревматической лихорадки также связана с перенесённой инфекцией глотки стрептококковой этиологии и проявляется преимущественно развитием кардита.

Артрит

Артрит (или артралгии) нескольких крупных суставов — один из ведущих симптомов заболевания у 60–100% больных с первой атакой острой ревматической лихорадки. Боли в суставах нередко настолько выражены, что приводят к существенному ограничению их подвижности. Одновременно с болями отмечается припухлость суставов за счёт синовита и поражения околосуставных тканей, иногда покраснение кожных покровов над суставами. Чаще поражаются коленные, голеностопные, лучезапястные и локтевые суставы. Преобладающая форма поражения в современных условиях — преходящий олигоартрит и реже моноартрит. Характерные особенности ревматического артрита — мигрирующий характер (признаки поражения одних суставов почти полностью исчезают в течение 1–5 дней и сменяются столь же выраженным поражением других суставов) и быстрое полное обратное развитие под влиянием современной противовоспалительной терапии.

Кардит

Кардит — проявление острой ревматической лихорадки (наблюдают в 90–95% случаев), которое определяет тяжесть течения и исход заболевания. Основополагающим компонентом кардита считают вальвулит (преимущественно митрального, реже аортального клапана), который может сочетаться с поражением миокарда и перикарда. Симптомы ревматического вальвулита:

- дующий систолический шум апикальной локализации, связанный с I тоном (при митральной регургитации);
- непостоянный низкочастотный мезодиастолический шум в области выслушивания митрального клапана;
- высокочастотный убывающий протодиастолический шум, выслушиваемый вдоль левого края грудины (при аортальной регургитации).

В патологический процесс могут вовлекаться миокард и перикард с развитием тахикардии, расширения границ сердечной тупости, приглушённости тонов сердца, шума трения перикарда, нарушений проводимости и т.д. Однако изолированное поражение сердца по типу миоперикардита при отсутствии вальвулита не характерно для острой ревматической лихорадки, и в этих случаях требуется проведение дифференциальной диагностики с кардитами иной этиологии (см. ниже).

На фоне ярко выраженного артрита или малой хореи клиническая симптоматика кардита при острой ревматической лихорадке может быть выражена слабо. В связи с этим возрастает диагностическая значимость ЭхоКГ с использованием допплеровского режима.

Важнейшая особенность кардита во время первой атаки острой ревматической лихорадки — чёткая положительная динамика его клинических проявлений под влиянием активной противоревматической терапии.

В подавляющем большинстве случаев на фоне лечения происходит нормализация ЧСС, восстановление звучности тонов, уменьшение интенсивности систолического и диастолического шумов, сокращение границ сердца, исчезновение симптомов недостаточности кровообращения.

Социальная значимость острой ревматической лихорадки определяется приобретёнными ревматическими пороками сердца, которые по мере прогрессирования приводят к стойкой утрате трудоспособности и сокращению продолжительности жизни. Частота формирования ревматических пороков сердца после первой атаки острой ревматической лихорадки у детей составляет 20–25%. Преобладают изолированные пороки сердца, чаще митральная недостаточность. Реже формируется недостаточность аортального клапана, митральный стеноз и сочетанный митрально-аортальный порок сердца (подробнее см. в главе 8 «Приобретённые пороки сердца»). Примерно у 7–10% детей после перенесённого кардита формируется пролапс митрального клапана.

Среди подростков, перенёсших первую атаку острой ревматической лихорадки, пороки сердца диагностируются в трети случаев. У взрослых пациентов данный показатель составляет 39–45%, причём максимальная частота возникновения ревматических пороков сердца (более 75%) наблюдается в течение первых трёх лет от начала болезни. У больных, перенёсших первую атаку острой ревматической лихорадки в возрасте 23 лет и старше, сочетанные и комбинированные ревматические пороки сердца формируются в 90% случаев.

Малая хорея

Ревматическая хорея (малая хорея, хорея Сиденгама) — типичное проявление острой ревматической лихорадки, связанное с вовлечением в патологический процесс различных структур мозга (полосатого тела, субталамических ядер и мозжечка). Она диагностируется в 6–30% случаев, преимущественно у детей, реже у подростков через 1–2 мес после перенесённой острой стрептококковой инфекции. Чаще поражаются девочки и девушки. Клиническая картина малой хореи включает различные сочетания следующих синдромов:

- хореические гиперкинезы, т.е. непроизвольные подёргивания конечностей и мимической мускулатуры, сопровождающиеся нарушением почерка, невнятностью речи, неловкостью движений;
- мышечная гипотония (вплоть до дряблости мышц с имитацией параличей);
- расстройства статики и координации (неспособность выполнить координационные пробы, например пальце-носовую);
- сосудистая дистония;
- психоэмоциональные нарушения (неустойчивость настроения, раздражительность, плаксивость и т.д.). Характерно полное исчезновение симптоматики во сне.

Малая хорея, как правило, сочетается с другими клиническими проявлениями острой ревматической лихорадки (кардит, полиартрит), однако у 5–7% больных она может быть единственным признаком заболевания. В этих ситуациях, т.е. при отсутствии иных критериев острой ревматической лихорадки, диагноз ревматической хореи правомочен только после исключения прочих причин поражения нервной системы.

Кольцевидная эритема

Кольцевидная (аннулярная) эритема наблюдается у 4–17% больных на высоте острой ревматической лихорадки. Она характеризуется бледно-розовыми кольцевидными высыпаниями диаметром от нескольких миллиметров до 5–10 см с преимущественной локализацией на туловище и проксимальных отделах конечностей (но не на лице). Она имеет транзиторный мигрирующий характер, не возвышается над уровнем кожи, не сопровождается зудом или индурацией, бледнеет при надавливании, быстро регрессирует без остаточных явлений.

Подкожные ревматические узелки

Подкожные ревматические узелки в последние годы наблюдаются очень редко (в 1–3%). Это округлые плотные малоподвижные безболезненные образования различных размеров, чаще на разгибательной поверхности суставов, в области лодыжек, пяточных сухожилий, остистых отростков позвонков, затылочной области надчерепного апоневроза с циклом обратного развития от 2 нед до 1 мес.

Несмотря на значительное снижение частоты кольцевидной эритемы и ревматических узелков у детского контингента больных и фактическое отсутствие таковых у подростков и взрослых пациентов, специфичность данных симптомов при острой ревматической лихорадке остаётся очень высокой, в силу чего они сохраняют свою диагностическую значимость.

Лабораторно-инструментальные исследования

- При остром начале болезни уже в первые дни наблюдают увеличение СОЭ и концентрации СРБ, реже — развитие нейтрофильного лейкоцитоза. Увеличение СОЭ и концентрации СРБ часто сохраняется в течение длительного времени после исчезновения клинических признаков острой ревматической лихорадки.
- Общий анализ мочи обычно не изменён. Иногда обнаруживают минимальную протеинурию или микрогематурию.
- Повышение титров антистрептококковых АТ, таких, как антистрептолизин О, АТ к ДНКазе в титре более 1:250, наблюдают у 80% больных.
- При бактериологическом исследовании мазка из зева иногда обнаруживают β-гемолитический стрептококк группы А. Более информативно обнаружение стрептококков в серийных посевах.

- Обязательно проведение ЭхоКГ для оценки анатомической структуры сердца и состояния внутрисердечного кровотока, выявления митральной или аортальной регургитации (как раннего признака вальвулита), а также перикардита.
- ЭКГ важна для уточнения характера нарушений ритма.

Диагностика

Диагностика острой ревматической лихорадки нередко представляет большую проблему, поскольку основные клинические проявления заболевания (за исключением кольцевидной эритемы и ревматических узелков, развивающихся крайне редко) неспецифичны.

Диагностические критерии

Наибольшее распространение получили диагностические критерии, разработанные почти одновременно отечественным учёным А.А. Киселем в 1940 г. и американцем Т.Д. Джонсом в 1944 г. В настоящее время для диагностики ревматической лихорадки следует использовать критерии, принятые ВОЗ в 1992 г. и модифицированные Ассоциацией ревматологов России в 2003 г. (табл. 43-2).

Таблица 43-2. Критерии диагностики ревматической лихорадки

Большие проявления	Малые проявления	Данные, указывающие на предшествующую инфекцию, вызванную стрептококками группы А
Кардит Полиартрит Хорея Кольцевидная эритема Подкожные узелки	Клинические симптомы Артралгия Лихорадка Лабораторные изменения Увеличение СОЭ и повышение концентрации СРБ Удлинение интервала P–Q(R) Признаки митральной и/или аортальной регургитации при ЭхоКГ в допплеровском режиме	Положительные посевы с миндалин на β-гемолитический стрептококк группы А Повышенные (или повышающиеся) титры противострептококковых АТ

Примечание. Наличие двух больших критериев или одного большого и двух малых в сочетании с данными, подтверждающими предшествующую инфекцию, вызванную стрептококками группы А, свидетельствует о высокой вероятности острой ревматической лихорадки.

Дифференциальная диагностика

Хотя в классических случаях диагноз острой ревматической лихорадки не представляет сложностей, наличие только одного из основных проявлений (кардит, полиартрит или хорея) часто приводит к гипердиагностике этого заболевания и диктует необходимость дифференциальной диагностики со многими другими заболеваниями.

- При нечёткой связи стрептококковой инфекцией с развитием кардита (или её отсутствии) необходимо исключить другие заболевания сердца, такие, как вирусный миокардит (например, вызываемый вирусом Коксаки В), пролапс митрального клапана (особенно при наличии гипермобильного синдрома, характеризующегося избыточной подвижностью суставов и других производных соединительной ткани, в том числе хорд клапанного аппарата), инфекционный эндокардит и миксому сердца.
- Ревматический полиартрит — классический пример реактивного артрита. В связи с этим необходимо исключить другие формы реактивных артритов. Определённую помощь может оказать определение Аг HLA-B27, носительство которого не характерно для больных ревматическим полиартритом, в отличие от реактивных артритов, связанных с кишечной и урогенитальной инфекцией.
- Очень трудно отличить ревматическую лихорадку от постстрептококкового реактивного артрита, который может развиваться у подростков и молодых людей после стрептококковой инфекции. В этом случае необходимо тщательное кардиологическое обследование и наблюдение за больными в течение не менее 5 лет.
- В отличие от классической ревматической хореи, для синдрома PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with group a Streptococcal infections — детские аутоиммунные нейропсихические расстройства, ассоциированные с инфекциями, вызванными стрептококком группы А) характерны выраженные психиатрические аспекты (сочетание навязчивых мыслей и навязчивых движений), а также значительно более быстрое и полное регрессирование психоневрологической симптоматики только при адекватной противострептококковой терапии.
- Развитие артрита, кардита, поражения ЦНС (энцефалита) и кожи (хроническая мигрирующая эритема) характерно для лаймоборрелиоза (болезнь Лайма), возбудителем которого является спирохета *Borrelia burgdorferi*, передаваемая при укусе клеща. Для дифференциальной диагностики этих заболеваний необходим тщательный анализ данных анамнеза и проведение серологического обследования больных в отношении выявления АТ к *B. burgdorferi*.
- Иногда острую ревматическую лихорадку необходимо отличить от АФС, который может проявляться поражением клапанов сердца и развитием

хореи. При дифференциальной диагностике следует учитывать данные анамнеза и результаты определения антифосфолипидных АТ.

Лечение

Лечение острой ревматической лихорадки — комплексное, складывающееся из этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии и реабилитационных мероприятий.

Всем пациентам показана госпитализация с соблюдением постельного режима в течение первых 2–3 нед болезни, с включением в пищевой рацион достаточного количества полноценных белков (не менее 1г на 1 кг массы тела) и ограничением поваренной соли.

Этиотропная терапия

Этиотропная терапия направлена на эрадикацию β-гемолитического стрептококка группы А из глотки и осуществляется бензилпенициллином в суточной дозе 1,5–4 млн ЕД у подростков и взрослых и 400–600 тыс. ЕД у детей в течение 10 дней с последующим переходом на применение дюрантной формы препарата (бензатина бензилпенициллин). В случаях непереносимости препаратов пенициллина показано назначение одного из антибиотиков из групп макролидов или линкозамидов (см. раздел «Профилактика»).

Патогенетическое лечение

Патогенетическое лечение острой ревматической лихорадки заключается в применении ГК и НПВП. Преднизолон, ранее применявшийся достаточно широко, в настоящее время используется преимущественно в детской кардиоревматологии, особенно при выраженном кардите и полисерозитах. Препарат назначают в дозе 20–30 мг/сут до достижения терапевтического эффекта, как правило, в течение 2 нед. В дальнейшем дозу снижают (на 2,5 мг каждые 5–7 дней) вплоть до полной отмены.

При лечении острой ревматической лихорадки с преимущественным мигрирующим полиартритом или хореей, а также при повторной атаке заболевания на фоне хронических ревматических болезней сердца назначают НПВП — диклофенак в дозе 100–150 мг/сут в течение 2 мес. Это препарат также рассматривается в качестве средства выбора при лечении острой ревматической лихорадки у взрослых.

Принимая во внимание специфические особенности воздействия ГК на минеральный обмен, а также достаточно высокий уровень дистрофических процессов в миокарде, особенно у больных с повторной острой ревматической лихорадкой на фоне хронических ревматических болезней сердца, показано назначение следующих препаратов:

- калия и магния аспарагинат по 3–6 таблеток в сутки в течение 1 мес;
- инозин в дозе 0,2–0,4 г 3 р/сут в течение 1 мес;
- нандролон в дозе 100 мг внутримышечно еженедельно, на курс 10 инъекций.

Профилактика

Первичная профилактика

Основу первичной профилактики составляет своевременное и эффективное лечение острой и хронической инфекции глотки, вызванной стрептококками группы А: тонзиллита (ангины) и фарингита. Оптимальный препарат — амоксициллин в дозе 750 мг/сут детям и 1,5 г/сут взрослым в 3 приёма в течение 10 дней. Феноксиметилпенициллин (0,375–0,75 г/сут в зависимости от массы тела) рекомендуют только детям младшего возраста. Высокой эффективностью обладает цефадроксил в дозе 30 мг/кг/сут в 1 приём детям и 1 г/сут в 2 приёма взрослым в течение 10 дней. При непереносимости бета-лактамных антибиотиков назначают макролиды (спирамицин, азитромицин, кларитромицин и др.) в стандартных дозах; продолжительность лечения этими препаратами составляет не менее 10 дней (для азитромицина — 5 дней). Для лечения рецидивов тонзиллита или фарингита, вызванных стрептококками группы А, применяют амоксициллин+клавулановая кислота в дозе 40 мг(кг·сут) детям и 1,875 г/сут взрослым в 3 приёма в течение 10 дней. При неэффективности или непереносимости вышеуказанных препаратов показано лечение линкомицином или клиндамицином в течение 10 дней. Применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола не рекомендуется ввиду высокой частоты резистентности к ним β-гемолитического стрептококка группы А.

Вторичная профилактика

Вторичная профилактика показана пациентам, перенёсшим острую ревматическую лихорадку, с целью предотвращения повторных атак заболевания. Для этого используют пенициллин пролонгированного действия — бензатина бензилпенициллин, применение которого позволяет уменьшить число повторных ревматических атак в 4–17 раз. Доза препарата для детей составляет 600 000 ЕД (при массе тела до 25 кг) или 1,2 млн ЕД (при массе тела более 25 кг), для подростков и взрослых — 2,4 млн ЕД в/м один раз в 3 нед. Отечественный препарат — смесь 1,2 млн ЕД бензатина бензилпенициллина и 300 000 ЕД бензилпенициллина прокаина в настоящее время рассматривается как не соответствующий фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к превентивным препаратам, и не применяется для вторичной профилактики острой ревматической лихорадки.

Длительность вторичной профилактики для каждого пациента устанавливается индивидуально и определяется наличием факторов риска повторных атак острой ревматической лихорадки (рекомендации ВОЗ). К факторам риска относят:

- возраст больного;
- наличие хронической ревматической болезни сердца;
- время от момента первой атаки острой ревматической лихорадки;

- скученность в семье;
- семейный анамнез, отягощённый по острой ревматической лихорадке или хронической ревматической болезни сердца;
- социально-экономический статус и образование больного;
- вероятность стрептококковой инфекции в регионе;
- профессия и место работы больного (риск повышен у школьных учителей, врачей, лиц, работающих в условиях скученности).

Длительность вторичной профилактики должна составлять:

- для лиц, перенёсших острую ревматическую лихорадку без кардита, — не менее 5 лет после последней атаки или до достижения 18 лет (по принципу «что дольше»);
- в случаях излеченного кардита без формирования порока сердца — не менее 10 лет после последней атаки или до достижения 25 лет (по принципу «что дольше»);
- для больных с пороком сердца (в том числе после хирургического лечения) — пожизненно.

В соответствии с данными экспертов Американской кардиологической ассоциации, все больные с хроническими ревматическими болезнями сердца входят в категорию умеренного риска развития инфекционного эндокардита. Этим пациентам при выполнении различных медицинских манипуляций, сопровождающихся бактериемией (экстракция зуба, тонзиллэктомия, аденотомия, операции на желчных путях или кишечнике, вмешательства на простате и т.д.) необходимо профилактическое назначение антибиотиков (см. главу 6 «Инфекционный эндокардит»).

Прогноз

Непосредственной угрозы жизни при острой ревматической лихорадке практически нет (за исключением чрезвычайно редких случаев панкардита в детском возрасте). В основном прогноз определяется состоянием сердца (наличием и тяжестью порока, степенью сердечной недостаточности). Важны сроки начала терапии, так как вероятность образования ревматических пороков сердца резко увеличивается при поздно начатом лечении или его отсутствии.

Глава 44

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит — воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов.

Ревматоидный артрит — одно из наиболее распространённых хронических воспалительных заболеваний, частота которого в популяции составляет 1%. Болезнь встречается в 2,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин, однако у пациентов, серопозитивных по ревматоидному фактору (см. ниже), и у лиц пожилого возраста эти половые различия менее выражены.

Этиология

Этиология ревматоидного артрита неизвестна. В роли «артритогенных» могут выступать различные факторы: экзогенные (вирусные белки, бактериальные суперантигены и др.), токсические (компоненты табака), эндогенные [коллаген типа II, стрессорные белки (например, белки теплового шока) и др.] и неспецифические (травма, инфекция, аллергены и др.). Среди вирусов, наиболее вероятно участие парвовируса B19, вируса Эпстайна–Барр, а также Т-лимфотропного вируса 1-го типа.

Генетическая предрасположенность

У близких родственников пациентов риск заболеть ревматоидным артритом по сравнению с общей популяцией выше (примерно в 16 раз). Конкордантность у монозиготных близнецов колеблется от 15 до 30%, что в 4 раза выше, чем у дизиготных близнецов. Это свидетельствует об участии нескольких генов в реализации генетической предрасположенности к заболеванию.

При изучении главного комплекса гистосовместимости идентифицирован так называемый shared-эпитоп*, локализующийся в 3-й гипервариабельной области β-цепи некоторых гаплотипов HLA-DR (-DRB1*0401, -DRB1*0404 и др.) и выявляющийся у большинства пациентов с ревматоидным артритом.

---

* От англ. shared — участвующий.

Гормональные нарушения

О роли гормональных нарушений (связанных с половыми гормонами, пролактином) свидетельствует тот факт, что в возрасте до 50 лет ревматоидный артрит наблюдают примерно в 2–3 чаще у женщин, чем у мужчин, а в более позднем возрасте эти различия нивелируются. У женщин приём пероральных контрацептивов и беременность снижают риск развития заболевания, а в послеродовом периоде во время кормления грудью (гиперпролактинемия) риск заболеть существенно увеличивается.

Примечательно, что признаки аутоиммунного процесса (например, увеличение титров ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду) выявляют у пациентов задолго до развития клинических проявлений заболевания.

Патогенез

Суть патологического процесса при ревматоидном артрите — локальное и системное иммунологически обусловленное (аутоиммунное) воспаление, приводящее наряду с поражением суставов и к развитию широкого спектра внесуставных (системных) органных проявлений и катаболических нарушений (например, к остеопорозу). В дебюте заболевания наблюдают антигенспецифическую активацию $CD4^+$-Т-лимфоцитов по Th_1-типу (увеличение синтеза γ-ИФ и ИЛ-17) в сочетании с гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-18 и др.) и относительным дефицитом синтеза «антивоспалительных» медиаторов (ИЛ-4, рецепторный антагонист ИЛ-1). Существенное значение имеет и гиперпродукция Th_2-цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-10), которые стимулируют синтез ревматоидного фактора В-лимфоцитами. Кроме того, ИЛ-6 индуцирует синтез белков острой фазы воспаления, в первую очередь СРБ.

Среди широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, принимающих участие в иммунопатогенезе ревматоидного артрита, особое значение придают ФНО-α. Этот цитокин индуцирует прокоагулянтные и подавляет антикоагулянтные свойства эндотелия, усиливает экспрессию молекул адгезии, способствующих трансэндотелиальной миграции лейкоцитов по направлению к полости сустава, стимулирует синтез других провоспалительных медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), рост новых сосудов (которые играют исключительно важную роль в формировании ревматоидного паннуса), вызывает развитие боли, лихорадки, кахексию и другие патологические проявления болезни. Подавление синтеза ФНО-α приводит к уменьшению признаков воспаления при различных формах экспериментальных артритов, причём как на ранних, так и на более поздних стадиях болезни. Важным дополнительным механизмом развития хронического воспаления может быть дефект системы «гипоталамус–гипофиз–надпочечники». При ревматоидном артрите отмечают нарушение эндогенного синтеза кортизола, играющего важную роль в предотвращении избыточ-

ной активации иммунной системы и формирования хронического воспаления. На поздних стадиях заболевания преобладают индуцированные хроническим воспалением автономные («опухолеподобные») процессы, обусловленные соматической мутацией фибробластоподобных синовиальных клеток и дефектами апоптоза.

В целом основополагающую роль в развитии и прогрессировании ревматоидного артрита придают приобретённым дефектам иммунной системы, характеризующимся нарушением способности поддерживать баланс между нормальными механизмами физиологической активации и супрессии воспаления. Это определяет очень быстрый переход острого воспаления в хроническое.

Патоморфология

- Суставы. На ранних стадиях строма инфильтрирована $CD4^+$-лимфоцитами, формируются лимфоидные фолликулы. В большом количестве обнаруживают плазматические клетки, пролиферацию синовиальных фибробластоподобных клеток. В перихондральной части синовиальной мембраны происходит формирование паннуса; хрящ под паннусом истончён, с глубокими трещинами. Субхондрально обнаруживают множественные эрозии костной ткани. Остеокласты крупные, расположены неравномерно. Деструктивные процессы в кости сочетаются с врастанием в зону обызвествления сосудов и паннуса.
- Ревматоидный узелок. Ревматоидный узелок — очаг фибриноидного некроза, окружённый палисадообразно расположенными макрофагами, плазматическими клетками, лимфоцитами, часто с присутствием гигантских многоядерных клеток.

Классификация

Рабочая классификация (табл. 44-1) ревматоидного артрита, учитывающая разные нозологические формы, наличие ревматоидного фактора, течение, активность и стадию процесса, а также степень инвалидизации больного, принята в России в 1980 г. и используется до настоящего времени.

Таблица 44-1. Рабочая классификация ревматоидного артрита

Формы
Ревматоидный артрит
Полиартрит
Олигоартрит
Моноартрит
Ревматоидный артрит с системными проявлениями
Особые синдромы

Окончание табл. 44-1

Синдром Фелти
Болезнь Стилла у взрослых
Ревматоидный фактор
Серопозитивный
Серонегативный
Течение
Быстропрогрессирующее
Медленнопрогрессирующее
Активность
I — низкая
II — умеренная
III — высокая
Ремиссия
Рентгенологическая стадия
I стадия — околосуставной остеопороз
II стадия — то же + сужение суставных щелей
III стадия — то же + множественные эрозии
IV стадия — то же + анкилоз
Функциональная способность
0 — полностью сохранена
I — профессиональная способность сохранена
II — профессиональная способность утрачена
III — способность к самообслуживанию утрачена

Течение процесса имеет значение для оценки прогрессирования заболевания, но она возможна только при длительном наблюдении за больными. Для определения активности ревматоидного артрита предложено несколько индексов. Наиболее часто используют индекс «счёта активности болезни», оценка которого основана на комбинации нескольких клинических и лабораторных признаков: число болезненных и воспалённых суставов, СОЭ, общая оценка состояния пациента. В России в настоящее время применяют качественную оценку активности процесса, что с учётом международных рекомендаций требует пересмотра и поэтому здесь не приводится.

Клиническая картина

Общие проявления

Характерный признак заболевания — ухудшение общего состояния (ощущение генерализованной слабости, скованности, особенно в утренние часы, артралгии, похудание, субфебрильная температура тела, лим-

фаденопатия), которое могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов.

Поражение суставов

Поражение суставов при ревматоидном артрите имеет свои особенности.

- Примерно в половине случаев заболевание начинается с постепенного (в течение месяцев) нарастания болей и скованности в мелких суставах (лучезапястных, проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, голеностопных и плюснефаланговых). Иногда заболевание дебютирует как острый моноартрит крупных суставов, напоминающий септический или микрокристаллический артриты. Болезнь может начинаться с рецидивирующих бурситов и тендосиновитов, особенно часто локализующихся в области лучезапястных суставов, приводя к развитию синдрома запястного канала. У лиц пожилого возраста начало заболевание может проявиться в виде острого полиартрита мелких и крупных суставов, с генерализованной полиартралгией или симптомов, напоминающих ревматическую полимиалгию.
- В дебюте заболевания клинические проявления бывают выражены умеренно и часто носят субъективный характер. Только у некоторых больных с очень активным течением заболевания выявляют классические признаки воспаления суставов, такие, как увеличение температуры кожи над суставами и их отёк (чаще коленных, реже проксимальных межфаланговых и запястья). Для большинства пациентов характерно симметричное поражение суставов кистей (проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых и лучезапястных), а также плюснефаланговых суставов. Характерно вовлечение в процесс коленных, голеностопных, плечевых, локтевых и тазобедренных суставов, а также шейного отдела позвоночника. Поражение суставов, как правило, сопровождается вовлечением связочного аппарата и на более поздних стадиях болезни приводит к гипермобильности и деформациям суставов.
- Наиболее частый и характерный признак воспаления синовиальной оболочки суставов при ревматоидном артрите — утренняя скованность. Её длительность обычно тесно связана с выраженностью синовита и составляет не менее 1 ч.

Поражения суставов при ревматоидном артрите можно разделить на две категории: потенциально обратимые (обычно ранние), связанные с развитием синовита, и необратимые структурные, развивающиеся на поздних стадиях болезни. Это разделение имеет значение для оценки стадии заболевания, прогноза и тактики лечения. Следует иметь в виду, что структурные повреждения могут развиваться очень быстро, уже в течение первых двух лет от начала болезни.

- Суставы кисти: ульнарная девиация пястно-фаланговых суставов (развивается через 1—5 лет от начала болезни), поражение пальцев кисти по типу «бутоньерки» (сгибание в проксимальных межфаланговых сус-

тавах) или «шеи лебедя» (переразгибание в проксимальных межфаланговых суставах), деформации по типу «лорнетки».
- Коленные суставы: сгибательная и вальгусная деформация; киста Бейкера.
- Суставы стопы: подвывихи в плюснефаланговых суставах, латеральная девиация и деформация большого пальца.
- Суставы шейного отдела позвоночника: подвывихи в области атлантозатылочного сочленения, изредка осложняющиеся компрессией спинного мозга или позвоночных артерий.
- Перстневидно-черпаловидный сустав: огрубение голоса, одышка, дисфагия, рецидивирующий бронхит.
- Поражение связок: тендосиновиты в области лучезапястного сустава и кисти (боль, отёк, нарушение функции, сгибательные контрактуры).
- Бурситы, чаще всего в области локтевого сустава. Синовиальная киста на задней поверхности коленного сустава (киста Бейкера), сопровождается повышением давления в коленном суставе и может разрываться, с развитием болей в икроножных мышцах, отёка голеностопного сустава (необходимо дифференцировать с тромбозом глубоких вен голени).

Внесуставные (системные) проявления

Ревматоидный артрит — системное заболевание, поэтому у многих больных возникают различные внесуставные проявления. Некоторые из них наблюдают уже в дебюте заболевания, и они могут (хотя и очень редко) преобладать в клинической картине болезни. Факторы риска развития системных проявлений — тяжёлое поражение суставов, высокие титры ревматоидного фактора и, вероятно, экспрессия аллеля HLA-DRB1*0401.

Ниже представлены внесуставные проявления ревматоидного артрита.
- Ревматоидные узелки (рис. 44-1) обнаруживают у 20–50% больных ревматоидным артритом. Чаще они локализуются поверхностно в местах, подверженных механическому воздействию (в области сумки локтевого отростка и вдоль сухожилий, прикрепляющихся к нему; в области пяточного сухожилия, над мелкими суставами кистей), очень редко — во внутренних органах.
- Поражение лёгких при аутопсии находят у половины больных ревматоидным артритом. Однако клинически значимую патологию (плеврит; интерстициальный лёгочный фиброз, неотличимый от идиопатического; облитерирующий бронхиолит; ревматоидные узелки в лёгких; лёгочный васкулит) наблюдают реже, обычно у больных с тяжёлым серопозитивным ревматоидным артритом. Кроме того, патология лёгких может быть связана с приёмом многих базисных противовоспалительных препаратов (метотрексата, пеницилламина, солей золота). В целом лёгочную недостаточность как причину смерти у больных ревматоидным артритом наблюдают 2 раза выше, чем в общей популяции.
- Поражение сердца может быть вызвано развитием васкулита, амилоидоза, вальвулита, образованием узелков. Чаще оно развивается при тяжё-

Рис. 44-1. Ревматоидные узелки в области кисти

лом течении заболевания. Наибольшее клиническое значение имеет перикардит (сухой, реже выпотной). Необходимо учитывать, что больные ревматоидным артритом склонны к раннему развитию атеросклероза.

- Самое частое офтальмологическое проявление ревматоидного артрита — сухой кератоконъюнктивит, развивающийся в рамках вторичного синдрома Шёгрена. Последний обычно выявляют только при специальном офтальмологическом обследовании. Нередко наблюдают эписклерит и склерит. Описано развитие склеромаляции, связанное с образованием ревматоидных узелков в склере.
- Поражение нервной системы включает компрессионную невропатию (туннельный синдром), симметричную сенсорно-моторную невропатию и множественный мононеврит. Невропатия — характерное проявление ревматоидного васкулита. Тяжёлое, хотя и очень редкое осложнение — цервикальная миелопатия, связанная с подвывихом в области атлантозатылочного сустава.
- Поражение мышц проявляется мышечной слабостью и обычно связано с мышечной атрофией на фоне воспаления суставов или периферической невропатии. Воспалительная миопатия развивается очень редко, уровень КФК обычно в норме или умеренно повышен. Возможно развитие синдрома миопатии на фоне лечения пеницилламином или ГК, невропатии или миопатии — на фоне лечения антималярийными препаратами.
- Поражение почек, обусловленное самим ревматоидным артритом, редко бывает клинически значимым. При биопсии почек можно обнаружить признаки мезангиального гломерулонефрита и очень редко мембраноз-

ной нефропатии. Иногда наблюдают развитие нефротического синдрома, связанного с вторичным амилоидозом или приёмом базисных противовоспалительных препаратов (солей золота, пеницилламина). Амилоидоз развивается преимущественно у больных с длительно текущим ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью. Характерный признак амилоидоза — развитие стойкой протеинурии, позднее нефротического синдрома. Наиболее часто нарушение функции почек (снижение СКФ, появление отёков) связано с длительным приёмом НПВП.

- Клинически выраженный системный ревматоидный васкулит относят к числу редких осложнений, и его обнаруживают менее чем у 1% больных, но на аутопсии признаки воспалительного поражения сосудов выявляют почти в четверти случаев. Ревматоидный васкулит чаще развивается у мужчин с тяжёлым серопозитивным ревматоидным артритом. Классические клинические признаки ревматоидного васкулита — гангрена конечностей и компрессионная невропатия (множественный мононеврит, дистальная симметричная сенсорная или сенсорно-моторная невропатия), реже склерит, перикардит и поражение лёгких, инфаркты околоногтевого ложа (дигитальный артериит), кожная сыпь, хронические язвы голени. Практически у всех больных выявляют тяжёлые общие симптомы и ревматоидные узелки.

Синдром Фелти

Синдром Фелти — симптомокомплекс, развивающийся, как правило, у пациентов с тяжёлым серопозитивным ревматоидным артритом и проявляющийся выраженной нейтропенией, спленомегалией, тяжёлым поражением суставов, системными проявлениями (васкулит, невропатия, лёгочный фиброз, гепатомегалия, синдром Шёгрена), гиперпигментацией кожи нижних конечностей и высоким риском инфекционных осложнений. У больных с синдромом Фелти в 12 раз увеличен риск развития неходжкинских лимфом.

Синдром Шёгрена

Синдром Шёгрена — аутоиммунное поражение экзокринных желёз (аутоиммунный эпителит), часто встречающееся при ревматоидным артритом, реже при других системных заболеваниях соединительной ткани. В качестве самостоятельной формы выделяют первичный синдром Шёгрена, не связанный с определённым заболеванием. К основным клиническим проявлениям синдрома Шёгрена относят сухой кератоконъюнктивит (ощущение зуда, рези, жжения, дискомфорта в глазах, позднее снижение остроты зрения, чувство «песка в глазах») и ксеростомию.

Болезнь Стилла взрослых

Болезнь Стилла взрослых — заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом и макулопапулёзной сыпью,

высокими лабораторными показателями воспаления, отсутствием ревматоидного фактора.

Лабораторные данные

Общий анализ крови

Частые лабораторные признаки ревматоидного артрита — реакции организма, связанные с острым воспалением (гипохромная анемия, увеличение СОЭ и СРБ). Исследование СОЭ и СРБ важно не только для дифференциальной диагностики ревматоидного артрита от невоспалительных заболеваний суставов, но и для оценки активности воспаления, эффективности терапии и оценки прогноза. Другие лабораторные изменения, такие, как гипергаммаглобулинемия, снижение концентрации белков системы комплемента, тромбоцитоз и эозинофилия, обычно выявляют у пациентов с тяжёлым ревматоидным артритом, а нейтропению — при синдроме Фелти. Иногда наблюдают увеличение активности ЩФ и трансаминаз, связанное с активностью заболевания.

Иммунологические исследования

Среди лабораторных методов наиболее значимым для диагностики ревматоидного артрита служит определение наличия ревматоидного фактора класса IgM, который выявляют у 70–90% больных. Высокие титры ревматоидного фактора коррелируют с тяжестью, быстротой прогрессирования патологического процесса и развитием системных проявлений, но динамика титров не отражает эффективность проводимой терапии. У здоровых лиц пожилого возраста наблюдают повышение частоты выявления ревматоидного фактора, поэтому диагностическая значимость этого теста для диагностики ревматоидного артрита в пожилом возрасте снижается. В первые 3 мес заболевания ревматоидный фактор выявляют примерно у 30%, в первые 6 мес — у 60% больных ревматоидного артрита, а примерно 12% пациентов (обычно пожилого возраста, чаще мужчины) в течение длительного времени остаются серонегативными. Таким образом, определение ревматоидного фактора не является идеальным методом ранней диагностики ревматоидного артрита. Важное значение имеет определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду, которые обладают более высокими, чем ревматоидный фактор, показателями чувствительности и специфичности.

У больных синдромом Шёгрена выявляют высокие титры ревматоидного и антиядерных АТ, АТ к Ro/La (см. в главе 45 «Системная красная волчанка») и широкому спектру органоспецифических аутоантигенов (париетальным клеткам желудка, щитовидной железы, гладкой мускулатуры, митохондриям и др.). Иногда обнаруживают криоглобулины 2-го типа (моноклональные АТ класса IgM, с активностью ревматоидного фактора).

Анализ синовиальной жидкости

Анализ синовиальной жидкости имеет вспомогательное значение. Его используют при дифференциальной диагностике ревматоидного артрита с другими заболеваниями суставов (остеоартрозом, микрокристаллическим и септическим артритами). Для ревматоидного артрита (как и для других воспалительных артритов) характерны снижение вязкости, рыхлый муциновый сгусток, лейкоцитоз (более 6×10^9/л) с увеличением числа нейтрофилов (25–90%).

Инструментальные методы обследования

Рентгенологическое исследование

Рентгенологическое исследование суставов кистей и стоп имеет определяющее значение для диагностики и оценки прогрессирования ревматоидного артрита. Характерных изменений в других суставах (по крайней мере, на ранних стадиях болезни) не наблюдают. Ранний рентгенологический признак ревматоидного артрита — околосуставной остеопороз и нечёткость контуров суставов (при наличии выпота), выявляемые уже в первые месяцы болезни и коррелирующие с активностью болезни. Более характерно для ревматоидного артрита образование эрозий (или узур) на суставных поверхностях. Эрозии раньше образуются в области головок пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов (головка V плюсневой кости) и могут сформироваться даже в отсутствие клинических признаков артрита (рис. 44-2). Иногда развиваются обширные разрушения (остеолиз) суставных поверхностей, вплоть до полного исчезновения головок костей мелких суставов кистей и стоп. Параллельно отмечают сужение суставных щелей, вплоть до их исчезновения (анкилоз), и подвывихи в пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах с отклонением в латеральную сторону.

Артроскопия

Артроскопия в сочетании с биопсией синовиального слоя на ранней стадии не позволяет чётко дифференцировать ревматоидный артрит от других воспалительных заболеваний суставов, однако характер морфологических изменений может иметь определённое прогностическое значение.

Костная денситометрия

Костная денситометрия — важный метод ранней диагностики остеопороза при ревматоидном артрите.

Тест Ширмера

Тест Ширмера используют для выявления сухого кератоконъюнктивита, при котором определяют снижение слезоотделения после стимуляции

а б

Рис. 44-2. Рентгенограмма костей кисти (а) и стопы (б) при ревматоидном артрите. Стрелки указывают на костные эрозии.

полоской промокательной бумаги, заложенной за нижнее веко (показателем служит длина полоски, смоченной слезами: в норме 15 мм у молодых, 10 мм у пожилых). Применяют специфичный и информативный тест окрашивания эпителия конъюнктивы и роговицы бенгальским розовым или флюоресцеином с последующей биомикроскопией: краситель окрашивает точечные эрозии конъюнктивы и участки отслоившегося эпителия.

Сиалография

Для диагностики паренхиматозного паротита используют сиалографию. Биопсия слизистой оболочки нижней губы позволяет выявить раннее поражение слюнных желёз, ещё до развития клинических проявлений ксеростомии; лимфоцитарная инфильтрация (более 1 очага, включающего 50 клеток и более) подтверждает диагноз синдром Шёгрена.

Диагностика

Диагностические критерии

Для постановки диагноза ревматоидного артрита необходимо, по крайней мере, наличие 4 из 7 критериев, предложенных Американской ревматологической ассоциацией в 1987 г. (табл. 44-2). Первые 4 признака должны устойчиво сохраняться не менее 6 нед. Не исключаются больные с двумя клиническими диагнозами. Чувствительность критериев составляет 91,2%, специфичность — 89,3%.

Поскольку фармакотерапия ревматоидного артрита более эффективна на ранних стадиях, его диагностика должна осуществляться как можно раньше.

Таблица 44-2. Диагностические критерии ревматоидного артрита

Критерии	Определение
Утренняя скованность	Утренняя скованность (в области суставов или околосуставных тканей), сохраняющаяся не менее 1 ч
Артрит трёх и более суставов	Припухание или выпот, установленный врачом в трёх и более суставах. Возможно поражение 14 суставов на правых и левых конечностях (пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, запястные, локтевые, коленные и голеностопные суставы)
Артрит суставов кистей	Припухлость одной и более группы суставов следующей локализации: запястья, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов
Симметричный артрит	Сходное поражение суставов с обеих сторон (двустороннее поражение проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или плюснефаланговых суставов, возможно без абсолютной симметрии)
Ревматоидные узелки	Подкожные узелки, локализующиеся на выступающих участках тела, разгибательных поверхностях или в околосуставных участках, определённые врачом
Ревматоидный фактор	Обнаружение повышенной концентрации ревматоидного фактора в сыворотке любым методом, дающим положительные результаты, не более чем у 5% здоровых людей
Рентгенологические изменения	Рентгенологические изменения кистей и стоп, типичные для ревматоидного артрита, включающие эрозии или несомненную костную декальцификацию, локализующиеся или наиболее выраженные в поражённых суставах (только остеоартритические изменения не учитываются)

Наиболее характерные проявление в дебюте заболевания:
- боль (при пальпации и движении) и припухлость (связана с выпотом в полость сустава) поражённых суставов;
- ослабление силы сжатия кисти;
- утренняя скованность в суставах (длительность зависит от выраженности синовита);
- ревматоидные узелки (редко).

Разработан алгоритм для ранней диагностики РА. К числу клинических проявлений (длительностью более 6 нед), при выявлении которых следует направить пациента на консультацию к ревматологу, относят:
- наличие трёх и более припухших суставов;
- поражение пястнофаланговых или плюснефаланговых суставов (положительный тест поперечного «сжатия»);
- утренняя скованность более 30 мин.

Дифференциальная диагностика

У больных с «классическими» признаками ревматоидного артрита, серопозитивных по ревматоидному фактору, и особенно на поздних стадиях заболевания, когда развивается характерное поражение суставов, диагноз не представляет трудностей. Основные проблемы в дифференциальной диагностике возникают в дебюте заболевания, особенно при атипичном варианте начала и при отсутствии ревматоидного фактора.

Существует ряд заболеваний, которые могут начинаться с поражения суставов, напоминающего таковое при ревматоидном артрите. К ним относят острые инфекционные заболевания (грипп, краснуха, инфекция, вызванная парвовирусом B19, корь, гепатиты, болезнь Лайма, постстрептококковый артрит), серонегативные спондилоартропатии, микрокристаллические артриты, остеоартроз, ревматическую полимиалгию, системные васкулиты, опухолевый артрит. Поэтому нередко диагноз ревматоидного артрита ставят только в процессе длительного наблюдения.

Без явных клинических признаков ксерофтальмии и ксеростомии синдром Шёгрена подозревают у больных со следующими симптомами:

- ухудшение общего самочувствия, артралгии или неэрозивный артрит мелких суставов кистей;
- рецидивирующий паротит в анамнезе;
- феномен Рейно в сочетании с выраженными (не соответствующими тяжести клинических проявлений) лабораторными нарушениями в виде гипергаммаглобулинемии, очень высоких титров ревматоидного фактора.

Этим больным необходимо специальное стоматологическое и офтальмологическое обследования для исключения дебюта синдрома Шёгрена.

Лечение

Лечение больных ревматоидным артритом начинают в специализированном ревматологическом стационаре.

Общие рекомендации

- Мультидисциплинарный подход, основанный на использовании нефармакологических и фармакологических методов, привлечении специалистов других медицинских специальностей (ортопедов, физиотерапевтов, кардиологов, невропатологов, психологов и др.).
- Лечение пациентов с ревматоидным артритом должно проводится ревматологом.
- Пациента следует информировать о характере заболевания, побочных эффектах применяемых ЛС (пациент должен знать, что при появлении определённых симптомов следует немедленно прекратить приём ЛС и обратиться к врачу).
- Избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (инфекции, стрессы и др.).

- Отказ от курения и приема алкоголя. Курение может играть роль в развитии и прогрессировании ревматоидного артрита; выявлена ассоциация между количеством выкуриваемых сигарет и серопозитивностью по ревматоидному фактору, прогрессированием эрозивных изменений суставов, появлением ревматоидных узелков, а также поражением лёгких (у мужчин).
- Поддержание идеальной массы тела.
- Сбалансированная диета, включающая пищу с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, оливковое масло и др.), фрукты, овощи.
- Обучение пациентов (изменение стереотипа двигательной активности и др.).
- Лечебная физкультура (1–2 раза в неделю).
- Физиотерапия: тепловые или холодовые процедуры, ультразвук, лазеротерапия (при умеренной активности РА).
- Ортопедическое пособие: профилактика и коррекция типичных деформаций суставов и нестабильности шейного отдела позвоночника, шины для запястья, корсет для шеи, стельки, ортопедическая обувь.
- Санаторно-курортное лечение показано только больным с минимальной активностью РА или в стадии ремиссии.
- На протяжении всего периода болезни необходима активная профилактика и лечение сопутствующих заболеваний.

Немедикаментозные методы оказывают умеренное и кратковременное обезболивающее действие; их влияние на прогноз заболевания не известно.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Симптоматическое лечение больных ревматоидным артритом проводят НПВП, в целях уменьшения боли и воспаления в суставах (табл. 44-3).

Таблица 44-3. Характеристика НПВП

Лекарственные средства	Рекомендуемые дозы
Препараты с коротким периодом полувыведения (менее 6 ч)	
Ацетилсалициловая кислота	2400–6000 мг/сут в 4–5 приёмов (применяются крайне редко)
Диклофенак	75–150 мг/сут в 2 приёма
Ибупрофен	1200–3200 мг/сут в 4 приёма (до 3200 мг)
Индометацин	75–150 мг/сут в 3–4 приёма
Кетопрофен	100–300 мг/сут в 2 приёма
Нимесулид*	200–400 мг/сут в 2 приёма
Флурбипрофен	200–300 мг/сут в 2–3 приёма
Целекоксиб*	200–400 мг/сут в 2 приёма

Окончание табл. 44-3

Препараты с длительным периодом полувыведения (более 6 ч)	
Мелоксикам*	7,5–15 мг/сут в 1 приём
Напроксен	1000 мг/сут в 2 приёма
Пироксикам	10–20 мг/сут в 1 приём
Ацеклофенак	200 мг в 2 приёма
Лорноксикам	8–16 мг в 2 приёма

* Селективные НПВП.

Однако, поскольку НПВП редко эффективно контролируют клинические проявления артрита, не влияют на прогрессирование повреждения суставов и вызывают побочные эффекты, особенно у лиц пожилого возраста, монотерапия НПВП при ревматоидном артрите противопоказана. При выборе НПВП необходимо учитывать эффективность и переносимость лечения, возможность токсических реакций (табл. 44-4), возраст больных, характер сопутствующей патологии, приём других ЛС.

Таблица 44-4. Побочные эффекты НПВП

Побочные эффекты	Частота, %	Комментарий
Желудочно-кишечные		Чаще развиваются при длительном приёме НПВП
Функциональные расстройства: тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запоры, изжога, боли в эпигастральной области	5–50	Частая причина прерывания лечения в первые месяцы терапии Плохо коррелируют с истинной тяжестью поражения ЖКТ: примерно у половины больных с желудочными кровотечениями, связанными с приёмом НПВП, клинические симптомы поражения ЖКТ отсутствуют
Симптоматические поражения слизистой ЖКТ (по данным эндоскопического исследования): эрозии, язвы	15–80	Клиническое значение «эндоскопических» язв до конца не ясно — обычно спонтанно рубцуются и не приводят к тяжёлым осложнениям Локализация: язвы желудка (обычно антральные) встречаются в 2–3 раза чаще, чем язвы двенадцатиперстной кишки
Тяжёлые осложнения (прободение, перфорация, кровотечение)	2–4	
Поражение кишечника	1–5	Возможная причина анемии

Окончание табл. 44-4

Поражение печени	1–5	Возможно умеренное повышение печёночных ферментов; клиническое значение не ясно
Поражение пищевода	Менее 1	
Почечные		Наиболее часто индометацин
Нарушение клубочковой фильтрации	1–5	
Повышение АД		
Сосочковый некроз	Менее 1	
Интерстициальный нефрит	Менее 1	
Сердечно-сосудистые	1–5	
Риск тромбозов		Любой НПВП в высоких дозах
Рекомпенсация сердечной недостаточности		Чаще индометацин
Неврологические	1–5	
Головные боли	Менее 1	Наиболее часто индометацин
Асептический менингит	Менее 0,01	Ибупрофен, кетопрофен, напроксен
Кожные		
Зуд, кожная сыпь	Менее 1	
Гематологические (агранулоцитоз)	Менее 1	Индометацин, фенилбутазон
Гиперчувствительность		
Бронхиальная астма, крапивница, пневмонит	Менее 1	Наиболее часто ацетилсалициловая кислота
Другие		
Ототоксичность	Менее 1	Наиболее часто ацетилсалициловая кислота
Бесплодие у женщин	Менее 1	
Стоматит, сиаладенит, кардит, васкулит, панкреатит	Менее 1	Наиболее часто фенилбутазон
Сульфонамидная аллергия	Менее 1	Целекоксиб
Бронхоспазм		Селективные НПВП реже, чем неселективные

Основной механизм действия НПВП заключается в ингибировании синтеза циклооксигеназы — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественницы простагландинов. Установлено существование двух изоформ циклооксигеназы: структурного изофермента (циклооксигеназа 1-го типа), регулирующего продукцию простагландинов,

участвующих в обеспечении нормальной (физиологической) функциональной активности клеток и индуцируемого изофермента (циклооксигеназа 2-го типа), экспрессия которого регулируется «провоспалительными» цитокинами, участвующими в развитии иммунного ответа и воспаления. Противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие НПВП связано с их способностью ингибировать циклооксигеназу 2-го типа, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) — с подавлением активности циклооксигеназы 2-го типа. Созданы новые НПВП, преимущественно ингибирующие циклооксигеназу 2-го типа (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб), которые обладают такой же эффективностью, как и стандартные НПВП, но меньшей токсичностью, по крайней мере в отношении ЖКТ. У больных с факторами риска развития побочных эффектов [возраст старше 65 лет, тяжёлое поражение ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечения, перфорации), сопутствующие заболевания (например, сердечно-сосудистые), приём высоких доз НПВП, одновременный приём нескольких НПВП, приём ГК и антикоагулянтов, инфекция *Helicobacter pylori*] необходимо назначать селективные НПВП (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб) и сочетать их при необходимости с блокаторами протонного насоса. Дозу НПВП следует увеличивать постепенно, оценивать эффект в течение 5–10 дней и лишь при его отсутствии использовать более токсичный НПВП. При обнаружении признаков НПВП-гастропатии необходимо решить вопрос о прерывании лечения НПВП. Их отмена позволяет купировать симптоматические побочные эффекты, повышает эффективность противоязвенной терапии и снижает риск рецидивирования язвенно-эрозивного процесса в ЖКТ. При невозможности прервать лечение следует максимально уменьшить дозу этих препаратов. Необходимо помнить о том, что альтернативные пути введения НПВП (парентеральный, ректальный) не предохраняют больных от возможности развития гастроэнтерологических побочных эффектов. Следует подчеркнуть, что монотерапия невсасывающимися антацидами (алгелдрат+магния гидроксид) и сукральфатом (препарат, обладающий пленкообразующими и цитопротективными свойствами), хотя и может быть использована для купирования симптомов диспепсии, однако не эффективна как в отношении лечения, так и профилактики НПВП-гастропатии. К наиболее эффективным препаратам относят ингибиторы протонного насоса и мизопростол.

При достижении эффекта на фоне лечения базисными противовоспалительными препаратами необходимо максимально уменьшить дозу, а при возможности отменить НПВП.

Глюкокортикоиды

Рутинное использование ГК при ревматоидном артрите не рекомендуется, назначение ГК должно проводиться только врачом-ревматологом.

- Низкие (менее 10 мг/сут) дозы ГК используют в качестве так называемой «bridge»-терапии*, т.е. от момента обращения больного к врачу до того момента, когда начнут действовать базисные противовоспалительные препараты, особенно если НПВП не купируют симптомы. Полагают, что низкие дозы ГК потенцируют антидеструктивный эффект базисных противовоспалительных средств. Хотя у больных ревматоидным артритом наблюдается склонность к развитию остеопороза независимо от глюкокортикоидной терапии, у пациентов, получающих даже низкие дозы ГК перорально, отмечают увеличение риска остеопоретических переломов. Это диктует необходимость периодического определения минеральной плотности костной ткани с помощью методов костной денситометрии (примерно раз в год) и обязательного назначения препаратов кальция (1500 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут) с момента назначения ГК. При недостаточной эффективности целесообразно применение других антиостеопоретических препаратов, в первую очередь бисфосфонатов.
- Пульс-терапия ГК (метилпреднизолоном, дексаметазоном) позволяет достигнуть быстрого (в течение 1 сут), но кратковременного (3–12 нед) подавления активности воспалительного процесса, даже у больных, резистентных к предшествующей терапии. Однако влияния пульс-терапии на прогрессирование поражения суставов не доказано.
- Локальная терапия ГК имеет вспомогательное значение. Её цель — подавление активного синовита в начале болезни и при её обострений в одном или нескольких суставах, улучшение их функции. Однако ГК оказывают влияние только на локальный процесс (а ревматоидный артрит, это системное заболевание) и вызывают только временное улучшение. ГК, применяемые для местной терапии, подразделяют на препараты короткого (гидрокортизон) и пролонгированного действия. Последние, в свою очередь, включают препараты средней продолжительности действия (метилпреднизолон, триамцинолон) и длительно действующие (бетаметазон). Гидрокортизон используют, главным образом, для купирования синовита мелких суставов кистей и стоп, тендосиновитов и воспаления периартикулярных мягких тканей, а при воспалении крупных суставов, как правило, применяют пролонгированные препараты. Наиболее эффективны пролонгированные ГК.

Базисные противовоспалительные препараты

Фармакотерапия ревматоидного артрита основана на применении базисных противовоспалительных препаратов (табл. 44-5), лечение которыми следует начинать как можно раньше, желательно в пределах первых 3 мес от момента выявления симптомов болезни. Раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов способствует улучшению функции суставов и замедлению прогрессирования их деструкции, позволяет уменьшить потребность в НПВП и ГК (а следовательно, снижает риск развития

* От англ. bridge — мост.

побочных эффектов, возникающих на фоне лечения этими препаратами), снизить риск инвалидизации, улучшить качество жизни и прогноз. К недостаткам и ограничениям терапии базисными противовоспалительными препаратами относят трудно прогнозируемую эффективность и токсичность, невозможность достигнуть длительной ремиссии (при прекращении лечения обычно наступает обострение), побочные реакции (см. табл. 44-5). Поэтому необходим тщательный мониторинг (табл. 44-6), а в некоторых случаях немедленное прерывание лечения. Женщинам детородного возраста, принимающим базисные противовоспалительные препараты, необходима контрацепция.

Динамическое наблюдение за эффективностью и побочными эффектами лечения базисными противовоспалительными препаратами должно осуществляться врачом-ревматологом и, в виде исключения, врачом общей практики при консультативной поддержке врача-ревматолога.

Выбор базисных противовоспалительных препаратов зависит от длительности заболевания, активности, характера течения заболевания, прогностических факторов и риска развития побочных эффектов (см. табл. 44-5 и 44-6). К факторам, ассоциирующимся с неблагоприятным прогнозом, наличие которых требует более активной терапии базисными противовоспалительными препаратами, относят наличие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду в дебюте болезни, внесуставные (системные) проявления, высокая активность (увеличение СОЭ и СРБ, тромбоцитоз), раннее появление и быстрое прогрессирование эрозий в суставах, раннее нарушение функции суставов.

Рекомендации по выбору терапии ревматоидного артрита в зависимости от активности (вариантов) болезни представлены в табл. 44-7. У больных с низкой активностью без факторов риска неблагоприятного прогноза назначают наиболее безопасные препараты, к которым относят гидроксихлорохин и сульфасалазин. Назначение сульфасалазина особенно показано больным с серонегативным ревматоидным артритом, который иногда трудно дифференцировать от серонегативных спондилоартропатий.

•У больных с умеренной (или высокой) активностью, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, препарат выбора — метотрексат. При использовании низких доз метотрексат обладает противовоспалительным, а не цитотоксическим эффектом. Преимущество метотрексата по сравнению с другими базисными противовоспалительными препаратами — относительно быстро развивающееся противовоспалительное действие (рекомендуют проводить быстрое повышение дозы) и более низкая токсичность при длительном применении. Применение метотрексата позволяет существенно улучшить прогноз у больных ревматоидным артритом и, возможно, увеличить продолжительность жизни.

Пациентам, у которых лечение метотрексатом недостаточно эффективно, противопоказано или развиваются побочные эффекты, рекомендовано назначение лефлуномида, который не уступает по эффективности метотрексату.

Таблица 44-5. Базисные противовоспалительные препараты

Препарат	Время наступления эффекта, мес	Доза	Побочные эффекты
Метотрексат	1–2	7,5–15 мг/нед внутрь дробно (максимально 17,5–25 мг/нед), совместно с фолиевой кислотой в дозе 1–5 мг/сут	Поражение ЖКТ, стоматит, сыпь, кожный зуд, алопеция, головная боль, поражение печени, редко миелосупрессия, гиперчувствительный пневмонит
Лефлуномид	1–2	По 100 мг/сут в течение 3 дней, затем по 20 мг/сут	Поражение ЖКТ (диарея и др.), поражение печени, алопеция, кожная сыпь, кожный зуд, колебания АД, редко миелосупрессия
Гидроксихлорохин	2–6	400 мг/сут [6 мг(кг·сут)] внутрь в 2 приёма после еды	Редко сыпь, кожный зуд, диарея, ретинопатия, нейромиопатия
Сульфасалазин	1–2	0,5 г/сут внутрь с постепенным увеличением до 2–3 г/сут в 2 приёма после еды	Сыпь, редко миелосупрессия, поражение ЖКТ, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов, олигоспермия
Соли золота (водорастворимые)	3–6	Вначале пробная доза 10 мг внутримышечно, затем 25–50 мг/нед до суммарной дозы 1000 мг; затем 25–50 мг в 2–4 нед	Сыпь, стоматит, миелосупресия, тромбоцитопения, протеинурия, гиперчувствительный пневмонит
Ауранофин*	4–6	3–9 мг/сут	Сыпь, стоматит, миелосупресия, фотосенсибилизация, протеинурия
Азатиоприн*	2–3	50–100 мг/сут внутрь; максимально 2,5 мг(кг·сут)	Миелосупрессия, редко поражение печени, лихорадка, поражение ЖКТ, инфекции (герпес и др.), развитие опухолей

Окончание табл. 44-5

Пеницилламин*	3–6	250–500 мг/сут внутрь в 2 приёма с постепенным увеличением до 750–1000 мг/сут	Сыпь, кожный зуд, протеинурия, гематурия, цитопения, гиперчувствительный пневмонит, СКВ, полимиозит, миастения
Циклофосфамид**	2–3	50–100 мг/сут внутрь; максимально 2,5 мг(кг·сут)	Тошнота, аменорея, миелосупрессия, геморрагический цистит, риск инфекции и опухолей
Циклоспорин	1–2	Менее 5,0 мг(кг·сут)	Нарушение функции почек, АГ
Инфликсимаб	Очень быстро, иногда после первой инфузии	3 или 5 мг/кг внутривенно (при анкилозирующем спондилите), затем повторно в той же дозе через 2 и 6 нед, затем каждые 8 нед	Постинфузионные реакции, инфекционные заболевания (в том числе туберкулёз и оппортунистические инфекции)

* Применяют крайне редко.
** Применяют только для лечения ревматоидного васкулита.

Таблица 44-6. Рекомендации по динамическому наблюдению за побочными эффектами на фоне лечения противоревматическими препаратами

Препараты	Побочные эффекты, требующие наблюдения	Базовое исследование	Наблюдение в динамике	Лабораторные исследования
НПВП	Поражение ЖКТ	Общий анализ крови, креатинин, АСТ, АЛТ	Чёрный кал, диспепсические явления, боль в животе, отёки, затруднение дыхания	Общий анализ крови 1 раз в год. АСТ, АЛТ, креатинин (по мере необходимости)
ГК	АГ, гипергликемия	Измерение АД, денситометрия у больных с высоким риском остеопороза	Измерение АД каждый визит, полиурия, полидипсия, отёки, одышка, нарушения зрения, ожирение	Концентрация глюкозы 1 раз в год
Противомалярийные средства	Поражение сетчатки	Не требуется, за исключением пациентов старше 40 лет, имеющих заболевания глаз в анамнезе	Нарушение зрения, фундоскопия и поля зрения каждые 6–12 мес	Не требуются
Сульфасалазин	Миелосупресия	Общий анализ крови, АСТ и АЛТ	Признаки миелосупрессии, фотосенсибилизация, сыпь	Общий анализ крови каждые 2–4 нед в течение первых 3 мес, затем каждые 3 мес

Продолжение табл. 44-6

Метотрексат	Миелосупресия, печёночный фиброз, лёгочные инфильтраты или фиброз	Общий анализ крови, рентгеноскопия грудной клетки, маркёры гепатита В и С (группы с высоким риском), АСТ, АЛТ, альбумин, ЩФ, креатинин	Признаки миелосупресии, одышка, тошнота/рвота, увеличение лимфатических узлов	Общий анализ крови, тромбоциты, АСТ, альбумин, креатинин (каждые 4–8 нед)
Препараты золота	Миелосупресия, протеинурия	Общий анализ крови и мочи, тромбоциты, креатинин	Признаки миелосупресии, отёки, сыпь, язвы в ротовой полости, диарея	Общий анализ крови и мочи, тромбоциты каждые 1–2 нед в течение первых 20 нед, затем во время каждой инъекции
Азатиоприн	Миелосупресия, гепатотоксичность, лимфопролиферация	Общий анализ крови, тромбоциты, креатинин, АСТ, АЛТ	Признаки миелосупресии	Общий анализ крови и количества тромбоцитов каждые 1–2 нед, при изменении дозы и каждые 1–3 мес в дальнейшем
Циклофосфамид	Миелосупрессия, миелопролиферация, другие злокачественные новообразования, геморрагический цистит	Общий анализ крови и мочи, тромбоциты, креатинин, АСТ, АЛТ	Симптомы миелосупрессии, гематурия	Общий анализ крови каждые 1–2 нед, при изменении дозы и каждые 1–2 мес в дальнейшем; анализ мочи каждые 6–12 мес

Окончание табл. 44-6

Хлорбутин	Миелосупрессия, миелопролиферация, злокачественные новообразования	Общий анализ крови, мочи, креатинин, АСТ, АЛТ	Признаки миелосупрессии	Общий анализ крови и мочи каждые 1–2 нед, при изменении дозы, затем каждые 1–3 мес
Пеницилламин	Миелосупрессия, протеинурия, аутоиммунные синдромы	Общий анализ крови, мочи	Признаки миелосупрессии, отёки, сыпь	Общий анализ крови и мочи каждые 2 нед в первые 6 мес, затем каждый месяц
Циклоспорин	Поражение почек, АГ	Общий анализ крови, мочи, билирубин, печёночные ферменты, калий, мочевая кислота, креатинин и мочевина	Увеличение содержания креатинина, мочевины, АГ	АД и креатинин каждые 2 нед первые 3 мес, затем каждый месяц
Инфликсимаб	Инфекции	Выявление латентной туберкулёзной инфекции и сердечной недостаточности	Нет	Нет

Таблица 44-7. Рекомендации по выбору терапии ревматоидного артрита в зависимости от активности болезни

Активность (варианты)	Рекомендации
Низкая (лёгкий вариант): артральгии, припухлость и/или болезненность менее 5 суставов, отсутствие внесуставных проявлений, отсутствие (или низкие титры) ревматоидного фактора, отсутствие АТ к циклическому цитруллинированному пептиду, нормальный или умеренно повышенный уровень СОЭ и СРБ, отсутствие эрозий в мелких суставах кистей и стоп	Неселективные НПВП (при отсутствии факторов риска), ингибиторы циклооксигена 2-го типа (при наличии факторов риска) Гидроксихлорохин или сульфасалазин (при более выраженных признаках активности) Внутрисуставное введение ГК (при необходимости)
Умеренная (умеренно тяжёлый вариант): артрит 6–20 суставов, отсутствие внесуставных проявлений, умеренные титры ревматоидного фактора, умеренное увеличение СОЭ и СРБ, остеопения, умеренное сужение суставных щелей и небольшие единичные эрозии в мелких суставах кистей и стоп	НПВП в максимальных дозах Метотрексат; лефлуномид (при противопоказаниях к применению метотрексата) Гидроксихлорохин + сульфасалазин При неэффективности Заменить НПВП Внутрисуставное введение ГК Системное назначение ГК
Высокая (тяжёлый вариант): артрит более 20 суставов, быстрое нарушение функции суставов, стойкое значительное стойкое увеличение СОЭ и СРБ, высокие титры ревматоидного фактора, внесуставные проявления	НПВП Метотрексат Комбинированная терапия Метотрексат + инфликсимаб Метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин Метотрексат + лефлуномид Метотрексат + циклоспорин

На фоне лечения метотрексатом и лефлуномидом абсолютно противопоказан приём алкоголя.

К препаратам второго ряда относят парентеральные соли золота, применение которых показано пациентам, у которых имеются противопоказания для назначения метотрексата и лефлуномида. Основное ограничение применения парентеральных препаратов золота — очень высокая частота побочных эффектов. Азатиоприн, пеницилламин и циклоспорин используют очень редко, в первую очередь из-за побочных эффектов.

В случае неэффективности монотерапии базисными противовоспалительными препаратами (главным образом метотрексата), показано проведение комбинированной терапии несколькими базисными противовоспалительными препаратами. К наиболее хорошо изученным комбинациям относят метотрексат и циклоспорин, метотрексат и лефлуномид и совместная терапия метотрексатом, сульфасалазином и гидроксихлорохином.

Для лечения наиболее тяжёлых, устойчивых к терапии метотрексатом (и к другим базисным противовоспалительным препаратам) форм ревматоидного артрита применяют принципиально новую группу ЛС, получивших название «биологические агенты». Их механизм действия связан с подавлением активности провоспалительного цитокина — ФНО-α, который играет ключевую роль в иммунопатогенезе болезни. Наиболее эффективным препаратом этой группы считают инфликсимаб, представляющий собой моноклональные АТ к ФНО-α. Инфликсимаб рекомендуют назначать в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности последнего. Применение инфликсимаба (в сочетании с метотрексатом) позволяет добиться клинического эффекта, улучшить качество жизни и замедлить прогрессирование деструкции суставов даже у пациентов, устойчивых к предшествующей монотерапии метотрексатом. Комбинированная терапия метотрексатом и инфликсимабом более эффективна, чем монотерапия метотрексатом, при ревматоидном артрите продолжительностью менее 1 года.

Лечение инфликсимабом должно назначаться под контролем ревматолога, имеющего опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, а также применения биологических агентов. Все пациенты, получающие инфликсимаб, должны наблюдаться не менее 1–2 ч после инъекции для выявления посттрансфузионных побочных эффектов. Должно быть доступно реанимационное оборудование. Инфликсимаб не следует назначать пациентам с тяжёлой сопутствующей инфекцией, при развитии тяжёлой инфекции лечение следует прекратить до полного выздоровления. Особое значение имеет профилактика туберкулёзной инфекции, диссеминация которой является наиболее тяжёлым осложнением терапии инфликсимабом. У всех пациентов до начала лечения инфликсимабом и уже получающих лечение этим препаратом следует провести кожную туберкулиновую пробу (реакцию Манту) и рентгенологическое исследование лёгких.

Наиболее эффективный метод лечения системного ревматоидного васкулита — интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом [5 мг(кг·сут)] и метилпреднизолоном (1 г/сут) каждые 2 нед курсом из 3 процедур с последующим удлинением интервалов между введениями. Для поддержания ремиссии можно использовать азатиоприн. При наличии криоглобулинемии и тяжёлых проявлений васкулита целесообразно проведение плазмафереза в сочетании с пульс-терапией и активной терапией базисными противовоспалительными препаратами.

У женщин детородного возраста на фоне приёма большинства базисных противовоспалительных препаратов необходима контрацепция, а в случае наступления беременности или при кормлении грудью лечение базисными противовоспалительными препаратами должно быть прекращено.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Индекс DAS

Индекс DAS (Disease Activity Score — счёт активности болезни) объединяет отдельные параметры (4 или 3) активности ревматоидного артрита и позволяет многократно оценивать его активность в повседневной практике.

Компоненты индекса DAS включают:

- суставной индекс Ричи;
- число припухших суставов из 44;
- СОЭ;
- общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале.

Индекс DAS28

Компоненты индекса DAS 28 включают:

- число болезненных суставов из 28 возможных;
- число припухших суставов из 28 возможных;
- СОЭ;
- общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале.

Для вычисления DAS используют программируемый калькулятор или компьютер. Используются следующие формулы:

$$\text{DAS-4 (4 параметра)} = 0{,}54 \times \sqrt{\text{СИР}} + 0{,}065 \times \text{ЧПС44} + 0{,}330 \times \ln \text{СОЭ} + 0{,}224;$$

$$\text{DAS28-4 (4 параметра)} = 0{,}56 \times \sqrt{\text{ЧБС28}} + 0{,}28 \times \sqrt{\text{ЧПС28}} + 0{,}70 \times \ln \text{СОЭ} + 0{,}014 \times \text{ОСЗ};$$

$$\text{DAS28-3 (3 параметра)} = 0{,}56 \times \sqrt{\text{ЧБС28}} + 0{,}28 \times \sqrt{\text{ЧПС28}} + 0{,}70 \times \ln \text{СОЭ} \times 1{,}08 + 0{,}16;$$

$$\text{DAS28} = (1{,}072 \times \text{DAS}) + 0{,}94,$$

где, СИР — суставной индекс Ричи; ЧПН — число припухших суставов, ЧБС — число болезненных суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов в мм/час, ln — натуральный логарифм, ОСЗ — общее состояние здоровья по мнению пациента (100-мм визуальная аналоговая шкала).

Интерпретация индексов

По индексу DAS активность заболевания расценивается как низкая (DAS≤2,4), умеренная (2,4<DAS≤3,7) или высокая (DAS>3,7). Индекс DAS<1,6 соответствует состоянию ремиссии по критериям Американской коллегии ревматологов.

По индексу DAS28 активность заболевания расценивается как низкая (DAS28≤3,2), умеренная (3,2 <DAS28≤5,1) или высокая (DAS28>5,1).

Индекс DAS<2,8 соответствует состоянию ремиссии по критериям Американской ревматологической ассоциации.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения ревматоидного артрита оценивается в соответствии с критериями, предложенными Европейской противоревматической лигой и Американской коллегией ревматологов (табл. 44-8, табл. 44-9, табл. 44-10).

Таблица 44-8. Критерии эффективности лечения ревматоидного артрита Европейской противоревматической лиги (по индексу DAS)

Исходное значение DAS	Уменьшение DAS		
	>1,2	<1,2, но >0,6	<0,6
<2,4	Удовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
2,4–3,7	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
>3,7	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный

Таблица 44-9. Критерии эффективности лечения ревматоидного артрита Европейской противоревматической лиги (по индексу DAS28)

Исходное значение DAS	Уменьшение DAS		
	>1,2	<1,2, но >0,6	<0,6
<3,2	Удовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
3,2–5,1	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
>5,1	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный

Таблица 44-10. Критерии эффективности лечения ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологии

Счёт болезненных суставов*
Счёт припухших суставов*
По крайней мере, трёх из следующих:
общая оценка активности (по мнению врача);
общая оценка активности (по мнению пациента)**;
оценка боли в суставах пациентов;
счет индекса нетрудоспособности;
острофазовые показатели (СОЭ, СРБ).

Окончание табл. 44-10

Улучшение первых двух показателей является обязательным. ACR20, ACR50, ACR70 указывают на улучшение по крайней мере 5 из 7 перечисленных показателей на 20%, 50% и 70% соответственно

Примечания.
* Выраженность синовита определяется путём подсчёта числа болезненных и числа болезненных и припухших суставов.
** Пациент оценивает активность по 10-см визуальной аналоговой шкале, крайними точками которой является «полное отсутствие активности» и «максимально возможная активность».

Глава 45

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) — системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с продукцией аутоантител и иммунных комплексов, вызывающих иммунновоспалительное поражение тканей и нарушение функции внутренних органов.

Распространённость СКВ в популяции составляет примерно 25—50 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание в 10—20 раз чаще развивается у женщин репродуктивного возраста (20—40 лет), чем у мужчин.

Этиология

Факторы окружающей среды

Существует мнение, что некоторые микроорганизмы, токсические вещества и ЛС могут быть причиной развития СКВ, однако прямых доказательств участия какого-либо определённого фактора до сих пор не получено. Косвенными подтверждениями этиологической (или «триггерной») роли инфекции служат:

- обнаружение у больных СКВ серологических признаков инфицирования вирусом Эпстайна—Барр достоверно чаще, чем в общей популяции;
- «молекулярная мимикрия» вирусных белков и «волчаночных» аутоантигенов;
- способность бактериальной ДНК стимулировать синтез АТ к компонентам клеточного ядра.

Генетические факторы

О роли генетических факторов свидетельствуют:

- большая конкордантность СКВ у монозиготных, чем у дизиготных близнецов и более высокая распространённость СКВ (5—12%) среди кровных родственников больных, чем в общей популяции;
- связь с генетически обусловленным дефицитом отдельных компонентов комплемента (C1q, C4, C2), с полиморфизмом генов $F_c\gamma$RII-рецепторов (нарушение клиренса иммунных комплексов) и ФНО-α.

В целом СКВ рассматривают как мультифакториальное полигенное заболевание, при котором генетические факторы в большей степени ассо-

циированы с определёнными клинико-иммунологическими вариантами, чем с заболеванием в целом.

Патогенез

Нарушение иммунорегуляции

Патогенез СКВ обусловлен несколькими взаимосвязанными механизмами: поликлональной (В-клеточной), позднее Аг-специфической (Т-клеточной) активацией иммунитета, дефектами апоптоза лимфоцитов и др. О роли Аг-специфических механизмов свидетельствует тот факт, что при СКВ вырабатываются аутоантитела только примерно к 40 из более 2000 потенциально аутоантигенных клеточных компонентов. Наряду с ДНК наиболее значимые с точки зрения иммунопатогенеза СКВ аутоантигены — внутриклеточные нуклеопротеиновые комплексы (нуклеосома, рибонуклеопротеиды и пр.). Их высокая иммуногенность обусловлена способностью перекрёстно связываться с рецепторами В-лимфоцитов и накапливаться на поверхности «апоптозных» клеток.

Для заболевания характерны разнообразные дефекты иммунорегуляции, проявляющиеся гиперпродукцией цитокинов Th_2-типа (ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10) — аутокринных факторов активации В-лимфоцитов, синтезирующих антиядерные АТ.

Эффекторные механизмы

Эффекторные механизмы повреждений внутренних органов связаны в первую очередь с гуморальными (синтез антиядерных АТ), а не клеточными иммунными реакциями. Развитие волчаночного нефрита связано не только с отложением ЦИК (как при некоторых формах системных васкулитов), но и с локальным формированием иммунных комплексов в тканях. Системное иммунное воспаление может быть связано с повреждением эндотелия (вызванным цитокинами, например ИЛ-1 и ФНО-α), активацией лейкоцитов и системы комплемента. Предполагают, что последний механизм играет большую роль в поражении органов, недоступных для иммунных комплексов (например, ЦНС).

В развитии тромботических нарушений большое значение имеют АТ к фосфолипидам (см. в главе 46 «Антифосфолипидный синдром»).

Половые гормоны

Поскольку СКВ развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста, не вызывает сомнения важная роль нарушений гормональной регуляции в патогенезе заболевания. При СКВ обнаруживают избыток эстрогенов и пролактина, стимулирующих иммунный ответ, и недостаток андрогенов, обладающих иммуносупрессивной активностью. Примечательно, что эстрогены обладают способностью стимулировать синтез Th_2-цитокинов.

Патоморфология

Гематоксилиновые тельца и LE-клетки

В очагах повреждения соединительной ткани определяют аморфные массы ядерного вещества, окрашиваемые гематоксилином в пурпурно-синий цвет (гематоксилиновые тельца). Нейтрофилы, поглотившие такие тельца *in vitro*, называют LE-клетками.

Фибриноидный некроз

Иммунные комплексы в соединительной ткани и стенках сосудов, состоящие из ДНК, АТ к ДНК и компонентов комплемента, окрашиваются (как и фибрин) эозином, образуя картину фибриноидного некроза.

- В сосудах селезёнки больных СКВ наблюдают характерные периваскулярные концентрические отложения коллагена (феномен «луковичной шелухи»).
- В коже часто наблюдают лишь неспецифическую лимфоцитарную инфильтрацию. В более тяжёлых случаях происходит отложение иммуноглобулинов, компонентов комплемента, и возникает некроз в зоне дермоэпидермального соединения. В области классических дискоидных участков обнаруживают фолликулярные пробки (закупорку устьев фолликулов кератическими массами), гиперкератоз и атрофию эпидермиса. Находят повреждения стенок мелких сосудов кожи.
- Изменения в почках — классический образец иммунокомплексного гломерулонефрита (см. главу 33 «Хронический гломерулонефрит»). Отложения иммунных комплексов в почках способны вызывать различные воспалительные изменения. Отличительный признак поражения почек при СКВ — изменение гистологической картины гломерулонефрита в зависимости от активности болезни или проводимой терапии. При иммунологическом исследовании в клубочках часто выявляют IgG, C3-компонент комплемента, фибрин, несколько реже — IgM и IgA, отдельно или в сочетании. Патогномоничным признаком гломерулонефрита вочаночной природы считают внутриэндотелиальные вирусоподобные включения в капиллярах клубочков, напоминающие миксовирусы.
  - Мезангиальный и мезангиокапиллярный гломерулонефрит (возникает вследствие отложения иммуноглобулинов) считают наиболее частыми поражениями почек при СКВ.
  - Очаговый пролиферативный гломерулонефрит характеризуется вовлечением лишь сегментов клубочков в менее чем 50% клубочков.
  - Диффузный пролиферативный гломерулонефрит протекает с клеточной пролиферацией большинства сегментов клубочков в более чем 50% клубочков.
  - Мембранозный гломерулонефрит возникает из-за отложения иммуноглобулинов в эпителии и периферических капиллярных петлях без пролиферации клеток клубочков, хотя у части больных встречают комбинации пролиферативных и мембранозных изменений.

- Тубулоинтерстициальный нефрит. Тубулоинтерстициальные поражения сочетаются с описанными выше, но изолированно при СКВ не встречаются.

- Для поражения ЦНС типичны периваскулярные воспалительные изменения сосудов среднего калибра (хотя возможно поражение сосудов крупного калибра), инфаркты и кровоизлияния в бассейнах сосудов малого калибра, не всегда коррелирующие с данными КТ, МРТ и неврологического обследования.
- Суставы и мышцы. Часто возникают неспецифический синовит и лимфоцитарная инфильтрация мышц.
- Нередко обнаруживают абактериальный эндокардит, протекающий в большинстве случаев бессимптомно.

Классификация

В соответствии с применяемой классификацией В.А. Насоновой (1972–1986) СКВ разделяют по вариантам течения и активности процесса.

Выделяют следующие варианты течения заболевания.

- Острое течение характеризуется внезапным началом с резким повышением температуры тела (часто до фебрильных значений), быстрым поражением многих внутренних органов, включая почки, и значительной иммунологической активностью (высокие титры антиядерного фактора и АТ к ДНК).
- Подострое течение проявляется периодически возникающими обострениями заболевания, не столь выраженными как при остром течении, и развитием поражения почек в течение 1-го года болезни.
- Хроническое течение характеризуется длительным преобладанием одного или нескольких симптомов, таких как дискоидное поражение кожи, полиартрит, гематологические нарушения (тромбоцитопения и др.), феномен Рейно, небольшая протеинурия, эпилептиформные припадки. Особенно характерно хроническое течение при сочетании СКВ с АФС.

Активность — выраженность потенциально обратимого иммуновоспалительного повреждения внутренних органов, определяющая характер терапии у конкретного больного. Активность следует отличать от тяжести — совокупности изменений, потенциально опасных для жизни больного. Для определения активности СКВ предложено много критериев. В России традиционно используют подразделение на 3 степени активности. Недостаток такого разделения — отсутствие количественной характеристики вклада каждого из признаков в суммарную активность заболевания.

Клиническая картина

Общие проявления

При остром течении или при обострении СКВ, как правило, наблюдают общие симптомы заболевания (слабость, похудание, лихорадку, анорексию и др.).

Поражение кожи

Поражение кожи — одно из наиболее частых клинических проявлений СКВ, нередко развивается в дебюте заболевания, имеет несколько клинических вариантов.

- Дискоидные очаги с гиперемированными краями, инфильтрацией, рубцовой атрофией и депигментацией в центре, с закупоркой кожных фолликулов и телеангиэктазиями (локальное расширение капилляров и мелких сосудов, обычно напоминающее по форме звёздочку) обычно развиваются при хроническом течении СКВ.
- Эритематозный дерматит локализуется на лице, шее, груди (зона «декольте»), в области крупных суставов. Характерно расположение на носу и щеках с образованием фигуры бабочки (эритема на щеках и в области спинки носа, рис. 45-1).
- Фотосенсибилизация — повышение чувствительности кожи к действию солнечного излучения, выражающееся обычно появлением характерных для СКВ высыпаний на подвергшихся воздействию солнечного света участках.
- Подострая кожная красная волчанка характеризуется распространёнными аннулярными очагами, образующими полициклические участки на лице, груди, шее, конечностях с телеангиэктазиями и гиперпигментацией, иногда напоминает поражение кожи при псориазе.

Рис. 45-1. Эритематозный дерматит в виде бабочки у больной СКВ.

- Алопеция. Выпадение волос может быть генерализованным или очаговым.
- Другие формы поражения кожи: панникулит (воспаление подкожной клетчатки), различные проявления кожного васкулита (пурпура, крапивница, околоногтевые или подногтевые микроинфаркты), *livedo reticularis* — ветвящиеся сеткообразные синевато-фиолетовые пятна на коже конечностей, реже туловища и верхних конечностей, связанные с застоем крови в дилатированных поверхностных капиллярах или с микротромбозом венул (признак АФС).

Поражение слизистых оболочек

Поражение слизистых оболочек представлено при СКВ хейлитом (застойной гиперемией губ с плотными сухими чешуйками, иногда — с корочками или эрозиями, с исходом в атрофию) и безболезненными эрозиями на слизистой оболочке полости рта (чаще на нёбе).

Поражение суставов и сухожилий

Поражение суставов и сухожилий имеет следующие отличительные особенности.

- Артралгии развиваются у 100% больных. Болевые ощущения по интенсивности часто не соответствуют внешним проявлениям.
- При болях в тазобедренных или плечевых суставах следует иметь в виду возможность асептического некроза, связанного как с глюкокортикоидной терапией, так и с поражением сосудов, кровоснабжающих головку бедренной кости (васкулит, тромбоз на фоне АФС).
- Волчаночный артрит — симметричный (реже асимметричный) неэрозивный полиартрит, чаще всего локализующийся в мелких суставах кистей, лучезапястных и коленных суставах.
- Хронический волчаночный артрит, сопровождающийся развитием стойких деформаций и контрактур, напоминающих таковые при ревматоидном артрите, связан с поражением связок и сухожилий, а не эрозивным артритом.

Поражение мышц

Поражение мышц протекает в форме миалгий и/или проксимальной мышечной слабости (как при полимиозите), реже в виде синдрома миастении.

Поражение лёгких

Поражение лёгких при СКВ представлено следующими клиническими формами.

- Плеврит, сухой или выпотной, чаще двусторонний, развивается в 50–80% случаев. При сухом плеврите часто выслушивают шум трения плевры. Плеврит может возникать как изолированно, так и в сочетании с перикардитом.
- Волчановный пневмонит проявляется одышкой, возникающей при незначительных физических нагрузках, болями при дыхании, ослабленным дыханием, не звонкими влажными хрипами в нижних отделах лёгких. При рентгенологическом исследовании обнаруживают высокое стояние диафрагмы, усиление лёгочного рисунка, очагово-сетчатую деформацию лёгочного рисунка в нижних и средних отделах лёгких, симметричные очаговые тени, в сочетании с одно- или двухсторонними дисковидными ателектазами.
- Крайне редко развивается лёгочная гипертензия, обычно в результате рецидивирующей эмболии лёгочных сосудов при АФС.

Поражение сердца

Поражение сердца сопровождается вовлечением всех его оболочек, но чаще всего перикарда.

- Перикардит (обычно адгезивный) развивается примерно у 20% больных СКВ и может приводить к образованию спаек. Очень редко возникает экссудативный перикардит с угрозой развития тампонады сердца.
- Миокардит обычно развивается при значительной активности болезни и проявляется нарушениями ритма и проводимости, редко — сердечной недостаточностью.
- Поражение эндокарда сопровождается утолщением створок митрального, реже аортального клапана, как правило, протекает бессимптомно (обычно обнаруживают только при ЭхоКГ). Гемодинамически значимые пороки сердца развиваются очень редко. В настоящее время поражение клапанов сердца рассматривается как характерное проявление АФС (глава 46 «Антифосфолипидный синдром»).
- При остром течении СКВ возможно развитие васкулита венечных артерий (коронариит) и даже инфаркта миокарда. Однако основная причина ишемии миокарда при СКВ — атеротромбоз, связанный с иммунными нарушениями (в том числе при АФС), нарушениями липидного обмена при лечении ГК и развитием нефротического синдрома.

Поражение почек

Клиническая картина волчаночного нефрита крайне разнообразна. Она варьирует от персистирующей невыраженной протеинурии до быстропрогрессирующего гломерулонефрита. По классификации ВОЗ, выделяют следующие морфологические типы волчаночного нефрита (табл. 45-1).

Существует определённая связь между морфологическим классом и клиническими проявлениями волчаночного нефрита (табл. 45-2).

Поражение ЖКТ

Поражение ЖКТ возможно на всём его протяжении, но редко выходит на первый план в клинической картине болезни. Описано развитие дилатации пищевода и нарушения его моторики, гастропатии (связанной с приёмом НПВП), гепатомегалии, очень редко васкулита (на фоне обострения) или тромбоза (при АФС) мезентериальных сосудов, острого панкреатита.

Поражение нервной системы

Поражение нервной системы развивается у подавляющего большинства больных СКВ. Поскольку в патологический процесс вовлекаются практически все отделы нервной системы, у больных могут развиваться самые различные неврологические нарушения.

- Головная боль, чаще мигренозного характера, резистентная к ненаркотическим и даже наркотическим анальгетикам; нередко сочетается с другими неврологическими и психическими нарушениями, чаще развивается у больных с АФС.
- Эпилептиформные припадки.

Таблица 45-1. Классификация волчаночного нефрита

Морфологический тип	Характерные изменения
I	Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии
IIA (мезангиальный)	Отсутствие изменений по данным световой микроскопии, но отложение иммунных комплексов в мезангии по данным иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии
IIБ (мезангиальный)	Иммунные депозиты в мезангии в сочетании с пролиферацией мезангия и/или склеротическими изменениями по данным световой микроскопии
III (очаговый пролиферативный)	Пролиферация периферических капиллярных петель с сегментарным распределением и вовлечением менее 50% клубочков; субэндотелиальные иммунные депозиты
IV (диффузный пролиферативный)	Пролиферация периферических капиллярных петель с диффузным распределением и вовлечением более 50% клубочков; субэндотелиальные иммунные депозиты
V (мембранозный)	Диффузное утолщение базальной мембраны с эпимембранозными и интрамембранозными иммунными депозитами в отсутствии некротических изменений
VI (хронический гломерулосклероз)	Хронический склероз без признаков воспаления и иммунных депозитов

Таблица 45-2. Связь между морфологическими и клиническими проявлениями волчаночного нефрита

Морфологический класс	Типичные клинико-лабораторные проявления
I (норма)	Отсутствуют
IIA (мезангиальный)	Отсутствуют
IIБ (мезангиальный)	Протеинурия менее 1 г/сут, эритроциты 5–15 в поле зрения
III (очаговый пролиферативный)	Протеинурия менее 2 г/сут, эритроциты 5–15 в поле зрения
IV (диффузный пролиферативный)	Протеинурия более 2 г/сут, эритроциты более 20 в поле зрения АГ
V (мембранозный)	Протеинурия более 3,5 г/сут, гематурия отсутствует
VI (хронический гломерулосклероз)	АГ, почечная недостаточность

- Поражение черепных нервов (в том числе и зрительных нервов с развитием нарушений зрения).
- Острые нарушения мозгового кровообращения (в том числе и инсульты), поперечный миелит (редко), хорея обычно развиваются при АФС.
- Полиневропатии (симметричные чувствительные или двигательные), множественные мононевропатии (редко), синдром Гийена–Барре (очень редко).
- Острый психоз может быть обусловлен как непосредственно СКВ, так и лечением большими дозами ГК.
- Органический мозговой синдром характеризуется эмоциональной лабильностью, эпизодами депрессии, нарушением памяти, слабоумием.

Поражение ретикулоэндотелиальной системы

Поражение ретикулоэндотелиальной системы чаще всего проявляется лимфаденопатией, коррелирующей с активностью СКВ.

Синдром Шёгрена

Синдром Шёгрена см. в главе 44 «Ревматоидный артрит».

Феномен Рейно

Феномен Рейно см. в главе 47 «Системная склеродермия».

Клинико-иммунологические варианты

Различают следующие клинико-иммунологические варианты СКВ.

- При СКВ, начавшейся после 50 лет (6–12%), обычно наблюдают более благоприятное течение заболевания, чем при дебюте в молодом возрасте. В клинической картине преобладают общие симптомы заболевания, поражение суставов (обычно крупных), лёгких (пневмонит с ателектазами, лёгочный фиброз), синдром Шёгрена. При лабораторном исследовании АТ к ДНК обнаруживают редко, а АТ к РНК-полимеразе (Ro-Аг) — чаще, чем у больных молодого возраста.
- Неонатальная СКВ может развиться у новорожденных от матерей, страдающих СКВ, или от здоровых матерей, в сыворотке которых присутствуют АТ к Ro-Аг или к рибонуклеопротеидам. Клинические проявления (эритематозная сыпь, полная АВ-блокада сердца и другие признаки СКВ) развиваются через несколько недель или месяцев после рождения.
- Подострая кожная красная волчанка характеризуется распространёнными фоточувствительными чешуйчатыми папуло-сквамозными (псориазоформными) или аннулярными полициклическими бляшками. Антиядерный фактор нередко отсутствует, но со значительной частотой (70%) обнаруживают АТ к РНК-полимеразе.

Лабораторно-инструментальные исследования

Многие лабораторные показатели входят в число диагностических критериев СКВ, но патогномоничных лабораторных изменений нет.

Общий анализ крови

Общий анализ крови обнаруживает следующие изменения.

- Увеличение СОЭ часто развивается при СКВ, но мало коррелирует с активностью заболевания. СОЭ может быть в пределах нормы у больных с высокой активностью и повышаться в период ремиссии. Необъяснимое увеличение СОЭ может быть обусловлено интеркуррентным инфекционным заболеванием.
- Лейкопения (обычно лимфопения), которую ассоциируют с активностью заболевания.
- Гипохромная анемия связана с хроническим воспалением, скрытым желудочным кровотечением, приёмом некоторых ЛС. Иногда наблюдают аутоиммунную гемолитическую анемию с положительной реакцией Кумбса.
- Тромбоцитопения обычно развивается у пациентов с АФС; очень редко возникает аутоиммунная тромбоцитопения, связанная с синтезом АТ к тромбоцитам.

Общий анализ мочи

При общем анализе мочи обнаруживают протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, выраженность которых зависит от клинико-морфологического варианта волчаночного нефрита (см. табл. 45-3).

Биохимический анализ крови

Изменения биохимических показателей не специфичны и определяются тем, какой внутренний орган подвергнулся наибольшему поражению. Увеличение концентрации СРБ не характерно и в большинстве случаев обусловлено сопутствующей инфекцией.

Иммунологические исследования

- Антиядерный или антинуклеарный фактор — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра. Антиядерный фактор определяют методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием криостатных срезов печени лабораторных животных или линий эпителиальных опухолевых клеток человека. Использование клеток человека предпочтительней, так как позволяет увеличить чувствительность метода. Антиядерный фактор выявляют у 95% больных СКВ, обычно в высоком титре; его отсутствие в подавляющем большинстве случаев свидетельствует против диагноза СКВ. Для определения аутоантител к определённым ядерным и цитоплазматическим аутоантигенам используют различные иммунологические методы (ИФА, радиоиммунологический анализ, иммуноблоттинг, иммунопреципитация). Выявляют следующие виды АТ.
  - АТ к двухспиральной ДНК (60—90%) относительно специфичны для СКВ; повышение их концентрации коррелирует с активностью заболевания и развитием волчаночного нефрита.

- АТ к гистонам более характерны для лекарственной волчанки, чем для СКВ.
- АТ к малым ядерным рибонуклеопротеинам часто обнаруживают у больных с хронической СКВ:
  - АТ к Sm (к полипептидам коротких ядерных РНК) высокоспецифичны для СКВ, но встречаются только в 10—30% случаев СКВ;
  - АТ к SS-A/Ro (к РНК-полимеразе) ассоциируются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, лёгочным фиброзом, синдромом Шёгрена;
  - АТ к SS-B/La (к протеину, входящему в состав РНК) часто обнаруживают вместе с АТ к Ro, но их клиническое значение не ясно.
- У больных с волчаночным нефритом наблюдают снижение общей гемолитической активности комплемента и его отдельных компонентов (С3 и С4), которое коррелирует с активностью заболевания, но иногда обусловлено генетическими дефектами.

Специальные исследования

Биопсию почек используют для определения морфологического варианта волчаночного нефрита, что особенно важно для выявления больных, нуждающихся в проведении агрессивной цитотоксической терапии.

Рентгенография грудной клетки и ЭхоКГ — стандартные методы обследования всех больных для выявления признаков поражения лёгких и сердца (перикардит, поражение клапанов сердца).

Диагностика

Наиболее распространённые критерии диагностики СКВ — критерии Американской ревматологической ассоциации (табл. 45-3).

Достоверным диагноз СКВ считают при наличии 4 и более критериев. Чувствительность критериев — 96%, специфичность — 96%.

Наличие меньшего числа критериев не исключает диагноз СКВ. Например у молодой женщины с классической «бабочкой» или нефритом, у которой в сыворотке крови обнаруживают антиядерный фактор и АТ к двуспиральной ДНК (3 критерия), диагноз СКВ не вызывает сомнений. В то же время диагноз СКВ маловероятен как в отсутствии антиядерного фактора, так и в тех случаях, когда у больных обнаруживается только антиядерный фактор без клинических проявлений и других лабораторных изменений, характерных для СКВ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика СКВ нередко представляет сложную проблему. Существует не менее 40 заболеваний, схожих с СКВ, особенно в дебюте болезни. Наиболее часто дифференциальную диагностику СКВ проводят с другими ревматическими заболеваниями (синдром Шёгрена, первичный АФС, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ле-

Таблица 45-3. Критерии для диагностики СКВ

Симптом	Характеристика
Эритема на щеках и переносице (люпоидная бабочка)	Фиксированная эритема (плоская или приподнятая), имеющая тенденцию к распространению к носогубной зоне
Дискоидная сыпь	Эритематозные приподнятые бляшки с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
Фотодерматит	Кожная сыпь, возникающая в результате воздействия на кожу солнечного света (в анамнезе или наблюдаемая врача)
Эрозии и язвы в ротовой полости	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные (зарегистрированные врач)
Артрит	Неэрозивный артрит 2 или более периферических суставов, проявляющийся болезненностью, отёком и выпотом
Серозиты	Плеврит: плевральные боли, шум трения плевры и/или наличие плеврального выпота; перикардит, документированный ЭхоКГ, или выслушиваемый врачом шум трения перикарда
Поражение почек	Стойкая протеинурия более 0,5 г/сут или цилиндры (эритроцитарные, зернистые, смешанные), гематурия
Поражение ЦНС	Судороги при отсутствии приёма провоцирующих лекарств или метаболических нарушений (уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса); психоз при отсутствии приёма провоцирующих лекарств или электролитных нарушений
Гематологические нарушения	Лейкопения менее 4×10^9/л, зарегистрированная 2 раза и более; лимфопения менее $1{,}5\times10^9$/л, зарегистрированная 2 раза и более; тромбоцитопения менее 100×10^9/л, не связанная с приёмом лекарств
Иммунологические нарушения	АТ к ДНК: АТ к нативной ДНК в повышенном титре; АТ к ядерному Аг Sm; обнаружение антифосфолипидных АТ, основанное на повышенном уровне сывороточных IgG или IgM к кардиолипину; обнаружение волчаночного коагулянта
Антиядерные АТ	Повышение их титра, выявленное методом иммунофлуоресценции или сходным методом, при отсутствии приёма ЛС, вызывающих волчаночноподобный синдром

карственная волчанка, ранний ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, системные васкулиты), инфекционными заболеваниями (лаймоборрелиоз, туберкулёз, вторичный сифилис, инфекционный мононулеоз, гепатит В, ВИЧ-инфекция), а также хроническими гепатитами, лимфопролиферативными опухолями, паранеопластическими синдромами, саркоидозом, воспалительными заболеваниями кишечника.

- При остром и подостром вариантах течения СКВ с быстрым развитием системного поражения внутренних органов и характерных лабораторных изменений диагноз СКВ не представляет трудностей. Однако и в этих случаях необходимо исключить инфекционное заболевание (особенно болезнь Лайма и бактериальный эндокардит), тем более что в этих случаях может происходить увеличение титров антиядерного фактора.
- У многих больных с хроническим моносимптомным течением СКВ окончательный диагноз выставляют лишь в процессе длительного наблюдения. В тех случаях, когда есть веские основания подозревать дебют СКВ, возможно эмпирическое назначение относительно малотоксичных препаратов, например гидроксихлорохина в течение 6–8 мес, или даже коротких курсов ГК терапии в небольших или средних дозах под строгим клинико-лабораторным контролем.

Лечение

Общие рекомендации

Необходимо исключить психоэмоциональные стрессы, инсоляцию (уменьшить пребывание на солнце и использовать солнцезащитные кремы), активно лечить сопутствующие инфекции, при необходимости применять вакцинирование, потреблять пищу с низким содержанием животного жира и высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, кальция и витамина D. В период обострения болезни и на фоне лечения цитотоксическими препаратами необходима контрацепция. Не следует принимать пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, поскольку они вызывают обострение СКВ.

Медикаментозная терапия

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП применяют для купирования общих симптомов заболевания, мышечно-скелетных проявлений СКВ, умеренно выраженного серозита. Однако у больных СКВ следует применять НПВП с особой осторожностью из-за риска развития необычных побочных эффектов (гепатита, асептического менингита), а также нарушений функции почек и сердечно-сосудистых заболеваний.

Аминохинолиновые препараты

Аминохинолиновые препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) эффективны при поражении кожи, суставов, общих симптомах заболевания,

позволяют предотвратить развитие небольших обострений. Кроме того, они обладают антигиперлипидемическим эффектом и снижают риск тромботических осложнений. В первые 3–4 мес доза гидроксихлорохина составляет 400 мг/сут (6,5 мг/кг), затем 200 мг/сут. В рекомендуемых дозах препараты хорошо переносятся пациентами, побочные эффекты, при которых необходимо прервать лечение, развиваются редко. Наиболее опасный побочный эффект — ретинопатия, поэтому в процессе лечения показано офтальмологическое обследование не реже 1 раза в год.

Глюкокортикоиды

ГК короткого действия (преднизолон и метилпреднизолон) — наиболее эффективные препараты для лечения СКВ. Имеются особенности применения ГК при СКВ.

- Больным с низкой активностью назначают небольшие дозы ГК (≤10 мг/сут).
- Больным с умеренной активностью (обострение артрита, полисерозит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения и др.) назначают средние дозы ГК (≤40 мг/сут) в течение 2–4 нед с постепенным снижением до минимальной поддерживающей дозы.
- Абсолютное показание для назначения больших доз ГК (1мг/кг/сут и более) — высокая активность СКВ с быстрым развитием необратимых поражений жизненно важных органов (табл. 45-4). Монотерапия большими дозами ГК эффективна у большинства больных мезангиальным гломерулонефритом, у многих больных мембранозным и даже пролиферативным волчаночным гломерунефритом. Длительность приёма высоких доз гормонов зависит от клинического эффекта и составляет от 4 до 12 нед. Уменьшение дозы необходимо проводить медленно, под тщательным клинико-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы препаратов (5–10 мг/сут) больным следует принимать в течение многих лет. Весьма эффективный метод лечения СКВ — пульс-терапия (1000 мг метилпреднизолона в/в капельно в течение не менее 30 мин 3 дня подряд) — позволяет подавить многие проявления СКВ и в дальнейшем вести больных на меньших дозах ГК. Однако убедительных данных о преимуществах пульс-терапии перед пероральным приёмом высоких доз ГК нет.

Поскольку во многих случаях больные вынуждены принимать большие дозы ГК в течение длительного времени, а поддерживающие дозы иногда пожизненно, особое значение имеют профилактика и тщательный контроль побочных эффектов (остеопороз, инфекция, АГ). Перед началом проведения терапии высокими дозами ГК необходимо исключить сопутствующую инфекцию, симулирующую обострение СКВ.

Цитотоксические препараты

Выбор цитотоксических препаратов зависит от особенностей течения, тяжести болезни и эффективности предшествующей терапии.

Таблица 45-4. Тяжёлые органные проявления СКВ, при которых необходимо назначение высоких доз ГК

Сердечно-сосудистые
Коронарный васкулит
Эндокардит Либмана–Сакса
Миокардит
Тампонада сердца
Злокачественная гипертензия
Гематологические
Гемолитическая анемия
Нейтропения (менее 1×10^9/л)
Тромбоцитопения (менее 50×10^9/л)
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Тромбоз (венозный или артериальный)
Неврологические
Судороги
Кома
Инсульт
Поперечный миелит
Мононевропатия, полиневропатия
Оптический неврит
Психоз
Демиелинизирующий синдром
Мышцы
Миозит
Лёгочные
Лёгочная гипертензия
Лёгочные геморрагии
Пневмонит
ТЭЛА
Инстерстициальный фиброз
Желудочно-кишечные
Васкулит мезентериальных сосудов
Панкреатит
Почечные
Хронический нефрит
Быстропрогрессирующий нефрит
Нефротический синдром
Кожные
Васкулит
Диффузная сыпь с изъязвлением
Общие симптомы заболевания
Высокая температура тела при отсутствии инфекции

- При развитии пролиферативного и мембранозного волчаночного нефрита или тяжёлого поражения ЦНС (особенно при недостаточной эффективности монотерапии высокими дозами ГК) препаратом выбора считают циклофосфамид. Лечение циклофосфамидом (болюсное введение в дозе 0,5–1 г/м^2 в/в 1 раз в мес в течение не менее 6 мес а затем каждые 3 мес в течение 2 лет) в сочетании с пероральным приёмом ГК или пульс-терапией ими увеличивает выживаемость больных пролиферативным волчаночным нефритом в большей степени, чем монотерапия ГК (в том числе при пульс-терапии) или лечение ГК и азатиоприном. Применение циклофосфамида часто позволяет контролировать клинические проявления, рефрактерные к монотерапии высокими дозами ГК (тромбоцитопения, поражения ЦНС, лёгочные геморрагии, интерстициальный лёгочный фиброз, системный васкулит).
- Для лечения менее тяжёлых, но резистентных к ГК проявлений или в качестве компонента поддерживающей терапии, позволяющей вести больных на более низких дозах ГК (так называемый стероидсберегающий эффект), используют азатиоприн (1–4 мг/кг/сут), метотрексат (15 мг/нед) и циклоспорин (не более 5 мг/кг/сут).
  - Длительное лечение азатиоприном применяют для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита, а также при резистентных к ГК формах аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, поражении кожи и серозитах.
  - Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности метотрексата в отношении рефрактерных к монотерапии ГК волчаночных артрита и миозита, а также нейропсихических проявлений.
  - Существуют данные об определённой эффективности циклоспорина при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным волчаночным нефритом, и при тромбоцитопении.

Плазмаферез

Применение плазмафереза может быть эффективным при цитопении, криоглобулинемии, васкулите и поражении ЦНС, тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Этот метод лечения в сочетании с активной терапией циклофосфамидом и ГК показан наиболее тяжёлым больным с быстро нарастающими нарушениями функций жизненно важных органов.

Гемодиализ

В случае развитие ХПН показано применение гемодиализа.

Прогноз

В настоящее время прогноз у больных СКВ существенно улучшился. Выживаемость больных СКВ через 10 лет после постановки диагноза достигает 80%, а через 20 лет — 60%. Тем не менее смертность больных СКВ остаётся в 3 раза выше, чем в популяции. В первые годы болезни смерт-

ность больных СКВ связана с тяжёлым течением заболевания (поражение почек) и интеркуррентной инфекцией, а на поздних стадиях болезни часто обусловлена атеросклеротическим поражением сосудов.

Развитие АФС при СКВ уменьшает выживаемость больных. К прогностически неблагоприятным факторам в отношении рецидивирования тромбозов относят тромбоцитопению, артериальный тромбоз, стойкое увеличение уровня АТ к кардиолинину, наличие других факторов риска тромботических нарушений (АГ, гиперлипидемия, курение, приём пероральных контрацептивов), активность СКВ, быстрая отмена непрямых антикоагулянтов, сочетание высоких титров антифосфолипидных АТ с другими нарушениями свёртывания крови.

Глава 46

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Антифосфолипидный синдром (АФС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, а также другие разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения. Характерный иммунологический признак АФС — АТ к фосфолипидам — гетерогенная группа АТ, реагирующих с широким спектром фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. АФС наиболее часто развивается при СКВ (вторичный АФС) или при отсутствии другого ведущего заболевания (первичный АФС).

Истинная распространённость АФС в популяции до сих пор не известна. Частота обнаружения АТ к фосфолипидам в сыворотке здоровых людей варьирует от 0 до 14%, в среднем 2–4% (в высоком титре менее чем у 0,2%). Заболевание чаще развивается в молодом возрасте, может встречаться у детей и даже у новорождённых. У лиц пожилого возраста развитие АФС может быть связано со злокачественными новообразованиями. В общей популяции АФС чаще выявляют у женщин. Однако среди больных первичным АФС отмечают увеличение доли мужчин.

Этиология

Причины АФС не известны. Увеличение уровня (как правило, транзиторное) АТ к фосфолипидам наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций. Однако тромботические осложнения у больных с инфекциями развиваются реже, чем обнаруживаются АТ к фосфолипидам. Имеются данные об иммуногенетической предрасположенности к гиперпродукции АТ к фосфолипидам. Отмечено повышение частоты обнаружения АТ к фосфолипидам в семьях больных АФС; описаны случаи АФС (чаще первичного) у членов одной семьи.

Патогенез

АТ к фосфолипидам связываются с фосфолипидами в присутствии кофактора, которым служит β_2-гликопротеин I — белок, связывающийся с фосфолипидами, обладающий антикоагулянтной активностью. АТ к

фосфолипидам, присутствующие в сыворотке больных АФС, реагируют с Аг, сформировавшимися в процессе взаимодействия фосфолипидных компонентов мембран эндотелиальных и других клеток (тромбоцитов, нейтрофилов) и β_2-гликопротеина I. В результате этого взаимодействия происходит подавление синтеза антикоагулянтных (простациклин, антитромбин III, аннексин V и др.) и усиление образования прокоагулянтных (тромбоксан, тканевой фактор, фактор активации тромбоцитов и др.) медиаторов, индуцируется активация эндотелия (экспрессия молекул адгезии) и тромбоцитов, происходит дегрануляция нейтрофилов.

АТ к фосфолипидам, выявляемые в сыворотке больных с инфекционными заболеваниями, обычно реагируют с фосфолипидами в отсутствии β_2-гликопротеина I и не обладают вышеописанными свойствами.

Классификация

Выделяют следующие клинико-лабораторные варианты АФС.

- Первичный АФС.
- Вторичный АФС.
- «Катастрофический» АФС.

У одних больных АФС проявляется преимущественно венозными тромбозами, у других инсультом, у третьих — акушерской патологией или тромбоцитопенией. Развитие АФС не коррелирует с активностью основного заболевания. Примерно половина больных АФС страдают первичной формой заболевания. Однако вопрос о нозологической самостоятельности первичного АФС до конца не ясен. Первичный АФС иногда может быть вариантом начала СКВ. Наоборот, у некоторых больных с классической СКВ в дебюте в дальнейшем на первый план могут выходить признаки АФС.

У некоторых больных АФС может проявляться острой рецидивирующей коагулопатией и васкулопатией, затрагивающие жизненно важные органы и напоминающие ДВС-синдром или гемолитико-уремический синдром. Это состояние получило название «катастрофический» АФС.

Клиническая картина

Поскольку в основе АФС лежит невоспалительное тромботическое поражение сосудов любого калибра и локализации, спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен.

- Венозный тромбоз — самое частое проявлением АФС. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но нередко бывают в печёночных, портальной венах, поверхностных венах и др. Характерны повторные ТЭЛА из глубоких вен нижних конечностей, иногда приводящие к лёгочной гипертензии. АФС (чаще первичный, чем вторичный) — вторая по частоте причина синдрома Бадда–Киари. Тромбоз центральной вены надпочечников может приводить к надпочечниковой недостаточности.

- Артериальный тромбоз. Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам — наиболее частая локализация артериального тромбоза при АФС. Рецидивирующие ишемические инсульты, вызванные поражением сосудов малого калибра, иногда протекают без ярких неврологических нарушений и могут манифестировать судорожным синдромом, мультиинфаркной деменцией (напоминающей болезнь Альцгеймера), психическими нарушениями. Вариант АФС — синдром Снеддона, проявляющийся рецидивирующими тромбозами сосудов головного мозга, *livedo reticularis*, АГ и развивающийся у лиц молодого и среднего возраста. К другим неврологическим нарушениям относят мигренозные головные боли, эпилептиформные приступы, хорею, поперечный миелит. Иногда неврологические нарушения при АФС напоминают таковые при рассеянном склерозе.
- Поражение клапанов сердца — одно из частых кардиологических проявлений АФС. Оно варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при ЭхоКГ (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), до тяжёлых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального и трикуспидального клапанов). У некоторых больных быстро развивается тяжёлое поражение клапанов с вегетациями, обусловленное тромботическими наложениями, сходное с поражением клапанов при инфекционном эндокардите. Выявление вегетаций на клапанах, особенно если они сочетаются с геморрагиями в области ногтевого ложа и пальцами в форме «барабанных палочек», диктует необходимость дифференциальной диагностики с инфекционным эндокардитом. Описано развитие тромбов в полости сердца, имитирующих миксому сердца. Одной из возможных локализаций артериального тромбоза, связанного с синтезом АТ к фосфолипидам, служат венечные артерии (у мужчин с СКВ это самая частая локализация).
  К частым осложнениям АФС относят АГ. Она может быть лабильной, нередко ассоциируется с *livedo reticularis* и поражением мозговых артерий в рамках синдрома Снеддона, или стабильной, злокачественной, проявляющейся симптомами гипертонической энцефалопатии. Развитие АГ при АФС может быть связано со многими причинами, в том числе с тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты (псевдокоарктация) и внутриклубочковым тромбозом. Отмечена связь между гиперпродукцией АТ к фосфолипидам и развитием фиброзно-мышечной дисплазии почечных артерий. Редкое осложнение АФС — тромботическая лёгочная гипертензия, которая связана как с рецидивирующими ТЭЛА, так и местным (*in situ*) тромбозом лёгочных сосудов.
- Поражение почек при АФС связано с внутриклубочковым микротромбозом и именуется как почечная тромботическая микроангиопатия. Микротромбоз клубочков почек считают причиной последующего развития гломерулосклероза, ведущего к нарушению функции органа.

- Акушерскую патологию относят к одним из наиболее характерных признаков АФС: привычное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборты, внутриутробная гибель плода, преэклампсия. Потеря плода может наступать в любые сроки беременности, но чаще во II и III триместрах.
- Поражение кожи при АФС характеризуется разнообразными клиническими проявлениями (чаще *livedo reticularis*). Реже встречаются кожные язвы, псевдоваскулитные поражения (пурпура, ладонная и подошвенная эритема, пустулы, гангрена пальцев).
- Тромбоцитопения — типичный гематологический признак АФС. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом факторов свёртывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. Нередко наблюдается гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, реже встречается синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии).

Лабораторные исследования

Лабораторная диагностика АФС основана на определении волчаночного антикоагулянта с помощью функциональных тестов и АТ к кардиолипину с помощью ИФА. В целом волчаночный антикоагулянт обладает более высокой специфичностью, а АТ к кардиолипину — большей чувствительностью для диагностики АФС. Волчаночный антикоагулянт и АТ к кардиолипину выявляют соответственно у 30–40% и 40–50% больных СКВ. В присутствии АТ к фосфолипидам риск развития тромбозов составляет 40%, в то время как в отсутствии АТ — не выше 15%. Разработан метод определения АТ, реагирующих с β_2-гликопротеином I, увеличение уровня которых лучше коррелирует с развитием тромбозов, чем увеличение уровня АТ к фосфолипидам. Течение АФС, тяжесть и распространённость тромботических осложнений в большинстве случаев не зависят от концентрации АТ к фосфолипидам.

Диагностика

Для диагностики следует использовать предварительные критерии классификации АФС (табл. 46-1).

Для постановки достоверного диагноза АФС необходимо сочетание, по крайней мере, одного клинического и одного лабораторного критерия.

АФС должен быть заподозрен в случаях развития тромботических нарушений (особенно множественных, рецидивирующих, с необычной локализацией), тромбоцитопении, акушерской патологии у лиц молодого и среднего возраста, а также при необъяснимом тромбозе у новорождённых, в случае некроза кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами и у больных с удлинённым АЧТВ при скрининговом исследовании.

Таблица 46-1. Критерии диагностики АФС

Клинические критерии	Лабораторные критерии
Сосудистый тромбоз 1 или более эпизодов тромбоза сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань. За исключением тромбоза поверхностных вен, тромбоз должен быть подтверждён с помощью ангиографии, УЗИ или морфологическим методом. При морфологическом подтверждении признаки тромбоза должны наблюдаться в отсутствии выраженной воспалительной инфильтрации сосудистой стенки.	АТ к кардиолипину класса IgG или IgM в средних или высоких титрах, определённые, по крайнем мере, 2 раза в течение 6 нед с помощью ИФА, позволяющего определять АТ к β_2-гликопротеину
Акушерская патология 1 или более необъяснимая гибель морфологически нормального плода до 10-го мес гестации 1 или более гибели морфологически нормального плода до 34-й нед гестации в связи с выраженной преэклампсией или эклапсией или тяжёлой плацентарной недостаточностью 3 и более необъяснимых последовательно развивающихся спонтанных аборта до 10-й недели гестации при исключении анатомических и гормональных нарушений репродуктивной системы матери или хромосомных нарушений у матери или отца	Волчаночный антикоагулянт, выявляемый, по крайней мере, 2 раза в течение 6 нед стандартизованным методом, включающим следующие этапы. – Удлинение фосфолипид-зависимого свёртывания крови при использовании скрининговых тестов (АЧТВ, каолиновый тест, тест с ядом гадюки Рассела, протромбиновое время, текстариновое время). – При смешивании с нормальной плазмой без тромбоцитов удлинение времени свёртывания крови, по данным скрининговых тестов, сохраняется. – Нормализация времени свёртывания крови при добавлении избытка фосфолипидов. – Исключение других коагулопатий (ингибиторы фактора VIII или гепарина)

При АФС наблюдают большое количество псевдосиндромов, которые могут имитировать васкулиты, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, рассеяный склероз, гепатит, нефрит и др.

Лечение

Профилактика и лечение АФС — сложная задача (табл. 46-2). Это связано с неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе

АФС, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений. Риск рецидивирования тромбозов особенно высок у больных молодого возраста с персистирующими высокими уровнями АТ к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта и при одновременном обнаружении АТ к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта, а также при наличии рецидивирующих тромбозов и/или акушерской патологии в анамнезе, при наличии других факторов риска тромботических нарушений (АГ, гиперлипидемия, курение, приём оральных контрацептивов), при высокой активности СКВ, при быстрой отмене непрямых антикоагулянтов, при сочетании высоких титров АТ к фосфолипидам с другими нарушениями свёртывания.

Общие рекомендации по ведению больных с АФС представлены в табл. 46-2.

Кроме этого, имеется ряд особенностей в лечении АФС.

- У больных с высоким уровнем АТ к фосфолипидам в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе), ограничиваются назначением небольших доз ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут). Эти лица требуют тщательного динамического наблюдения, так как риск тромботических осложнений у них весьма высок. Умеренная тромбоцитопения, как правило, не требует лечения или контролируется небольшими дозами ГК.
- Ведение больных с достоверным АФС основывается на назначении антагонистов витамина К (варфарин) и антиагрегантов (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), которые широко используются для про-

Таблица 46-2. Общие рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у пациентов с АФС

Группы пациентов	Рекомендации
Без клинических признаков АФС, но с высоким уровнем АТ к фосфолипидам	Без факторов риска — низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (менее 100 мг/сут) ± гидроксихлорохин (100–200 мг/сут) (при вторичном АФС)
	При наличии факторов риска — варфарин (МНО менее 2) ± гидроксихлорохин (100–200 мг/сут)
С венозным тромбозом	Варфарин (МНО=2–3) ± гидроксихлорохин (100–200 мг/сут)
С артериальным тромбозом	Варфарин (МНО более 3) ± гидроксихлорохин ± ацетилсалициловая кислота в низких дозах (в зависимости от риска рецидивированиия тромбозов или кровотечений)
С повторными тромбозами	Варфарин (МНО более 3) ± гидроксихлорохин ± низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

филактики тромбозов, не связанных с АФС. У больных как вторичным, так и первичным АФС лечение варфарином, поддерживающем МНО на уровне 2–3 (или более), приводит к достоверному снижению частоты рецидидирования тромботических осложнений. Однако, использование варфарина ассоциируется с высокой риском кровотечений. Целесообразно назначение антималярийных препаратов, которые наряду с противовоспалительным действием обладают антитромботической (подавляют агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшают размер тромба) и гиполипидемической активностью.

- Использование варфарина во время беременности противопоказано, так как это приводит к развитию варфариновой эмбриопатии, характеризующейся нарушением роста эпифизов костей и гипоплазией носовой перегородки, а также неврологическими нарушениями. Лечение гепарином (особенно низкомолекулярными гепаринами в стандартных дозах) в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты у женщин с привычным невынашиванием беременности позволяет повысить частоту успешных родов примерно в 2–3 раза и существенно превосходит по эффективности глюкокортикоидную терапию.
- Лечение ГК и цитотоксическими препаратами не рекомендуют, за исключением случаев «катастрофического» АФС.

Прогноз

Развитие АФС при СКВ уменьшает выживаемость больных. К прогностически неблагоприятным факторам в отношении рецидивирования тромбозов относят тромбоцитопению, артериальный тромбоз, стойкое увеличение уровня АТ к кардиолипину.

Глава 47

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия — системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся воспалением и прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов. Термин склеродермия отражает характерное поражение кожи, проявляющееся уплотнением с последующим развитием фиброза и атрофии поражённых участков.

Системная склеродермия входит в так называемую склеродермическую группу болезней, в которую также включают перекрёстные синдромы системной склеродермии и других системных заболеваний соединительной ткани, ограниченные формы склеродермии, диффузный эозинофильный фасциит, склеродермию Бушке, мультифокальный фиброз, индуцированные формы склеродермии и псевдосклеродермические заболевания и синдромы.

Заболеваемость системной склеродермией в России колеблется от 0,06 до 1,9 случаев на 100 000 населения. В основном заболевают женщины (в 3 раза чаще, чем мужчины) в возрасте 30–60 лет.

Этиология

Этиология системной склеродермии не известна, но имеются следующие факты.

- Некоторые факторы окружающей среды (вирусы, токсины) вызывают повреждение эндотелия сосудов с последующим развитием иммунных реакций, приводящих к ещё большему повреждению сосудов и фиброзу тканей. Сказанное подтверждается развитием фиброза соединительной ткани у лиц, длительно контактировавших с бензином, поливинилхлоридом, кремниевой пылью, на фоне лечения некоторыми ЛС (блеомицин, триптофан) или употребления некоторых пищевых продуктов (например, недоброкачественного растительного масла).
- Экспрессия некоторых Аг системы HLA в большей степени ассоциировано с синтезом определённых аутоантител, чем с заболеванием в целом.

Патогенез

Патогенез системной склеродермии связан с нарушением нормального взаимодействия различных клеток (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов, Т-лимфоцитов и В-лимфоци-

тов, макрофагов, тучных клеток, эозинофилов) друг с другом и с компонентами соединительнотканного матрикса.

- На ранних стадиях заболевания в поражённой коже обнаруживают инфильтраты, состоящие с активированных (экспрессирующих Аг HLA-DR) Т-лимфоцитов, локализующихся вокруг сосудов и в местах наибольшего развития соединительной ткани. Активированные Т-лимфоциты синтезируют цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и др.), стимулирующие пролиферацию фибробластов и синтез коллагена I и III типов.
- В результате высвобождения тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста-β из тромбоцитов происходит дополнительная активация фибробластов, также обладающих способностью синтезировать цитокины и факторы роста. При этом фибробласты приобретают аномальную способность к пролиферации и синтезу коллагена в отсутствии дополнительных стимулов.
- Важная роль в процессе фиброобразования принадлежит тучным клеткам, выделяющим триптазу (активирует трансформирующий фактор роста-β), гистамин (стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез компонентов матрикса) и эозинофильный катионный белок.

Склеродермоподобные проявления, развивающиеся у некоторых больных после пересадки костного мозга, связывают с реакцией «трансплантат против хозяина». Предполагают, что риск развития системной склеродермии у женщин увеличивается при попадании в кровь беременной фетальных клеток. Этот феномен получил название «фетальный микрохимеризм». Поэтому нельзя исключить, что в некоторых случаях развитие заболевания также представляет собой своеобразное проявление хронической реакции «трансплантат против хозяина».

Развитие феномена Рейно связано со сложным взаимодействием ряда эндотелиальных (оксид азота, эндотелин-1, простагландины), тромбоцитарных (серотонин, β-тромбоглобулин) медиаторов и нейропептидов (пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный интестинальный полипептид).

Патоморфология

- Изменения кожи на ранних стадиях представлены умеренной моноцитарной инфильтрацией, более выраженной вокруг мелких сосудов. При электронной микроскопии выявляют признаки синтеза коллагеновых волокон. При наличии синдрома Рейно отмечают выраженные структурные изменения артерий и артериол пальцев: утолщение стенок сосудов (особенно внутренней оболочки) вплоть до окклюзии просвета, фиброз адвентиции, иногда — тромбоз.
- Патологические изменения мышц включают дегенерацию мышечных волокон, периваскулярную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию и интерстициальный фиброз.

- Поражение ЖКТ также демонстрирует общие для системной склеродермии патоморфологические закономерности. Изменение пищевода проявляется истончением и изъязвлением слизистой оболочки и более выражено в нижних отделах. В желудке и кишечнике отмечают атрофию слизистой оболочки, фиброз подслизистой оболочки и замещение гладких мышц соединительной тканью.
- В лёгких преобладают явления интерстициального фиброза. Стенки альвеол утолщены, но может наблюдаться дегенерация и разрыв перегородок с образованием кистоподобных полостей и очагов буллёзной эмфиземы. Изменения сосудов особенно выражены у больных с лёгочной гипертензией.
- В сердце обнаруживают очаговый интерстициальный или выраженный диффузный фиброз с замещением мышечных волокон. Фиброзные и сосудистые изменения могут возникать в области проводящей системы. Отмечают поражение мелких венечных артерий (менее 1 мм в диаметре), однако более крупные артерии обычно не изменены. Нередко находят склероз эндокарда, ведущий к формированию склеродермического порока сердца. Возможен серозный или фибринозный перикардит.
- При поражении почек выявляют множественные кортикальные некрозы и выраженные изменения сосудов: гиперплазия внутренней оболочки междольковых артерий, отложение большого количества гликозаминогликанов и фибриноидный некроз мелких артерий, афферентных артериол и капилляров клубочка. Иммуногистохимическое исследование, направленное на выявление иммунных депозитов в клубочках, далеко не так показательно, как при других системных болезнях соединительной ткани с почечными синдромами.

Классификация

В России принята классификация Н.Г. Гусевой и соавт., 1975 г. (табл. 47-1). Кроме того, рационально выделение клинических форм системной склеродермии.

Клинические формы

В рамках системной склеродермии выделяют следующие основные формы заболевания.

- Прессклеродермия: феномен Рейно в сочетании с изменением капилляров ложа ногтя, ишемией пальцев и иммунологическими нарушениями, характерными для системной склеродермии.
- Диффузная кожная форма характеризуется симметричным распространённым утолщением кожи дистальных и проксимальных отделов конечностей, лица, туловища с быстрым прогрессированием и ранним поражением (в течение первого года) внутренних органов.
- Лимитированная кожная форма проявляется симметричным поражением кожи дистальных отделов конечностей и лица и, позднее, внут-

Таблица 47-1. Классификация системной склеродермии

Классифицирующий признак	Варианты
Течение болезни	Острое, подострое, хроническое
Клинические формы	Диффузная, лимитированная, перекрёстные синдромы
Стадия	Начальная, генерализованная, терминальная
Степень активности	0, I, II, III
Поражение кожи и сосудов	Плотный отёк, индурация, атрофия, гиперпигментация, телеангиэктазии, синдром Рейно, изъязвления
Поражение опорно-двигательного аппарата	Полиартрит (экссудативный, фиброзно-индуративный), контрактуры, полимиозит, кальциноз, остеолиз
Поражение сердца	Интерстициальный миокардит, кардиосклероз, порок сердца (чаще недостаточность митрального клапана), перикардит
Поражение лёгких	Фиброзирующий альвеолит, двусторонний базальный пневмосклероз, адгезивный плеврит
Поражение ЖКТ	Эзофагит, дуоденит, колит, синдром нарушенного всасывания
Поражение почек	Острая нефропатия (склеродермический почечный криз), хроническая нефропатия
Поражение нервной и эндокринной систем	Неврит тройничного нерва, полиневропатия, гипотиреоз

* При наличии поражения сердца, лёгких, почек, опорно-двигательного аппарата рекомендуется указывать их функциональное состояние.

ренних органов, включая особые варианты, такие как CREST-синдром (Calcinosis, Raynaud, Esophageal, Sclerodactyly, Teleangiectasia — кальциноз, феномен Рейно, поражения пищевода, склеродактилия, телеангиэктазия), лёгочная гипертензия и первичный билиарный цирроз.

- Склеродермия без склеродермы. Поражение внутренних органов и сосудов в сочетании с серологическими нарушениями, характерными для системной склеродермии, но без типичного поражения кожи.
- Перекрёстный синдром — сочетание симптомов системной склеродермии с признаками других системных заболеваний соединительной ткани.

Варианты течения

Выделяют следующие варианты течения.

- Хроническое течение характеризуется проявлениям по типу феномена Рейно, нередко выступающим единственным проявлением заболевания на протяжении нескольких лет. В дальнейшем постепенно развиваются поражения кожи и внутренних органов, остеолиз, контрактуры.
- Для подострого течения типична развёрнутая картина заболевания с поражением кожи, суставов, внутренних органов при слабой выраженности вазомоторных нарушений. Основные проявления — плотный отёк кожи с последующей индурацией, рецидивирующий полиартрит (реже полимиозит), поражение сердца, лёгких.
- Острое течение отличается необычайно быстрым (в течение первого года болезни) развитием фиброза кожи, подлежащих тканей и внутренних органов наряду с сосудистой патологией, нередко включая поражение почек (истинная склеродермическая почка).

Активность

Активность заболевания тесно связана с типом течения.

- I степень — минимальная активность; наблюдают при хроническом течении или при положительной динамике (или стабилизации) клинических проявлений подострого течения системной склеродермии на фоне лечения.
- II степень — умеренная активность, характерна для подострого и обострения хронического течения.
- III степень — максимальная, при остром и подостром течении.

Следует подчеркнуть, что выделение степеней активности носит условный характер, поскольку не подкреплено количественной бальной оценкой выраженности клинических проявлений и лабораторных показателей.

Клиническая картина

Феномен Рейно

Феномен Рейно — симметричный пароксизмальный спазм сосудов, проявляющийся последовательным изменением окраски кожи пальцев (побеление, цианоз, покраснения) и сопровождающийся ощущением напряжения и болезненностью. Феномен Рейно обнаруживают у 90% больных диффузной и у 99% больных лимитированной формой системной склеродермии. Он сопровождается развитием фиброза и изъязвлений кожи пальцев. Тяжесть феномена Рейно зависит как от интенсивности вазоспазма, так и от выраженности структурных нарушений в артериях пальцев, связанных с воспалением и гиперкоагуляцией. Иногда у больных лимитированной формой системной склеродермии развивается так называемый системный феномен Рейно, проявляющийся генерализованным спазмом артерий, кровоснабжающих почки, сердца, а иногда и другие

внутренние органы. Одна из форм системного феномена Рейно — почечный склеродермический криз, связанный с вазоконстрикцией сосудов, кровоснабжающих корковый слой почки. При отсутствии периферического феномена Рейно повышен риск поражения почек.

Поражение кожи

Поражение кожи (как и феномен Рейно) развивается у подавляющего большинства больных с системной склеродермией, а латентное воспаление можно обнаружить даже в нормальной коже. Характерна стадийность поражения кожи: острый воспалительный отёк, затем индурация с последующей атрофией.

Начальная стадия, продолжающаяся несколько месяцев, характеризуется плотным отёком кожи дистальных отделов верхних и нижних конечностей; нередко сопровождается кожным зудом. Прогрессирующее поражение кожи лица приводит к хорошо известной маскообразности, кожи конечностей — к склеродактилии, сгибательным контрактурам, трофическим нарушениям (язвы, пустулы, деформация ногтей и др.), а также гиперпигментации и депигментации кожи туловища с характерной спаянностью кожи и подлежащих тканей. При диффузной форме системной склеродермии процесс быстро распространяется на кожу туловища, а при лимитированной поражает только кожу дистальных отделов конечностей и лица.

Телеангиэктазии (локальные расширения капилляров и мелких сосудов, обычно в виде «сосудистой звёздочки») обнаруживают в 30% случаев диффузной и 80% случаев лимитированной формы системной склеродермии. Подкожный кальциноз (в 5% случаев диффузной и 45% случаев лимитированной формы) развивается в местах, часто подвергающихся травматизации (кончики пальцев, локти, колени) и носит название синдрома Тибьержа—Вейссенбаха. Кальциноз мягких тканей — одно из проявлений CREST-синдрома.

Нарушения опорно-двигательного аппарата

Поражение суставов относят к числу наиболее частых и ранних проявлений системной склеродермии. Больные предъявляют жалобы на отёчность, скованность и боли в суставах пальцев, лучезапястных и коленных суставах. Иногда склеродермический полиартрит напоминает ревматоидный артрит, но в отличие от последнего характеризуется преобладанием фиброзных, а не деструктивных изменений. Развивается тендосиновит, приводящий к формированию синдрома запястного канала и своеобразного симптомокомплекса, проявляющегося шумом трения связок при движении, сгибательными контрактурами, обусловленными как поражением связок, так и прогрессирующим уплотнением кожи (склеродактилия и акросклероз). Нередко происходит остеолиз ногтевых фаланг, проявляющийся укорочением и деформацией пальцев рук и ног.

У некоторых больных обнаруживают проявления полимиозита (проксимальная мышечная слабость, увеличение КФК, характерные гистологические и электромиографические изменения). При диффузной системной склеродермии иногда развивается атрофия мышц, связанная с нарушением подвижности и контрактурами суставов.

Поражение ЖКТ

Поражение ЖКТ — тяжёлое проявление системной склеродермии (выявляют у 80–90% больных), нередко развивающееся в дебюте заболевания.

- Поражение пищевода проявляется дисфагией, его диффузным расширением или сужением в нижней трети, ослаблением перистальтики, признаками рефлюкс-эзофагита, усиливающимися после приёма пищи. Замедление эвакуации пищи из желудка также усугубляет явления рефлюкса, часто сопровождается тошнотой и рвотой. Эзофагит осложняется развитием эрозий, язв и стриктур пищевода, увеличивает риск развития аденокарциномы.
- Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки проявляется болями в животе, метеоризмом. Развитие фиброза приводит к нарушению всасывания железа.
- Примерно у 20% больных наблюдают поражение тонкой кишки, проявляющееся вздутием живота, болями, синдромом нарушения всасывания (диарея, похудание).
- Поражение толстой кишки сопровождается формированию дивертикулов, запорами (вплоть до частичной кишечной непроходимости).

Поражение лёгких

Поражение лёгких часто находят в сочетании с поражением ССС и относят к числу прогностических неблагоприятных проявлений болезни.

- Наиболее распространённые начальные проявления — экспираторная одышка, непродуктивный кашель. Базальный, затем диффузный лёгочный фиброз (компактного или кистозного типа) развивается чаще и протекает более тяжело при диффузной форме заболевания. У больных с лёгочным фиброзом повышен риск развития рака лёгких.
- Поражение лёгочных сосудов развивается обычно при лимитированной форме системной склеродермии и приводит к развитию лёгочной гипертензии.
- При развитии плеврита появляются боли в грудной клетке, связанные с дыханием, иногда можно выслушать шум трения плевры.

Поражение сердца

Нарушение функции левого желудочка при специальном исследовании можно обнаружить у большинства больных, но клинические признаки миокардиального фиброза находят редко, преимущественно у больных с диффузной формой системной склеродермии. Проявления миокардита

выявляют почти исключительно у больных с признаками полимиозита. Сердечная недостаточности также развивается редко. К другим проявлением поражения сердца относят острый перикардит, эндокардит с формированием пороков сердца (очень редко).

Поражение почек

Поражение почек при морфологическом исследовании обнаруживают у большинства больных преимущественно отмечают поражение сосудов почек, а не развитие фиброза почечной ткани.

Наиболее тяжёлое проявление заболевания — склеродермический почечный криз, обычно развивающийся в первые 5 лет болезни у больных с диффузной формой системной склеродермии. Основные проявления склеродермического почечного криза: злокачественная АГ (АД более 170/130 мм рт.ст.), быстро прогрессирующая почечная недостаточность, гиперренинемия (у 90% больных), в половине случаев — микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения, застойная сердечная недостаточность, перикардит, а также разнообразные неспецифические симптомы (одышка, головные боли, судороги). Примерно у 10% больных почечный криз развивается на фоне нормального АД.

Поражение нервной системы

Поражение нервной системы проявляется полиневритическим синдромом, который может быть обусловлен феноменом Рейно или первичным поражением периферических нервов. При лимитированной форме системной склеродермии иногда развивается невропатия тройничного и других черепных нервов.

Другие проявления

К другим проявлениям системной склеродермии относят синдром Шёгрена (развивается у 20% больных), поражение щитовидной железы (тиреоидит Хашимото или фиброзная атрофия, приводящие к развитию гипотиреоза), первичный билиарный цирроз у больных с CREST-синдромом.

Лабораторно-инструментальные исследования

В общем анализе крови изменения не специфичны: гипохромная анемия, умеренное повышение СОЭ, лейкоцитоз или лейкопения.

В общий анализ мочи можно обнаружить микрогематурию, протеинурию, цилиндрурию, лейкоцитурию. Степень выраженности мочевого синдрома варьирует в зависимости от клинической формы поражения почек.

При биохимическом анализе крови характерных изменений не отмечают.

Иммунологические исследования

- Ревматоидный фактор обнаруживают главным образом у больных с синдромом Шёгрена.

- Антиядерный фактор выявляют в 80% случаев, АТ к ДНК обнаруживают редко.
- Наибольшее значение имеет определение так называемых склеродермических аутоантител.
  - АТ к Scl-70 (топоизомеразе I) выявляют чаще при диффузных формах системной склеродермии (в 40% случаев), нежели при лимитированной форме (в 20% случаев). Присутствие этих АТ в сочетании с носительством HLA-DR3, HLA-DRw52 считают неблагоприятным прогностическим признаком у больных с феноменом Рейно, увеличивает риск развития лёгочного фиброза при системной склеродермии в 17 раз.
  - АТ к центромере обнаруживают у 20% больных системной склеродермии (большинство из них имеют признаки CREST-синдрома), у 12% больных первичным билиарным циррозом печени (из них примерно 50% имеют признаки системной склеродермии), очень редко при хроническом активном гепатите и первичной лёгочной гипертензии. Обнаружение АТ к центромере и к Scl-70 рассматривают как признак возможного развития системной склеродермии у больных с изолированным феноменом Рейно.

Рентгенологическое исследование

На рентгенограммах кистей рук можно выявить остеолиз дистальных фаланг пальцев, участки кальциноза в подкожной клетчатке (рис. 47-1), сужение суставных щелей, периартикулярный остеопороз. При исследовании ЖКТ отмечают замедление пассажа контрастного вещества (чаще взвеси сульфата бария) по пищеводу, дилатацию и атонию желудка и кишечника. На рентгенограммах органов грудной клетки часто обнаруживают признаки интерстициального фиброза нижних отделов лёгких. При тотальном лёгочном фиброзе находят картину «сотового лёгкого».

Рис. 47-1. Рентгенограмма кисти при системной склеродермии. Остеолиз дистальных фаланг пальцев (L) и кальциноз мягких тканей (C).

Капилляроскопия

Для верификации диагноза синдрома Рейно, связанного с системной склеродермией, проводят капилляроскопию ложа ногтя, при которой обнаруживают неравномерно расширенные капиллярные петли, их запустение, наличие аваскулярных полей.

Другие исследования

ЭКГ, ЭхоКГ необходимы для детализации поражения сердца и диагностики лёгочной гипертензии.

Для выявления интерстициального заболевания лёгких на ранних сроках целесообразно оценить функции лёгких, провести КТ, бронхоальвеолярный лаваж (при подозрении на альвеолит).

Диагностика

Для диагностики системной склеродермии применяют критерии Американской ревматологической ассоциации

Диагностические критерии системной склеродермии.

- Большие критерии
  - Проксимальная склеродерма: симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев и участков тела проксимальнее пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов. Изменения могут затрагивать лицо, шею, туловище (грудную клетку и живот)
- Малые критерии
  - Склеродактилия: симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев.
  - Рубцы на кончиках пальцев или потеря вещества кончиков пальцев.
  - Двусторонний базальный лёгочный фиброз: двухсторонние сетчатые или линейно-нодулярные тени, наиболее выраженные в базальных участках лёгких при стандартном рентгенологическом исследовании; могут быть проявления по типу «сотового лёгкого». Эти изменения не должны быть связаны с первичным поражением лёгких.

Для постановки диагноза необходим либо главный критерий, либо, по крайней мере, наличие двух малых критериев. Чувствительность — 97%, специфичность — 98%. Критерии позволяют исключить больных с локальными формами склеродермии, эозинофильным фасциитом и различными типами псевдосклеродермы.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику системной склеродермии проводят с другими системными заболеваниями соединительной ткани и болезнями склеродермической группы.

Основное направление дифференциальной диагностики — оценка феномена Рейно. Выделяют две формы феномена Рейно: первичный и вторичный. Последний развивается не только при системной склеродермии, но и при многих других заболеваний внутренних органов: СКВ (в 20—40% случаев, нередко в сочетании с АФС и синдромом Шёгрена), синдроме Шёгрена (в 80% случаев), полимиозите или дерматомиозите (в 20—30% случаев), смешанном заболевании соединительной ткани (более чем в 80% случаев); реже при ревматоидном артрите (в 5% случаев), болезнях сосудов (облитерирующий тромбангиит, болезнь Такаясу, атеросклероз),

заболеваниях, сопровождающихся повышением вязкости крови (криоглобулинемия, полицитемия, макроглобулинемия Вальденстрёма), туннельных синдромах, эндокринной патологии, лечении некоторыми ЛС (β-адреноблокаторами, блеомицином, винбластином, клофнидином, эрготамином и др.). При отсутствии этих заболеваний феномен Рейно рассматривают как первичный, который характеризуется более частыми приступами, развивающимися при охлаждении и эмоциональных стрессах, более мягким течением без признаков развития стойкой ишемии пальцев, трофических нарушений, отсутствием изменений при капилляроскопии, антиядерных факторов и склеродермических АТ.

Подавляющее большинство болезней склеродермической группы отличаются от системной склеродермии в первую очередь отсутствием феномена Рейно (а также других сосудистых и висцеральных проявлений). Напротив, феномен Рейно — одно из основных проявлений, при котором необходимо проведение дифференциальной диагностики системной склеродермии с другими системными заболеваниями соединительной ткани, так как он может выступать не только как основное раннее клиническое проявление системной склеродермии, но и как вариант дебюта других системных заболеваний соединительной ткани. Среди последних в первую очередь выделяют смешанное заболевание соединительной ткани (перекрёстный синдром с клиническими признаками СКВ, системной склеродермии и полимиозита) и антисинтетазный синдром в рамках полимиозита или дерматомиозита. Однако в настоящее время существование смешанного заболевания соединительной ткани подвергают сомнению. Предполагают, что это заболевание представляет собой своеобразный вариант дебюта лимитированной формы системной склеродермии.

Лечение

Выделяют несколько взаимосвязанных направлений фармакотерапии системной склеродермии.

- Профилактика и лечение сосудистых осложнений, в первую очередь феномена Рейно.
- Подавление прогрессирования фиброза.
- Воздействие на иммуновоспалительные механизмы системной склеродермии.
- Профилактика и лечение поражений внутренних органов.

Профилактика и лечение сосудистых осложнений

Профилактика и лечение сосудистых осложнений включают следующие мероприятия.

- Следует избегать длительного воздействия холода, а также курения, избыточного приёма кофеина и некоторых препаратов, провоцирующих спазм сосудов (например, β-адреноблокаторов), стрессовых ситуаций, местного воздействия вибрации. Простейшее физиотерапевтическое

лечение состоит в принятии местных ванн с постепенным повышением температуры.

- В случаях частых и продолжительных эпизодов вазоспазма при первичном феномене Рейно и у больных вторичным феномене Рейно необходимо назначение лекарственной терапии. С этой целью применяют сосудорасширяющие препараты и антиагреганты.
  - Сосудорасширяющие. Наиболее эффективными сосудорасширяющими препаратами являются блокаторы кальциевых каналов, относящиеся к производным дигидропиридина.
    - Нифедипин – препарат выбора, в дозе 30–60 мг/сут (в 3 или 4 приёма) значительно уменьшает частоту, интенсивность, а в некоторых случаях и продолжительность эпизодов вазоспазма, ускоряет заживление дигитальных язв. Нифедипин при приёме в небольших дозах (5–20 мг) сублингвально за 15–30 мин до воздействия холода предупреждает вазоспазм и повышает кожный кровоток в пальцах. Приблизительно у 1/3 больных при лечении нифедипином развиваются побочные эффекты, среди которых наиболее часто встречаются рефлекторная тахикардия, головная боль, головокружение, гиперемия лица и отёки голеней, связанные с системной артериальной гипотензией и негативным хронотропным действием препарата. Применение нифедипина пролонгированного действия уменьшает частоту побочных эффектов при сохранении высокой клинической эффективности.
    - При непереносимости нифедипина возможно назначение других производных дигидропиридина.
      - Амлодипин – препарат длительного действия, достоверно снижает частоту и выраженность вазоспастических атак при однократном приёме 5–20 мг препарата. Наиболее частым побочным эффектом амлодипина является отёк лодыжек, который появляется приблизительно у 50% больных.
      - Исрадипин снижает частоту и выраженность вазоспазма в суточной дозе 5 мг в 2 приёма. При недостаточном эффекте и хорошей переносимости суточная доза может быть повышена до 10 мг.
      - Фелодипин в дозе 5–10 мг/сут уменьшает частоту и выраженность вазоспазма в сопоставимой с нифедипином степени.
    - При наличии противопоказаний или непереносимости дигидропиридиновых производных применяют сосудорасширяющие препараты других групп.
      - Дилтиазем – блокатор кальциевых каналов (производное бензотиазепина) в дозе 90–240 мг/сут способствует уменьшению частоты и выраженности вазоспазма, но указанный эффект отмечается не у всех больных.
      - Флуоксетин – блокатор обратного захвата серотонина в дозе 20 мг/день уменьшает частоту и выраженность атак феномена Рейно.

Симпатолитик празозин достоверно уменьшает выраженность и частоту вазоспазма у больных с первичным феноменом Рейно.

- При выраженной ишемии, множественных и рецидивирующих пальцевых (или иной локализации) язвах показана инфузионная терапия.
  - Алпростадил (простагландин E_1) – ежедневное в/в введение 20–60 мкг препарата в 100–200 мл физиологического раствора в течение 15–20 дней способствует как уменьшению частоты и интенсивности эпизодов вазоспазма, так и заживлению пальцевых язв вследствие повышения кожного и пальцевого кровотока. Алпростадил также стимулирует репарацию трофических язв конечностей. Терапевтический эффект сохраняется в течение 4–9 мес.
  - Илопрост (синтетический простациклин) – сильный вазодилататор, подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, повышает деформируемость эритроцитов; при системной склеродермии уменьшает число и выраженность атак феномена Рейно, ускоряет заживление пальцевых язв. Эффективность илопроста сопоставима с алпростадилом, но при его применении наблюдается больше побочных эффектов и повышается стоимость лечения. В настоящее время разработана и исследуется эффективность пероральной и ингаляционной форм илопроста.

- Антиагреганты. Одновременно с вазодилататорами применяют препараты, подавляющие агрегацию тромбоцитов.
  - Пентоксифиллин – назначают внутрь в дозе 600–1200 мг/сут; для лечения язвенных поражений применяют в/в 100–300 мг в изотоническом растворе хлорида натрия или в 5% растворе глюкозы.
  - Низкомолекулярные декстраны (например, реополиглюкин) применяют в комплексе с антиагрегантами в виде ежедневных в/в инфузий 200–600 мл.
- Хирургическое лечение применяют при выраженном феномене Рейно и неэффективности консервативной терапии. С этой целью проводят симпатэктомию пальцев, которая приводит к избавлению от боли, заживлению язв и часто к уменьшению интенсивности атак феномена Рейно.

Подавление прогрессирования фиброза

Для подавления развития фиброза применяют пеницилламин. Пеницилламин следует принимать по 150–250 мг/сут внутрь до еды; при неэффективности дозу постепенно (по 125–250 мг каждые 2–3 мес) увеличивают до 300–600 мг/сут и выше. При развитии побочных эффектов (диспепсия, протеинурия, гиперчувствительность, лейкопения, тромбоцитопения, аутоиммунные реакции др.) препарат отменяют.

Противовоспалительная терапия

ГК (не более 15–20 мг/сут в пересчёте на дозу преднизолона) показаны при клинических и лабораторных признаках воспалительной и иммунологической активности (миозит, альвеолит, серозит, рефрактерный к терапии НПВП артрит, тендосиновит) на ранней (отёчной) стадии. Применение их не влияет на прогрессирование фиброза. Назначение больших доз ГК увеличивает риск развития нормотензивного почечного криза.

Существуют сведения об эффективности метотрексата (в дозе около 15 мг/нед) и циклоспорина (2–3 мг/кг/сут) в отношении кожных проявлений системной склеродермии и лабораторных признаков активности болезни. Лечение циклоспорином необходимо проводить с особой осторожностью из-за опасности развития или обострения вазоспастических реакций.

Симптоматическая терапия

Поражения ЖКТ

- При поражении пищевода с целью профилактики дисфагии рекомендуют частое дробное питание с исключение приёма пищи позднее 18 часов. Полезно приподнимать головной конец кровати. С целью лечения дисфагии назначают прокинетики: метоклопрамид (10 мг 3–4 раза в сут). При рефлюкс-эзофагите назначают антисекреторные препараты [ранитидин по 150 мг 2 раза в сут, омепразол по 20 мг/сут (последний назначают на срок не более 7 дней)]. При развитии грыжи пищеводного отдела диафрагмы показано оперативное лечение.
- При поражении тонкого кишечника применяют антибактериальные препараты (ципрофлоксацин, амоксициллин, метронидазол, ванкомицин). В раннюю стадию поражения назначают прокинетики (метоклопрамид).

Поражения лёгких

При интерстициальном фиброзе назначают пеницилламин (дозы см. выше), низкие дозы преднизолона и циклофосфамид. Применение этих препаратов не только замедляет прогрессирование фиброза лёгких, но и положительно влияет на проявления лёгочной гипертензии.

Поражения сердца

При сердечной недостаточности проводят соответствующее лечение (см. главу 11 «Сердечная недостаточность»). Следует избегать чрезмерной стимуляции диуреза, ведущей к уменьшению эффективного объёма плазмы и провокации почечного криза. Лечение аритмий проводят по общепринятым схемам (см. главу 13 «Аритмии и блокады сердца»).

Поражение почек

При склеродермическом почечном кризе показано раннее (желательно в течение первых 3 дней) назначение ингибиторов АПФ: каптоприла в

дозе 32,5–50 мг/сут, эналаприла по 10–40 мг/сут длительно. В случае прогрессирования почечной недостаточности необходим гемодиализ. Следует подчеркнуть, что плазмаферез, ГК и цитотоксические препараты противопоказаны, так как они могут способствовать обострению процесса.

Кальцификация

При образовании кальцификатов рекомендуется приём дилтиазема, а для купирования признаков воспаления — колхицин.

Прогноз

Прогноз зависит от характера течения заболевания. Прогноз наиболее неблагоприятный при диффузной форме. 5-летняя выживаемость больных составляет 30–70%. В последние годы выживаемость больных системной склеродермией улучшилась, что в первую очередь связано с разработкой методов ведения больных с почечным кризом.

Глава 48

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МЫШЦ

Воспалительные заболевания мышц — группа заболеваний, основным проявлениям которых выступает мышечная слабость, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относят идиопатические воспалительные миопатии; миопатии, связанные с инфекций, и миопатии, связанные с воздействием ЛС и токсинов. Среди них наиболее важными признают полимиозит и дерматомиозит. Наряду с полимиозитом и дерматомиозитом в группу идиопатических миопатий входят:

- ювенильный дерматомиозит;
- миозит, ассоциирующийся с системным заболеванием соединительной ткани (перекрёстный синдром);
- миозит, ассоциирующийся с опухолями (паранеопластический);
- миозит с внутриклеточными включениями;
- редкие заболевания (оссифицирующий миозит, локализованный или очаговый миозит, гигантоклеточный миозит, эозинофильный миозит).

Распространённость

Заболеваемость воспалительными заболеваниями мышц колеблется от 0,2 до 1 случаев на 100 тыс. населения в год. Наблюдают 2 пика заболеваемости: в 5–15 лет (ювенильный дерматомиозит) и 40–60 лет. Женщины заболевают в 2–3 раза чаще, чем мужчины.

48.1. ДЕРМАТОМИОЗИТ И ПОЛИМИОЗИТ

Этиология

Причины возникновения заболевания точно не выяснены.

- На роль инфекционных факторов косвенно указывает более частое начало заболевания зимой и ранней весной (особенно у больных ювенильным дерматомиозитом), что по времени совпадает с увеличением числа инфекционных заболеваний.
- О генетической предрасположенности свидетельствует нередкое развитие полимиозита и дерматомиозита у монозиготных близнецов и кровных родственников больных. Носительство некоторых Аг главного комплекса гистосовместимости больше связано не с самим заболевани-

ем, а с определёнными иммунными нарушениями, в первую очередь с продукцией аутоантител, специфичных для миозита.

Патогенез

Основную роль в патогенезе полимиозита и дерматомиозита играют клеточные иммунные реакции. При иммуногистологическом исследовании поражённой мышцы обнаруживают инфильтрацию активированными Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами и макрофагами. При этом Т-клетки обладают цитотоксической активностью в отношении миофибрилл.

Между полимиозитом и дерматомиозитом выявлены определённые иммунопатологические различия. При дерматомиозите в составе мышечного инфильтрата преобладают $CD4^+$-Т-лимфоциты, макрофаги и В-лимфоциты, а при полимиозите — цитотоксические $CD8^+$-Т-лимфоциты. Предполагают, что при дерматомиозите развивается гуморальный иммунный ответ, приводящий к активации комплемента и поражающий внутримышечные сосуды мелкого калибра, а при полимиозите преобладают клеточные цитотоксические реакции, опосредуемые $CD8^+$-Т-лимфоцитами, синтезирующими цитотоксические субстанции (перфорин). Патогенетическое значение миозитспецифических аутоантител не доказано.

Патоморфология

При полимиозите обнаруживают инфильтрацию мононуклеарными клетками, локализующимися в эндомизии, некроз и фагоцитоз мышечных фибрилл, регенерацию мышечных волокон. При дерматомиозите инфильтраты мононуклеарными клетками обычно расположены вокруг фасций и кровеносных сосудов; отмечают признаки васкулопатии: поражение эндотелиальных клеток в виде отёка, гиперплазии, вакуолизации и дегенерации. На поздних стадиях заболевания при полимиозите и дерматомиозите возникают атрофия мышечных фибрилл, фиброз, замещение поражённых клеток жировой тканью.

Клиническая картина

В дебюте заболевания большинство больных отмечают недомогание, общую слабость, при дерматомиозите — поражение кожи. У некоторых пациентов (детей и лиц молодого возраста) наблюдают острое начало с выраженными общими симптомами болезни (лихорадкой, похуданием и др.) и миалгиями. В последующем постепенно (в течение нескольких недель) присоединяется прогрессирующая слабость в проксимальных группах мышц. Очень медленное (в течение нескольких лет) нарастание мышечной слабости наблюдают чаще у пожилых больных, страдающих миозитом с включениями.

Крайне редко развивается амиотрофический дерматомиозит, при котором основным проявлением долго выступает поражение кожи. У больных

с антисинтетазным синдромом ранними признаками заболевания могут быть феномен Рейно, полиартралгии или полиартрит и одышка, обусловленная интерстициальным лёгочным фиброзом.

Развёрнутая клиническая картина включает следующие проявления.

- Ведущий клинический признак заболевания — симметричная слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей, а также мышц, участвующих в сгибании шеи. Это приводит к затруднению при подъёме с низкого стула, посадке в транспорт, при умывании и причёсывании. Походка становится неуклюжей, ковыляющей, больные не могут подняться без посторонней помощи и оторвать голову от подушки. Поражение мышц глотки, гортани и пищевода приводит к дисфонии, затруднению глотания, приступам кашля. Поражение дистальной мускулатуры возникает редко (в 10%), выражено в меньшей степени, чем поражение проксимальной мускулатуры, и развивается, главным образом, при миозите с включениями. У половины больных отмечают миалгии или болезненность мышц при пальпации, отёк мышц, но мышечные атрофии развиваются только у пациентов, длительно страдающих полимиозитом или дерматомиозитом, особенно при отсутствии адекватной терапии. Мышечная гипертрофия характерна для мышечных дистрофий и не наблюдается при полимиозите и дерматомиозите.
- Поражение кожи — патогномоничный признак дерматомиозита. Кожные проявления включают эритематозную (гелиотропную) сыпь, локализующуюся на верхних веках, скулах, крыльях носа, в области носогубной складки, в зоне «декольте» и на верхней части спины, над локтевыми, коленными, пястно-фаланговыми и проксимальными межфаланговыми суставами, на волосистой части головы. Слегка приподнимающиеся или плоские эритематозные шелушащиеся высыпания, локализующиеся над суставами пальцев кистей, получили название признака Готтрона. Характерные кожные проявления, наблюдаемые не только при дерматомиозите, но и при полимиозите — покраснение, шелушение и растрескивание кожи ладоней («рука механика» или «рука ремесленника»), гипертрофия кутикулы, околоногтевая эритема, телеангиэктазии. При капилляроскопии сосудов околоногтевого ложа отмечают расширение и дилатацию капиллярных петель (чаще при перекрёстном синдроме, реже при дерматомиозите). Фотодерматит и кожный зуд отмечают редко.
- Поражение суставов нередко предшествует развитию мышечной патологии. Чаще всего вовлекаются мелкие суставы кистей, лучезапястные суставы, реже — локтевые и коленные суставы. Поражение двустороннее симметричное, напоминает таковое при ревматоидном артрите, как правило, имеет преходящий характер и быстро купируется при назначении ГК. Однако описано развитие хронического деформирующего артрита с подвывихами суставов кистей, но без эрозивных изменений по данным рентгенологического исследования.

- Кальциноз возникает на поздних стадиях, чаще при ювенильном дерматомиозите. Кальцификаты локализуются подкожно или в соединительной ткани вокруг мышечных волокон, часто в зонах микротравматизации над локтевыми и коленными суставами, на сгибательных поверхностях пальцев и ягодицах.
- Поражение лёгких проявляется экспираторной одышкой, которая может быть связана с поражением диафрагмальных мышц, развитием сердечной недостаточности или интеркуррентной лёгочной инфекцией, токсическим поражением лёгких, связанным с приёмом некоторых препаратов, например метотрексата. Описано развитие острого диффузного альвеолита, выходящего на первый план в клинической картине заболевания и проявляющегося непродуктивным кашлем и быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Чаще наблюдают медленное прогрессирование интерстициального лёгочного фиброза, который у некоторых больных определяют только при специальном обследовании. В наиболее тяжёлых случаях развивается аспирационная пневмония.
- Поражение сердца при полимиозите и дерматомиозите в большинстве случаев протекает бессимптомно. Иногда при специальном обследовании находят нарушения ритма и проводимости (тахикардию, аритмию). Застойная сердечная недостаточность, связанная с дилатационной кардиомиопатией, развивается редко.
- Феномен Рейно чаще наблюдают при дерматомиозите, антисинтетазном синдроме и у больных с перекрёстным синдромом полимиозита или дерматомиозита с системными заболеваниями соединительной ткани.
- Из других сосудистых нарушений описаны инфаркты околоногтевого ложа, петехии, *livedo reticularis*.
- Поражение почек наблюдают редко, хотя возможно развитие протеинурии и даже нефротического синдрома. Выраженная миоглобинурия может приводить к ОПН.

Лабораторно-инструментальные исследования

При общем анализе крови характерных изменений не обнаруживают. Увеличение СОЭ наблюдают редко, главным образом, при развитии системных проявлений.

При биохимическом анализе крови выявляют следующее.

- Общепринятый показатель повреждения скелетной мускулатуры — КФК, увеличение активности которой при полимиозите и дерматомиозите отличается более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими лабораторными тестами. Увеличение активности КФК в различные периоды болезни выявляют у 95% больных полимиозитом и дерматомиозитом. Активность КФК может возрастать до появления клинических признаков обострения полимиозита и дерматомиозита; её уровень может снижаться до развития клинического улучшения. Иногда у больных активность КФК может быть в пределах

нормы, несмотря на тяжёлое повреждение мышц, по данным морфологического исследования; в этом случае активность КФК не коррелирует с динамикой клинических и морфологических признаков активности. Необходимо иметь в виду, что нормальный уровень активности КФК может наблюдаться у больных с тяжёлой мышечной атрофией на поздних стадиях болезни, в дебюте дерматомиозита и при опухолевом миозите.

- Увеличение МВ-фракции КФК наблюдают при полимиозите и дерматомиозите при отсутствии некроза миокарда.
- Увеличение активности трансаминаз не специфично для поражения скелетной мускулатуры. У некоторых больных с генерализованной слабостью изолированное увеличение трансаминаз позволяет заподозрить гепатит.

Иммунологические исследования

К миозитспецифическим АТ относят АТ к аминоацилсинтетазам транспортной РНК (тРНК) — антисинтетазные АТ, в первую очередь АТ к гистидил-тРНК синтетазе (Jo-1). АТ к Jo-1 выявляют у половины больных полимиозитом или дерматомиозитом, тогда как другие антисинтетазные АТ находят крайне редко (5%). Продукция антисинтетазных АТ ассоциируется с развитием так называемого антисинтетазного синдрома, характеризующегося острым началом, интерстициальным поражением лёгких, лихорадкой, симметричным артритом, феноменом Рейно, поражением кожи кистей по типу «руки механика».

Электромиография

Электромиография — чувствительный, но неспецифичный метод диагностики воспалительных миопатий. К типичным изменениям, наблюдаемым более чем у 90% больных при исследовании проксимальных мышц конечностей и параспинальных групп мышц, относят признаки патологической спонтанной активности миофибрил (потенциалы фибрилляции, сложные повторяющиеся разряды и др.) при раздражении и в покое, короткие низкоамплитудные полифазные потенциалы при сокращении. Данные электромиографии плохо коррелируют с клиническими проявлениями мышечной слабости. Нормальная электрическая активность при электромиографии в большинстве случаев позволяет исключить диагноз полимиозита или дерматомиозита. Электромиография — метод контроля эффективности лечения, особенно при сомнительных результатах лабораторных и клинических исследований. Важно, что при миопатии вызванной применением ГК, наблюдают такие же (хотя и менее выраженные) изменения, как и при активном миозите.

Биопсия мышц

Биопсию мышц используют для подтверждения диагноза, даже при наличии характерных клинических, лабораторных и инструментальных признаков заболевания. Наиболее информативна биопсия мышцы, вовлечённой в патологический процесс, но без выраженной атрофии.

Рентгенологические исследования

Рентгенологические изменения суставов нехарактерны. При рентгенологическом исследовании лёгких часто выявляют признаки базального пневмосклероза и интерстициального лёгочного фиброза. Более чувствительным методом считают КТ.

Электрокардиография

Для раннего выявления прогностически неблагоприятных нарушений ритма и проводимости целесообразно проведение суточного мониторирования ЭКГ.

Диагностика

Для диагностики полимиозита или дерматомиозита следует использовать диагностические критерии.

- Поражение кожи.
  - Гелиотропная сыпь — красно-фиолетовые эритематозные высыпания на веках.
  - Признак Готтрона — красно-фиолетовая 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, нижние конечности и туловище).
- Повышение активности КФК и/или альдолазы в сыворотке крови.
- Боли в мышцах при пальпации или миалгии.
- Изменения при электромиографии (короткие полифазные потенциалы со спонтанными потенциалами фибриляции).
- Обнаружение АТ к Jo-1.
- Недеструктивный артрит или артралгии.
- Признаки системного воспаления (лихорадка более 37°С, увеличение концентрации СРБ или увеличение СОЭ более 20 мм/ч).
- Гистологические изменения: воспалительные инфильтраты в скелетных мышцах с дегенерацией или некрозом мышечных фибрилл; активный фагоцитоз или признаки их активной регенерации.

При наличии, по крайней мере, одного типа поражения кожи и, по крайней мере, других 4 признаков диагноз дерматомиозита достоверен (чувствительность 94,1%, специфичность 90,3%). Наличие, по крайней мере, 4 признаков (кроме поражения кожи) соответствует диагнозу полимиозит (чувствительность 98,9%, специфичность 95,2%). Несмотря на высокую чувствительность и специфичность критериев, диагноз полимиозита или дерматомиозита нередко представляет большие трудности, особенно в дебюте заболевания.

Дифференциальная диагностика

Не только у больных амиотрофической формой, но и при классической форме дерматомиозита на ранней стадии заболевания в клинической картине иногда преобладают поражение кожи и общая слабость, а признаки миопатии (проксимальная мышечная слабость, увеличение активности КФК и характерные изменения при морфологическом исследовании мышечных биоптатов) могут быть выражены в минимальной степени или вообще отсутствовать. Эти пациенты нередко в течение длительного времени наблюдаются у дерматологов.

В классических случаях диагноз дерматомиозита не представляет трудностей. Однако во многих случаях, особенно у пожилых пациентов, необходимо проводить дополнительное обследование для исключения онкологического процесса.

Дифференциальная диагностика полимиозита представляет более сложную проблему. Её проводят с широким кругом заболеваний, сопровождающихся мышечной слабостью, увеличением активности КФК, сходными электромиографическими и морфологическими изменениями.

- Истинную проксимальную мышечную слабость следует отличать от эпизодической или персистирующей общей слабости и мышечной усталости. Эпизодическая слабость наблюдается при артериальной гипотензии, гипогликемии, гипервентиляции и многих других состояниях. Персистирующая — характерный признак анемии, злокачественных новообразований, инфекций и метаболических заболеваний (гипертиреоза, гиперпаратиреоза, гипофосфатемии, дефицита витамина D).
- При дифференциальной диагностике полимиозита и заболеваний, протекающих с проксимальной мышечной слабостью, следует принимать во внимание семейный анамнез, позволяющий исключить наследственные мышечные заболевания (мышечная дистрофия Дюшенна, Беккера и др.).
  - Врождённые мышечные заболевания (немалиновая, митохондриальная миопатии и др.) обычно развиваются в раннем детском возрасте.
  - Эпизодически возникающая мышечная слабость, резко усиливающаяся после физической нагрузки — характерный признак миастении, синдрома Лэмберта–Итона и метаболических миопатий.
  - Следует исключить лекарственные миопатии, которые могут возникать на фоне приёма широкого спектра препаратов: ГК, антималярийных средств, статинов, пенициламина и др.

Лечение

Глюкокортикоидная терапия

Применяют два вида терапии ГК.

- ГК короткого действия (преднизолон и метилпреднизолон) — препараты выбора. В зависимости от тяжести заболевания доза ГК колеблется от 1 до 2 мг/кг/сут. Первые недели её следует принимать в 3 приёма в

течение дня, а затем однократно в утренние часы. Следует иметь в виду, что улучшение состояния больных полимиозитом и дерматомиозитом развивается медленнее, чем при других ревматических заболеваниях, в среднем через 1–3 мес. Отсутствие положительной динамики в течение 4 нед считают основанием для увеличения дозы ГК. После достижения эффекта (нормализации мышечной силы и КФК) дозу постепенно снижают до поддерживающей. Дозировку снижают ежемесячно на 25% суточной дозы. Снижение дозы необходимо проводить под клиническим и лабораторным контролем. В случае обострения заболевания необходимо прекратить снижение или даже увеличить дозу препарата до нормализации клинических и лабораторных показателей.

- Пульс-терапию ГК назначают при ювенильном миозите, при котором она иногда очень быстро уменьшает прогрессирование миопатии и предотвращает развитие кальциноза. При полимиозите или дерматомиозите у взрослых её следует применять только при быстром прогрессировании дисфагии (риск аспирационной пневмонии) и развитии системных проявлений (миокардит, альвеолит).

При отсутствии положительной динамики на фоне длительного приёма высоких доз ГК следует исключить стероидную миопатию, миозит с включениями, мышечную патологию, не относящуюся к группе воспалительных миопатий. Для стероидной миопатии характерны нормальный уровень КФК, увеличение мышечной силы на фоне снижения дозы ГК, отсутствие признаков мышечного воспаления при мышечной биопсии.

Цитостатическая терапия

Метотрексат

В последние годы при полимиозите и дерматомиозите рекомендуют раннее назначение метотрексата, что позволяет быстрее перевести больных на поддерживающую дозу ГК. Доза метотрексата варьирует от 7,5 до 25 мг/нед внутрь, подкожно или внутривенно (при недостаточной эффективности или плохой переносимости при приёме внутрь, особенно высоких доз).

Циклоспорин

Имеются данные о благоприятном эффекте циклоспорина (в дозе 2,5–3,5 мг/кг/сут), в том числе у больных с резистентными к ГК формами полимиозита и дерматомиозита.

Азатиоприн

Азатиоприн назначают в дозе 2–3 мг/кг/сут (100–200 мг/сут). Максимальный эффект развивается позже (в среднем через 6–9 мес), а эффективность ниже, чем при лечении метотрексатом.

Другие препараты

Циклофосфамид редко эффективен, но его относят к препаратам выбора при развитии интерстициального лёгочного фиброза. У больных с резистентным миозитом доза циклофосфамида составляет в среднем 2 мг/кг/сут. Иногда резистентность к ГК, метотрексату и азатиоприну удаётся преодолеть назначением хлорамбуцила (в дозе 2–4 мг/сут) или комбинированным применением метотрексата и азатиоприна. Назначение гидроксихлорохина в дозе 200 мг/сут иногда позволяет контролировать кожные проявления дерматомиозита. Кроме того, гидроксихлорохин используют для поддерживающей терапии в сочетании с низкими дозами ГК.

Другие методы лечения

Плазмаферез используют у больных с тяжёлым, резистентным к другим методам лечения полимиозитом или дерматомиозитом в сочетании с ГК и метотрексатом или другими цитотоксическими препаратами. Внутривенное введение иммуноглобулина эффективно, однако это дорогостоящий метод лечения дерматомиозита (особенно ювенильного).

Реабилитация

Существенное значение имеют реабилитационные мероприятия. Их проводят дифференцировано в зависимости от стадии заболевания. В острую фазу показаны пассивные упражнения и напряжение мышц, в стадию выздоровления — изометрические упражнения, затем изотонические упражнения и, наконец, в хронической стадии — анаэробные упражнения.

Прогноз

Внедрение в клиническую практику ГК существенно увеличило выживаемость больных полимиозитом или дерматомиозитом: 5-летняя выживаемость (за исключением больных миозитом, ассоциирующимся со злокачественными новообразованиями) составляет 90%. В целом выживаемость больных дерматомиозитом и перекрёстными миозитными синдромами выше, чем при полимиозите. К факторам, ухудшающим прогноз при полимиозите и дерматомиозите, относят:

- пожилой возраст пациентов;
- позднюю диагностику;
- неадекватную терапию в начале болезни;
- тяжёлое течение миозита (лихорадка, дисфагия, поражение лёгких, сердца, ЖКТ);
- миозит при злокачественных новообразованиях (5-летняя выживаемость — 50%);
- антисинтетазный синдром.

48.2. ДРУГИЕ ФОРМЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МИОПАТИЙ

Миозит с включениями

Среди больных воспалительными миопатиями частота миозита с включениями колеблется от 15% до 28%. Его особенностями считают:
- пожилой возраст больных (средний возраст около 60 лет);
- более частое поражение мужчин (в 2 раза);
- очень медленное развитие слабости и атрофии не только в проксимальных, но и дистальных группах мышц;
- асимметричность поражения;
- нормальное или умеренное увеличение КФК;
- редкая ассоциация с системными заболеваниями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями;
- отсутствие миозитспецифических и других аутоантител;
- резистентность к ГК и другим методам фармакотерапии (особенно характерный признак).

Характерная морфологическая особенность — амилоидогенные «очерченные» васкуоли, крупные внутриядерные и внутрицитоплазматические включения (обнаруживаемый при световой микроскопии) и микротубулярные элементы, (выявляемые при электронной микроскопии). Определённое диагностическое значение имеет электромиография, при которой обнаруживают смешанные миопатические и невропатические изменения.

Миозит, ассоциированный с системными заболеваниями соединительной ткани

Проксимальная мышечная слабость — частое клиническое проявление системных заболеваний соединительной ткани, а признаки других болезней этой группы обнаруживают примерно у 20% больных полимиозитом или дерматомиозитом. Симптомы миопатии могут превалировать в клинической картине при системной склеродермии, СКВ, ревматоидном артрите, синдроме Шёгрена, системных васкулитах. В целом для перекрёстных синдромов характерны высокая частота феномена Рейно и полиартрита, очень высокие титры антиядерного фактора (но отсутствие миозитспецифических аутоантител), хороший ответ на ГК. У больных полимиозитом в сочетании с системной склеродермией в сыворотках выявляют АТ к PM/Scl (группа полипептидов, которые встречаются у больных с признаками склеродермии и полимиозита). Увеличение активности КФК при перекрёстных миозитных синдромах выражено в такой же степени, как и при идиопатическом полимиозите или дерматомиозите, а гистологические изменения в мышцах сходны с теми, которые наблюдаются при идиопатических формах заболевания.

Миозит при злокачественных новообразованиях

Миозит, ассоциированный с опухолями (опухолевый, или паранеопластический, миозит), составляет примерно 20% от всех случаев воспали-

тельных миопатий. На фоне злокачественных новообразований дерматомиозит развивается чаще, чем полимиозит. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Опухоли могут обнаруживаться до появления признаков миопатии, одномоментно или после них. Частота злокачественных новообразований при полимиозите и дерматомиозите в 12 раз выше, чем в общей популяции.

С клинической точки зрения развитие у больных васкулита (или кожного некроза) или амиотрофического дерматомиозита увеличивает вероятность опухолевого миозита, а формирование лёгочного фиброза, появление миозитспецифических аутоантител и других системных проявлений снижает её. Локализация и тип опухолей не коррелируют с вероятностью развития миозита. Тем не менее опухолевый миозит чаще ассоциирован с раком яичника и носоглотки. При подозрении на опухолевый миозит следует провести дополнительное обследование, включающее определение простатоспецифического Аг (у мужчин), CA-125 (Аг опухоли яичника, у женщин).

Глава 49

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты — группа острых и хронических заболеваний с широким спектром клинических проявлений. Важнейший патоморфологический признак системных васкулитов — воспаление сосудистой стенки.

Классификация

Традиционно используется деление васкулитов на первичные и вторичные. К категории вторичных относят васкулиты, характеризующиеся устойчивой связью с острыми и хроническими инфекциями, системными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями и другими патологическими состояниями. В случае первичных васкулитов этиологический фактор остаётся невыясненным.

Большинство современных классификаций системных васкулитов ограничивается перечислением их нозологических форм и учётом калибра поражённых сосудов.

В 1990 г. Американская ревматологическая ассоциация (Американская коллегия ревматологов) опубликовала классификационные критерии 7 форм системных васкулитов: узелкового полиартериита, синдрома Черджа–Стросс, гранулематоза Вегенера, пурпуры Шёнляйна–Геноха, васкулита гиперчувствительности, артериита Такаясу и гигантоклеточного (височного) артериита. Следует подчеркнуть, что задачей данного исследования было создание классификационных (а не диагностических!) критериев, а не разработка номенклатуры системных васкулитов. Они были созданы для проведения научных исследований, а не для рутинного использования в клинической практике. Данные критерии не обладают достаточной чувствительностью, чтобы обеспечить раннее распознавание и, таким образом, правильную диагностику отдельных нозологических форм.

В 1994 г. в Чапел–Хилле была разработана номенклатура и приняты определения системных вакулитов. Согласно консенсусу в Чапел–Хилле, выделяют следующие варианты.

- Васкулиты крупных сосудов.
  - Гигантоклеточный артериит.
  - Артериит Такаясу.

- Васкулиты сосудов среднего калибра.
  - Узелковый полиартериит (классический узелковый полиартериит).
  - Болезнь Кавасаки.
- Васкулиты мелких сосудов.
  - Гранулематоз Вегенера.
  - Синдром Черджа–Стросс.
  - Микроскопический полиангиит (микроскопический полиартериит).
  - Пурпура Шёнляйна–Геноха.
  - Эссенциальный криоглобулинемический васкулит.
  - Кожный лейкоцитокластический васкулит.

49.1. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) — хроническое воспалительное заболевание аорты и её основных ветвей, реже ветвей лёгочной артерии с развитием стеноза или окклюзии поражённых сосудов и ишемии органов и тканей.

Распространённость заболевания варьирует от 1,2 до 6,3 случаев на 1 млн населения в год. Заболевают в основном женщины (в 15 раз чаще мужчин) в возрасте от 10 до 30 лет. Заболевание чаще встречается в Азии, Южной Америке, реже — в Европе и Северной Америке.

Патоморфология

Гистологическая картина неспецифического аортоартериита представлена панартериитом с воспалительной инфильтрацией одноядерными и иногда гигантскими клетками. В стенках сосудов обнаруживают иммунные депозиты. Выражена пролиферация клеток внутренней оболочки артерий, фиброзирование, рубцевание и васкуляризация средней оболочки, а также дегенерация и разрыв эластической мембраны. Исходом процесса служит склерозирование сосудов. Часто поражаются *vasa vasorum*. На фоне воспаления в стенках сосудов нередко выявляют атеросклеротические изменения.

Классификация

Общепринятой классификации нет. Выделяют следующие клинико-морфологические варианты (рис. 49-1): I тип — поражение дуги аорты и её ветвей (8%); II тип — поражение грудного и брюшного отделов аорты (11%); III тип — поражение дуги, грудного и брюшного отделов аорты (65%); IV тип — поражение лёгочной артерии и любого отдела аорты (6%).

В зависимости от характера течения выделяют следующие формы болезни.

- При остром течении болезнь начинается с лихорадки, выраженного суставного синдрома, сопровождается ранним появлением ишемических расстройств, выраженным увеличением содержания в крови показателей острой фазы воспаления.

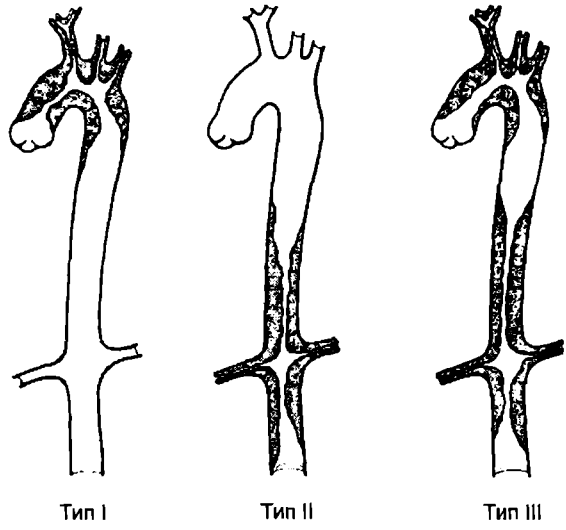


Рис. 49-1. Клинико-морфологические варианты неспецифического аортоартериита по локализации поражения аорты и её ветвей.

- При подостром течении наблюдают лихорадку (до субфебрильных значений), медленное (месяцами) развитие симптомов поражения сосудов.
- При хроническом течении болезнь развивается исподволь в виде ишемического синдрома в бассейне позвоночной артерии, расстройств зрения, артралгий.

При формулировке диагноза нужно указывать характер течения, клинико-морфологический вариант поражения аорты и её ветвей, локализацию ишемического синдрома.

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания складывается из общих симптомов и симптомов поражения отдельных органов.

- Общие симптомы болезни. В дебюте заболевания часто в течение длительного времени бывает лихорадка или увеличение СОЭ. Иногда наблюдают похудание, слабость, сонливость.
- Поражение органа зрения. Офтальмологические расстройства отмечают у 60% больных. Они проявляются сужением полей зрения, быстрой утомляемостью глаз, постепенным снижением остроты зрения, диплопией. Иногда возникает внезапная односторонняя потеря зрения в результате острой окклюзии центральной артерии сетчатки с последующей атрофией диска зрительного нерва. Исследование сосудов глазного

дна выявляет аневризмы сосудов сетчатки, кровоизлияния, редко — отслойку сетчатки.

- Синдром дуги аорты. Термин «синдром дуги аорты» объединяет симптомы, вызванные поражением артерий, устья которых расположены в дуге аорты.
  - Отсутствие пульса на лучевых артериях.
  - Эпизоды ишемии мозга или инсульт.
  - Офтальмологические проявления.
- Синдром недостаточности кровоснабжения лица и шеи. Синдром недостаточности кровоснабжения лица и шеи наблюдают очень редко. Описаны трофические расстройства в виде гангрены кончика носа и ушей, прободения носовой перегородки, атрофии лицевых мышц.
- Поражение ССС. Венечные артерии поражаются редко, однако развивающийся при этом ишемический синдром и инфаркт миокарда значительно ухудшают прогноз. Чаще патология сердца связана с поражением восходящей части аорты, сопровождающимся уплотнением и дилатацией аорты, с последующим формированием недостаточности клапана аорты или аневризмы её стенки. Развитие сердечной недостаточности происходит на фоне лёгочной гипертензии или АГ, недостаточности аортального клапана. Синдром АГ имеет реноваскулярный генез вследствие вовлечения в процесс почечных артерий.

  Поражение сосудов имеет стенотический или окклюзионный характер и проявляется симптомами прогрессирующей ишемии органов.
  - Наиболее часто встречают синдром перемежающейся хромоты верхних конечностей, сопряжённый со слабостью, усталостью, болями (преимущественно односторонними) в проксимальных отделах конечностей, усиливающимися при физической нагрузке. Однако даже при окклюзии подключичных артерий выраженную ишемию конечностей с развитием гангрены благодаря развитию коллатералей не наблюдают.
  - Данные объективного обследования: отсутствие пульсации (или её ослабление) ниже места окклюзии артерии, систолический шум над поражёнными сосудами (над подключичной артерией, брюшным отделом аорты). При поражении подключичной артерии определяют разницу АД на руках.
- Поражение почек — следствие стеноза почечной артерии (чаще поражается левая почечная артерия). Возможно развитие гломерулонефрита, тромбоза почечных артерий. Очень редко наблюдают амилоидоз почек.
- Поражение лёгких проявляется лёгочной гипертензией и возникает при клинико-морфологическом варианте болезни IV типа, обычно в сочетании с какими-либо выше перечисленными симптомами, реже — изолированно.
- Суставной синдром. Частый признак болезни — артралгии, реже развивается полиартрит, напоминающий ревматоидный.

- Неврологические расстройства возникают на фоне поражения левой (реже правой) общей сонной артерии, позвоночных артерий. Изредка у больных наблюдают обморочные состояния. Тяжесть поражения головного мозга коррелирует со степенью стеноза левой сонной артерии; при двустороннем сужении ишемия выражена максимально и может осложняться инсультами. Для поражения позвоночных артерий характерны нарушения памяти, внимания и работоспособности, усиливающиеся по мере нарастания степени ишемии мозга.

Лабораторно-инструментальные исследования

- В общем анализе крови отмечают увеличение СОЭ.
- Общий анализ мочи без изменений (кроме тех ситуаций, когда развивается гломерулонефрит).
- При биохимическом анализе крови обнаруживают показатели острой фазы воспаления, концентрация которых коррелирует со степенью активности процесса. Ревматоидный фактор, антиядерные АТ, АТ к кардиолипину находят редко.
- Аортография и селективная ангиография поражённых сосудов — наиболее информативные методы диагностики. Выявляют участки стеноза и постстенотического расширения, мешотчатые аневризмы, окклюзии ветвей дуги аорты, различные по локализации и протяжённости. Для наглядной визуализации артериальных стенозов применяют УЗИ.

Диагностика

В диагностике заболевания помогают классификационные критерии Американской ревматологической ассоциации (1990).

- Возраст менее 40 лет.
- Перемежающаяся хромота верхних конечностей — быстрое развитие усталости и ощущение дискомфорта при работе руками.
- Ослабление пульса на лучевой артерии, ослабление пульсации на одной или обеих плечевых артериях.
- Разница систолического АД на правой и левой плечевых артериях более 10 мм рт.ст.
- Систолический шум над подключичными артериями или брюшной аортой.
- Ангиографические изменения: сужение или окклюзия аорты и/или её ветвей, не связанные с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими причинами. Изменения обычно локальные или сегментарные.

Диагноз считают достоверным при наличии 3 и более критериев.

Дифференциальная диагностика

Необходима дифференциальная диагностика со следующими заболеваниями.

- Врождённые аномалии сосудистой системы и тромбоэмболии. Для тромбоэмболий характерно острое начало; возможно наличие тромбов в полости сердца. При тромбоэмболиях и врождённых аномалиях сосудов изменения касаются только определённой артерии, а не группы сосудов, отходящих от аорты на близком расстоянии друг от друга.
- Реноваскулярная АГ развивается не только при неспецифиеском аортоартериите, но и при атеросклерозе почечных сосудов, их фибромускулярной дисплазии. В отличие от неспецифического аортоартериита атеросклероз чаще развивается у пожилых мужчин. Фибромускулярная дисплазия сосудов почек, как и неспецифический аортоартериит, чаще возникает у молодых женщин, но при этом отсутствуют симптомы поражения других артерий и признаки острого воспаления. Дифференциальной диагностике помогает ангиография. При гигантоклеточном артериите в отличие от неспецифического аортоартериита возраст больных, как правило, более 60 лет. Обычно в патологический процесс вовлечены височные артерии, часто наблюдают ревматическую полимиалгию.
- При дифференциальной диагностике причин лёгочной гипертензии не стоит забывать о неспецифическом аортоартериите. В его пользу свидетельствуют признаки окклюзии артерий других областей (ослабление пульса на лучевой артерии, стеноз почечной артерии и др.).

Лечение

Медикаментозная терапия

Иммуносупрессивная терапия

Обычно назначают преднизолон в дозе 40—60 мг/сут до достижения клинического эффекта (через 1—3 мес). Затем постепенно снижают дозу до поддерживающей (5—10 мг/сут). В большинстве случаев терапия преднизолоном позволяет добиться ремиссии. Если ремиссия не достигнута, добавляют метотрексат в дозе 15 мг/нед. В случае неэффективности сочетанной терапии преднизолоном и метотрексатом (как и в случае наличия противопоказаний для назначения ГК или развитии серьёзных побочных эффектов при их применении) назначают циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/сут. Иммуносупрессивная терапия отчётливо снижает выраженность симптомов неспецифического аортоартериита. Однако убедительных результатов о влиянии иммуносупрессивной терапии на прогноз болезни не получено.

Антигипертензивное лечение

Антигипертензивное лечение — обязательный компонент лечения больных с реноваскулярной АГ, поскольку её относят к неблагоприятным прогностическим факторам при неспецифическом аортоартериите. Необходимо помнить, что больным с двусторонним стенозом почечных артерий ингибиторы АПФ противопоказаны.

Другие средства

Для профилактики артериального тромбоза некоторые исследователи предлагают назначать антикоагулянты и антиагреганты, однако на сегодняшний день недостаточно наблюдений, свидетельствующих о целесообразности их применения.

Хирургическое лечение

Хирургические вмешательства выполняют только после купирования активного воспалительного процесса. Характер операции зависит от протяжённости поражения (предпочтителен сегментарный характер) и проходимости периферического сосудистого русла.

- Эндартерэктомию выполняют при изолированных сегментарных окклюзиях магистральных артерий, отходящих непосредственно от аорты.
- Чрескожная ангиопластика показана при единичных стенотических изменениях почечных сосудов. При множественных стенозах она не эффективна.
- Обходное шунтирование с использованием синтетических сосудистых протезов показано при критических стенозах на значительном протяжении и множественных поражениях.
- Существуют немногочисленные успешные наблюдения нефрэктомии с последующей трансплантацией почек у больных со стенозом почечных артерий и симптоматической АГ.

Прогноз

Течение неспецифического аортоартериита в большинстве случаев длительное, многолетнее. Быстропрогрессирующие формы болезни наблюдают чаще в молодом возрасте (до 20 лет). Развитие осложнений при неспецифическом аортоартериите (АГ, инсульта, ретинопатии, сердечной недостаточности, амилоидоза) существенно снижает продолжительность жизни.

49.2. ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ

Гигантоклеточный артериит (височный артериит, болезнь Хортона) — системный гранулематозный васкулит с преимущественным поражением экстракраниальных и интракраниальных артерий, возникающий у лиц старше 50 лет. Часто сочетается с ревматической полимиалгией, которую рассматривают как одно из проявлений гигантоклеточного артериита.

Распространённость заболевания составляет от 11,7 до 17,0 случаев на 100 тыс. населения. Женщины болеют в 5 раз чаще мужчин.

Этиология

Этиология не известна. Выявлено совпадение пиков заболеваемости гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией с ростом инфекционных болезней, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, парвовиру-

сом B19, *Chlamydia pneumoniae*. Прослежена связь гигантоклеточного артериита с носительством Аг HLA-DR4 и с аллелями HLA-DRB104.

Патоморфология

Характерный гистологический признак гигантоклеточного артериита — инфильтрация всех слоёв сосудистой стенки мононуклеарными клетками с разрушением внутренней эластической мембраны и появлением в ней гигантских клеток. Поражаются артерии мышечного типа головы, иногда внутренних органов. Поверхностная височная, верхнечелюстная, затылочная, позвоночная, глазная, задние ресничные артерии вовлекаются в процесс в 75–100% случаев; проксимальный сегмент центральной артерии сетчатки, наружная и внутренняя сонные артерии — в 35–60%.

Классификация

Различают следующие клинические варианты гигантоклеточного артериита.

- Локализованный.
- Ревматическая полимиалгия.
- Сочетание локализованного (височного) артериита и ревматической полимиалгии.
- Гигантоклеточный артериит с поражением крупных артерий (сонных, подключичных, позвоночных) и аорты.
- Лихорадка без признаков поражения краниальных сосудов и мышц.

Клиническая картина

Клиническая картина заболевания складывается из следующих проявлений.

- Общие симптомы — лихорадка, головная боль, боли в мышцах. Лихорадка обычно фебрильная, особенно мучительная в ночное время, сопровождается проливными потами. Почти все больные отмечают резкую слабость, потерю массы тела, анорексию.
- Сосудистые проявления зависят от локализации поражённой артерии.
  - При поражении поверхностной височной артерии (90–100% случаев) характерна постоянная интенсивная головная боль (как односторонняя, так и двусторонняя), усиливающаяся при прикосновении к коже головы. Височные артерии выглядят утолщёнными, отёчными, болезненны при пальпации. Болезненность иногда бывает настолько выраженной, что больной не может причесаться или лечь на подушку. Пульсация артерий ослаблена.
  - При поражении верхнечелюстной артерии (4–67% случаев) боли и онемение наблюдают в области жевательных мышц. Больных беспокоит зубная боль без видимой причины.
  - Поражение затылочной артерии сопровождается головными болями в затылочной области.

- Поражение язычной артерии проявляется весьма необычным симптомом «перемежающейся хромоты» языка (при разговоре появляются боли и онемение, для купирования которых требуется отдых — аналогично перемежающейся хромоте конечностей).
- Поражение артерий, кровоснабжающих глаза и глазные мышцы, проявляется ишемической невропатией зрительного нерва, офтальмоплегией, диплопией, потерей зрения в результате окклюзии центральной артерии сетчатки, ишемическим хориоретинитом, иритом, конъюнктивитом, эписклеритом, склеритом.
- Описано поражение аорты и её ветвей в виде аортита, недостаточности аортального клапана, коронариита с развитием инфаркта миокарда, аневризмы аорты с опасностью расслоения. Аневризма грудного отдела аорты возникает при гигантоклеточном артериите в 17,4 раз, а брюшного отдела — в 2,4 раз чаще, чем в общей популяции.

- Поражение нервной системы представлено мононевритами, полиневропатией. Инсульты возникают как следствие поражения артерий мозга.
- Поражение ССС проявляется в виде инфаркта миокарда, расслаивающей аневризмы аорты.
- Ревматическая полимиалгия встречается у 30% больных гигантоклеточным и характеризуется выраженными двусторонними симметричными болями и скованностью в мышцах шеи, плечевого и тазового пояса; возможны синовиты. Боль усиливается при движениях и становится меньше в покое.

Ревматическая полимиалгия часто сочетается с гигантоклеточным артериитом. Для неё характерны боль и напряжение в проксимальных отделах (шея, плечевой и тазовый пояс), утренняя скованность; возможны синовиты. Мышечная слабость и атрофия мышц не характерны.

Лабораторно-инструментальные исследования

При лабораторно-инструментальных исследованиях находят следующие изменения.

- В общем анализе крови отмечают нормохромную анемию, лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ более 40 мм/ч, выявляют показатели острой фазы воспаления (СРБ).
- При биопсии височной артерии важно получить для исследования не менее 2,5 см артерии, так как поражение носит сегментарный характер и при иссечении небольшого участка можно не обнаружить характерных изменений. При гистологическом исследовании обнаруживают хроническое гранулематозное воспаление с образованием гигантских клеток вблизи эластической мембраны (в 50% случаев) или панартериит с преимущественно инфильтрацией лимфоцитами и мононуклеарными клетками (в 50% случаев). При отрицательных результатах показана биопсия артерии противоположной стороны.
- Артериография височной артерии менее информативна, чем биопсия.

Диагностика

В диагностике заболевания определённую помощь оказывают классификационные критерии Американской ревматологической ассоциации (1990).

- Начало заболевания после 50 лет.
- Появление головных болей нового типа (изменение характера или локализации боли).
- Изменения височной артерии: чувствительность при пальпации или снижение пульсации, не связанное с атеросклерозом шейных артерий.
- Увеличение СОЭ более 50 мм/ч.
- Результаты биопсии височной артерии: васкулит, характеризующийся преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками.

Для постановки диагноза необходимы 3 критерия.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику гигантоклеточного артериита проводят с опухолями различной локализации, в том числе головного мозга, невралгией тройничного нерва, глаукомой, старческим амилоидозом, неспецифическим аортоартериитом, а также со следующими заболеваниями.

- Дифференциальную диагностику ревматической полимиалгии, часто сочетающейся с гигантоклеточным артериитом, проводят с полимиозитом, неспецифичным мышечным синдромом при опухолях различной локализации, инфекционными заболеваниями, трихинеллёзом.
- Заболевания, сопровождающиеся застойным диском зрительного нерва. Зрительные расстройства при гигантоклеточном артериите обусловлены артериитом задних ресничных артерий и ветвей глазной артерии, который приводит к острой ишемии зрительного нерва. При исследовании глазного дна обнаруживают отёк диска зрительного нерва, мелкие кровоизлияния. Окклюзию центральной артерии сетчатки отмечают реже. Она проявляется изменениями, напоминающими застойный диск зрительного нерва: бледностью сетчатки, на фоне которой выделяется макула. С целью дифференциальной диагностики застойного диска и изменения зрительного нерва, связанного с ишемией при гигантоклеточном артериите, определяют остроту зрения, которая при застойном диске может оставаться длительное время нормальной. При гигантоклеточном артериите зрение ухудшается очень быстро, и слепота может развиться в течение 5–7 дней.
- Болезнь Такаясу чаще наблюдают у молодых женщин в виде характерного поражения аорты и её ветвей с соответствующей симптоматикой. Поражение височной артерии развивается крайне редко и не сочетается с ревматической полимиалгией.

- Фибромиалгии проявляются генерализованной болью, скованностью и повышенной утомляемостью скелетной мускулатуры, бессонницей. Для фибромиалгий не характерны лихорадка, анемия, резкое увеличение СОЭ.
- Мигрень у пожилых часто необходимо дифференцировать с гигантоклеточным артериитом. Для гигантоклеточного артериита характерно изменение стереотипа существовавшей прежде головной боли (локализации, характера, интенсивности, провоцирующих условий). При мигрени внешних изменений височной артерии не бывает. В ряде случаев для достоверного исключения гигантоклеточного артериита необходима биопсия артерии. Следует отметить, что терапия ГК *ex juvantibus* — неспецифический дифференциальный признак, так как интенсивность мигренозных болей также может ослабевать под действием ГК.

Лечение

- При подозрении на развитие гигантоклеточного артериита и при исключении других заболеваний (опухоли и др.) немедленно следует начинать лечение ГК для предотвращения развития слепоты.
- ГК — основной метод лечения, предотвращающий необратимое поражение внутренних органов.
  - Преднизолон 40–60 мг/сут в несколько приёмов до нормализации СОЭ и исчезновения симптомов. В последующем снижают дозу по 2,5–5 мг в день каждые 2 нед до достижения дозы 20 мг/сут; затем на 10% каждые 2 нед до дозы 10 мг/сут; затем по 1 мг в день каждые 4 нед.
  - В процессе снижения дозы преднизолона тщательно наблюдают за динамикой симптомов и контролируют СОЭ каждые 4 нед в течение первых 2–3 мес; затем каждые 8–12 нед в течение 12–18 мес после завершения лечения.
  - В отсутствии нарушения зрения или поражения крупных сосудов адекватная начальная доза преднизолона может быть меньше – в пределах 20 мг/сут.
  - При тяжёлом течении дозу ГК следует увеличить до 60–80 мг/сут или провести пульс-терапию (метилпреднизолон 1 г в течение 3 дней в/в с последующим переходом на поддерживающую дозу 20–30 мг/сут внутрь). При отсутствии эффекта в течение 2–3 нед первоначальную дозу ГК постепенно увеличивают.
  - Длительность терапии оценивается индивидуально у каждого больного. Если в течение 6 мес на фоне приёма преднизолона в дозе 2,5 мг/сут клинические проявления заболевания отсутствуют, лечение может быть прекращено.
- Эффективность метотрексата (7,5 мг/нед) не доказана.
- Приём аспирина (100 мг/сут) снижает риск развития слепоты и цереброваскулярных катастроф.

Прогноз

Прогноз, как правило, благоприятный за исключением случаев развития инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, расслаивающей аневризмы аорты. Считается, что гигантоклеточный артериит не влияет на продолжительность жизни.

49.3. УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ

Узелковый полиартериит (узелковый периартериит, узелковый полиангиит) — заболевание артерий среднего и мелкого калибра сопровождающееся образованием аневризм и вторичным поражением органов и тканей. Болезнь впервые описали Куссмауль и Мейер в 1866 г. как своеобразное поражение артерий, протекающее совместно с болезнью Брайта (острый гломерулонефрит) и быстро прогрессирующим мышечным параличом.

Узелковый полиартериит относится к редким заболеваниям: распространённость колеблется от 0,7 до 6,3 случаев на 100 тыс. населения. Мужчины болеют в 2,5 раза чаще; средний возраст заболевших — 38–43 года.

Этиология

Причинами узелкового полиартериита могут быть следующие факторы.

- Вирусы гепатита В (от 30 до 80% случаев) и С; ВИЧ, цитомегаловирус, парвовирус В19.
- ЛС (препараты йода, висмута, сульфаниламиды, антибиотики), сыворотки.

Инфекционные агенты (в первую очередь вирусы) могут оказывать прямое токсическое воздействие на эндотелиальные клетки или субэндотелиальные структуры.

Патогенез и патоморфология

Механизм повреждения сосудистой стенки при узелковом полиартериите не ясен. При электронной микроскопии в сосудах среднего калибра не удаётся обнаружить каких-либо патологических изменений; иммунные отложения в клубочках почек либо отсутствуют, либо их находят в очень ограниченных количествах. Поэтому, несмотря на то, что у больных узелковым полиартериитом часто обнаруживают ЦИК, нельзя уверенно говорить о связи заболевания с сосудистыми иммунными отложениями. Кроме этого, для иммунокомплексного механизма поражения характерно повреждение стенки мелких артерий и капилляров.

Для узелкового полиартериита характерно поражение артерий мышечного типа с развитием некротизирующего панваскулита; возможно образование аневризм. Последствиями тяжёлого панваскулита могут быть инфаркты, кровоизлияния, рубцы. Повреждение сосудистой стенки приводит к агрегации тромбоцитов и эритроцитов, гиперкоагуляции, развитию тромбозов и ДВС-синдрома.

Клиническая картина

Клиническая картина складывается из общих проявлений заболевания и поражения отдельных органов.

Начало болезни обычно острое или подострое. Больных беспокоят лихорадка до 38–39 °С, миалгии (преимущественно в икроножных мышцах; их возникновение предшествует развитию невритов), артралгии крупных суставов, реже развиваются артриты. За несколько месяцев потеря массы тела может составлять 20–30 кг. Возможны кожные проявления: узелки (аневризматическое изменение артерий у 15–20% заболевших), *livedo reticularis*. Редко возникает ишемия или гангрена конечностей. Через 2–3 мес появляются признаки поражения внутренних органов.

- Почки поражаются в 60–80% случаев. Поражение протекает в виде подъёма АД вплоть до развития злокачественной гипертензии с быстропрогрессирующей почечной недостаточностью. Характерен мочевой синдром с умеренной протеинурией и гематурией. Нефротический синдром наблюдают редко. Возможно развитие редкого осложнения — разрыва аневризмы почечных артерий с формированием околопочечной гематомы.
- Асимметричный двигательный полиневрит развивается у 60–65% больных с парезом кистей и стоп. В отличие от поражений периферической нервной системы другой этиологии (алкогольной, вирусной, при онкологических заболеваниях) для узелкового полиартериита характерны двигательные нарушения, выраженный болевой синдром, множественный характер поражения.
- Абдоминальный синдром — следствие васкулита сосудов брюшной полости (брыжеечных сосудов, артерий кровоснабжающих поджелудочную железу, собственной печёночной артерии). Могут наблюдаться сильные боли в животе; возможно развитие перитонита вследствие перфорации язв кишечника (чаще тонкой кишки), панкреатита, некроза жёлчного пузыря.

Для своевременной диагностики описанных поражений важны исследование периферической нервной системы, оценка поражения почек в анамнезе.

Поражение других органов и систем встречается при узелковом полиартериите реже. Возможно поражение венечных артерий (стенокардия, инфаркт миокарда), орхита, поражение ЦНС, лёгких (пневмонит).

Лабораторно-инструментальные исследования

Проводят следующие лабораторно-инструментальные исследования.

- При общем анализе крови обнаруживают увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз; анемия бывает редко.
- Общий анализ мочи: умеренная (до 3 г/л) протеинурия, гематурия (чаще микрогематурия).

- Биохимический анализ крови: нарастание концентрации креатинина в сыворотке, снижение СКФ. При поражении печени превалируют признаки синдрома цитолиза.
- Иммунологические исследования проводят на наличие маркёров вирусов гепатита В или С (в том числе методом ИФА), наличие ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита С в сыворотке крови.
- При ангиографии брыжеечных или почечных артерий выявляют аневризмы или сегментарные стенозы.
- Биопсия тканей (один из наиболее достоверных методов диагностики) вдвое информативнее, если она проведена в участках поражённой кожи или болезненных мышц.

Диагностика

Диагноз узелкового полиартериита ставится на основании клинических симптомов заболевания и диагностических критериев. Диагностически значимыми клиническими симптомами узелкового полиартериита выступают следующие.

- Поражение почек.
- Вовлечение периферической нервной системы в виде асимметричного двигательного полиневрита.
- Абдоминальный синдром, проявляющийся болями в животе, диспептическими явлениями и нередко осложняющийся перфорацией язв кишечника, желудочно-кишечным кровотечением, некротизирующим панкреатитом или холециститом.
- Коронариит с развитием стенокардии или чаще безболевой формы инфаркта миокарда.

Классификационные критерии американской ревматологической ассоциации (1990).

- Потеря массы тела более 4 кг, не связанная с другими причинами.
- *Livedo reticularis.*
- Боль в яичках, не связанная с инфекцией, травмой или другими причинами.
- Миалгии (слабость или болезненность мышц нижних конечностей).
- Мононеврит, полиневропатия или сочетание мононевритов.
- Диастолическое АД более 90 мм рт.ст.
- Повышение концентрации мочевины сыворотки более 660 ммоль/л или креатинина более 132,5 мкмоль/л, не связанное с дегидратацией или обструкцией мочевых путей.
- Наличие маркёров вируса гепатита В в крови.
- Изменения, обнаруживаемые при артериографии: аневризмы или окклюзия висцеральных артерий, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями.

- Обнаружение при гистологическом исследовании артерий мелкого и среднего калибра гранулоцитарной и мононуклеарной инфильтрации стенок сосудов.

Для постановки диагноза необходимо обнаружение 4 критериев.

Дифференциальная диагностика

Узелковый полиартериит прежде всего следует дифференцировать с другими системными заболеваниями соединительной ткани.

- Микроскопический полиангиит — некротизирующий васкулит, поражающий капилляры, венулы, артериолы, протекающий с наличием АНЦА в крови. Очень характерно развитие гломерулонефрита с поздним появлением мягкой АГ и быстропрогрессирующей почечной недостаточностью, а также некротизирующего альвеолита с лёгочным кровотечением.
- Для гранулематоза Вегенера характерно наличие тканевой деструкции: изъязвлений слизистой оболочки полости носа, перфораций носовой перегородки, распада лёгочной ткани. Часто обнаруживают АНЦА.
- Ревматоидный васкулит протекает с развитием трофических язв конечностей, полиневропатий. В постановке правильного диагноза помогает оценка суставного синдрома (эрозивный полиартрит с деформациями), обнаружение ревматоидного фактора.
- Инфаркты кожи, напоминающие таковые при узелковом полиартериите, могут возникать в результате эмболии при сепсисе, миксоме левого предсердия. Необходимо исключить сепсис до назначения иммуносупрессивной терапии предполагаемого узелкового полиартериита.
- Сочетание полиневропатии, лихорадки, полиартрита можно обнаружить при болезни Лайма. Следует выяснить эпидемиологический анамнез (укус клеща, пребывание в природно-очаговой местности с мая по сентябрь). Для верификации диагноза необходимо обнаружение АТ к боррелиям.

Лечение

Медикаментозная терапия

К основным группам ЛС, используемым при узелковом полиартериите, относятся ГК и цитостатики (циклофосфамид, азатиоприн), экстракорпоральные методы очищения крови (плазмаферез).

Глюкокортикоиды

- В связи с высокой частотой (96%) прогрессирования заболевания монотерапия ГК не используется для лечения узелкового полиартериита.
- Тактика назначения ГК:
  - в начале заболевания ГК обычно назначают в несколько приёмов в дозе 1 мг/кг/сут, а затем (через 7—10 дней) при положительной ди-

намике клинических и лабораторных показателей переходят на однократный приём в утренние часы;
- длительность подавляющей терапии ГК составляет 3–4 нед;
- после достижения эффекта дозу препаратов постепенно уменьшают по 5 мг в 2 нед до поддерживающей (0,15–0,2 мг/кг/сут), которая назначается от одного года до 3–5 лет;
- пульс-терапия: применяют у больных, рефрактерных к стандартной терапии, а также для индукции ремиссии васкулита и для подавления его обострений (эскалационная терапия).

Циклофосфамид

- Циклофосфамид — препарат выбора при узелковом полиартериите.
- Тактика лечения.
  - 1–2 мг/кг/сут (перорально) в течение 10–14 дней с последующим снижением в зависимости от содержания лейкоцитов в периферической крови. При очень быстром прогрессировании васкулита циклофосфамид назначают в дозе 4 мг/кг/сут внутрь в течение 3 дней, затем 2 мг/кг/сут в течение 7 дней или в виде пульс-терапии (10–15 мг/кг/сут).
  - Общая длительность лечения не менее 12 мес после достижения полной ремиссии. Затем дозу препарата постепенно снижают в течение 2–3 мес по 25–50 мг.
  - Подбор дозы: содержание лейкоцитов не должна быть ниже 3,0–3,5×10⁹/л, а нейтрофилов – 1,0–1,5×10⁹/л. В начале лечения целесообразно контролировать содержание лейкоцитов через день, а после стабилизации их количества – не реже одного раза в 2 нед.
  - Имеются данные об эффективности интермиттирующей терапии высокими дозами циклофосфамида (в сочетании с ГК) и уменьшении на её фоне числа побочных эффектов данного препарата (500–700 мг/м² ежемесячно в течение 6–12 мес).
  - У пациентов с почечной недостаточностью (сывороточный креатинин >500 мкмоль/л) доза циклофосфамида должна быть снижена на 25–50%.
  - Лечение циклофосфамидом следует проводить в течение не менее 1 года после достижения ремиссии.
  - Лечение циклофосфамидом ассоциируется с увеличением частоты побочных эффектов (в первую очередь, лёгочных инфекционных осложнений и рака мочевого пузыря), определяющих высокую инвалидизацию и смертность.

Азатиоприн

- Используется для поддержания ремиссии при некротизирующих васкулитах: вызывает побочные эффекты реже, чем циклофосфамид.
- Оптимальная доза 1–3 мг/кг/сут; поддерживающая доза — 50 мг в день.

Плазмаферез

- Основное показание: в составе комбинированной терапии при остром, прогрессирующем течении заболевания, проявляющемся быстропрогрессирующим нефритом (уровень креатинина >500 мкмоль/л) и тяжёлым васкулитом.
- В сочетании с ГК применяют для лечения узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В.
- Применение плазмафереза у больных узелковым полиартериитом, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, не повышает 5-летнюю выживаемость пациентов (по сравнению со стандартной терапией ГК и цитотоксиками).

В настоящее время в большинстве случаев при узелковом полиартериите применяется комбинированная терапия ГК и цитостатиками.

Комбинированная терапия

- Индукционная терапия (4–6 мес): циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение месяца (максимально 150 мг/сут); снизить дозу на 25 мг, если больному >60 лет (количество лейкоцитов должно быть $>4\times10^9$/л) в сочетании с преднизолоном 1 мг/кг/сут (максимально 80 мг/сут); снижать каждую неделю до 10 мг/сут в течение 6 мес.
- Поддерживающая терапия: азатиоприн 2 мг/кг/сут или циклофосфамид 1 мг/кг/сут в сочетании с преднизолоном 5–10 мг/сут.
- Эскалационная терапия (активное тяжёлое заболевание с повышением креатинина >500 мкмоль/л или с лёгочными геморрагиями): 7–10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (удаление плазмы в объёме 60 мл/кг с замещением её равным объёмом 4,5–5% человеческого альбумина) или пульс-терапия метилпреднизолоном (15 мг/кг/сут), дексаметазоном (2 мг/кг) в течение 3 дней; если возраст больных <60 лет, возможно назначение циклофосфамида в дозе 2,5 мг/кг/сут.

Противовирусные препараты

- При наличии маркёров репликации вируса гепатита В показано назначение препаратов интерферона (рекомбинантный генно-инженерный интерферон-α) и ламивудина в дозе 100 мг/сут (длительностью до 6 мес) в сочетании с ГК и плазмаферезом:

Хирургические методы лечения

Хирургическое лечение показано при развитии почечной недостаточности (трансплантация почки) и тромбозе брыжеечных артерий. Следует заметить, что результаты трансплантации почек у больных узелковым полиартериитом не хуже, чем у пациентов, перенесших трансплантацию почек по поводу других заболеваний.

Прогноз

Наибольшую опасность представляют перфорация кишечника и развитие злокачественной АГ Однако адекватное лечение значительно улучшает прогноз. Так, 5-летняя выживаемость при отсутствии лечения узелкового полиартериита составляет только 5%, в то время как иммуносупрессивная терапия увеличивает её до 40%.

49.4. ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ТРОМБАНГИИТ

Облитерирующий тромбангиит — воспаление внутренних оболочек мелких и средних артерий и вен, чаще нижних конечностей, проявляющееся сужением их просвета, тромбозом и нарушениями периферического кровообращения вплоть до развития ишемического некроза. Процесс локализуется преимущественно в дистальных отделах артерий стоп и голеней. Поражение, как правило, симметричное.

Облитерирующий тромбангиит выявляют у 6–6,7% больных, имеющих патологию сосудов нижних конечностей. Мужчины болеют в 9 раз чаще женщин. Средний возраст заболевших составляет 30 лет. Среди больных преобладают курильщики.

Этиология

Этиология заболевания не установлена. У больных облитерирующим тромбангиитом гены HLA-B5 и HLA-A9 обнаруживаются чаще, чем в общей популяции.

Патогенез

Предполагается, что облитерирующий тромбангиит может быть обусловлен:

- реакцией на компоненты табачного дыма у лиц с определённым фенотипом;
- патологической иммунной реакцией на коллаген I и III типов, содержащийся в стенке кровеносных сосудов.

Патоморфология

Облитерирующий тромбангиит поражает артерии малого и среднего калибра, а также поверхностные вены конечностей. Поражения носят сегментарный характер. В острой стадии возникает пролиферация клеток эндотелия и инфильтрация внутренней оболочки сосудов лимфоцитами, однако внутренняя эластическая мембрана остаётся интактной. Образующиеся тромбы организуются и частично реканализируются. Средняя оболочка может быть инфильтрирована фибробластами. Для поздних стадий характерен периартериальный фиброз.

Клиническая картина

Для клинической картины характерна триада синдромов: перемежающаяся хромота, феномен Рейно и мигрирующий тромбофлебит. Реже им сопутствуют и другие синдромы.

- Перемежающуюся хромоту наблюдают у 75% больных. Симптомы ишемии — боль в стопе при движениях, исчезающая в покое. Пульс на поражённых артериях (лучевой, задней большеберцовой, тыльной артерии стопы) значительно ослаблен, в то время как на интактных участках сосудистого русла (плечевой, бедренной, подколенной артериях) не изменён. Цвет кожи меняется в соответствии с положением конечности: высоко поднятая конечность бледнеет, опущенная конечность приобретает цианотическую окраску. Смена бледности и цианоза в различных положениях конечности помогает исключить воспалительные процессы, при которых кожа не меняет окраски в зависимости от положения. На поздних стадиях присоединяются изъязвления и гангрена. Боль становится продолжительной, усиливается в тепле.
- Феномен Рейно наблюдают у 34–57% больных. К его проявлениям относят приступы вазоспазма, сопровождающиеся бледностью и похолоданием пальцев. В промежутках между приступами кисти (стопы) цианотичны (см. главу 47 «Системная склеродермия»).
- Мигрирующий тромбофлебит развивается у 60% больных и имеет тенденцию к рецидивированию. Характерно поражение преимущественно мелких поверхностных вен на руках и ногах. Больные жалуются на локальную боль. Вены при пальпации плотные, болезненные, кожа над поражёнными участками гиперемирована.
- Поражение ССС протекает по типу артериита венечных артерий с последующим присоединением их тромбоза. Основное клиническое проявление — стенокардия, рефрактерная к лечению нитратами. При возникновении инфаркта миокарда, особенно с зубцом Q в молодом возрасте необходимо заподозрить облитерирующий тромбангиит. Инфаркт миокарда обычно протекает без болевого синдрома.

Поражение сосудов сетчатки со снижением остроты зрения и выпадением полей зрения встречается редко.

- Поражение ЖКТ возникает редко и обусловлено васкулитом сосудов брыжейки с развитием ишемии органов брюшной полости. Тромбоз сосудов брыжейки проявляется болью в животе разлитого характера. Живот напряжён, но признаков раздражения брюшины не находят. По мере развития гангрены кишечника повышается температура тела, развивается атония кишечника, появляются признаки раздражения брюшины.
- Поражение ЦНС возникает в 2–30% случаев. Клинические признаки васкулита сосудов мозга зависят от топографии поражения. Наблюдают головокружения, парестезии, интермиттирующие гемиплегии, афазию, нарушения зрения. Возможны расстройства психики.
- Суставной синдром в основном представлен полиартралгиями.

Лабораторно-инструментальные исследования

При лабораторно-инструментальном обследовании обнаруживают следующие изменения.

- Повышение СОЭ, лейкоцитоз, диспротеинемия нехарактерны. Специфические иммунологические маркёры не выделены.
- Биопсия области трофических изменений не всегда позволяет однозначно поставить диагноз.
- Из рентгенологических методов исследования показано проведение артериографии. Типичны сегментарные сужения в дистальных отделах сосудов конечностей с развитием коллатералей, имеющих штопорообразный вид.
- Реовазография, плетизмография, УЗИ помогают зарегистрировать снижение магистрального кровотока.
- При поражении венечных артерий на ЭКГ выявляют признаки ишемии миокарда (подробнее см. разделы 2.2 «Стенокардия» и 2.5 «Инфаркт миокарда» в главе 2 «Ишемическая болезнь сердца»).

Диагностика

Выделяют следующие диагностические критерии.

- Большой критерий — ишемия нижних конечностей у курящих молодых людей при отсутствии гиперлипидемии, сахарного диабета, системных заболеваний соединительной ткани, гематологической патологии или тромбоэмболии.
- Малые критерии.
  - Повторный мигрирующий тромбофлебит.
  - Феномен Рейно.
  - Ишемия верхних конечностей.

Диагноз облитерирующего тромбангиита устанавливают при наличии большого и 2 малых критериев.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику облитерирующего тромбангиита проводят со следующими заболеваниями.

- Атеросклероз, как правило, развивается в пожилом возрасте, протекает чаще асимметрично, поражает крупные и средние артерии и сопровождается нарушениями липидного обмена. Коллатерали при атеросклерозе артерий выражены слабо. Тенденция к развитию гангрены выражена сильнее. Обязательный этап дифференциальной диагностики — исключение диабетической микроангиопатии.
- АФС может впервые проявится тромбозом и поэтому при появлении тромбозов у молодых людей следует определять антифосфолипидные АТ.
- При болезни Бехчета, а также при опухолях поджелудочной железы может развиваться мигрирующий тромбофлебит. Болезнь Бехчета ма-

нифестирует рецидивирующим афтозным стоматитом, язвенными изменениями слизистых оболочек полости рта и половых органов, поражением глаз в виде увеита или иридоциклита. В диагностике болезни Бехчета помогает тест патергии: возникновение эритематозной папулы диаметром более 2 мм через 48 ч после укола стерильной иглой под кожу на глубину 5 мм.

- Для тромбоэмболии в отличие от облитерирующего тромбангиита характерна внезапность возникновения. Поскольку источником артериальных тромбоэмболий большого круга кровообращения выступают полости сердца, важно помнить о возможном наличии больного фибрилляции предсердий, миксоме, эндокардите.
- Другие системные васкулиты с синдромом окклюзии периферических артерий (узелковый полиартериит, гигантоклеточный артериит) в отличие от облитерирующего тромбангиита сопровождаются высокой воспалительной и иммунологической активностью (см. разделы 49.3 «Узелковый полиартериит» и 49.2 «Гигантоклеточный артериит»).

Лечение

Прекращение курения — важный аспект в лечении, поскольку прогрессирование заболевания у лиц, продолжающих курить, неизбежно.

Медикаментозная терапия

Высокоэффективны в/в инфузии илопроста (синтетического аналога простациклина) в дозе 50 мкг/сут течение 3–4 нед. Есть данные об эффективности пентоксифиллина, блокаторов кальциевых каналов. ГК, антикоагулянты, антибиотики неэффективны.

Хирургическое лечение

Симпатэктомию используют только для патогенетической терапии незаживающих язв при отсутствии эффекта от лекарственной терапии. Эффективность симпатэктомии колеблется от 45 до 64%. Эффект операций шунтирования продолжают изучать. Есть сообщения о благоприятных результатах наложения анастомоза между большеберцовой и малоберцовой артериями.

Прогноз

В целом смертность больных облитерирующим тромбангиитом не превышает среднего уровня в общей популяции. Риск повторных обострений выше у больных, продолжающих курить.

49.5. ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера — заболевание из группы системных васкулитов, характеризующееся развитием некротизирующего гранулематозного

воспаления и некротизирующего васкулита с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, лёгких и почек.

Заболеваемость составляет 4 случая на 1 млн населения, распространённость — 3 случая на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости отмечают в возрасте 40 лет. Мужчины болеют в 1,3 раза чаще женщин. Среди представителей негроидной расы заболевание практически не встречается.

Этиология

Этиология гранулематоза Вегенера изучена недостаточно. Предполагается роль вирусной инфекции (цитомегаловируса, вируса Эпстайна—Барр) в развитии заболевания. Клинические данные нередко свидетельствуют о связи между развитием или обострением гранулематоза Вегенера с инфекцией верхних дыхательных путей. Отмечена корреляция рецидивов гранулематоза Вегенера с персистированием *Staphylococcus aureus* в полости носа. Связь с инфекцией также подтверждается эффективностью в некоторых случаях антибактериальной терапии.

Патогенез

В основе гранулематоза Вегенера лежат разнообразные нарушения клеточного и гуморального иммунитета. В сыворотке больных гранулематозом Вегенера обнаруживают АНЦА, реагирующие с некоторыми ферментами нейтрофилов (особенно с протеиназой-3). Эти АТ рассматривают как специфический серологический маркёр и вероятный патогенетический фактор заболевания. О важном патогенетическом значении клеточных иммунных реакций свидетельствует гранулематозный характер поражения внутренних органов и наличие активированных Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате почек и лёгких.

Важную роль в развитии васкулита и гломерулонефрита играют нейтрофилы, являющиеся основными клетками-мишенями для АНЦА. Инфильтрация нейтрофилами клубочков — морфологический признак поражения почек. Ферменты, освобождающиеся при дегрануляции нейтрофилов, обладают способностью повреждать базальную мембрану клубочков.

Патоморфология

Отличительный патоморфологический признак гранулематоза Вегенера — некротизирующий васкулит артерий и вен мелкого и среднего калибра, сопровождающийся образованием гранулём как в стенке сосудов, так и в других тканях.

В типичных случаях наблюдают множественное двустороннее инфильтративное поражение лёгких с формированием полостей. Поражение бронхов в активную фазу воспаления или при фиброзном рубцевании может привести к их обструкции с последующим развитием ателектаза. При поражении верхних дыхательных путей, особенно придаточных пазух носа

и носоглотки, обнаруживают воспаление, некроз и образование гранулём в сочетании с васкулитом или без него.

Классификация

Различают 3 клинических варианта гранулематоза Вегенера.

- При локальном варианте поражаются исключительно верхние дыхательные пути (язвенно-некротический ринит, синусит, ларингит); возможно поражение органа зрения (гранулёма глазницы).
- При ограниченном варианте наряду с поражением верхних дыхательных путей, органа зрения или слуха (отит) отмечаются изменения в лёгких.
- При генерализованных формах болезни присоединяется гломерулонефрит, нередко быстропрогрессирующий.

Клиническая картина

Клиническая картина складывается из общих проявлений заболевания и поражения отдельных органов.

- Болезнь начинается остро или подостро с общих или местных проявлений. К общим проявлениям относят лихорадку до 38–39°С, миалгии, артралгии, реже кожные изменения в виде сосудистой пурпуры или язвенно-некротического васкулита кожи.
- Поражение верхних дыхательных путей отмечают у всех больных гранулематозом Вегенера. Длительность локального варианта поражения может быть различной — от нескольких недель до нескольких лет. Заболевание начинается с ринита и синусита. Больные жалуются на насморк с гнойно-кровянистыми выделениями из носа, заложенность носа, образование сухих корок в полости носа, носовые кровотечения, отсутствие обоняния. При перфорации носовой перегородки может развиться деформация носа (седловидный нос). При дальнейшем прогрессировании процесса присоединяются язвенно-некротические изменения слизистых оболочек глотки, гортани, трахеи.
- Поражение органа слуха в виде отита встречают у 30–35% больных гранулематозом Вегенера и может быть первым признаком болезни. Средний отит имеет вторичный характер и развивается вследствие воспаления слуховой трубы, иногда осложняясь парезом лицевого нерва.
- Поражение органа зрения развивается приблизительно у половины больных гранулематозом Вегенера и проявляется гранулематозом глазницы («псевдоопухоль») с вторичным экзофтальмом, атрофией зрительного нерва и потерей зрения; возможны поражения оболочек глаза с развитием панофтальмита.
- Поражение лёгких отмечают у 80% больных, клинические симптомы у половины из них выражены отчётливо: кашель, иногда надсадный, боль в грудной клетке, кровохарканье, одышка; у части пациентов находят только рентгенологические симптомы. При аускультации выслушивают сухие и влажные хрипы, крепитацию. При КТ лёгких обнаруживают из-

менения в виде единичных или множественных округлых теней с нечёткими контурами, преимущественно в средних и нижних лёгочных полях. Характерна быстрая положительная динамика рентгенологической картины на фоне лечения иммунодепрессантами; в некоторых случаях очаговые изменения могут оставаться в течение нескольких месяцев. Для гранулематоза Вегенера типичен быстрый распад инфильтратов с образованием тонкостенных каверн. Множественные инфильтраты располагаются симметрично, их появление осложняется дыхательной недостаточностью, иногда с формированием острой правожелудочковой недостаточности.

Часто при гранулематозе Вегенера поражаются трахея, крупные бронхи, бронхиолы. Исход гранулематоза крупных бронхов — стеноз с появлением стридорозного дыхания.

- Поражение почек при гранулематозе Вегенера развивается у 85% больных. Оно возникает вслед за язвенно-некротическими изменениями верхних дыхательных путей и распадом инфильтратов в лёгких. Тем не менее при быстропрогрессирующем варианте нефропатии поражения почек возникают одновременно с изменениями дыхательной системы, причём нередко последние представлены весьма умеренно. Нефропатия проявляется протеинурией до 3 г/сут (нередко и более), микрогематурией (важный признак активности процесса), изредка — макрогематурией. У части больных наблюдают нефротический синдром и АГ. Часто поражение почек при гранулематозе Вегенера заканчивается почечной недостаточностью; в 10—20% наблюдается фульминантное течение нефропатии.

Лабораторно-инструментальные исследования

- При общем анализе крови выявляют увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, нормохромную или гипохромную анемию.
- Биохимический анализ крови позволяет выявить диспротеинемию (повышение содержания α_2-глобулинов и γ-глобулинов), увеличение уровня СРБ, повышение концентрации фибриногена.
- При иммунологическом исследовании у 95% больных в период разгара клинических признаков заболевания обнаруживают АНЦА к протеиназе-3.
- Для диагностики гранулематоза Вегенера используют биопсию слизистой оболочки верхних дыхательных путей, тканей глазницы, лёгкого, при которой обнаруживают гранулематозное воспаление с наличием типичных гигантских клеток и некротизирующий васкулит. При биопсии почек гранулём обычно не находят, но выявляют наличие гломерулонефрита и его морфологический вариант.
- Необходимо проведение рентгенографии придаточных пазух носа. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаруживают узелковые затемнения в лёгких, часто в центре заметны очаги некроза или полость.

Диагностика

Американской ассоциацией ревматологов в 1990 г. предложены следующие классификационные критерии, которые могут использоваться как помощь в распознании гранулематоза Вегенера.

- Воспаление слизистой оболочки носа и полости рта, язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа.
- Изменения при рентгенологическом исследовании лёгких: узелки, инфильтраты, полости.
- Изменения общего анализа мочи: микрогематурия (более 5 эритроцитов в поле зрения).
- Обнаружение при биопсии гранулематозного воспаления в стенке артерии или периваскулярном пространстве.

Для постановки диагноза необходимо наличие 2 и более критериев.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику гранулематоза Вегенера проводят в зависимости от формы болезни.

- При локальной форме — с пансинуситом, оститом, срединной гранулёмой лица (носа), опухолями из окружающих тканей, склеромой.
  - Для срединной гранулёмы лица характерно бурное течение. Некротический процесс чаще односторонний, отмечают переход его на мягкие ткани, деструкцию костей лицевой части черепа, отсутствие эффекта от цитостатических средств, крайне редки висцериты. Большое значение имеет биопсия слизистых оболочек, при которой в отличие от гранулематоза Вегенера обнаруживают некротизирующий васкулит мелких сосудов и полиморфноклеточные гранулёмы с гигантскими клетками, реже выявляют признаки опухоли (например, Т-клеточной лимфомы).
  - При псевдоопухоли глазницы, помимо УЗИ и КТ, важное диагностическое значение имеет биопсия: типичные для гранулематоза Вегенера гистологические изменения.
- Ограниченный вариант гранулематоза Вегенера дифференциируют с пневмонией (стафилококковой этиологии), туберкулёзом, опухолью. Для постановки диагноза гранулематоза Вегенера важно наличие поражения верхних дыхательных путей, органа слуха, зрения, положительного результата исследования на АНЦА в сыворотке крови. В ряде случаев необходимы бактериологическое, бронхологическое исследования и биопсия слизистых оболочек верхних дыхательных путей, бронхов или паренхимы лёгкого.
- Дифференциальную диагностику генерализованного варианта гранулематоза Вегенера проводят с синдромом Гудпасчера, микроскопическим полиангиитом, гемосидерозом лёгких и другими системными васкулитами.
  - Синдром Гудпасчера — редкое аутоиммунное заболевание, в клинике которого доминируют быстропрогрессирующий гломерулонефрит

и поражение лёгких, осложняющееся кровотечением. Поражение верхних дыхательных путей для синдрома Гудпасчера не характерно. При синдроме Гудпасчера выявляют АТ к базальным мембранам почечных клубочков и лёгочных альвеол, тогда как АНЦА не обнаруживают.

- При узелковом полиартериите отсутствуют повреждения вен, гранулёмы, АНЦА, деструктивные процессы в лёгких. В отличие от гранулематоза Вегенера типична злокачественная АГ; часто обнаруживают маркёры вирусов гепатита В и С.
- Синдром Черджа—Стросс сопровождается эозинофилией крови и образованием эозинофильных гранулём в тканях. Типично сочетание с бронхиальной астмой. Поражение почек не сопровождается прогрессирующим ухудшением их функций.
- При микроскопическом полиангиите наблюдают некротизирующий альвеолит с кровотечениями и быстропрогрессирующий гломерулонефрит при отсутствии АГ Образование гранулём и распад тканей не характерны.

Лечение

Медикаментозная терапия

В лечении гранулематоза Вегенера используют ГК и цитостатики (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн).

Глюкокортикоиды

- Монотерапия ГК не используется для лечения гранулематоза Вегенера в связи с высокой частотой прогрессирования заболевания.
- Тактика назначения ГК такая же, как и при узелковом полиартериите.

Циклофосфамид

- Циклофосфамид — препарат выбора при гранулематозе Вегенера.
- Тактика лечения такая же, как и при узелковом полиартериите.

Азатиоприн

- Используется для поддержания ремиссии при некротизирующих васкулитах: вызывает побочные эффекты реже, чем циклофосфамид.
- Оптимальная доза 1—3 мг/кг/сут; поддерживающая доза — 50 мг в день.

Метотрексат

- Доза препарата 12,5—17,5 мг в неделю.
- В сочетании с ГК применяется для лечения гранулематоза Вегенера без быстропрогрессирующего нефрита и тяжёлого поражения лёгких; как правило, при непереносимости циклофосфамида или для поддержания ремиссии заболевания.

В настоящее время в большинстве случаев применяется комбинированная терапия ГК и цитостатиками.

Комбинированная терапия гранулематоза Вегенера

Схемы лечения такие же, как и при узелковом полиартериите.

Мофетила микофенолат

В дозе 2 г/сут применяют для поддержания ремиссии у больных с гранулематозом Вегенера.

Циклоспорин

- Иногда используется для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера при неэффективности других видов терапии, но его применение ограничено из-за потенциальной нефротоксичности препарата.

Лефлуномид

Имеются отдельные наблюдения о положительном клиническом эффекте при применении данного препарата в дозе 40 мг/сут в сочетании с 10 мг/сут преднизолона для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера.

Ко-тримоксазол/триметоприм

- Имеются сообщения об использовании ко-тримоксазол/триметоприма (160/800 мг 2 раза в день) для поддержания ремиссии у больных гранулематозом Вегенера, в первую очередь при ограниченных формах (поражение ЛОР-органов) и в раннюю фазу заболевания; в дозе (160/800 мг 3 раза в неделю) применяется для профилактики инфекционных осложнений, вызываемых *Pneumocystis carinii*, на фоне иммуносупрессивной терапии метотрексатом в период поддержания ремиссии заболевания.
- Применение препарата в качестве монотерапии или в сочетании с преднизолоном не эффективно для поддержания ремиссии при генерализованной форме гранулематоза Вегенера.

Хирургическое лечение

Показано при развитии необратимых (периферическая гангрена) изменений тканей; субглоточном стенозе при гранулематозе Вегенера (механическая дилатация трахеи в сочетании с местным введением ГК).

Прогноз

Адекватная иммуносупрессивная терапия значительно улучшает прогноз заболевания: на фоне её проведения ремиссию достигают у 75% больных, а у 90% наблюдают значительное улучшение.

49.6. МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАНГИИТ

Микроскопический полиангиит (микроскопический полиартериит) — некротизирующий васкулит характеризующийся отложением небольшого количества иммунных депозитов или их отсутствием, поражающий преимущественно мелкие сосуды и проявляющийся некротизирующим нефритом и лёгочными капилляритами.

Микроскопическим полиангиитом мужчины болеют чаще в 1,3 раза, средний возраст заболевших около 40 лет. В настоящее время некоторые авторы предлагают рассматривать все случаи некротизирующего васкулита, протекающего с гломерулонефритом, как микроскопический полиангиит, выделяя его из группы узелкового полиартериита.

Этиология

Этиология микроскопического полиангиита не изучена.

Патогенез

Развитие некротизирующего васкулита и гломерулонефрита при микроскопическом полиангиите обусловлено аутоантителами к различным цитоплазматическим компонентам нейтрофилов. Установлено, что при микроскопическом полиангиите данные АТ с одинаковой частотой специфичны в отношении сериновой протеиназы 3 (имеют циклоплазматическое свечение) и миелопероксидазы (имеют перинуклеарное свечение), В активную фазу болезни АНЦА обнаруживают практически у 100% больных.

Патоморфология

Некротизирующий васкулит при микроскопическом полиангиите носит распространённый характер. Находят поражения многих органов, но наиболее выраженные изменения наблюдают в лёгких, почках и коже. В воспалительном инфильтрате преобладают полиморфноядерные лейкоциты, отсутствуют гранулёмы. При иммунофлюоресцентном исследовании клубочков почек не обнаруживают иммунных комплексов или АТ к базальной мембране. В лёгких первично поражаются капилляры альвеол с развитием геморрагического альвеолита.

Клиническая картина

У всех больных заболевание начинается с неспецифических проявлений в виде лихорадки, общей слабости, поражения суставов, миалгий, потери массы тела. Поражение суставов включает артралгии, у половины больных — стойкие артриты крупных суставов.

- Поражение кожи проявляется преимущественно в виде сосудистой пурпуры; иногда наблюдают язвенно-некротические изменения распространяющиеся на мягкие ткани вплоть до образования асептических некрозов.

- Поражение верхних дыхательных путей возникает у 35% больных язвенно-некротическим ринитом, который подвергается обратному развитию при лечении иммунодепрессантами. В отличие от гранулематоза Вегенера при гистологическом исследовании гранулём не обнаруживают.
- У 25% больных наблюдают поражение глаз в виде кератоконъюнктивита и эписклерита; как правило, оно носит обратимый характер.

Поражение лёгких и почек — основные клинические проявления микроскопического полиангиита, определяющие прогноз заболевания.

- Поражение лёгких возникает у 55% больных. Клинические признаки повреждения лёгких — кашель, боль в грудной клетке. У 70% больных наблюдают кровохарканье, а в 10–15% случаев — развитие фульминантного лёгочного кровотечения. У большинства больных отмечают быстрое нарастание дыхательной недостаточности по рестриктивному типу. Рентгенологическим методом в лёгких обнаруживают картину быстропрогрессирующего альвеолита (геморрагического, реже фиброзирующего). Прогноз при развитии фульминантного лёгочного кровотечения, как правило, неблагоприятный.
- Поражение почек среди больных микроскопическим полиангиитом обнаруживают в 100% случаев. В 85% случаев оно характеризуется развитием фокального сегментарного некротизирующего гломерулонефрита, сочетающегося с экстракапиллярной пролиферацией эпителиальных клеток и образованием полулуний. Поражение почек проявляется мочевым синдромом — протеинурией и гематурией у 80% больных; у 20% развивается нефротический синдром. АГ (мягкая или умеренная) наблюдается у половины больных через год после появления первых признаков нефропатии. Особенностью гломерулонефрита при микроскопическом полиангиите по сравнению с другими некротизирующими васкулитами служит высокая частота быстропрогрессирующих форм. К клиническим особенностям быстропрогрессирующего нефрита при микроскопическом полиангиите относят ОПН (в 42% случаев) и нефротический синдром с поздним обратным развитием при проведении иммуносупрессивной терапии.

Диагностика

Диагноз микроскопического полиангиита выставляют на основании клинических признаков заболевания, гистологического исследования кожи, слизистых оболочек, лёгочной ткани, почек и определения АНЦА в сыворотке крови, которые достоверно обнаруживают в острую фазу болезни у 95–100% пациентов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с гранулематозом Вегенера, и заболеваниями, проявляющимися лёгочно-почечным синдромом: син-

дромом Гудпасчера, синдромом Черджа–Стросс, пурпурой Шёнляйна–Геноха, криоглобулинемией, васкулитом и нефритом, индуцированными инфекцией.

- В отличие от узелкового полиартериита при микроскопическом полиангиите поражаются мелкие сосуды, отсутствует инфицирование вирусным гепатитом В, значительно чаще обнаруживают АНЦА (в 80–100% случаев).
- В отличие от микроскопического полиангиита для гранулематоза Вегенера характерно наличие гранулём дыхательных путей с распадом.
- При синдроме Гудпасчера отсутствуют признаки системного васкулита; в сыворотке крови и при биопсии почки обнаруживают АТ к базальной мембране.
- Для эозинофильного васкулита (синдрома Черджа–Стросс) характерна бронхиальная астма, эозинофильные инфильтраты в органах и тканях, невысокая частота обнаружения АНЦА (в 10–15%).

Лечение

Для лечения микроскопического полиангиита используют высокие дозы ГК (1 мг/кг в пересчёте на преднизолон) и пульс-терапию циклофосфамидом (1000 мг в/в) каждые 10–12 дней, обычно в сочетании с приёмом цитостатиков внутрь. По мере стихания острых явлений переходят на приём препаратов внутрь. Плазмаферез проводят у больных с почечной недостаточностью (креатинин более 500 мкмоль/л) при подготовке к гемодиализу или при лёгочном кровотечении. Лечение азатиоприном целесообразно лишь в период ремиссии. Для микроскопического полиангиита характерно рецидивирующее течение, поэтому лечение иммунодепрессантами проводят длительно — в течение нескольких лет.

Прогноз

Прогноз фульминантного микроскопического полиангиита серьёзный: по данным некоторых исследователей, 5-летняя выживаемость у 34 больных микроскопическим полиангиитом с поражением почек составила 55%. К признакам неблагоприятного прогноза относят: возраст старше 50 лет, концентрацию креатинина сыворотки выше 500 мкмоль/л, олигурию, высокую протеинурию и отсутствие адекватного лечения.

49.7. ПУРПУРА ШЁНЛЯЙНА–ГЕНОХА

Пурпура Шёнляйна–Геноха (геморрагический васкулит) — геморрагический васкулит, характеризующийся отложением в стенках мелких сосудов иммунных комплексов содержащих АТ класса IgA, с характерными симметричными геморрагическими высыпаниями, артритом, абдоминальным синдромом и гломерулонефритом.

Распространённость составляет 14 случаев на 100 тыс. населения. В основном заболевают мужчины (в 2 раза чаще) до 20 лет (40% пациентов). Пик заболеваемости приходится на весну.

Этиология

В качестве провоцирующих факторов могут выступать инфекционные агенты (наиболее часто β-гемолитический стрептококк группы А, микоплазмы, респираторные вирусы), пищевые аллергены, укусы насекомых, ЛС, в том числе иммунные препараты (вакцины, иммуноглобулины).

Патогенез и патоморфология

В основе патогенеза лежит воспаление, вызванное ЦИК. В состав иммунных комплексов, оседающих на стенках мелких сосудов, входят АТ класса IgA, компонент комплемента С3, пропердин. Фиксация иммунных комплексов на стенках сосудов вызывает активацию системы комплемента и внутрисосудистое свёртывание крови. Тромбообразование приводит к нарушению микроциркуляции. Повышение проницаемости поражённой сосудистой стенки обусловливает развитие геморрагического синдрома. Наиболее часто отмечают вовлечение почечных, брыжеечных и кожных сосудов.

Морфологические изменения в почках варьируют от очагового пролиферативного гломерулонефрита до гломерулонефрита с полулуниями. При электронной микроскопии выявляют мезангиальные, субэндотелиальные депозиты, аналогичные таковым при болезни Берже. Как и при болезни Берже, в составе депозитов выявляют IgA, поэтому было предложено рассматривать болезнь Берже как моносиндромный вариант пурпуры Шёнляйна–Геноха взрослых.

Классификация

Общепринятой классификации нет. В диагнозе следует указать синдромы с конкретными проявлениями.

Клиническая картина

Типично острое начало с повышением температуры тела до субфебрильных значений, слабостью, недомоганием. Характерны следующие проявления заболевания.

- Кожный синдром. На разных этапах болезни кожный синдром наблюдают у всех больных. Характерны следующие особенности сыпи.
  - Мелкопятнистая, реже уртикарная, симметричная.
  - Диаметр пятен от 2 до 5 мм. Пятна не только видны на глаз, но и осязаемы, поэтому кожный синдром получил название «пальпируемой пурпуры». При надавливании пятна не исчезают.
  - Сыпь проходит через 2–3 сут.
  - Типичная локализация сыпи — нижние конечности, ягодицы, разгибательная поверхность предплечий, плеч, область поражённых суставов.
  - Характерно появление или усиление сыпи в вертикальном положении.

- Обычно наблюдают 2—4 волны высыпаний, поэтому одновременно на коже могут присутствовать как «старые», так и «свежие» элементы.

- Поражение суставов наблюдают в 59—100% случаев. Возникает симметричное поражение крупных суставов, преимущественно нижних конечностей, чаще у взрослых, чем у детей. Появляются боли в суставах, отёчность и ограничение их функций. Обычно артрит сочетается с миалгией и отёком нижних конечностей. Длительность суставного синдрома редко превышает 1—2 нед. Поражение суставов имеет волнообразное течение. Формирование деформаций нетипично.
- Абдоминальный синдром наблюдают в 70% случаев. Характерно внезапное появление интенсивных болей в животе и диспептических расстройств (тошноты, рвоты, диареи). Боли в животе связаны с повышенной проницаемостью сосудов и пропотеванием плазмы из сосудов в стенку кишечника. У половины больных развивается желудочно-кишечное кровотечение. Перфорация кишечника вследствие ишемии возникает редко. У детей возможны инвагинации кишечника.
- Поражение почек возникает в 10—50% случаев и, как правило, определяет прогноз заболевания. Развитие гломерулонефрита чаще наблюдают у взрослых, чем у детей (нередко сочетается с кишечным кровотечением). Характерно развитие изолированной макрогематурии или её сочетание с протеинурией. Нефротический синдром и АГ возникают редко. Поражение почек рассматривают как признак вероятной хронизации заболевания. При персистирующей гематурии и протеинурии возможно развитие ХПН.
- Поражение ЦНС наблюдают очень редко, и оно протекает в виде головных болей, судорожного синдрома, изменений психического статуса, периферической невропатии. Геморрагические нарушения в ЦНС (субдуральные гематомы, инфаркты мозга) — большая редкость.

Лабораторно-инструментальные исследования

Специфических лабораторных маркёров пурпуры Шёнляйна—Геноха нет.

- В общем анализе крови выявляют умеренный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Содержание тромбоцитов в норме.
- Общий анализ мочи: гематурия, протеинурия.
- При иммунологическом исследовании увеличение титра антистрептолизина О обнаруживают у 30% детей.
- При абдоминальном синдроме необходимо проведение анализа кала на скрытую кровь.
- Иммуногистохимическое исследование участка кожи, взятого при биопсии, позволяет выявить периваскулярные лейкоцитарные инфильтраты, отложения иммунных комплексов, содержащих АТ класса IgA, пропердин и компонент комплемента С3. В биоптатах почек обнаруживают признаки гломерулонефрита.

- При ирригографии обращают внимание на большие дефекты наполнения, напоминающие рентгенологическую картину при болезни Крона или опухоли.
- Эндоскопическое исследование при абдоминальном синдроме помогает выявить геморрагический или эрозивный дуоденит, эрозии в желудке, тонкой или толстой кишке.

Диагностика

В диагностике можно дополнительно использовать классификационные критерии Американской ревматологической ассоциации (1990).

- Пальпируемая пурпура при отсутствии тромбоцитопении.
- Возраст моложе 20 лет.
- Диффузные боли в животе, усиливающиеся после приёма пищи; признаки кишечного кровотечения.
- Гранулоцитарная инфильтрация стенок артерий и вен (при исследовании материала, полученного при биопсии).

Диагноз считают достоверным при наличии 2 и более критериев.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить прежде всего со следующими заболеваниями.

- Тромбоцитопеническая пурпура проявляется петехиальными высыпаниями и кровоточивостью. Отмечается низкое содержание тромбоцитов в крови.
- В отличие от ДВС-синдрома, при пурпуре Шёнляйна–Геноха отсутствует фаза гипокоагуляции.
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура протекает с тромбоцитопенией, фрагментацией эритроцитов, гемолизом, возникновением ОПН. Тромбоцитопения и гемолиз не характерны для пурпуры Шёнляйна–Геноха.
- Сывороточная болезнь возникает через 7–12 дней после введения чужеродной сыворотки и проявляется развитием крапивницы (реже пурпуры), артритов или околосуставной отёчности, лихорадки, отёков, болей в животе и диареи. В редких случаях возникает гломерулонефрит. Обнаруживают АТ класса IgE в повышенных концентрациях, в то время как наличие депозитов АТ класса IgA нехарактерно.
- Гипергаммаглобулинемическая пурпура проявляется рецидивирующим высыпанием мелкой пальпируемой пурпуры на коже дистальных отделов ног. После исчезновения этих высыпаний на их месте остаются пигментированные пятна. Выявляют повышенное содержание IgG. Гипергаммаглобулинемическая пурпура может сопутствовать синдрому Шёгрена, СКВ, инфекционному эндокардиту.
- Для криоглобулинемии, помимо геморрагических высыпаний, характерно наличие кожных проявлений в виде *livedo reticularis*, акроциано-

за или язв; наблюдают феномен Рейно, периферическую невропатию, гломерулонефрит. Криоглобулины — сывороточные белки, обладающие аномальной способностью к обратимой преципитации и образованию геля при низкой температуре. На этих свойствах основано их лабораторное определение. Криоглобулинемия сопутствует вирусным инфекциям, в первую очередь гепатитам В и С, а также бактериальным, паразитарным инфекциям, системным заболеваниям соединительной ткани, саркоидозу.

Лечение

Для предупреждения обострения болезни назначают гипоаллергенную диету. При лёгком течении заболевания (кожный и суставной синдромы) применяют НПВП (ибупрофен, индометацин) или парацетамол. Абдоминальный синдром — показание для назначения преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2 нед. При терапии почечного синдрома ГК малоэффективны. Применение циклофосфамида, а также циклоспорина для лечения почечного синдрома в настоящее время продолжает изучаться. Существуют сообщения о благоприятных результатах внутривенного введения иммуноглобулина для лечения гломерулонефрита при пурпуре Шёнляйна–Геноха. В ряде случаев положительный эффект оказывают повторные сеансы плазмафереза.

Прогноз

Прогноз благоприятный, заболевание разрешается в течение 2–4 нед. Хроническое течение процесса возникает при наличии почечного синдрома в дебюте заболевания или длительности болезни более 3 мес. К неблагоприятным прогностическим факторам относят следующие.

- Сохранение сыпи более 2 мес.
- Желудочно-кишечное кровотечение с опасностью перфорации.
- Гематурия с протеинурией выше 1 г/сут.
- Нефротический синдром с почечной недостаточностью и обнаружение гломерулонефрита с полулуниями при биопсии почек.

Глава 50

СПОНДИЛОАРТРОПАТИИ

Спондилоартропатии (серонегативные по ревматоидному фактору) — группа воспалительных заболеваний соединительной ткани, предположительно инфекционной этиологии, развивающиеся у генетически предрасположенных лиц. Отличительным признаком данных болезней выступает поражение позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений и периферических суставов.

Основанием для объединения этих заболеваний в одну группу служит наличие комплекса общих клинических и генетических признаков.

- Сакроилеит и/или спондилит доминирует в клинической картине или осложняет течение болезни у многих больных.
- Асимметричный периферический артрит нижних конечностей.
- Энтезопатии.
- Воспаление кишечника.
- Внесуставные проявления, включая увеит, кардит, поражение кожи и слизистых оболочек.
- Отсутствие ревматоидного фактора.
- Носительство Аг HLA-B27.

Носительство HLA-B27 в большей степени ассоциируется с поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, чем периферических суставов.

Распространённость

Истинная частота спондилоартропатий в популяции не известна. Это связано с отсутствием общепринятых диагностических критериев некоторых заболеваний этой группы, а также с нередким малосимптомным течением болезни (особенно у женщин). Поскольку носительство Аг HLA-B27 существенно (примерно в 50 раз) увеличивает риск развития серонегативных спондилоартропатий, эти заболевания чаще возникают в тех популяциях, где более широко распространено носительство HLA-B27.

Классификация

К заболеваниям этой группы относят:

- анкилозирующий спондилит (или спондилоартрит);
- некоторые формы псориатического артрита;

- реактивные (или постинфекционные) артриты (включая синдром Рейтера);
- энтеропатические артриты (при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, болезни Уиппла);
- острый передний увеит;
- недифференцированную спондилоартропатию, а также некоторые другие заболевания и синдромы, охарактеризованные менее подробно.

Диагностика

Поскольку во многих случаях чёткая диагностика определённого заболевания не возможна, Европейская группа по изучению спондилоартропатий (1991 г.) разработала предварительные критерии диагностики спондилоартропатий (табл. 50-1).

Согласно данным критериям, диагноз спондилоартропатии без определённой нозологической принадлежности может быть поставлен при наличии 1-го или 2-го критерия в сочетании, по крайней мере, с одним из остальных (3–10-й) критериев с чувствительностью и специфичностью, равными 87%.

50.1. АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) — воспалительное заболевание позвоночника неизвестной этиологии, относящееся к группе спондилоартритов.

Распространённость анкилозирующего спондилита широко варьирует и в основном зависит от частоты встречаемости Аг HLA-B27: от 0,15% в Финляндии до 1,4% в Норвегии (среди взрослого населения). Распространённость анкилозирующего спондилита в России, по данным эпидемиологического исследования, проведённого в 1988 г., составляет от 0,01 до 0,09%. Заболевание развивается преимущественно в возрасте 20–30 лет; у мужчин в 2–3 раза чаще.

Классификация

Используют следующую классификацию.

- Идиопатический анкилозирующий спондилит (в том числе ювенильный идиопатический анкилозирующий спондилит).
- Анкилозирующий спондилит как одно из проявлений других спондилоартропатий (псориатического артрита, реактивных артритов).
- Анкилозирующий спондилит, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

Клиническая картина

Наиболее постоянный клинический признак анкилозирующего спондилита — поражение позвоночника. Возможно развитие артрита периферических суставов, воспалительного поражения энтезисов (мест прикрепления сухожилий и связок к костям), а также некоторых системных проявлений.

Таблица 50-1. Предварительные критерии диагностики спондилоартропатий

Критерий	Определение
Боли в спине воспалительного характера	Боли в спине (в момент наблюдения или в анамнезе), соответствующие, по крайней мере, четырём признакам: начало в возрасте до 45 лет, постепенное развитие, улучшение состояния после физических упражнений, сочетание с утренней скованностью, длительность не менее 3 мес
Поражение суставов	Асимметричный артрит или артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей (в момент наблюдения или в анамнезе)
Семейный анамнез	Наличие у родственников первой или второй степени родства одного из следующих заболеваний: анкилозирующий спондилит, псориаз, острый увеит, реактивный артрит, воспалительное заболевание кишечника
Псориаз	Наличие псориаза, диагностированного врачом (в момент наблюдения или в анамнезе)
Воспалительное заболевание кишечника	Наличие болезни Крона или неспецифического язвенного колита, диагностированного врачом и подтверждённого рентгенологическим методом или колоноскопией (в момент обследования или в анамнезе)
Непостоянные боли в крестце	Боли в области крестца и копчика (в момент обследования или в анамнезе)
Энтезопатии	Спонтанные боли или болезненность при исследовании мест прикрепления пяточного сухожилия или подошвенных связок
Острая диарея	Эпизоды диареи в течение 1 мес до развития артрита
Уретрит	Негонококковый уретрит или цервицит в течение 1 мес до развития артрита
Сакроилеит	Двусторонние рентгенологические признаки сакроилеита 2–4-й степеней или односторонние 3–4-й степеней, в соответствии со следующей рентгенологической оценкой: 0 — норма, 1-я степень — возможный, 2-я степень — минимальный, 3-я степень — умеренный, 4-я степень — анкилоз

Поражение позвоночника

Поражение позвоночника проявляется болями, скованностью и нарушениями функций.

- Для анкилозирующего спондилита характерны боли в нижней части спины (поясничной области, области крестца) воспалительного характера (устанавливают при наличии любых четырёх признаков).
  - Начало болей в возрасте 40 лет и менее.
  - Продолжительность болей 3 мес и более.

- Постепенное начало болевых ощущений.
- Наличие утренней скованности.
- Уменьшение болей после упражнений.

Иногда могут преобладать боли в области крестца и ягодичной области (сакроилиит), иррадиирующие в поясницу и проксимальные отделы бёдер. Интенсивность болевого синдрома бывает различной и заметно уменьшается при приёме НПВП. Боли приводят к ограничениям движений в поясничном отделе позвоночника, причём во всех направлениях. При осмотре можно отметить сглаженность поясничного лордоза, напряжение околопозвоночных мышц и их атрофию. Пальпация остистых отростков позвонков, крестцово-подвздошных суставов, подвздошных гребней, седалищных бугров, больших вертелов бедренных костей может быть болезненной.

- Боли сопровождаются утренней скованностью, которая уменьшается при движениях. Именно скованность отличает воспалительные заболевания позвоночника.
- Со временем при анкилозирующем спондилите формируются стойкие ограничения движений во всех отделах позвоночника и, что особенно неблагоприятно, кифотические (сгибательные) деформации грудного («поза просителя») и шейного отделов.
- Для анкилозирующего спондилита типично восходящее поражение позвоночника. Скорость распространения болей и ограничений движений на грудной и шейный отделы различна. В большинстве случаев это происходит медленно, в течение нескольких лет.
- Неврологические симптомы для анкилозирующего спондилита нехарактерны. Лишь у отдельных больных, как правило, на поздних стадиях заболевания могут развиваться признаки шейной миелопатии вследствие подвывиха срединного атлантоосевого сустава или проявления, характерные для синдрома конского хвоста.

Поражение периферических суставов и энтезисов

Практически постоянно, но клинически малозаметно при анкилозирующем спондилите наблюдают поражения суставов осевого скелета: крестцово-подвздошных сочленений (практически у всех больных), лобкового симфиза, а также грудино-реберных, грудино-ключичных и реберно-позвоночных суставов. Реже отмечают артрит суставов конечностей. Особенности поражения суставов при анкилозирующем спондилите такие же, как при всех спондилоартропатиях: в основном воспаляются крупные суставы ног (тазобедренные, коленные и голеностопные), характерны несимметричные моноартрит и олигоартрит. Возможно воспаление отдельных суставов пальцев стоп, изредка приводящий к деструктивным изменениям, напоминающим ревматоидный артрит. Часто поражаются височно-нижнечелюстные суставы. В зависимости от возраста больного клиническая картина имеет определённые особенности.

- Артрит при анкилозирующем спондилите у взрослых чаще не продолжительный, но может быть стойким, плохо поддаваться терапии и составлять главную проблему заболевания. Стойкий артрит периферических суставов при анкилозирующем спондилите может быть вызван урогенитальной или кишечной инфекцией. Особенно неблагоприятный прогноз бывает при стойком поражении тазобедренных суставов.
- У детей и подростков анкилозирующий спондилит начинается с артрита периферических суставов преимущественно нижних конечностей, а также энтезопатий. Артрит (чаще несимметричный олигоартрит) может быть стойким или рецидивирующим. Деструктивные изменения суставов наблюдаются нечасто и если развиваются, то приводят к значительным функциональным нарушениям (особенно при поражении тазобедренных суставов и суставов плюсны). Симптомы поражения позвоночника при анкилозирующем спондилите в дебюте заболевания наблюдают только у 25–35% больных, преимущественно в виде сакроилиита. Боли и ограничения движений в позвоночном столбе возникают только через несколько лет, в подростковом или даже взрослом возрасте.

Для анкилозирующего спондилита характерно воспаление энтезисов (мест прикрепления сухожилий и связок к костям), а также самих сухожилий и прилегающих к ним синовиальных сумок (бурсит) различной локализации, что проявляется болями в покое и при движениях, а иногда (в случае поражения пяточного сухожилия) также и местной припухлостью. Чаще других поражаются сухожилия в области позвоночника, пяток (места прикреплений пяточного сухожилия и подошвенного апоневроза) и больших вертелов бедренных костей. Нередко наблюдаемые у больных анкилозирующим спондилитом боли в области плечевых суставов обусловлены поражением энтезисов сухожилий надостной, подостной, малой круглой и подлопаточной мышц.

Системные проявления

В ряде случаев отмечают общие проявления болезни: субфебрилитет (редко, в основном у детей и подростков), генерализованное увеличение лимфатических узлов, снижение массы тела, общая слабость.

- Наиболее частое системное проявление анкилозирующего спондилита — острый передний увеит (иридоциклит). Он может быть первым проявлением анкилозирующего спондилита, но обычно развивается через несколько лет после появления поражения опорно-двигательного аппарата. Увеит может рецидивировать. Встречают двустороннее поражение, но, как правило, оба глаза поражаются не одномоментно. В случае своевременного полноценного лечения прогноз при увеите благоприятный, однако возможны серьёзные осложнения (глаукома). Существуют формы увеита, торпидные к стандартной терапии.

- Для анкилозирующего спондилита характерны следующие нарушения ССС.
  - У 4–10% больных развивается недостаточность аортального клапана из-за поражения его створок.
  - Значительно чаще выявляют клинически бессимптомные ЭхоКГ изменения: утолщение в основании передней створки митрального клапана в виде гребня, расширение и утолщение устья аорты, утолщение створок аортального клапана.
  - Нарушения АВ-проводимости и внутрижелудочковой проводимости развиваются при повреждении мембранозной части межжелудочковой перегородки.
  - Иногда отмечают поражение миокарда, характеризующееся клинически бессимптомными изменениями функции левого желудочка (систолической и/или диастолической).
  - Характерным считают также пролиферацию интимы мелких артерий (облитерирующий эндартериит).
- При анкилозирующем спондилите возможно развитие фиброза верхушек лёгких и поражение почек (IgA нефропатия).
- Анкилозирующий спондилит может осложняться амилоидозом с преимущественным поражением почек и кишечника (как правило, через много лет после начала болезни).

Для определения активности патологического процесса при анкилозирующем спондилоартрите ориентируются в основном на клинические показатели: степень выраженности болевого синдрома со стороны позвоночника, эффективность применения НПВП в максимальной дозе, а также скорость прогрессирования функциональных и рентгенологических изменений позвоночника. Для оценки активности болезни предложен опросник, называемый индексом BASDAI (табл. 50-2). По мнению экспертов в области анкилозирующего спондилита, о высокой активности заболевания свидетельствует величина индекса BASDAI, равная или превышающая 4.

Существенное значение для оценки активности спондилита имеет степень выраженности ночных болей в позвоночнике, которую градуируют с помощью аналоговой визуальной шкалы.

Для оценки функциональных нарушений при анкилозирующем спондилите применяют индекс BASFI (табл. 50-3).

Для оценки рентгенологических изменений используют индекс BASRI (табл. 50-4).

Лабораторно-инструментальные исследования

Специфических лабораторных показателей, имеющих диагностическую значимость, при анкилозирующм спондилите не найдено.

- У 90–95% пациентов европеоидной расы с анкилозирующим спондилитом определяют ген HLA-B27. Однако вследствие относительно

Таблица 50-2. Вопросы, используемые для определения Индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index, Индекса активности анкилозирующего спондилита)

Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?
Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?
Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?
Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них, за последнюю неделю?
Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания, за последнюю неделю?
Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания, за последнюю неделю?

Примечание. Индекс BASDAI состоит из 6 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. Для ответа на каждый вопрос предлагают 10-см визуальная аналоговая шкала. Её левая крайняя точка соответствует отсутствию данного признака, а правая крайняя точка — крайней степени выраженности признака (для последнего вопроса о длительности скованности — 2 часа и более). Пациент должен ответить на каждый вопрос, выразив свой ответ черточкой, пересекающей 10-см линию в избранном им месте. Врач с помощью линейки измеряет длину отмеченных отрезков линий, вычисляет сумму и среднюю величину.

высокой частоты этого гена у здоровых лиц (в России — около 10%), самостоятельное значение определения Аг HLA-B27 для диагностики анкилозирующего спондилита невелико. Выявление HLA-B27 увеличивает вероятность диагноза анкилозирующего спондилита только в тех случаях, когда имеются определённые клинические предпосылки подозревать это заболевание (например, характерные боли в позвоночнике, семейный анамнез), но явные рентгенологические признаки сакроилиита отсутствуют.

- При анкилозирующем спондилите нередко отмечают увеличение СОЭ, СРБ и уровня IgA в крови. Однако самостоятельного значения для оценки степени активности болезни эти показатели не имеют из-за частого расхождения с клиническими данными. При анкилозирующем спондилите могут развиться анемия и тромбоцитоз.
- Существенное значение в диагностике анкилозирующего спондилита принадлежит рентгенографии.
  - Первые изменения всегда формируются в области крестцово-подвздошных сочленений. В случае подозрения на анкилозирующий спондилит обязательно выполняют рентгенограмму таза в передне-

Таблица 50-3. Вопросы, используемые для определения индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, Функциональный индекс анкилозирующего спондилита)

Можете ли Вы?
Надеть носки или колготки без посторонней помощи?
Нагнуться вперед, чтобы поднять ручку с пола без использования приспособлений?
Дотянуться рукой до высоко расположенной полки без посторонней помощи?
Встать со стула без помощи рук и без посторонней помощи?
Встать с пола из положения лежа на спине без посторонней помощи?
Стоять без дополнительной опоры в течение 10 минут, не ощущая дискомфорта?
Подняться вверх на 12–15 ступенек, не опираясь на перила или трость (опираясь одной ногой на каждую ступеньку)?
Повернуть голову и посмотреть за спину, не поворачивая туловище?
Заниматься физически активными видами деятельности (например, физическими упражнениями, спортом, работой в саду)?
Сохранять активность в течение всего дня (дома или на работе)?

Примечание. Индекс BASFI — анкета для пациентов, состоящая из 10 вопросов. Так же, как в индексе BASDAI, для ответа на каждый вопрос предлагается 10-сантиметровая визуальная аналоговая шкала. Левая крайняя точка соответствует возможности выполнить определенный вид деятельности без затруднений. Правая крайняя точка соответствует полной невозможности совершить данную деятельность. Пациент отвечает на каждый вопрос, отмечая черточкой, пересекающей 10-сантиметровую линию, то место на шкале, которая соответствует степени нарушений данной функции. Врач с помощью линейки измеряет длину отмеченных отрезков линий, вычисляет сумму и среднюю величину индекса BASFI (максимальное значение составляет 10).

задней проекции, с захватом всех костей таза и тазобедренных суставов. Следует добиваться четкого изображения крестцово-подвздошных суставов. Ранним признаком сакроилиита считают сочетание участков расширения суставной щели и распространённого субхондрального остеосклероза. Эти изменения должны отмечать как со стороны крестца, так и подвздошной кости. Очаговое, а затем полное анкилозирование крестцово-подвздошных сочленений, а также сужение щелей этих суставов — поздние признаки сакроилиита. В первые годы сакроилиит при анкилозирующем спондилите может быть односторонним и несимметричным, но в дальнейшем обычно находят двухсторонние и симметричные изменения.

- Рентгенологическая диагностика сакроилиита на ранних стадиях, а также в детском и подростковом возрасте нередко вызывает трудности. В этих случаях применяют МРТ. У пациентов с относительно

Таблица 50-4. Индекс BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Index, Радиологический индекс анкилозирующего спондилита)

Градация	Описание
1	2
Крестцовоподвздошные суставы	
0 — норма	Нет изменений
1 — подозрение	Подозрение на наличие изменений
2 — минимальные изменения	Мелкие локализованные области эрозий или склероза без изменений ширины суставной щели
3 — умеренные изменения	Умереиный или выраженный сакроилиит с эрозиями, наличием склероза, расширением, сужением или частичным анкилозом суставов
4 — значительные изменения	Значительные изменения с полным анкилозом сустава
Тазобедренные суставы (BASRI-hips**)	
0 — норма	Нет изменений
1 — подозрение*	Возможные изменения (локальное сужение суставной щели)
2 — минимальные изменения*	Определенное сужение щели, ширина суставной щели по всей окружности составляет 2 мм и более
3 — умеренные изменения	Сужение по всему периметру щели составляет ≤2 мм, соприкосновение сочленяющихся костей на протяжении менее 2 см
4 — значительные изменения	Деформация головки бедренной кости или соприкосновение сочленяющихся костей на протяжении 2 см и более

Окончание табл. 50-4

1	2
Позвоночник (BASRI spine***, оцениваются передне-задняя проекция поясничного и боковая проекция шейного отделов)	
0 — норма	Нет изменений
1 — подозрение	Подозрение, но явных изменений нет
2 — минимальные изменения	Любое число эрозий, квадратизация, склероз ± несмыкающиеся синдесмофиты на ≤2 позвонках
3 — умеренные изменения	Несмыкающиеся синдесмофиты на ≥3 позвонках ± смыкающиеся синдесмофиты, соединяющие 2 позвонка
4 — значительные изменения	Смыкающиеся синдесмофиты, соединяющие ≥3 позвонков
BASRI-spine	Максимальный счет 12
BASRI-total	Максимальный счет 16

* Градации 1 и 2 увеличивают на одну градацию при наличии любых двух следующих костных изменений: эрозии, остеофиты, протрузия.
** От англ. hip — бедро.
*** От англ. spine — позвоночный столб.
BASRI-spine — сумма изменений крестцовоподвздошных сочленений (счет 0–4), позвоночника [прямая и боковая проекции поясничного отдела (счет 0–4) и боковая проекция шейного отдела (счет 0–4)].
BASRI-total — сумма BASRI-spine и BASRI-hips (счет 0–4).

большой давностью клинических проявлений при наличии сомнения в отношении сакроилиита показано проведение рентгеновской КТ крестцово-подвздошных суставов (у взрослых).

- При рентгенографии позвоночника изменения обычно выявляют только спустя несколько месяцев, а то и лет от начала болезни. На ранних стадиях у ряда больных могут быть обнаружены признаки переднего спондилита в поясничном отделе: деструкция в области передних углов тел позвонков, приводящая к сглаживанию или исчезновению вогнутого в норме бокового контура, неровность этого контура, участки остеосклероза. К числу поздних изменений относят синдесмофиты: линейные зоны оссификации наружных частей фиброзного кольца, обычно не выходящие за контуры тел позвонков (первые синдесмофиты обычно появляются на границе поясничного и грудного отделов), окостенение межостистых и желтых связок, а также анкилоз дугоотросчатых суставов с оссификацией их капсул. Распространённая оссификация указанных структур создает картину «бамбуковой палки». При анкилозирующем спондилите могут также возникать очаговые или распространённые изменения в области контакта межпозвонкового диска и тела позвонка (спондилодисцит), изменения суставов между ребрами и позвонками, остеопороз. С помощью МРТ могут быть выявлены признаки поражения позвоночного столба, которые ещё не могут быть выявлены рентгенографией.
- Для оценки рентгенологических изменений при анкилозирующем спондилите применяют индекс BASRI (см. табл. 50-4).

Диагностика

Для установления диагноза анкилозирующего спондилита применяют так называемые Нью-Йоркские модифицированные критерии (табл. 50-5). Их чувствительность и специфичность составляет соответственно 83% и 98%.

Диагноз считают достоверным при наличии одного рентгенологического критерия в сочетании с любым клиническим.

Эти критерии, основанные на клинико-рентгенологических признаках, не позволяют установить диагноз анкилозирующего спондилоартрита в ранние сроки, так как достоверные изменения крестцово-подвздошных суставов выявляют, как правило, только через несколько месяцев после начала заболевания.

Для ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита (и спондилоартритов в целом) предложен особый алгоритм. Рекомендуют целенаправленное обследование пациентов молодого возраста, которые отмечают боли в нижней части спины воспалительного характера. Таких пациентов расспрашивают и обследуют в отношении клинических признаков, характерных для спондилоартритов. Имеются в виду (в том числе в прошлом) боли в пятках (энтезит), дактилит (воспаление сухожилий пальца стопы или кисти с диффузным отеком и гиперемией, «палец в

Таблица 50-5. Нью-Йоркские модифицированные критерии анкилозирующего спондилита

Клинический критерий	Рентгенологический критерий
Боли в нижней части спины, длящиеся не менее 3 мес, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое	Двусторонний сакроилиит (стадия 2–4)*
Ограничения движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях (табл. 50-6)	Односторонний сакроилиит (стадия 3–4)
Уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (для пола и возраста, см. табл. 50-6)	

* К первой стадии сакроилиита относят подозрения на наличие изменений, ко 2-й — наличие эрозий и склероза, к 3-й — наличие эрозий, склероза и частичного анкилоза, к 4-й — полный анкилоз.

Таблица 50-6. Оценка подвижности поясничного и грудного отделов позвоночника, использующаяся в диагностических критериях анкилозирующего спондилита

Оценка	Методика проведения
Оценка подвижности поясничного отдела в сагиттальной плоскости (тест Шобера)	В положении пациента стоя (ноги вместе) находят остистый отросток последнего поясничного позвонка и отмечают его маркером. На 10 см выше по средней линии отмечают вторую точку. Пациента просят максимально наклониться вперед, не сгибая ноги в коленных суставах. В норме это расстояние увеличивается не менее чем на 5 см
Оценка подвижности поясничного отдела во фронтальной плоскости	Проводят в положении пациента стоя. Отмечают расстояние от пола до кончика среднего пальца руки пациента. Затем просят пациента максимально нагнуться вбок и снова измеряют это расстояние. В норме оно должно уменьшаться не менее чем на 10 см.
Оценка дыхательной экскурсии грудной клетки	Различие между окружностью грудной клетки (на уровне четвёртого межреберья) на максимальном вдохе и выдохе. Норма (у взрослых): мужчины — более 6 см, женщины — более 5 см.

виде сосиски»), увеит, случаи спондилоартритов в семье, болезнь Крона, перемежающиеся боли в ягодицах, псориаз, асимметричный артрит преимущественно нижних конечностей, положительный эффект от приёма НПВП и повышение лабораторных показателей воспаления (СРБ, СОЭ). В случае обнаружения у пациента с воспалительными болями в спине, по крайней мере, 3 из этих признаков, вероятность анкилозирующего спондилоартрита очень высока и составляет 80–95%. Если же выявляют только один или два признака, вероятность анкилозирующего спондилоартрита меньше (35–70%), в связи с чем целесообразно определение HLA-B27. При обнаружении этого генетического маркера диагноз анкилозирующего спондилоартрита можно считать обоснованным (вероятность 80–90%), а при отсутствии HLA-B27 — маловероятным (<10%). При отсутствии клинических признаков спондилоартритов у пациентов с воспалительными болями в спине также показано исследование HLA-B27. Отрицательный результат позволяет отвергнуть предположение об анкилозирующем спондилоартрите (вероятность менее 2%). Выявление HLA-B27 (вероятность анкилозирующего спондилоартрита в этом случае составляет 59%) указывает на целесообразность проведения МРТ крестцово-подвздошных сочленений. Обнаружение признаков сакроилиита с помощью этого метода увеличивает вероятность анкилозирующего спондилоартрита до 80–95%, а их отсутствие резко снижает (до 15% и менее) такую вероятность. Предложенный диагностический алгоритм на практике пока не проверен.

Дифференциальный диагноз

При постановке диагноза анкилозирующего спондилита необходимо помнить следующее.

- Анкилозирующий спондилит необходимо отличать от мышечно-скелетных болей в нижней части спины невоспалительного генеза. Дифференциально-диагностическое значение придают ритму болевых ощущений, утренней скованности, особенностям ограничений движений в позвоночнике. При невоспалительном поражении позвоночника боли обычно усиливаются при движениях, утренняя скованность отсутствует, либо кратковременна, движения ограничены чаще только в одной плоскости. Существенное значение в дифференциальной диагностике имеют рентгенологическая картина крестцово-подвздошных суставов, величина СОЭ и СРБ, данные неврологического обследования (при анкилозирующем спондилите изменений обычно не находят), а в ряде случаев также результаты МРТ позвоночника.
- У детей и подростков анкилозирующий спондилит могут имитировать болезнь Шейермана–Мау (юношеский кифоз) или другие врожденные аномалии позвоночника, отличающиеся характерными рентгенологическими изменениями. При ювенильном анкилозирующем спондилите поражение позвоночного столба у детей в возрасте до 15–16 лет наблюдают редко.

- Иногда анкилозирующий спондилит отграничивают от инфекционного спондилита и спондилодисцита. Основное значение в этих случаях имеют томографические исследования позвоночника (выявление «натечников» в околопозвоночных мягких тканях), диагностика туберкулёза и других бактериальных инфекций.
- Анкилозирующий спондилит могут напоминать отдельные клинические и рентгенологические проявления болезни Педжета (деформирующий остеит), болезни Форестье (идиопатический диффузный гиперостоз скелета), гипопаратиреоза, аксиальной остеомаляции, флюороза, врожденного или приобретённого кифосколиоза, пирофосфатной артропатии, охроноза, конденсирующего илеита. В этих случаях не находят указанных выше критериев диагноза анкилозирующего спондилита, а рентгенологические изменения, как правило, лишь напоминают, но не идентичны изменениям, наблюдающимся при анкилозирующем спондилите.
- Анкилозирующий спондилит относят к группе спондилоартритов (серонегативных спондилоартропатий), куда включены также реактивные артриты, псориатический артрит, спондилоартриты при язвенном колите и болезни Крона, а также недифференцированные спондилоартриты. Этим заболеваниям свойственны общие черты: несимметричный олигоартрит преимущественно нижних конечностей, энтезиты, сакроилиит и поражение других отделов позвоночника, а также передний увеит, аортит, наследственная предрасположенность, частое наличие HLA-B27 и отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови. Среди спондилоартритов анкилозирующий спондилит выделяется тем, что ему обязательно присуще стойкое и прогрессирующее воспаление позвоночника, превалирующее над другими проявлениями.
- На ранних стадиях анкилозирующего спондилита, особенно если на первый план в клинической картине выходит поражение суставов, необходимо бывает проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями суставов. С этой целью используют классификационные критерии спондилоартритов, предложенные Европейской группой по изучению спондилоартритов в 1991 г. (см. табл. 50-2).

Лечение

Цели лечения

Существующее в настоящее время лечение направлено в основном на уменьшение выраженности боли в позвоночнике, периферических суставах и энтезисах, а также на уменьшение нарушений функции позвоночника и поддержание его подвижности. При увеите цель лечения состоит в быстром полном купировании воспаления и профилактике осложнений.

Возможность сдерживающего влияния существующих методов лечения на прогрессирование болезни не доказана. В настоящее время изучают влияние ингибиторов ФНО-α на прогноз заболевания.

Немедикаментозное лечение

Большое значение имеет ежедневное выполнение пациентом специальных физических упражнений. Один или 2 раза в день в течение 30 мин проводят дыхательную гимнастику и упражнения, направленные на поддержание достаточной амплитуды движений позвоночника (с акцентом на разгибательные движения), крупных суставов, а также на укрепление мышц спины.

При небольшой активности анкилозирующего спондилита показан регулярный массаж мышц спины. Также при небольшой активности болезни дополнительное симптоматическое действие может оказать бальнеотерапия с использованием радоновых, сероводородных ванн, грязей.

Существенное значение имеют рекомендации по рациональной организации рабочего места, сиденья в автомобиле (поддержание правильной осанки) и устройства постели (жесткое основание и подушка небольших размеров), отказу от курения, проведению ежегодной вакцинации от гриппа.

В случае значительных нарушений функции периферических суставов, а также при резко выраженном шейном или грудном кифозе возможно хирургическое лечение.

Немедикаментозное лечение, как правило, проводят в сочетании с лекарственным.

Медикаментозная терапия

Нестероидные противовоспалительные препараты

С целью уменьшения болей и скованности в позвоночнике назначают НПВП. Традиционно наиболее эффективными считают индометацин и диклофенак, хотя в сравнительных контролируемых исследованиях их преимущество в анальгетическом отношении над такими препаратами, как пироксикам, кетопрофен, мелоксикам и целекоксиб, не установлено. В начале обычно применяют максимальную суточную дозу препарата (для индометацина и диклофенака 150–200 мг/сут). Рекомендуют распределять приём НПВП в течение суток с учётом индивидуальных особенностей ритма болей и скованности пациента. Нередко требуется отдельный приём препарата на ночь. Противоболевой эффект НПВП при анкилозирующем спондилите реализуется в течение 1–2 недель. Для оценки переносимости избранного препарата требуется около 1 мес. В случае эффективности и хорошей переносимости НПВП при анкилозирующем спондилите применяются длительно, в индивидуально подобранных дозах. Предварительные результаты свидетельмвуют о замедлении прогрессирования заболевания при длительном приёме НПВП. При недостаточной эффективности избранного препарата (в полной дозе) показан переход на другой препарат из этой же группы. Селективные НПВП (целекоксиб, мелоксикам), оценивавшиеся при анкилозирующем спондилите, по эффективности не превосходят традиционные неселективные НПВП, но, возможно, реже вызывают язвы верхних отделов ЖКТ.

Глюкокортикоиды

При периферическом артрите и энтезитах используют локальное введение ГК. Пролонгированные препараты ГК длительно (до 6 мес) сохраняют эффективность при введения в крестцово-подвздошные суставы.

У больных с высокой активностью анкилозирующего спондилита, выраженными болями в позвоночнике, плохо купирующимися НПВП, может быть получен быстрый положительный эффект при внутривенном введении больших доз метилпреднизолона. Оптимальный режим этого вида терапии при анкилозирующем спондилите не разработан. Переносимость данного метода лечения удовлетворительная, серьёзные побочные действия возникают редко. Однако, как правило, эффект неустойчив, его длительность редко превышает 4 нед. Имеются сообщения об эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном при торпидном течении переднего увеита.

Приём ГК внутрь при анкилозирующем спондилите считают неэффективным (в отношении симптомов поражения позвоночника и артрита периферических суставов). Их кратковременное применение может быть показано только в случае таких системных проявлений анкилозирующего спондилита, как высокая лихорадка, увеит (при отсутствии эффекта местной терапии) или IgA-нефропатия.

В случае развития острого переднего увеита проводят местное лечение ГК и средствами, расширяющими зрачок. Лечение и контроль результатов проводит окулист.

Сульфасалазин

При недостаточной эффективности указанной терапии анкилозирующего спондилита и стойком сохранении высокой активности заболевания показано применение сульфасалазина (особенно при наличии упорного течения воспаления периферических суставов и сухожилий). Сульфасалазин применяют в дозе 2—3 г/сут не менее 3—4 мес; при наличии эффекта лечение продолжают (в той же дозе) длительно. Влияние сульфасалазина на прогноз не ясно.

Ингибиторы фактора некроза опухоли

Стойко высокая активность анкилозирующего спондилита, неэффективность и/или плохая переносимость указанной выше терапии — показание к применению ингибиторов ФНО-α. Установлена эффективность этих препаратов в отношении всех основных проявлений анкилозирующего спондилита: спондилита, артрита периферических суставов, энтезита. Инфликсимаб применяют путем внутривенных инфузий, из расчета 5 мг/кг по стандартной схеме.

Другие препараты

Ряд предлагаемых для лечения анкилозирующего спондилита средств и методов к настоящему времени изучен недостаточно, результаты их

применения противоречивы. К их числу относят метотрексат и бисфосфонаты. Как показал ряд открытых исследований, у отдельных больных удаётся получить улучшение при назначении метотрексата (в дозе 7,5—10 мг/нед) в течение 3—6 мес. Однако результаты двух проведённых к настоящему времени плацебо-контролируемых исследований этого препарата оказались противоположными.

Профилактика

Первичная профилактика заболевания не разработана. Возможно медико-генетическое консультирование для определения риска развития анкилозирующего спондилита у ребенка, рождающегося у родителей, больных этим заболеванием.

Скрининг

Скрининг в целях выявления лиц, предрасположенных к развитию анкилозирующего спондилита, в настоящее время не оправдан. Может быть, целесообразен скрининг в целях ранней диагностики анкилозирующего спондилита среди пациентов в возрасте менее 30 лет с хроническими болями и скованностью в нижней части спины, которые имеют факторы риска развития анкилозирующего спондилита (например, перенесших острый односторонний передний увеит или имеющих родственников первой степени родства, больных анкилозирующим спондилитом или другими спондилоартритами).

Прогноз

Анкилозирующий спондилит — хроническое заболевание, течение которого плохо поддается прогнозированию. Прогностически неблагоприятными факторами считают:

- развитие заболевания в детском возрасте;
- формирование значительных рентгеноанатомических изменений позвоночника и суставов, а также существенных функциональных нарушений в первые 10 лет течения болезни;
- поражение тазобедренных суставов;
- стойкий артрит периферических суставов;
- рецидивирующий передний увеит;
- недостаточность аортального клапана, нарушения АВ-проводимости;
- слабый эффект или плохая переносимость НПВП;
- развитие амилоидоза.

50.2. РЕАКТИВНЫЕ АРТРИТЫ

Реактивные артриты — воспалительные заболевания суставов, развивающиеся после определённых инфекций (чаще всего мочеполовых путей и ЖКТ), а также на фоне воспалительных заболеваний кишечника. Характерная особенность реактивных артритов — асимметричный вос-

палительный олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, спондилит, энтезопатии, тендинит, тендосиновит, остеит, поражение слизистых оболочек. Сочетание артрита с уретритом и конъюнктивитом получило название синдром Рейтера.

Этиология

К этиологическим агентам относят микроорганизмы, вызывающие урогенительную (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*), кишечную (*Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia* и др.), лёгочную (*Chlamydia pneumoniae*) и другие инфекции. Участие инфекционных агентов в этиологии реактивных артритов косвенно подтверждают следующие факты:

- хронологическая связь артрита с предшествующей мочеполовой или кишечной инфекцией;
- выявление инфекционных агентов в полости сустава;
- положительный, хотя и не всегда отчётливый, эффект антибактериальной терапии, по крайней мере при урогенитальном артрите.

Самым частым этиологическим фактором выступает *Chlamydia trachomatis*.

Патогенез

В патогенезе реактивных артритов условно выделяют несколько последовательно развивающихся стадий. В начале в результате заражения развивается локальное инфекционное воспаление мочеполовых путей или кишечника, которое в большинстве случаев заканчивается выздоровлением. Только у некоторых больных процесс переходит во вторую (острую) фазу, характеризующуюся развитием периферического артрита, который также в большинстве случаев заканчивается выздоровлением. Однако у носителей HLA-B27 может наблюдаться хронизация процесса с развитием, наряду с периферическим артритом, сакроилеита и спондилита.

Предполагают, что поражение суставов периферического и осевого скелета связано с разными патогенетическими механизмами. При периферическом артрите преобладает активация $CD4^+$-Т-лимфоцитов (Th_1-тип иммунного ответа), а при поражении крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника основное значение имеют $CD8^+$-Т-лимфоциты. Особый интерес представляет гипотеза о том, что при спондилоартропатиях в основе поражения позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений и пальцев лежит не синовит (как при ревматоидном и других воспалительных артритах), а энтезит, развитие которого в конечном счёте и вызывает анкилозирование крестцово-подвздошных сочленений, позвоночника, а возможно, и поражение аорты.

Патоморфология

Гистологическая картина изменений в синовиальной оболочке сходна с таковой при других воспалительных артропатиях, включая ревматоидный артрит (см. главу 44 «Ревматоидный артрит»).

Классификация

Выделяют урогенный и энтерогенный реактивные артриты, а также острый (менее 6 мес), затяжной (от 6 до 12 мес) и хронический (более 12 мес) реактивный артрит. Некоторые авторы выделяют рецидивирующий вариант реактивного артрита.

Клиническая картина

Клиническая картина реактивных артритов однотипна, вне зависимости от этиологического фактора. К общим признакам относят молодой возраст (20–40 лет), связь с инфекцией, т.е. развитие артрита во время инфекции или в течение 2–6 нед после стихания её острых проявлений. Только у некоторых больных процесс протекает остро, с выраженными гнойными выделениями из мочеиспускательного канала, болезненностью при мочеиспускании. Примерно у 20% больных процесс носит подострый характер, а у подавляющего большинства наблюдают бессимптомное течение, проявляющееся только скудными слизистыми или слизисто-гнойными выделениями и минимальной лейкоцитурией. Постэнтероколитическому артриту нередко предшествует диарея, часто лёгкой степени, проходящая самопроизвольно. При иерсиниозном артрите часто наблюдают только боли в животе, напоминающие аппендикулярную колику.

Поражение суставов

Начало артрита, как правило, острое и проявляется припухлостью, гипертермией кожи над суставами, болезненностью суставов. Поражение суставов обычно асимметричное. У большинства больных преимущественно вовлекаются суставы нижних конечностей (коленные, голеностопные, мелкие суставы стоп), реже плечевые, грудино-ключичные, височно-нижнечелюстные. Более чем у половины больных могут возникать рецидивы артрита, тяжесть которых и продолжительность интервалов между обострениями варьирует. У больных с урогенной формой реактивного артрита наблюдают более высокую частоту рецидивов, чем у больных с постэнтероколитической формой заболевания.

Энтезопатии

Характерно развитие энтезитов и/или тендосиновитов (ахиллодиния, подошвенный фасциит) с выраженными болями, затрудняющими ходьбу.

Поражение кожи и слизистых оболочек

Часто возникают безболезненные эрозии слизистой оболочки полости рта, половых органов (кольцевидный балантит). Кератодермия (рис. 50-1) — типичное поражение кожи, напоминающее псориатические бляшки, сопровождающееся обильным шелушением. Поражение ногтей (ониходистрофия) и кожи (кератодермические псориазиформные высыпания на туловище) трудно отличить от псориатических.

Рис. 50-1. Кератодермия при реактивном артрите.

Системные проявления

Наиболее частое системное проявление — поражения глаз, варьирующие от лёгкого преходящего конъюнктивита до тяжело протекающего увеита. У половины больных наблюдают поражение почек в виде лёгкой протеинурии, микрогематурии и асептической пиурии; очень редко развивается гломерулонефрит и IgA-нефропатия. ССС поражается редко, чаще в виде умеренного перикардита и миокардита, проявляющегося нарушениями ритма и проводимости. Очень редко при тяжёлом рецидивирующем течении развивается аортит и аортальная недостаточность. Изменения со стороны нервной системы проявляются радикулитом, периферическим невритом, энцефалопатией.

Лабораторно-инструментальные исследования

- В общем анализе крови в острую фазу обнаруживают лейкоцитоз (10–15×10⁹/л), тромбоцитоз (400–600×10⁹/л), увеличение СОЭ и уровня СРБ. В хроническую фазу наблюдают умеренную нормохромную нормоцитарную анемию, отражающую развитие хронического воспаления.
- При оценке общего анализа мочи определённое диагностическое значение имеет даже незначительная лейкоцитурия, особенно в первой порции 3-стаканной пробы.
- Носительство HLA-B27 чаще находят у больных с хроническим или рецидивирующим течением и ассоциируется с развитием сакроилеита, спондилита, ирита, аортита.
- Синовиальная жидкость имеет воспалительный характер, характеризуется низкой вязкостью, плохим образованием муцинового сгустка, лейкоцитозом (5000–10 000 в мм³) с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов, увеличением белка и комплемента. В отличие от септического артрита, выраженное снижение концентрации глюкозы нехарактерно.
- Наиболее оптимальный метод выявления хламидийной инфекции — культуральное выделение возбудителя из соскоба мочеиспускательного канала или шейки матки. При серологическом исследовании очень часто получают ложноположительные результаты, связанные с широким распространением хламидийной инфекции в популяции. ПЦР обладает самой высокой чувствительностью, но пока недостаточно стандартизована. При диагностике хламидийной инфекции выявление АТ классов

IgM и IgA с помощью ИФА имеет чувствительность 63% и специфичность 81%.

- При хроническом течении синдрома Рейтера и у носителей HLA-B27 в 40–60% случаев выявляют рентгенологические признаки сакроилеита (обычно одностороннего, менее выраженного, чем при анкилозирующем спондилите) с очень редким прогрессированием. Поражение позвоночника не возникает, за исключением случаев формирования немногочисленных грубых асимметричных паравертебральных оссификаций. Рентгенологические изменения в периферических суставах и признаки энтезопатии не отличаются от таковых при анкилозирующем спондилоартрите.

Диагностика

При постановке диагноза следует учитывать наличие типичного периферического артрита (ассиметричный моноолигоартрит суставов нижних конечностей), предшествующей инфекции (достоверные клинические признаки диареи или уретрита в течение 4 нед до развития артрита), желательно подтверждённой лабораторными методами. К важным дополнительным признакам относят боли в пятках или другие признаки энтезита, а также дактилит или другие кожно-слизистые проявления. Определённое диагностическое значение может иметь обнаружение HLA-B27, однако его носительство обнаруживают не более чем у 65% больных. В классических случаях диагностика реактивного артрита не представляет особых трудностей. Однако склонность хламидийного воспаления мочеполовых путей к бессимптомному и хроническому течению во многих случаях весьма затрудняет оценку хронологической связи между развитием артрита и предшествующей инфекцией. При дифференциальной диагностике необходимо исключить другие заболевания, протекающие со сходными проявлениями (другие серонегативные спондилоартропатии, септический артрит, лаймоборелиоз).

Лечение

Лечение реактивных артритов см. ниже («Общие принципы лечения серонегативных спондилоартропатий»).

Прогноз

При реактивных артритах первая атака обычно заканчивается в течение 2–3 мес, но иногда длится до года. Рецидивы часто связаны с повторным инфицированием. Хронический артрит развивается у 20–50% больных, чаще при наличии полной триады Рейтера в дебюте. Однако тяжёлое нарушение трудоспособности развивается не более чем у 15% больных. Наиболее тяжёлое течение имеет реактивный артрит, развивающийся у ВИЧ-инфицированных пациентов. Смертность при хронических реактивных артритах может быть связана с развитием амилоидоза или тяжёлого поражения сердца.

50.3. ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Псориатический артрит — артрит, ассоциирующийся с псориазом, имеющий черты ревматоидного артрита и серонегативных спондилоартропатий.

Псориазом страдает примерно 0,1% населения. Поражение суставов развивается у 5–7% больных псориазом, но среди пациентов с тяжёлым псориазом его частота достигает 40%. Преобладающий возраст 20–50 лет. В целом мужчины и женщины заболевают одинаково часто, но симметричный полиартрит чаще возникает у женщин, а поражение позвоночника — у мужчин.

Этиология и патогенез

Этиология неясна. Конкордантность однояйцовых близнецов в отношении псориатического артрита достигает 70% и существенно выше, чем при ревматоидном артрите (30%). По данным семейно-генетических исследований, у кровных родственников больных риск заболеть псориазом или псориатическим артритом в 50 раз выше, чем в общей популяции. Патогенез псориатического артрита отличается от других серонегативных спондилоартропатий, в большей степени напоминает механизмы развития ревматоидного артрита и связан с нарушением взаимодействия между Т-лимфоцитами, кератиноцитами, фибробластами и синовиоцитами.

Патоморфология

Синовит при псориатическом артрите напоминает таковой при ревматоидном артрите, но отличается склонностью к усиленному формированию коллагеновых волокон, что приводит к развитию фиброзных контрактур. Гиперплазия синовиальных клеток и отложение фибрина выражены в меньшей степени, чем при ревматоидном артрите.

Пролиферация периостальных клеток приводит к костной деструкции и ремоделированию кости.

Клиническая картина

У подавляющего большинства больных псориаз предшествует развитию артрита (часто за много лет), реже артрит и псориаз развиваются одновременно. Очень редко (обычно у детей, имеющих семейный анамнез псориаза) артрит предшествует развитию псориаза. У 65% пациентов артрит развивается постепенно, у остальных остро; внесуставные проявления в большинстве случаев отсутствуют. Нередко для постановки диагноза необходим очень тщательный поиск кожных проявлений псориаза (волосистая часть головы, пупочная область и т.д.), а также сбор семейного анамнеза. Характерным признаком считают поражение дистальных межфаланговых суставов, часто сочетающееся с псориатическими изменениями ногтей. Иногда артрит развивается после травмы, что ведёт к неправильному диагнозу посттравматического артрита.

Условно выделяют три формы псориатического артрита.

- Ассиметричный олигомоноартрит (30–50%) — наиболее частая форма в дебюте болезни. Моноолигоартрит крупных суставов (например, коленных) в сочетании с поражением одного или двух межфаланговых суставов и дактилитом (тендосиновит и артрит дистальных и проксимальных межфаланговых суставов) кистей и/или стоп.
- Другая форма псориатического артрита (30–50% случаев) — симметричный полиартрит мелких суставов кистей и стоп, поражение лучезапястных, коленных и плечевых суставов. По клиническим проявлениям он неотличим от ревматоидного артрита, но часто сопровождается вовлечением в процесс дистальных межфаланговых суставов и развитием анкилозов дистальных и проксимальных межфаланговых суставов. Следует подчеркнуть, что симметричный артрит у больных псориазом в отсутствии перечисленных выше клинических проявлений (характерных именно для псориатического артрита) при наличии ревматоидного фактора следует рассматривать не как псориатический артрит, а как сочетание ревматоидного артрита и псориаза. Мутилирующий (обезображивающий) артрит проявляется укорочением пальцев в результате остеолиза концевых фаланг и головок пястных костей кистей, реже стоп; это редкое, но очень характерное проявление псориатического артрита. В результате остеолиза развивается характерная «телескопическая» деформация пальцев и всей кисти («рука с лорнетом»).
- Поражение осевого скелета (5%) — спондилит, сакроилеит и/или артрит тазобедренных и плечевых суставов, напоминающий анкилозирующий спондилит с поражением периферических суставов или без него. Данная форма часто протекает бессимптомно (боли в спине отсутствуют, несмотря на выраженные рентгенологические изменения). Она почти никогда не бывает первым проявлением заболевания, иногда развивается независимо от периферического артрита, но обычно через несколько лет после него. Рентгенологические признаки сакроилеита (обычно асимметричного) выявляют у трети больных псориатическим артритом. Связь между развитием спондилита и сакроилеита нередко отсутствует. У больных с HLA-B27 и поздним псориазом возможно быстрое прогрессирование спондилита и сакроилеита, развитие ирита, редко — периферического артрита. Полагают, что в этом случае речь идёт о сочетании двух болезней — псориаза и анкилозирующего спондилита, а не о псориатическом артрите.

При любой из этих форм может быть обнаружено поражение дистальных межфаланговых суставов, признаки анкилозирующего спондилита и очень редко — мутилирующий артрит.

Как и при других серонегативных спондилоартритах, у больных псориатическим артритом (особенно при олигоартритах) часто наблюдают развитие энтезитов (ахиллодиния, подошвенный фасциит). У трети больных развиваются конъюнктивит, изредка увеит, аортальная недостаточность, лёгочный фиброз.

Лабораторно-инструментальные исследования

- Данные лабораторных исследований неспецифичны. В общем анализе крови наблюдают увеличение СОЭ, коррелирующее с активностью псориатического артрита. Нередко можно выявить гиперурикемию, однако клинические проявления вторичной подагры редки.
- Изменения, обнаруживаемые при рентгенографии суставов, сходны с таковыми при ревматоидном артрите. Вместе с тем псориатическому артрите присущи некоторые особенности.
  - Асиметричное поражение суставов.
  - Отсутствие околосуставной остеопении.
  - Поражение дистальных межфаланговых суставов.
  - Акроостеолиз, концевое сужение фаланг, чашкообразная деформация проксимальной части фаланг («карандаш в колпачке»).
  - Асиметричный костный анкилоз, остеолиз.

Сакроилеит при псориатическом артрите часто односторонний. Даже когда процесс двусторонний, изменения асимметричны. Иногда рентгенологические изменения в позвоночнике напоминают картину «бамбуковой палки», как при анкилозирующем спондилите. В отличие от последнего грубые паравертебральные оссификаты при псориатическом артрите не связаны с позвонками, поэтому позвонки не имеют квадратной формы.

Диагностика

При постановке диагноза псориатический артрит следует принимать во внимание следующие признаки.

- Поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (горизонтальный тип поражения).
- Асимметричное поражение суставов.
- Отсутствие ревматоидного фактора и подкожных узелков.
- Одномоментное поражение 3 суставов одного пальца.
- В семейном анамнезе наличие псориаза.
- Кожные псориатические высыпания или поражение ногтей.
- При рентгенографии крестцово-подвздошных сочленений признаки двухстороннего сакроилеита 2-й стадии или одностороннего сакроилеита 3-й или 4-й стадии.
- При рентгенографии периферических суставов эрозивный артрит с минимальной остеопенией; эрозии дистальных межфаланговых суставов.

Кожный псориаз необходимо дифференцировать от себорейного дерматита и экземы. При поражении ногтей обязательно исключают грибковую инфекцию. Псориатический артрит необходимо дифференцировать от ревматоидного артрита, подагры, синдрома Рейтера, остеоартроза, а при поражении позвоночника — от анкилозирующего спондилита.

Лечение

Лечение псориатического артрита см. ниже («Общие принципы лечения серонегативных спондилоартропатий»).

Прогноз

До недавнего времени считали, что псориатический артрит прогностически более благоприятен, чем ревматоидный артрит. Тем не менее псориатический артрит часто приводит к инвалидизации пациентов и даже сокращению продолжительности жизни. Признаки неблагоприятного прогноза:

- начало заболевания в молодом (особенно детском) возрасте;
- носительство Аг HLA-DR-3, HLA-DR-4;
- наличие тяжёлого псориаза;
- множественное поражение суставов.

При наличии этих признаков необходимо раннее назначение агрессивной противовоспалительной терапии.

50.4. ЭНТЕРОПАТИЧЕСКИЕ АРТРОПАТИИ

Энтеропатические артропатии — поражения суставов воспалительного характера, связанные с заболеваниями толстой и тонкой кишок, такими как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, инфекционный энтерит, болезнь Уиппла, состояние после операций на тонкой кишке, глютеновая энтеропатия.

Периферический артрит развивается у 10—20% больных болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом и иногда выступает одним из первых признаков этих заболеваний. Типично развитие артралгий или мигрирующего артрита; реже наблюдают асимметричный олигоартрит с преимущественным поражением крупных суставов нижних конечностей, тяжесть которого коррелирует с активностью воспаления в кишечнике. Примерно у 10% больных, главным образом мужчин, половина из которых носители HLA-B27, развивается сакроилеит и спондилит, обычно протекающие бессимптомно и не связанные с активностью патологического процесса в кишечнике.

Общие принципы лечения серонегативных спондилоартропатий

Нестероидные противовоспалительные препараты

Основной метод лечения серонегативных спондилоартропатий — применение НПВП, позволяющее уменьшить интенсивность боли и скованности. Наиболее эффективны индометацин и диклофенак. Приём индометацина на ночь (в дозе 75 мг) позволяет уменьшить выраженность ночных болей и утренней скованности. Появились данные об эффективности селективных НПВП — мелоксикама и целекоксиба. Следует помнить, что при энтеропатических артритах НПВП могут вызывать обострение диспептических симптомов.

Глюкокортикоиды

При поражении периферических суставов и энтезитах определённый эффект оказывает местное введение ГК пролонгированного действия

(хотя эффект слабее, чем при ревматоидном артрите). Изучают эффективность местного введения ГК в область крестцово-подвздошных сочленений. При увеите ГК вводят ретробульбарно. Системную терапию ГК применяют крайне редко, главным образом в виде пульс-терапии у больных с очень выраженной активностью болезни, при резистентном периферическом артрите и увеите (в течение короткого периода времени).

Сульфасалазин, азатиоприн, метотрексат

Определённый эффект оказывает лечение сульфасалазином (в дозе 2—3 г/сут), рекомендованное главным образом в ранний период болезни, у больных с периферическим артритом и высокой воспалительной активностью болезни (увеличение СОЭ и уровня СРБ), особенно при энтеропатическом артрите. Реже по тем же показаниям применяют азатиоприн (в дозе 1—2 мг/кг/сут), метотрексат (в дозе 7,5—15 мг/нед). Имеются данные о том, что лечение сульфасалазином снижает частоту рецидивов увеита.

Отдельные формы спондилоартропатий

Псориатический артрит

Лечение псориатического артрита ближе к тактике лечения ревматоидного артрита. Монотерапия НПВП эффективна только при умеренно выраженном олигомоноартрите; при развитии полиартрита обычно необходимо более активное лечение. ГК назначают редко, главным образом больным с выраженным обострением кожного и суставного синдромов. У больных с артроостеитом и синдромом SAPHO (Synivitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis — синовиит, акне, пустулы, гиперостоз, остеит) определённой эффективностью обладает колхицин (в дозе 1,5 мг/сут). Среди базисных противоревматических препаратов высокой эффективностью как в отношении кожных, так и суставных проявлений псориатического артрита обладают сульфасалазин и метотрексат. В последние годы особенно широко стали применять циклоспорин (в дозе 1,5—5 мг/кг/сут). Азатиоприн и пеницилламин применяют реже, в первую очередь из-за худшей переносимости лечения.

В настоящее время убедительно доказана высокая эффективность инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом и псориатическим артритом, резистентных к стандартной терапии.

Реактивный хламидийный артрит

При лечении реактивного хламидийного артрита назначают антибактериальные препараты. Предполагают, что это позволяет уменьшить частоту рецидивов и риск хронизации заболевания. Активную антибактериальную терапию проводят в течение не более 1 месяца. Через 1—3 мес необходимы повторные бактериологические исследования. Обязательно обследование и лечение полового партнёра.

- Антибиотики тетрациклинового ряда: доксициклин по 100 мг/сут.
- Азитромицин 1 г в первый день, а далее по 0,5 г 1 раз в сутки.
- Фторхинолоны: ципрофлоксацин по 0,5 г 2 раза в сутки, офлоксацин по 0,2 г 2 раза в сутки, ломефлоксацин по 0,4 г 1–2 раза в сутки.
- Пенициллины и цефалоспорины назначать не рекомендуют из-за формирования устойчивых форм хламидий.
- Целесообразно дополнительное назначение противогрибковых антибиотиков, например нистатина по 500 000 ЕД 4 раза в сутки.

Влияние длительного (более 3 мес) лечения антибиотиками на течение реактивного хламидийного артрита не доказано, а при постэнтероколитическом реактивном артрите антибиотики, как правило, не эффективны.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение применяют для коррекции тяжёлых деформаций тазобедренного сустава, позвоночника или при подвывихе срединного атлантоосевого сустава. При полной АВ-блокаде проводят имплантацию искусственного водителя ритма, а при выраженной недостаточности клапанов аорты — протезирование.

Глава 51

ОСТЕОАРТРОЗ

Остеоартроз — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондрального участка кости, синовиального слоя, связок, капсулы, периартикулярных мышц. В зарубежной литературе вместо термина остеоартроз нередко применяют более адекватный термин остеоартрит, подчёркивающий важную роль воспалительного компонента в развитии и прогрессировании заболевания.

Остеоартроз — самое частое заболевание суставов. Им страдают не менее 20% населения земного шара. Заболевание обычно начинается в возрасте старше 40 лет. Рентгенологические признаки остеоартроза обнаруживают у 50% людей в возрасте 55 лет и у 80% людей старше 75 лет. Остеоартроз коленного сустава (гонартроз) чаще развивается у женщин, а тазобедренного сустава (коксартроз) — у мужчин.

Этиология

Существует много причин и факторов риска развития остеоартроза. Их условно разделяют на три основные группы.

- Немодифицируемые: женский пол, дефекты гена коллагена типа II, врождённые заболевания костей и суставов.
- Потенциально модифицируемые: избыточная масса тела, дефицит эстрогенов в постменопаузе у женщин, приобретённые заболевания костей и суставов, операции на суставах (например, менискэктомия), избыточная нагрузка на суставы, травмы суставов и некоторые другие.

Патогенез

Суставной хрящ — специализированная ткань, покрывающая костные поверхности, обращённые в полость суставов. При остеоартрозе нарушаются важнейшие функции хрящевой ткани — адаптация сустава к механической нагрузке путём сжатия хряща при нагрузке и восстановления его формы при её прекращении, обеспечение движения в суставе с минимальным трением суставных поверхностей.

Хрящ состоит из двух элементов: хрящевого матрикса и хондроцитов. В свою очередь, два наиболее важных компонента хрящевого матрикса — коллаген различных типов (главным образом II) и протеогликаны — обеспечивают уникальные свойства хряща.

- Протеогликан хряща представлен молекулой центрального белка, к которому прикреплены цепи хондроитинсульфата, кератансульфата и гиалуроновой кислоты. Эта структура обеспечивает очень высокую гидрофильность, что в сочетании с низкой вязкостью делает её идеальной молекулой для противодействия нагрузке на сустав.
- Хондроциты — клетки, обеспечивающие нормальное течение обменных процессов в хряще за счёт регуляции синтеза (анаболизм) и деградации (катаболизм) протеогликанов и других компонентов хрящевого матрикса. В норме эти процессы сбалансированы. Полагают, что в основе патогенеза основных форм остеоартроза лежит нарушение нормального обмена хрящевой ткани с преобладанием катаболических процессов над анаболическими.

Хондроциты играют ключевую роль в патогенезе остеоартроза. Функциональная активность этих клеток тонко регулируется большим количеством биологически активных веществ, и сами хондроциты синтезируют медиаторы, принимающие участие в регуляции обмена хрящевой ткани. Под действием ИЛ-1 хондроциты синтезируют протеолитические ферменты (так называемые матриксные протеиназы), вызывающие деградацию коллагена и протеогликана хряща.

Характерная особенность хондроцитов при остеоартрозе — избыточная экспрессия циклооксигеназы 2-го типа (фермента, индуцирующего синтез простагландинов, принимающих участие в развитии воспаления) и индуцируемой формы синтетазы оксида азота (фермента, регулирующий образование оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ).

Прогрессирующая деградация хряща при остеоартрозе связана с нарушением синтеза или действия анаболических медиаторов — инсулиноподобного фактора роста 1 и трансформирующего фактора роста-β хондроцитами.

О важной роли воспаления в развитии остеоартроза свидетельствуют следующие факты:

- наличие гиперплазии и мононуклеарноклеточной инфильтрации синовиальной оболочки сустава, не отличимых от ревматоидного артрита;
- увеличение экспрессии онкогенов и фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов;
- связь между стойким увеличением (хотя и очень умеренным) концентрации СРБ и прогрессированием остеоартроза;
- благоприятный клинический эффект ГК и некоторых новых противоартрозных препаратов при внутрисуставном введении связывают с их способностью подавлять синтез провоспалительных медиаторов.

Патоморфология

Изменения хряща

На ранних стадиях остеоартроза отмечают изменение цвета хряща (из голубого в жёлтый) вследствие потери им протеогликанов. Самый ранний признак остеоартроза — появление локальных зон размягчения хряща. При дальнейшем развитии процесса появляются вертикальные трещины. Последующее эрозирование приводит к истончению хряща. Для более выраженных стадий заболевания характерны фрагментация и расслоение хряща. Содержание протеогликанов и воды в хрящевой ткани уменьшается соответственно тяжести заболевания.

Изменения кости

В субхондральной костной ткани возрастает активность остеобластов и остеокластов, что ведёт к уплотнению и утолщению костной пластинки. В субхондральной зоне выявляют участки остеосклероза. Пролиферация кости по краям сустава приводит к образованию в области суставной щели остеофитов (костных выростов), покрытых слоем суставного хряща. Субхондральные кисты возникают в результате проникновения синовиальной жидкости в кость через микротрещины хряща. Синовиальный слой утолщается за счёт пролиферации образующих его клеток и инфильтрации лимфоцитами, плазматическими клетками и иногда гигантскими многоядерными клетками. Суставная капсула и связки фиброзируются.

Классификация

Выделяют две основные формы остеоартроза: первичный (идиопатический) и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний (табл. 51-1).

Клиническая картина

Чаще в процесс вовлекаются суставы, подвергающиеся большой нагрузке (коленные, тазобедренные), мелкие суставы кистей (дистальные и проксимальные межфаланговые суставы, первый пястно-запястный сустав) и позвоночник. Большое значение имеет поражение тазобедренных и коленных суставов, являющееся основной причиной снижения качества жизни и инвалидизации больных, страдающих остеоартрозом.

Клиническая картина остеоартроза включает три основных симптома: боль, крепитацию и увеличение объёмов суставов.

- Ведущий клинический признак остеоартроза — боль в области поражённого сустава (или суставов). Причины суставных болей многочисленны. Они не связаны с поражением собственно хряща (он лишён нервных окончаний), а определяются повреждением:
  - костей — остеофиты, инфаркты, увеличение давления в субхондральных участках кости и костномозговом канале;

Таблица 51-1. Классификация остеоартроза

Первичный (идиопатический)	Локализованный (поражение менее 3 суставов) – Суставы кистей – Суставы стоп – Коленные суставы – Тазобедренные суставы – Позвоночник – Другие суставы Генерализованный (поражение 3 суставов и более) – С поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов – С поражением крупных суставов – Эрозивный
Вторичный	Посттравматический Врождённые, приобретённые, эндемические заболевания Метаболические болезни – Охроноз – Гемохроматоз – Болезнь Вильсона–Коновалова – Болезнь Гоше Эндокринопатии – Акромегалия – Гиперпаратиреоз – Сахарный диабет – Гипотиреоз Болезнь отложения кальция (фосфат кальция, гидроксиапатит) Невропатии Другие заболевания (аваскулярный некроз, ревматоидный артрит, болезнь Педжета и др.)

- суставов — воспаление синовиальной оболочки и растяжение капсулы сустава;
- околосуставных тканей — повреждение связок, мышечный спазм, бурсит;
- психоэмоциональными факторами и др.

Характер болей разнообразный, но, как правило, механический, т.е. боли усиливаются при физической активности и ослабевают в покое.

О наличии воспалительного компонента в происхождении болей может свидетельствовать внезапное без видимых причин их усиление, появление ночных болей, утренней скованности (чувство вязкости геля в поражённом суставе), припухлости сустава (признак вторичного синовита). Иногда интенсивность боли меняется в зависимости от погодных условий (усиливается в холодное время года и при высокой влажности) и атмосферного давления, оказывающего влияние на давление в полости сустава. Гонартроз и коксартроз имеют определённые клинические особенности.

- При поражении коленного сустава боли возникают при ходьбе (особенно при спуске с лестницы), локализующиеся в передней и внутренней частях коленного сустава и усиливающиеся при сгибании. У 30–50% больных развивается деформация коленного сустава с отклонением его кнаружи (*genu varum*), нестабильность сустава.
- При поражении тазобедренного сустава в начале заболевания боли локализуются не в области бедра, а в колене, паху, ягодице, усиливаются при ходьбе, стихают в покое. Боли могут возникать при минимальных рентгенографических изменениях и связаны с мышечным спазмом. Постепенно нарастает ограничение подвижности в суставе, внутренней и наружной ротации.

- Крепитация — характерный симптом остеоартроза, проявляющийся хрустом, треском или скрипом в суставах при движении, возникающие вследствие нарушения конгруэнтности суставных поверхностей, ограничения подвижности в суставе или блокады «суставной мышью» (фрагментом суставного хряща, свободно лежащего в суставной полости).
- Увеличение объёма суставов чаще происходит за счёт пролиферативных изменений (остеофитов), но может быть и следствием отёка околосуставных тканей. Особенно характерно образование узелков в области дистальных (узелки Гебердена) и проксимальных (узелки Бушара) межфаланговых суставов. Выраженная припухлость и локальное повышение температуры над суставами возникает редко, но может появляться при развитии вторичного синовита.

В отличие от воспалительных заболеваний суставов внесуставные проявления при остеоартрозе не наблюдают.

Лабораторно-инструментальные исследования

Применяют следующие лабораторно-инструментальные исследования.

- При первичном остеоартрозе появление патологических изменений стандартных лабораторных показателей нехарактерно. Небольшое увеличение СОЭ и титров ревматоидного фактора можно наблюдать у больных пожилого возраста (а это большинство пациентов с остеоартрозом), и эти изменения не служат основанием для исключения диагноза остеоартроза.

- При исследовании синовиальной жидкости выявляют её незначительное помутнение, повышение вязкости, количество лейкоцитов менее 2000 в мм^3, нейтрофилов — менее 25%.
- Рентгенологическое исследование — наиболее достоверный метод диагностики остеоартроза.
  - Тазобедренные суставы — неравномерное сужение суставной щели, остефиты по наружному, а позднее и внутреннему краям вертлужной впадины и по периферии головки бедренной кости, признаки остеосклероза (уплотнение верхней части вертлужной впадины).
  - Коленные суставы — сужение суставной щели (больше медиальной части), остеофиты в области задней части мыщелков бедренной и большеберцовой костей.

  Для определения рентгенологической стадии гонартроза используют следующую классификацию.
  - 0 стадия — отсутствие рентгенологических признаков.
  - I стадия — сомнительные рентгенологические признаки.
  - II стадия — минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты).
  - III стадия — умеренные проявления (умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты).
  - IV стадия — выраженные рентгенологические изменения (суставная щель почти не прослеживается, грубые остеофиты).

Диагностика

При постановке диагноза необходимо руководствоваться разработанными Американской коллегией ревматологов (1990 г.) диагностическими критериями (табл. 51-2).

Диагностика остеоартроза в подавляющем большинстве случаев не вызывает больших трудностей. Исключение составляют больные с атипичными проявлениями (например, поражением плечевого сустава) и признаками воспаления суставов (например, при генерализованном остеоартрозе, поражающем мелкие суставы кистей). Кроме того, иногда возникают проблемы при дифференциальной диагностике первичного от вторичного остеоартроза, связанного с метаболическими и другими заболеваниями. Наконец, рентгенологические признаки остеоартроза обнаруживают с очень высокой частотой, особенно у лиц пожилого возраста, в отсутствие клинических признаков заболевания. Поэтому при постановке окончательного диагноза необходима всесторонняя оценка клинических проявлений и проведение при необходимости дополнительных исследований для выявления истинных причин болей в суставах.

Лечение

Лечение остеартроза до сих пор остаётся сложной и нерешённой проблемой. Задачи лечения:

- замедление прогрессирования процесса;

Таблица 51-2. Критерии диагностики остеоартроза

Локализация поражения	Клинические, лабораторные, рентгенологические критерии
Коленные суставы	Боли, крепитация, утренняя скованность продолжительностью менее 30 мин и возраст старше 38 лет или Боли, утренняя скованность продолжительностью менее 30 мин и увеличение объёма сустава или Боли и увеличение объёма сустава Чувствительность 89% Специфичность 88%
Коленные суставы	Боли и остеофиты или Боли, изменения синовиальной жидкости, характерные для остеоартроза, утренняя скованность продолжительностью менее 30 мин и крепитация или Боли, возраст моложе 40 лет, утренняя скованность продолжительностью менее 30 мин, крепитация Чувствительность 94% Специфичность 88%
Кисти	Боли, скованность в кистях, увеличение объёма 2 и более из 10 выбранных суставов кистей*, отёк менее 3 ПФС и увеличение объёма 2 или более ДМФС или Боли, скованность в кистях, увеличение объёма 2 из 10 выбранных суставов кистей*, отёк менее 3 ПФС и деформации 2 и более из 10 выбранных суставов кистей Чувствительность 92% Специфичность 98%
Тазобедренные суставы	Боли и остеофиты или Боли, СОЭ менее 20 мм/ч и сужение суставной щели Чувствительность 91% Специфичность 89%

* Билатеральное поражение 2 и 3 ДМФС, 2 и 3 ПМФС и 1 ПЗС; ДМФС — дистальные межфаланговые суставы, ПМФС — проксимальные межфаланговые суставы, ПЗС — пястно-запястные суставы

- уменьшение выраженности боли и воспаления;
- снижение риска обострений и поражения новых суставов;
- улучшение качества жизни и предотвращение инвалидизации.

Однако до сих пор лечение остеоартроза остаётся в основном симптоматическим, которое направлено на подавление боли. Для этого используют широкий комплекс нефармакологических и фармакологических методов. Их применение основано на тех же принципах, что и при других хронических заболеваниях, но ни один из них нельзя признать универсальным. При выборе метода лечения у конкретного больного следует учитывать ряд факторов, зависящих от свойств самих ЛС, особенностей больных (возраст, выраженность симптомов, быстрота прогрессирования, наличие воспалительного компонента, характер сопутствующих заболеваний и их фармакотерапия).

- Поскольку тучность и нарушение мышечного тонуса — факторы риска возникновения и прогрессирования остеоартроза, то нормализацию массы тела и укрепление мышц относят к важнейшим направления лечения. Установлено, что снижение массы тела уже само по себе ведёт к уменьшению выраженности болевого синдрома не только в нагрузочных, но и в мелких суставах кистей. Для этого рекомендованы специальные диеты и комплексы физических упражнений (аэробные, двигательные, силовые). Определённым анальгетическом эффектом обладают физиотерапевтические методы, такие как холодовые процедуры, чрескожная электростимуляция и др.
- Для уменьшения болей в суставах используют ненаркотические анальгетики центрального действия (парацетамол), НПВП и так называемые хондропротекторы (хондроитин сульфат, глюкозамин, и комбинированные препараты, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамин).
  - У больных с умеренными непостоянными болями без признаков воспаления можно ограничиться периодическим приёмом слабых анальгетиков (парацетамола в дозе не более 4 г/сут, а у пожилых — не более 2 г/сут). Его преимуществом перед НПВП считают меньшую вероятность развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.
  - У больных с выраженными постоянными болями, часто связанными не только с механическими факторами, но и воспалением, препаратами выбора считают НПВП. Все современные НПВП в эквивалентных дозах обладают примерно одинаковой анальгетической активностью, поэтому выбор того или иного препарата зависит не от эффективности, а от других факторов — безопасности, сочетаемости с другими препаратами, отсутствия отрицательного влияния на хрящ. У больных с остеоартрозом нередко эффективны более низкие дозы НПВП, чем при воспалительных заболеваниях суставов. Препараты следует принимать не постоянно, а только в период обострения болей. Наиболее оптимальными считают ибупрофен (в дозе 1200–2400 мг/сут), кетопрофен (в дозе до 300 мг/сут), диклофенак (в дозе

75—100 мг/сут). Применение индометацина и пироксикама не рекомендовано в связи с возможными тяжёлыми побочными эффектами (особенно у пожилых больных) и лекарственными взаимодействиями (например, с антигипертензивными, β-адреноблокаторами, мочегонными). Кроме того, индометацин обладает хондродеструктивным действием и его приём может способствовать прогрессированию дегенеративного процесса в хряще. У больных пожилого возраста с факторами риска НПВП-гастропатии (язвенный анамнез, сопутствующие заболевания и др.) необходимо применять более безопасные препараты. К ним относят селективные НПВП — мелоксикам (в дозе 7,5 мг/сут), нимесулид (в дозе 200 мг/сут), а также целекоксиб по 100—200 мг/сут. Определённое вспомогательное значение имеет местная терапия НПВП (мази, кремы, гели).

- Другой подход к анальгетической терапии остеоартроза связан с применением трамадола — анальгетика центрального действия, не вызывающего физической и психической зависимости. Рекомендуемые дозы трамадола при остеоартрозе составляют в первые дни 50 мг/сут с постепенным увеличением до 200—300 мг/сут. Трамадол хорошо сочетается с НПВП и парацетамолом. Применение трамадола оправдано при наличии противопоказаний к назначению оптимальных доз НПВП.
- Весьма эффективными препаратами для симптоматической (а возможно и патогенетической) терапии остеоартроза считают естественные компоненты суставного хряща: хондроитин сульфат и глюкозамин.
  - Лечение хондроитин сульфатом (в дозе 1000—1500 мг/сут в 2—3 приёма) приводит к достоверному уменьшению выраженности болевей в суставах, позволяет снизить дозу НПВП. Лечение хорошо переносится больными. Анальгетический эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после завершения лечения.
  - Сходной эффективностью и переносимостью обладает и глюкозамин в дозе 1500 мг/сут однократно. Длительность лечения составляет не менее 6 мес. Однако влияние этих препаратов, а также комбинированных препаратов, содержащих хондроитин сульфат и глюкозамин, на прогрессирование остеоартроза, длительность и периодичность курсов требуют дальнейшего изучения.
- Для лечения гонартроза можно использовать внутрисуставное введение производных гиалуроновой кислоты.
- У больных гонартрозом при появлении признаков воспаления безусловно показано внутрисуставное введение ГК, таких как триамцинолон, метилпреднизолон и особенно бетаметазон. Число инъекций в течение года не должно превышать трёх. При поражении тазобедренного сустава внутрисуставное введение ГК не рекомендовано.
- Больным с тяжёлым инвалидизирующим поражением коленных и особенно тазобедренных суставов показано хирургическое лечение (артроскопические операции, эндопротезирование суставов).

Профилактика

Методы лекарственной профилактики остеоартоза практически не разработаны. Учитывая роль дефицита эстрогенов, гиповитаминоза D в развитии остеоартроза не исключено, что заместительная терапия эстрогенами, витамином D, а также антиоксидантами позволит снизить риск развития первичного остеоартроза у некоторых больных, однако это требует дополнительных исследований.

Прогноз

Прогноз для жизни при остеоартрозе в целом благоприятен. Однако во многих странах остеоартроз служит одной из основных причин потери трудоспособности у мужчин, уступая в этом отношении только ИБС. Послеоперационная смертность после эндопротезирования суставов очень низкая (около 1%), осложнения (инфекция, тромбоэмболия) развиваются не более чем у 5% больных.

Глава 52

ПОДАГРА

Подагра — заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризующееся повышением содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемией) и отложением уратов в суставных и/или околосуставных тканях, почках и других органах. Выявления гиперурикемии недостаточно для установления диагноза, так как лишь 10% лиц с гиперурикемией страдают подагрой.

По данным эпидемиологических исследований, в норме концентрация мочевой кислоты в крови у мужчин не превышает 0,42 ммоль/л, у женщин — 0,36 ммоль/л. Распространённость гиперурикемии в популяции колеблется от 4 до 12%, имея существенную тенденцию к увеличению с возрастом, особенно у женщин. Подагрой страдает около 0,1% населения. Большинство больных (80–90%) — лица среднего или старшего возраста с предшествующей в течение 20–30 лет асимптоматической гиперурикемией. Мужчины болеют подагрой в 20 раз чаще. До менопаузы женщины заболевают редко, возможно, за счёт воздействия эстрогенов на экскрецию мочевой кислоты. Редко наблюдают острый приступ подагры у подростков.

Этиология

Накопление избыточного количества мочевой кислоты в крови может быть обусловлено либо её высокой продукцией (повышен синтез эндогенных пуринов), либо низкой экскрецией, либо сочетанием этих механизмов. Различают первичную и вторичную подагру. К вторичной форме относят подагру, развившуюся при назначении различных ЛС.

Гиперпродукция мочевой кислоты

Источники мочевой кислоты — пуриновые основания аденин и гуанин. Выделяют два вида гиперпродукции мочевой кислоты.

- Первичная гиперпродукция связана с дефектами ферментативной системы синтеза мочевой кислоты. К настоящему времени доказано наличие двух таких дефектов: недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансферазы и повышение активности рибозофосфат пирофосфокиназы. Эти ферменты контролируются генами, сцеплен-

ными с Х-хромосомой, поэтому первичная гиперпродукция возникает только у лиц мужского пола. При поступлении в организм с пищей избыточного количества субстратов для образования пуринов начинается гиперпродукция мочевой кислоты. Большое количество пуринов содержится в анчоусах, сардинах, жирном мясе, почках, печени и мясных экстрактах, сухом вине.

- Вторичная гиперпродукция обусловлена повышенным распадом клеток при гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, проведении противоопухолевой химиотерапии, а также характерна для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Гиперурикемия часто сопутствует псориазу, хотя клинические проявления подагры при этом развиваются редко.

Снижение экскреции мочевой кислоты

В норме около 60–70% мочевой кислоты выводится почками, остальное — кишечником и кожей. Экскреция уратов почками включает четыре этапа: фильтрацию в клубочках, реабсорбцию 95% профильтрованной мочевой кислоты, секрецию в проксимальных канальцах и повторную реабсорбцию 40–44% мочевой кислоты. В итоге с мочой выводится только 8–12% первоначально профильтрованной мочевой кислоты, что составляет 400–600 мг/сут. Нарушения экскреции могут быть индуцированы кристаллизацией уратов в почках на фоне повышения их выделения (больше 800 мг/сут) при первичной гиперпродукции мочевой кислоты. В этих случаях развивается уратный тубулоинтерстициальный нефрит. Уменьшение почечной экскреции уратов наблюдается также под действием диуретиков, алкоголя, малых доз ацетилсалициловой кислоты, аминофиллина, диазепама, дифенгидрамина, допамина, препаратов, содержащих кофеин, витаминов B_{12} и С, свинца. Известны эпидемические вспышки «свинцовой подагры», вызванные интоксикацией металлом при использовании свинцовых красок, употреблении суррогатов алкоголя, содержащих этот элемент, и др.

Патогенез

Отложения кристаллов уратов

Перенасыщение плазмы крови уратами возникает при концентрации мочевой кислоты свыше 0,42 ммоль/л, однако кристаллизация мочевой кислоты не происходит в течение длительного времени, вероятно, в силу противодействия неидентифицированной растворяющей способности плазмы. При понижении температуры кристаллизация облегчается, поэтому отложение уратов формируются, прежде всего, в зонах со слабым кровоснабжением (связках, хрящах).

Острый подагрический артрит

Патогенез острого подагрического артрита представлен на рис. 52-1. В результате кристаллизации мочевой кислоты формируются микрото-

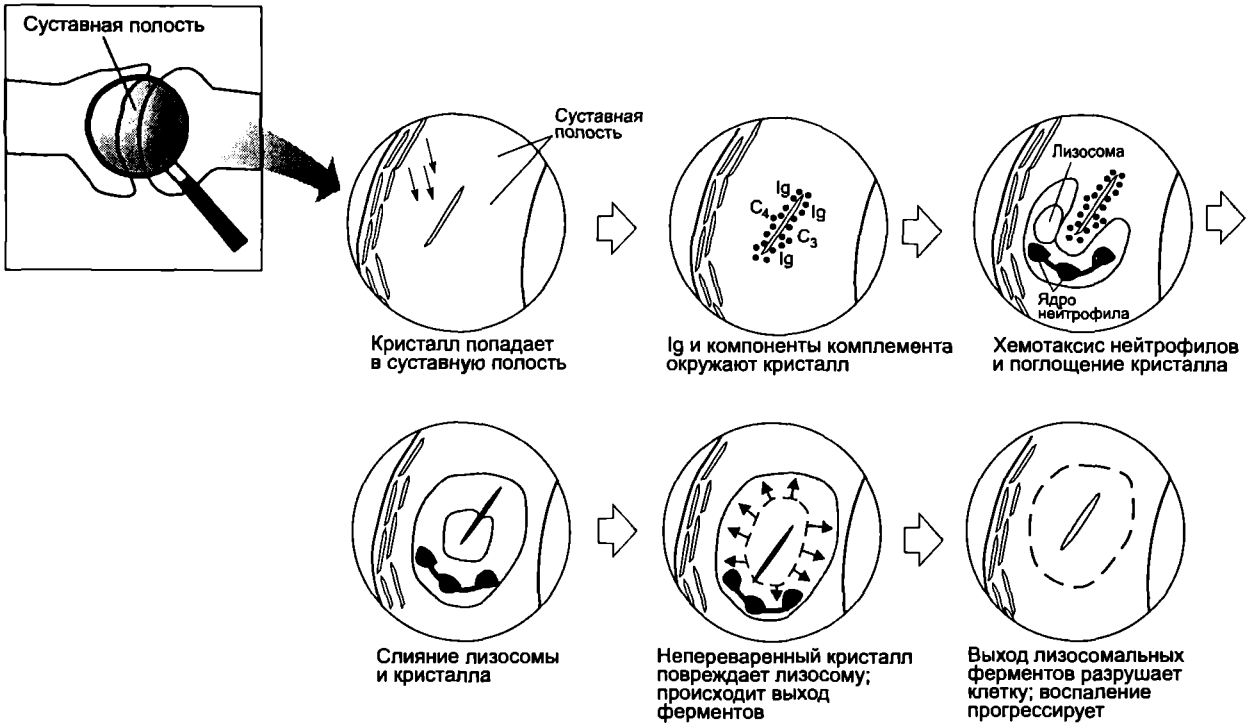


Рис. 52-1. Патогенез острого подагрического артрита

фусы (скопления кристаллов) в синовиальном слое и хряще. Вследствие травмы, повышения температуры в суставе или изменения концентрации мочевой кислоты в крови или синовиальной жидкости микротофусы разрушаются, и кристаллы выходят в суставную полость. Синовиальные клетки продуцируют цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-γ, выполняющие роль хемоаттрактантов для нейтрофилов. Иммуноглобулины и компоненты комплемента опсонизируют ураты, стимулируя фагоцитарную активность нейтрофилов.

Поражение почек

При pH мочи более 7 мочевая кислота полностью диссоциирует, при нейтральных значениях — диссоциирует наполовину, а при pH менее 5 практически не диссоциирует. При выделении более 1100 мг/сут мочевой кислоты уролитиаз развивается у 50% больных. Кроме того, кристаллы мочевой кислоты способны откладываться в интерстициальной ткани почек и вызывать интерстициальный подагрический нефрит, приводящий к развитию вторичной АГ

Патоморфология

В суставах во время острого подагрического приступа кристаллы уратов выявляют в виде микротофусов, напоминающих при артроскопии фурункулы. Тофусы в тканях представляют собой отложения уратов, окружённые гранулематозной тканью, в составе которой находят многоядерные гигантские клетки. В отдельных случаях тофусы могут кальцинироваться.

Камни в мочевыводящих путях по составу чаще бывают уратами, но в 10–12% имеют примеси оксалата или фосфата кальция. В интерстициальной ткани почек преобладают отложения моногидрата натрия урата, а в просвете собирательных трубочек — кристаллов мочевой кислоты. Возможны атрофические изменения в канальцах почек, отложение липофусцина в эпителии канальцев.

Клиническая картина

Клиническая картина подагры складывается из поражения суставов, тофусов и поражения почек (интерстициального нефрита и нефролитиаза). Часто выявляют ожирение, гиперлипидемию, нарушения углеводного обмена, АГ и ИБС.

Асимптоматическая гиперурикемия

Асимптоматическая гиперурикемия — состояние, характеризующееся повышенным содержанием мочевой кислоты в крови при отсутствии клинических признаков отложения кристаллов (т.е. без артрита, тофусов, поражения почек).

Острый подагрический артрит

Типичная клиническая картина представлена внезапно возникшим артритом с выраженными болями в суставах. Заболевание провоцируется травмой, физической нагрузкой, посещением сауны, эмоциональным стрессом, изменением диеты (как перееданием, так и голоданием), употреблением алкогольных напитков, кровотечением, инфекцией, хирургическими вмешательствами, применением лекарств (наиболее часто тиазидных диуретиков, химиотерапевтических противоопухолевых средств). Чаще происходит поражение одного сустава нижних конечностей, причём у 50% больных вовлечён I плюснефаланговый сустав. Реже отмечают воспаление локтевых и лучезапястных суставов; дистальные межфаланговые суставы поражаются чаще на фоне существующего остеоартроза; тазобедренные суставы обычно не поражаются. Чаще подагрические атаки возникают ночью и протекают с быстрым нарастанием эритемы и температуры вокруг сустава, его отёчностью и болезненностью. Воспаление может перейти и на окружающие мягкие ткани, формируя клиническую картину воспаления подкожной клетчатки или флебита. Тяжёлые случаи сопровождает повышение температуры тела. Обычная продолжительность приступа — несколько дней, реже нескольких недель. После приступа деформаций сустава не возникает. Вышеописанные особенности подагрической атаки специфичны и важны для постановки правильного диагноза.

Межприступный период

Межприступный период наступает после окончания приступа и длится до следующей острой атаки. У 60% пациентов повторные приступы наступают в течение первого года заболевания. В типичных случаях в межприступный период пациенты не предъявляют жалоб, но если больной не получает лечения, то каждая последующая атака протекает тяжелее, межприступный период укорачивается. У некоторых пациентов быстро, практически без ремиссий, развивается хронический подагрический артрит.

Хронический подагрический артрит

Хронический подагрический артрит (хроническая тофусная подагра) возникает при отсутствии лечения, и его считают финальной стадией подагры. Он характеризуется образованием тофусов — скоплений уратных кристаллов, окружённых воспалительными клетками и фиброзными массами. Тофусы — плотные, подвижные образования беловато-желтоватого цвета, из которых при изъязвлении выделяется мелоподобное содержимое.

- Локализация тофусов: подкожно или внутрикожно в области пальцев кистей и стоп, коленных суставов, на локтях, ушных раковинах, хотя тофусы могут образовываться практически в любых участках тела и во внутренних органах. У женщин в постменопаузе тофусы нередко располагаются в области узелков Гебердена. Иногда наблюдается изъязв-

ление кожи над тофусами со спонтанным выделением содержимого в виде пастообразной белой массы.
- Раннее появление тофусов наблюдается: при некоторых формах ювенильной подагры, у принимающих диуретики женщин пожилого возраста, при миелопролиферативных заболеваниях и некоторых заболеваниях почек, приводящих к выраженной гиперурикемии.

Поражение почек

Поражение почек может возникнуть на любом этапе заболевания и проявляется нефролитиазом и тубулоинтерстициальным нефритом. При нефрите обнаруживают умеренную протеинурию, снижение относительной плотности мочи, развитие АГ и нефролитиаза. В основном нарушаются функции канальцев. В 10% случаев развивается терминальная стадия ХПН. При острой обструктивной мочекислой нефропатии (блокада канальцев кристаллами уратов) может развиться ренальный вариант ОПН.

Лабораторно-инструментальные исследования

- При общем анализе крови во время острых приступов обнаруживают лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ.
- При биохимическом анализе крови находят повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке.
- Исследование экскреции мочевой кислоты проводят после 3-дневной диеты, исключающей продукты, богатые пуринами (мясо, бульоны, птица, рыба, бобовые, овсяная каша, чай, кофе, какао, алкоголь, пиво). Определяют объём суточной мочи, pH, концентрацию мочевой кислоты и креатинина в моче и сыворотке крови. В норме выделяется 300–600 мг/сут мочевой кислоты.
- При анализе синовиальной жидкости, полученной из пораженного сустава, обнаруживают увеличение содержания лейкоцитов до $10–60\times10^9$/л с преобладанием нейтрофилов. Диагностическое значение имеет обнаружение игольчатых кристаллов уратов, расположенных внутриклеточно и двоякопреломляющих свет при исследовании с помощью поляризационного микроскопа.
- В содержимом тофусов обнаруживают кристаллы мочевой кислоты. При гистологическом исследовании ткани тофусов не следует фиксировать образцы формалином во избежание растворения кристаллов уратов.
- На рентгенограммах костей выявляют внутрикостные кистовидные образования различных размеров, обусловленные тофусами, которые могут располагаться в пределах сустава, рядом с ним и даже на отдалении. Выраженные эрозии в субхондральной зоне кости или кистовидные образования с чёткими контурами (симптом «пробойника») наблюдают при подагре нечасто. Более характерна возникающая со временем деструкция субхондрального участка кости (внутрисуставной остеолиз), эпифиза, части диафиза. Околосуставной остеопороз, костные анки-

лозы находят редко. Рентгенологические изменения обнаруживают наиболее часто в суставах стоп (прежде всего в суставах больших пальцев), а также кистей рук.

Диагностика

Классификационные критерии

Для постановки диагноза применяют классификационные критерии, разработанные Wallace с соавторами.

А. Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты в суставной жидкости.

Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией.

В. Наличие 6 из 12 перечисленных ниже признаков:

1. Более одной атаки острого артрита в анамнезе
2. Воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни
3. Моноартрит
4. Гиперемия кожи над поражённым суставом
5. Припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе
6. Одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава
7. Одностороннее поражение суставов стопы
8. Подозрение на тофусы
9. Гиперурикемия
10. Асимметричный отёк суставов
11. Субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография)
12. Отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости

Шесть и более клинических критериев выявлялись у 88% пациентов с подагрой, у менее 3% пациентов с септическим артритом и 11% больных с пирофосфатной артропатией.

Дифференциальная диагностика

- Псевдоподагра [болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатная артропатия)] получила своё название в силу внешнего сходства с подагрой. Дифференциальная диагностика основана на сопоставлении физико-химических данных кристаллов: ураты рентгенонегативны, под микроскопом имеют игольчатый вид и обладают свойством двойного лучепреломления в поляризационном микроскопе. Кристаллы пирофосфата кальция рентгенопозитивны (они видны на рентгенограммах суставов, чаще коленных и лучезапястных, в виде пунктирных линий, параллельных суставной щели), имеют под микроскопом клинообразную форму и не обладают свойством двойного лучепреломления. Вторичная пирофосфатная артропатия возникает при гиперпаратиреозе, гемохроматозе, гемосидерозе, болезни Вильсона–Коновалова.

- Болезнь отложения кристаллов основных фосфатов кальция проявляется в основном не артритом, а кальцифицирующими тендинитами и бурситами. Диагноз необходимо основывать на идентификации обнаруживаемых химических соединений: кристаллы основных фосфатов кальция в отличие от пирофосфатов и уратов не имеют характерных оптических свойств. Для скрининговой диагностики кристаллов основного фосфата кальция рекомендована окраска красителем ализариновым красным, однако чувствительность и специфичность метода невысоки.
- В ряде случаев подагра имитирует клиническую картину остеоартроза или ревматоидного артрита, поэтому определение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и исследование синовиальной жидкости с помощью поляризационой микроскопии относят к необходимым элементам дифференциальной диагностики артритов.

Лечение

Общие рекомендации

- Обучение пациентов:
  - устранение факторов риска обострения артрита: снижение веса, отказ от приёма алкоголя;
  - детальная информация о характере клинических проявлений при остром подагрическом артрите и последствия неконтролируемой гиперурикемии;
  - необходимость быстрого купирования острого подагрического артрита (постоянно иметь при себе эффективный НПВП);
  - информация о побочных эффектах лекарственной терапии.
- Диета. Малокалорийная и низкоуглеводная диета с включением полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению уровня мочевой кислоты.

Тактика лечения острого подагрического артрита и осложнений, связанных с гиперурикемией, различны.

Лечение острого подагрического артрита

- Для купирования острого приступа подагры используют НПВП, колхицин и ГК (локально и системно).
- Лечение следует начинать как можно раньше, предпочтительней в течение 24 ч от начала артрита.

Нестероидные противовоспалительные препараты

При отсутствии противопоказаний средством выбора являются НПВП в полных терапевтических дозах: индометацин (25–50 мг 4 раза в день), напроксен (500 мг 2 раза в день), диклофенак (25–50 мг 4 раза в день), нимесулид (100 мг 2 раза в день).

- Различий по эффективности между НПВП не установлено.

- НПВП более эффективны, чем колхицин, у пациентов с длительно текущим острым артритом.
- У пациентов, имеющих кардиоваскулярные факторы риска, не рекомендуется применять селективные НПВП из-за увеличения риска сосудистых осложнений.

Колхицин

- Колхицин применяют редко из-за высокой частоты побочных эффектов (диарея, тошнота).
- Колхицин не следует назначать пациентам с тяжёлым поражением почек, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, поскольку увеличивается риск тяжёлых побочных эффектов.
- Потенциальные показания: неэффективность НПВП или наличие противопоказаний (например, лечение варфарином) для их назначения.
- Тактика применения.
  - 0,5–0,6 мг внутрь каждые час до купирования артрита или появления побочных эффектов или до достижения максимально допустимой суточной дозы (6 мг) или в 1-й день — 3 мг (по 1 мг 3 раза после приёма пищи), на 2-й день — 2 мг (по 1 мг утром и вечером), а затем по 1 мг/сут.
  - В некоторых случаях (особенно при обострении подагры в послеоперационном периоде) применяют колхицин в/в (не более 3 мг в 10–20 мл физиологического раствора вводят в течение 10–20 мин). Внутривенное введение колхицина может привести к тяжёлым токсическим реакциям (миелосупрессия, почечная недостаточность, внутрисосудистая гиперкоагуляция, гепатонекроз, гипокальциемия, судороги, сердечная недостаточность).
  - Для профилактики обострений артрита в начале антигиперурикемической терапии — 0,5–1,5 мг/сут (лицам пожилого возраста и с почечной недостаточностью следует назначать минимально эффективную дозу колхицина).
- Комбинированная терапия колхицином и НПВП не имеет преимуществ перед монотерапией НПВП.

Глюкокортикоиды

- Применяют при наличии противопоказаний для назначения НПВП и колхицина.
- При поражении 1 или 2 суставов (при исключении септического артрита) – внутрисуставное введение триамцинолона (40 мг в крупные суставы, 5–20 мг в мелкие, или метилпреднизолона ацепоната (40–80 мг) в крупные суставы, 20–40 мг в мелкие суставы), или бетаметазона (1,5–6 мг).
- При множественном поражении суставов — системное назначение ГКС:

- преднизолон 40–60 мг п/о в первый день, с последующим снижением дозы по 5 мг в каждый последующий день;
- триамцинолон 60 мг в/м или метилпреднизолон 50–150 мг в/в, при необходимости введение повторить через 24 ч.

Антигиперурикемическая терапия

Антигиперурикемическая терапия эффективно предотвращает рецидивирование подагрического артрита и развитие осложнений, связанных с неконтролируемой гиперурикемией.

- На фоне лечения следует поддерживать концентрацию мочевой кислоты на уровне <400 мкмоль/л.
- Антигиперурикемическая терапия должна проводиться в течение всей жизни.
- Не начинать антигиперурикемическую терапию во время острой атаки артрита до полного купирования атаки (если приступ артрита развился на фоне приёма антигиперурикемических ЛС, лечение следует продолжить).
- Рассмотреть вопрос о возможности использования колхицина для профилактики обострения артрита в начале антигиперурикемической терапии.
- Показания:
  - учащение приступов до 2 и более в год;
  - хроническая тофусная подагра.
- Противопоказания.
  - Антигиперурикемическая терапия не применяется у пациентов с бессимптомной гиперурикемией (за исключением пациентов с гиперурикемией на фоне химиотерапии злокачественных новообразований).
  - При наличии противопоказаний возможно применение небольших доз НПВП или ГК (в/м) в виде коротких курсов.
  - Не применять урикозурические агенты у пациентов с нефролитиазом.
- Эффективность антигиперурикемической терапии определяется нормализацией уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, уменьшением частоты приступов подагры, рассасыванием тофусов, отсутствием прогрессирования уролитиаза.

Аллопуринол

- Абсолютные показания для назначения аллопуринола:
  - частые атаки острого подагрического артрита,
  - клинические и рентгенологические признаки хронического подагрического артрита;
  - образование тофусов в мягких тканях и субхондральной кости;
  - сочетание подагры с почечной недостаточностью;
  - нефролитиаз;
  - увеличение уровня мочевой кислоты в крови >780 мкмоль/л у мужчин и > 600 мкмоль/л у женщин;

- суточная экскреция мочевой кислоты более 1100 мг;
- проведение цитотоксической терапии или рентгенотерапии при лимфопролиферативных опухолях.

- Рекомендации.
  - Для профилактики острых приступов артрита и тяжёлых побочных реакций терапию аллопуринолом начинают с небольшой дозы (50 мг/сут) и постепенно увеличивают до достижения нормоурикемии (под контролем уровня мочевой кислоты каждые 2 нед). При правильном подборе дозы аллопуринола снижение уровня мочевой кислоты должно составлять не более 10% от исходного в течение 1-го месяца.
  - Эффективная доза аллопуринола колеблется в широких пределах (от 100 мг/сут до 900 мг/сут и более).
  - Аллопуринол в дозе более 300 мг/сут назначают в несколько приёмов.
  - При подборе дозы аллопуринола следует учитывать клиренс креатинина (при снижении клиренса менее 30 мл/мин необходимо уменьшить дозу аллопуринола).
  - При отмене аллопуринола уровень мочевой кислоты возвращается к исходному в течение 3–4 дней.
  - Лечение аллопуринолом сопряжено с развитием побочных эффектов (иногда тяжёлых — 5%) и должно проводиться под строгим контролем.

Прогноз

Прогноз благоприятен при ранней диагностике и адекватном лечении. Прогностически неблагоприятными факторами считают развитие заболевания в возрасте до 30 лет, стойкую гиперурикемию более 0,6 ммоль/л, стойкую гиперурикозурию более 1100 мг/сут, наличие мочекаменной болезни в сочетании с инфекцией мочевых путей, нефропатию, особенно при наличии сахарного диабета и АГ.

Часть VI

Заболевания крови

Глава 53

НОРМАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ

Кроветворение (гемопоэз) – тонко регулируемый процесс последовательных дифференцировок родоначальных клеток, проводящий к образованию зрелых клеток крови всех восьми линий (миелоидные: эритроциты, базофильные, эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты, мегакариоциты, моноциты–макрофаги и лимфоидные: Т- и В-лимфоциты).

Кроветворные органы

Кроветворные клетки образуются в органах кроветворения, разделяющихся на эмбриональные (желточный мешок, эмбриональная печень, селезёнка и костный мозг) и взрослые (костный мозг, селезёнка, тимус, лимфатические узлы и Пейеровы бляшки).

Кроветворение в костном мозге происходит в полости всех трубчатых и плоских костей в пространстве между синусами, в так называемом кроветворном (стромальном) микроокружении. К клеткам микроокружения относятся эндотелиальные клетки, адвентициальные клетки, ретикулярные клетки (фибробласты костного мозга), макрофаги, жировые клетки, остеокласты, остеоциты. Внеклеточный матрикс представлен набором нерастворимых белков (глюкозаминогликанов, протеогликанов, фибронектина, гликопротеинов), коллагеновыми и эластиновыми волокнами, в сети которых располагаются тяжи кроветворных клеток и основное вещество кости. Способность кроветворных клеток узнавать клетки стромы и распределяться в нём (хоуминг) обусловлена молекулами клеточной адгезии, интегринами и непосредственными клеточными контактами. Это свойство клеток проявляется при трансплантации костного мозга: 85% введённых внутривенно клеток попадает в костный мозг, масса которого составляет 6% от массы тела. Оставшиеся 15% распределяются между печенью, лёгкими, селезёнкой и другими органами.

Родоначальные кроветворные клетки локализуются в костном мозге. Предшественники Т- и В-лимфоцитов также образуются в костном мозге, однако их окончательная дифференцировка происходит в тимусе (Т-лимфоциты) и селезёнке, лимфатических узлах и Пейеровых бляшках (В-лимфоциты).

Селезёнка морфологически состоит из двух отделов — красной и белой пульпы. В красной пульпе происходит депонирование и разрушение эритроцитов. Большинство макрофагов красной пульпы фагоцитируют разрушенные эритороциты и пигменты железа. Белая пульпа, образованная артериями и окружающими их лимфоидными футлярами, в основном заселена Т-лимфоцитами. Кластеры В-лимфоцитов расположены по периферии периартериальных зон. После антигенной стимуляции первичные фолликулы развиваются во вторичные с зародышевыми центрами. В них развиваются В-лимфоциты и плазматические клетки.

Тимус — центральный и высокоспециализированный орган лимфопоэза, в котором происходит созревание и клональная селекция Т-лимфоцитов, а также удаление аутореактивных клонов. Предшественники Т-лимфоцитов попадают в корковое вещество тимуса из костного мозга. Для тимоцитов коркового вещества характерна высокая скорость пролиферации, однако большая часть из них гибнет, а часть популяции приобретает специфические маркёры Т-хелперов и Т-супрессоров и мигрирует через мозговое вещество тимуса во вторичные лимфоидные органы (селезёнку, лимфатические узлы).

С возрастом происходит инволюция тимуса, однако он никогда не замещается жировой тканью полностью и в нём продолжается выработка гуморальных факторов. Лифопоэтическую функцию принимают на себя клетки Лангерханса в коже и брыжеечные лимфоидные клеточные скопления.

Лимфатические узлы — основа формирования иммунологического ответа. В синусах лимфатических узлов макрофаги, захватив антиген, презентируют его В-лимфоцитам, непосредственно осуществляющим иммунный ответ. Субкапсулярная зона лимфоузлов заполнена преимущественно Т-лимфоцитами и дендритными клетками, несущими большое количество молекул гистосовместимости II класса, необходимых для активации Т-лимфоцитов. Медуллярная зона заполнена более зрелыми клетками, секретирующими антитела.

Строение и функция Пейеровых бляшек, расположенных по ходу тонкого кишечника, аналогична лимфоидным фолликулам селезёнки и лимфатических узлов.

Схема кроветворения

Основные положения схемы кроветворения (отсутствие бессмертных «самоподдерживающихся» стволовых клеток, возможность сокращения числа митозов в процессе созревания, клональный характер кроветворения со сменой клонов, наличие ещё не выявленных, более ранних, чем стволовая клетка, предшественников и др.) были многократно подтверждены в течение многих лет. После утраты основного свойства стволовых и только стволовых клеток — способности к самоподдержанию — и невозможности определения самого понятия «стволовости», единственным

критерием принадлежности клеток к стволовому отделу остается пролиферативный потенциал, достаточный для мультилинейного восстановления кроветворения после депрессии собственного кроветворения.

Время определения молекулярных основ биологии стволовых клеток ещё не пришло и составить более или менее ясную картину оркестровки генов в ходе кроветворных дифференцировок пока не удаётся.

В нижних этажах кроветворного дерева изменений очень немного. Помимо восьми ранее известных линий кроветворных дифференцировок, выделены ещё новые: натуральные киллеры (клетки, участвующие в природном иммунитете, в том числе и против злокачественных клеток) и профессиональные антиген-презентирующие дендритные клетки. В настоящее время различают 11—12 линий дифференцировки кроветворных клеток.

Схему кроветворения (рис. 53-1) мы начинаем с единственного члена отдела тотипотентных предшественников, эмбриональной стволовой клетки (ЭС). Эта клетка способна к образованию клеток всех тканей организма. Эмбриональные стволовые клетки в нормальном развитии не существуют. Их выделяют из внутренней массы бластоциста на стадии примерно 100—120 клеток. В эмбриогенезе эти клетки быстро переходят на следующие стадии дифференцировки. Эмбриональные стволовые клетки образуются только в условиях остановки созревания клеток бластоциста вне организма, например при культивировании в определенных условиях. Дифференцировка клеток бластоциста блокируется, и они способны пролиферировать практически бесконечно (больше 120 удвоений) без дифференцировки, малигнизации, изменений кариотипа и др. Снятие блока приводит к беспорядочной дифференцировке эмбриональной стволовой клетки. И хотя до разумного клинического применения эмбриональных стволовых клеток ещё далеко, уже сейчас целесообразно поместить этот предшественник на вершину кроветворной иерархии.

Собственно кроветворение начинается с клеток стволового отдела. Популяция стволовых кроветворных клеток (СКК) немногочисленнна и крайне гетерогенна. Клетки этого отдела находятся в состоянии дифференцировки и созревания, продвигаясь вниз по кроветворной иерархии. Никакого набора одинаковых клеток даже в суботделах стволовых кроветворных клеток не существует, нет дискретных отделов, разделённых чёткими границами.

Отдел стволовых клеток включает предшественников, способных к мультипотентным дифференцировкам по всем линиям кроветворных клеток и обладающих высоким пролиферативным потенциалом. Этот отдел пока включает три члена. Первый и наиболее ранний из них — про-СКК. Эта клетка, видимо, близка к промежуточным элементам, расположенным между тотипотентными эмбриональными клетками и ранними кроветворными предшественниками. Про-СКК находятся в состоянии глубокого покоя, они не пролиферируют в культуре в ответ на цитокины, не образуют колоний в селезёнке *in vivo* или в полутвердых средах *in vitro*, при

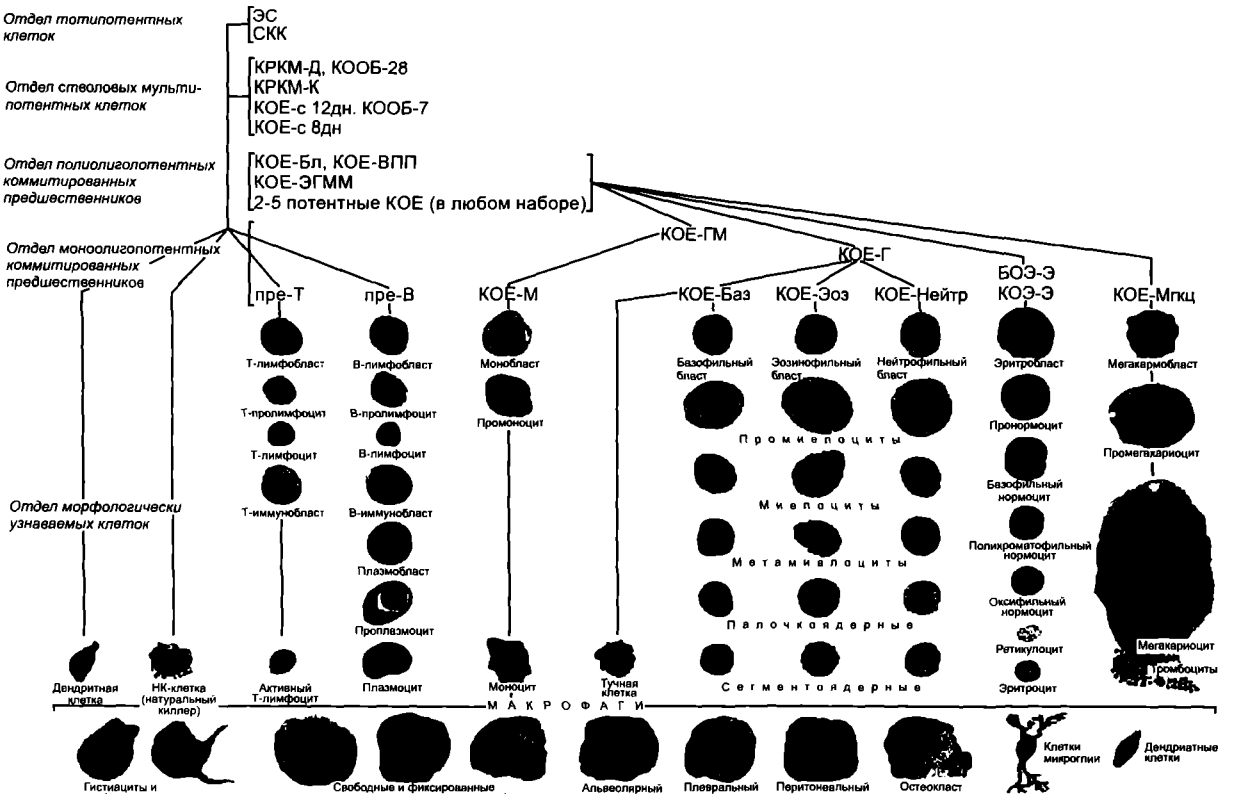


Рис. 53-1. Схема кроветворения. ЭС — эмбриональная стволовая клетка, СКК — стволовая кроветворная клетка, КОЕ — колониеобразующая единица.

трансплантации начинают образовывать миелоидные клетки только через 8 мес, а лимфоидные — только после 10 мес. Не ясно, участвуют ли вообще про-СКК в нормальном кроветворении или существуют в качестве резерва для особых ситуаций.

Второй член стволового отдела — клетка, способная длительно репопулировать облучённое животное (ДР-СКК). Главная её характеристика — высокий пролиферативный потенциал. Одна такая клетка может обеспечить поддержание мультилинейного кроветворения в течение всей жизни животного; она даже способна восстановить кроветворение при пассаже к вторичному облученному реципиенту. ДР-СКК активно функционирует при трансплантации кроветворных тканей. Именно она обеспечивает эффекты, определяемые термином «трансплантация костного мозга». Стволовые клетки кроветворения человека имеют фенотип Lin-c-Kit+CD34+CD38-.

Последний член отдела — клетка, способная кратковременно репопулировать облучённое животное (КР-СКК). Её отличие от ДР-СКК только количественное: она способна полностью мультилинейно репопулировать облучённый организм, однако эффект кратковременен, и через 4—6 нед её кроветворные способности истощаются.

Очень близок к клеткам стволового отдела мультипотентный предшественник (МКП): эти клетки не способны сколько-нибудь длительно поддерживать кроветворение, хотя они мультипотентны и сохраняют весь набор кроветворных дифференцировок.

Клетки всей кроветворной иерархии представляют собой континуум клеток, пролиферативный потенциал которых постепенно снижается, а степень дифференцированности нарастает. В отделе стволовых клеток возможно движение не строго в одном направлении: КР-СКК и даже МКП могут вернуться к свойствам ДР-СКК или остановиться в этом движении, возвращаясь к состоянию глубокого покоя.

Следующий отдел — полипотентные коммитированные предшественники. Выделены две популяции предшественников. Один из них, общий лимфоидный предшественник (ОЛП), способен только к лимфоидным дифференцировкам без промежуточных стадий; другой, общий миелоидный предшественник (ОМП), дифференцируется только по миелоидным направлениям. Оба они не способны к сколько-нибудь длительному поддержанию кроветворения без подсева из стволового отдела.

Дифференцировка общего миелоидного предшественника включает ряд промежуточных стадий: общий предшественник гранулоцитов и макрофагов, гранулоцитарно-моноцитарная колониеобразующая единица (ГМ-КОЕ), из которого дифференцируются монопотентные предшественники моноцитарная колониеобразующая единица (КОЕ-М) и гранулоцитарная колониеобразующая единица (КОЕ-Г) и общий предшественник эритроцитов и мегакариоцитов (ЭМгкц), который даёт начало эритроидному и тромбоцитарному ростку в костном мозге.

В схему кроветворения всегда включали только паренхиму костного мозга, т.е. кроветворные клетки, производные стволовой клетки кроветворения. Между тем в костном мозге существует ещё одна стволовая клетка — мезенхимальная стволовая клетка (МСК), которая строит «дом» для кроветворных клеток, строму костного мозга. Целесообразно сопроводить схему иерархии кроветворных клеток иерархическим деревом мезенхимальных стволовых клеток, обеспечивающих не только поддержание кроветворения, но и в значительной степени его регуляцию (рис. 53-2).

Мезенхимальные стволовые клетки охарактеризованы значительно хуже, чем стволовые кроветворные клетки. В костном мозге обнаружены клетки, способные при культивировании давать колонии прилипающих клеток разной морфологии, главным образом фибробластоподобных. По мере пассажей клетки приобретают более однообразную морфологию и могут расти бесконечно. Такие клетки названы мультипотентными взрослыми предшественниками (MAPC — Multipotent Adult Progenitor Cells).

Основные данные о существовании мезенхимальной стволовой клетки и её физиологическом значении были получены *in vivo*, при имплантации фрагментов костного мозга, например под капсулу почки. В этих условиях мезенхимальные стволовые строят кроветворное микроокружение заново: образуется кость, строма костного мозга, внеклеточный матрикс и все компоненты нормальной костномозговой стромы. На такую строму из крови мигрируют стволовые кроветворные клетки, начинающие кроветворную дифференцировку. Остеокласты ремодулируют кость, образуется костный футляр с губчатой костью внутри, возникает эктопический очаг кроветворения.

Одной из главных характеристик стволовой кроветворной клетки является её способность к миграции, с повторным заселением кроветворных территорий (инстинкт дома). Именно эта её способность позволила использовать внутривенную трансплантацию стволовых кроветворных клетки. И в этом отношении мезенхимальная стволовая клетка существенно отличается от стволовой кроветворной клетки: она не способна к миграции, не попадает в пригодные для заселения участки при внутривенном введении и даже у полных радиационных химер не участвует в создании кроветворного микроокружения. Различные миграционные характеристики являются ещё одним веским доказательством независимости стволовой кроветворной и мезенхимальной стволовой клеток.

Мезенхимальная стволовая клетка обладает способностью к дифференцировке во все клетки кроветворного микроокружения и характеризуется высоким «самоподдержанием». Открыты по меньшей мере два стромальных предшественника: мезенхимальная стволовая клетка, исходная мультипотентная клетка, способная к повторному переносу микроокружения, т.е. обладающая «самоподдержанием», и более зрелый мультипотентный элемент, индуцибильный предшественник стромы (ИПС), который отвечает на индукционные влияния и при наличии стимуляции (перенос в об-

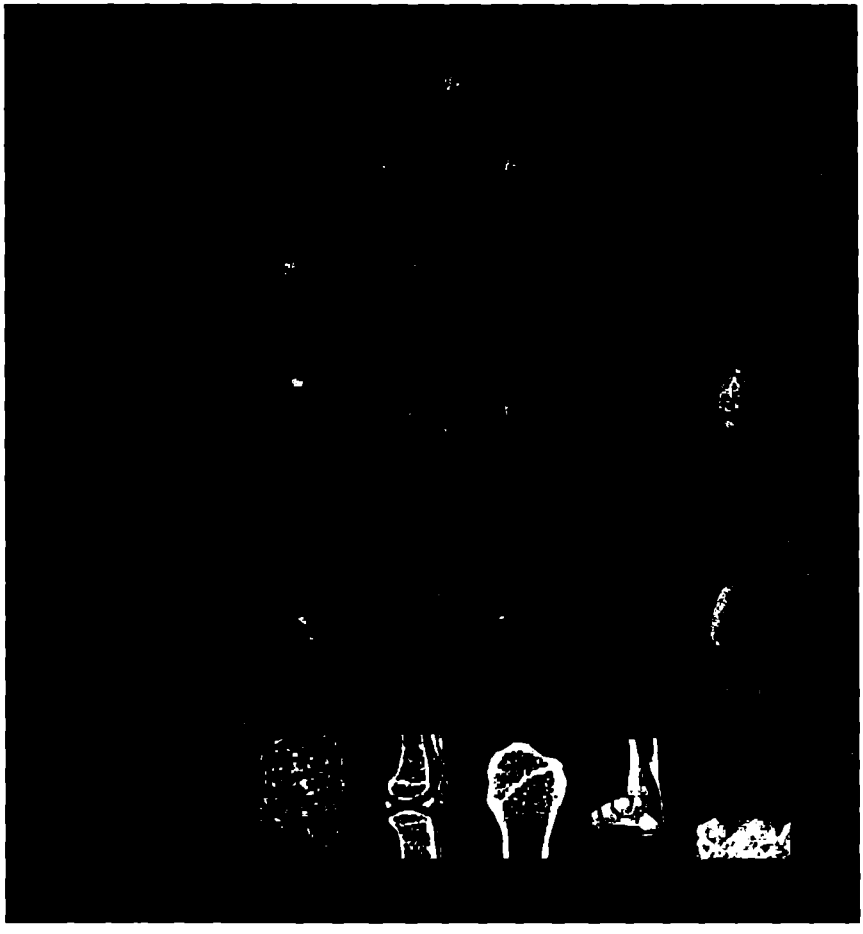


Рис. 53-2. Схема дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки.

лучённый организм) строит очаг кроветворения, размер которого гораздо больше обычного (в нормальном реципиенте).

Существует внешнее сходство кроветворной и стромальной иерархий костного мозга. Однако по существу эти ткани принципиально отличаются. Основная задача кроветворной ткани — производство огромного количества клеток крови, имеющих относительно короткий жизненный цикл и потому нуждающихся в постоянном пополнении. Строма же кроветворной ткани представляет собой основу, «дом» для кроветворных клеток; кроветворное микроокружение и обновление стромальных клеток происходит

очень медленно, так как они имеют длительный жизненный цикл. Хотя строма постоянно перестраивается, интенсивность перестройки не идёт ни в какое сравнение с темпом кроветворения. Так, для замены скелета у человека требуется около 10 лет. Представленная картина только намечает линии стромальных дифференцировок. Не известно, существуют ли олиго-монопотентные стромальные предшественники и сколько клеточных элементов располагаются на пути от мезенхимальной стволовой клетки до терминально дифференцированных клеток ряда. Пока доказана дифференцировка мезенхимальной стволовой клетки в костную ткань, хрящ, строму костного мозга, сухожилия, жировую ткань. Весьма вероятно, что мезенхимальная стволовая клетка способна дифференцироваться в гладкие мышцы сосудов. Менее ясна дифференцировка в эндотелий с последующим васкуло- и ангиогенезом.

В очень примитивном виде функции стромы можно ограничить двумя: механическая (образование скелета) и кроветворная (создание кроветворного микроокружения). Основная его роль заключается в осуществлении регулирующих влияний. В этом «доме» имеются привилегированные помещения, «ниши», в которых стволовые кроветворные клетки защищены как от внешних индуцирующих воздействий, так и от внутренних сигналов, что блокирует их дифференцировку и обеспечивает сохранение резерва стволовых кроветворных клеток. Другие участки стромы, включая клеточный матрикс, принимают участие в регуляции более зрелых клеток, разграничивая строму на участки преимущественно эритроидного или миелоидного кроветворения. Основы такой регуляции, видимо, связаны с градиентом концентрации цитокинов и ростовых факторов в зависимости либо от близости клеток, продуцирующих цитокины, либо от взаимодействия рецептор-лиганд на кроветворных и стромальных клетках.

В отличие от стволовой кроветворной клетки использование в клинике мезенхимальной стволовой клетки только начато. Применение её обычно требует создания искусственных трёхмерных структур из биодеградированных материалов, или двумерных плёнок. Имеющиеся данные показывают перспективность этих исследований для ускорения заживления переломов, создания синовиальных поверхностей и даже ремоделирования суставов.

В предлагаемой схеме кроветворения впервые объединены обе категории стволовых клеток костного мозга, демонстрируется простой и очевидный факт: в физиологических условиях дифференцировки строго специфичны. Даже при общем происхождении (в данном случае мезенхимальном) и расположении в одной и той же ткани (костный мозг) линии дифференцировок стволовой кроветворной клетки и мезенхимальной стволовой клетки никогда не перекрываются.

Глава 54

АНЕМИИ

54.1. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Железодефицитная анемия — гипохромная микроцитарная анемия, развивающаяся вследствие снижения количества железа в организме. Дефицит железа приводит к нарушению синтеза гемоглобина и уменьшению его содержания в эритроцитах.

Эпидемиология

Железодефицитная анемия — повсеместно распространённое заболевание, наиболее часто наблюдаемое у женщин репродуктивного возраста.

Этиология и патогенез

Дефицит железа может быть обусловлен следующими факторами.

- Уменьшением поступления железа в организм на фоне длительного соблюдения несбалансированных диет, при вегетарианстве.
- Нарушением всасывания железа в ЖКТ при ахлоргидрии, заболеваниях тонкой кишки или её резекции.
- Потерями железа при обильных менструациях, кровотечениях из ЖКТ (например, на фоне приёма НПВП, язвенном колите, геморрое), геморрагических синдромах, глистной инвазии, изолированном лёгочном гемосидерозе, телеангиэктазиях, гемоглобинурии и пр.

Кроме того, дефицит железа часто сопровождает некоторые физиологические (беременность, лактация, период активного роста) и патологические (ХПН) состояния.

Патогенез железодефицитной анемии определяют три основных звена: нарушение синтеза гемоглобина в результате уменьшения запасов железа, генерализованные нарушения пролиферации клеток и укорочение продолжительности жизни эритроцитов (последнее наблюдают преимущественно при тяжёлом дефиците железа).

Железо входит в состав миоглобина, цитохромов, каталаз, пероксидаз, поэтому его дефицит, помимо гематологических проявлений, сопровождается возникновением целого ряда нарушений, связанных с патологией клеточных мембран и развитием трофических нарушений.

Клиническая картина и диагностика

Железодефицитная анемия в большинстве случаев развивается постепенно, после длительного периода латентного дефицита железа, поэтому больные обычно адаптируются к низкому уровню гемоглобина и симптоматика появляется только при достаточно выраженной анемии (концентрация гемоглобина — 80—100 г/л).

- Вне зависимости от причин дефицита железа, его клинические проявления стереотипны. Основные жалобы больных железодефицитной анемией — повышенная утомляемость, раздражительность, трудности в концентрации внимания, головокружение, головная боль, ощущение сердцебиения. При снижении концентрации гемоглобина до 70—80 г/л развиваются выраженные метаболические нарушения — боли в мышцах, вызванные накоплением лактата в тканях при физической нагрузке, парестезии, вазомоторные расстройства, снижение температуры тела.
- Дефицит железа сопровождается нарушением структуры и функций эпителиальных тканей, что проявляется уплощением, исчерченностью и ломкостью ногтей, сухостью, ломкостью и усиленным выпадением волос, болезненностью языка и атрофией его сосочков, возникновением ангулярного стоматита, дисфагии, ахлоргидрии и гастрита.
- Для железодефицитной анемии характерны извращение вкуса (желание есть мел, землю, испорченные мясные продукты, лёд) и пристрастие к резким, иногда неприятным запахам (бензина, гуталина и пр.).
- Даже при латентном дефиците железа отмечают склонность к частым инфекциям, что связано с уменьшением количества Т-лимфоцитов и нарушением синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2.
- В анализах крови выявляют снижение концентрации гемоглобина, уменьшение содержания гемоглобина в эритроцитах, гипохромию, микроцитоз и анизоцитоз эритроцитов, снижение гематокрита. Содержание лейкоцитов обычно в норме, СОЭ повышена, возможен незначительный ретикулоцитоз. Основные диагностические критерии железодефицитной анемии — снижение концентрации железа в сыворотке крови, повышение общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови, уменьшение степени насыщения трансферрина железом.
- В красном костном мозге выявляют умеренную гиперплазию эритроидного ростка, не связанную с тяжестью клинических симптомов, обнаруживают эритрокариоциты с фрагментированным ядром и многоядерные клетки красного ряда.

Дифференциальная диагностика

Основные критерии дифференциальной диагностики железодефицитных состояний приведены в табл. 54-1.

Таблица 54-1. Дифференциальная диагностика железодефицитных состояний

Показатели	ЖДА	Хронические заболевания	Талассемия		Сидеробластная анемия
			большая	малая	
Гемоглобин, г/л	40–120	80–130	20–70	90–140	60–100
Средний эритроцитарный объём, фл	53–93	70–95	48–72	56–75	77–104
Содержание гемоглобина в эритроцитах, г/л	22–31	26–36	23–32	29–33	25–32
Анизоцитоз, пойкилоцитоз	+++	±	+++	±	+++
Базофильная зернистость	–	–	+++	++	++
Мишеневидные эритроциты		±	0–37%	+++	±, +++
Изменение формы эритроцитов	±	±	–	–	+++

Лечение

Попытки скомпенсировать дефицит железа диетой несостоятельны. Для успешной терапии железодефицитной анемии необходимо назначение ЛС с высоким содержанием железа и хорошей всасываемостью. Терапия железодефицитной анемии должна быть длительной, поскольку восстановление запасов железа в депо происходит не ранее чем через 3 мес от начала лечения (хотя концентрация гемоглобина может нормализоваться к 8-й неделе).

Обычно применяют пероральные препараты сульфата железа (в таблетках или в виде сиропа). При индивидуальной непереносимости сульфата железа применяют препараты железа глюконата и фумарата. Дозировка для взрослых составляет приблизительно 200 мг железа, для детей — 1,5–2 мг/кг. В среднем в течение первых 20 дней терапии усваивается 605 мг железа (13,5% от принятого количества). Дополнительное назначение аскорбиновой кислоты (по 200 мг на каждые 30 мг железа) повышает абсорбцию на 30%, а янтарной кислоты (185 мг на 37 мг железа) — с 13,5 до 21%.

Основные побочные эффекты пероральных препаратов железа — тошнота, боли в животе, запоры. При выраженных побочных эффектах назна-

чают препарат, содержащий другую соль железа, либо уменьшают дозу в 2 раза. Отсутствие эффекта от терапии пероральными препаратами железа может быть связано с наличием сопутствующей патологии или сохранением причины дефицита железа, неправильным подбором дозы, мальабсорбцией железа.

Парентеральное введение препаратов железа более эффективно, однако чаще сопровождается выраженными побочными эффектами. Назначение парентеральных препаратов показано в следующих случаях.

- Отсутствие эффекта от адекватной терапии пероральными препаратами железа или наличие противопоказаний к их применению (например, они могут ухудшить течение язвенного колита).
- Невозможность соблюдения пациентом режима приёма и дозирования препарата.
- Невозможность корригировать потери железа с помощью пероральных препаратов (потери железа превышают возможный эффект терапии, например, при врождённых телеангиэктазиях).
- Нарушение всасывания железа в кишечнике.
- Невозможность определения обмена железа (у пациентов на гемодиализе).

Для парентерального введения используют комплекс железа с декстранами. Непосредственно во время введения возможны развитие анафилактических реакций, снижение АД, тошнота, головная боль, появление уртикарной сыпи. Отсроченные реакции проявляются артралгиями, миалгиями, лимфаденопатией, лихорадкой. Парентеральное введение железа значительно повышает риск развития гемосидероза. Трансфузии эритроцитарной массы проводят только при выраженной анемии, угрожающей жизни пациента.

54.2. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ДНК (МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ)

Мегалобластные анемии — группа заболеваний, характеризующихся появлением в красном костном мозге мегалобластов — клеток красного ряда больших размеров с изменённой структурой ядра, которые прослеживаются на всех стадиях дифференцировки эритроидных предшественников. Появление мегалобластов связано с нарушением синтеза ДНК и замедлением созревания клеток. Образование РНК не нарушается, поэтому за увеличившийся промежуток между делениями клеток происходит избыточный синтез и накопление гемоглобина и увеличение размеров цитоплазмы.

Нарушение синтеза ДНК с формированием характерной мегалобластной картины в красном костном мозге чаще всего связаны с дефицитом витамина B_{12} или фолиевой кислоты.

Витамин B_{12}-дефицитная анемия

Витамин B_{12}-дефицитная анемия — группа заболеваний, связанных с дефицитом цианокобаламина или нарушением его метаболизма. Витамин

B_{12}-дефицитную анемию в основном наблюдают в пожилом возрасте, несколько чаще у женщин.

Этиология и патогенез

Идиопатическая форма B_{12}-дефицитной анемии (пернициозная анемия) развивается в результате недостаточного поступления в организм цианокобаламина вследствие нарушения выработки внутреннего фактора (Касла) — гликопротеина, синтезируемого париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Пернициозная анемия — аутоиммунное заболевание, при котором происходит образование АТ к париетальным клеткам желудка или к внутреннему фактору, в большинстве случаев сочетается с фундальным гастритом и ахлоргидрией. Появление АТ к париетальным клеткам или фактору Касла также возможно при других аутоиммунных заболеваниях — сахарном диабете, тиреоидите Хашимото, болезни Аддисона, микседеме и др. После тотальной гастрэктомии витамин B_{12}-дефицитная анемия развивается через 5–8 и более лет после операции (до этого гемопоэз происходит за счёт витамина B_{12}, депонированного в печени).

Нарушение синтеза внутреннего фактора возможно при алкоголизме, вследствие токсического поражения слизистой оболочки желудка.

Дефицит витамина B_{12} может быть связан с нарушением его всасывания при заболеваниях тонкой кишки (тяжёлый хронический энтерит, терминальный илеит, дивертикулёз тонкой кишки), а также с инвазией широким лентецом и избыточным ростом кишечной микрофлоры при синдроме «слепой кишки» (слепая петля тонкой кишки после операции), поглощающими большое количество цианокобаламина.

Кроме того, существуют редкие наследственные формы пернициозной анемии: пернициозная анемия у подростков с полигландулярным аутоиммунным синдромом (*240300, 21q22.3, ρ), пернициозная анемия ювенильная с относительной недостаточностью всасывания витамина B_{12} и протеинурией (*261100, синдром Иммурслунд–Грасбека, 10p12.1, *MGA1*, ρ), врождённая пернициозная анемия (*261000, хромосома 11, мутация гена *GIF*, ρ).

Коферментные формы витамина B_{12} (метилкобаламин и дезоксиаденозинкобаламин) участвуют в переносе метильных групп (трансметилирование) и водорода, в частности при биосинтезе метионина из гомоцистеина. Нарушение этого процесса при дефиците витамина B_{12} приводит к недостаточному образованию активных метаболитов фолиевой кислоты, что проявляется мегалобластным кроветворением (см. ниже раздел «Фолиеводефицитная анемия»). Из-за недостаточного синтеза метионина также нарушается образование компонентов миелина, что обусловливает демиелинизацию, приводящую к неврологическим расстройствам.

Клиническая картина и диагностика

Клинически дефицит витамина B_{12} характеризуется поражением кроветворной ткани, пищеварительной и нервной систем. В связи с медленным

развитием анемии больные обычно поздно обращаются к врачу, и между возникновением симптомов заболевания (слабость, повышенная утомляемость, сердцебиение при физической нагрузке) и постановкой диагноза в среднем проходит не менее 15 мес.

При тяжёлой анемии кожные покровы приобретают лимонно-жёлтый оттенок, на них появляются участки гипер- и гипопигментации, напоминающие витилиго. Иктеричность склер возникает редко.

У 50% больных с дефицитом витамина B_{12} в дебюте заболевания наблюдают болезненность языка, появление на нём участков воспаления и атрофии сосочков. 65% пациентов жалуются на снижение аппетита, иногда — на чувство дискомфорта в эпигастральной области. Желудочная секреция, как правило, снижена, возможна стойкая ахлоргидрия. В некоторых случаях отмечают незначительное увеличение селезёнки и печени.

Тяжесть неврологической симптоматики при пернициозной анемии не коррелирует с выраженностью гематологических нарушений. Наиболее типичное неврологическое проявление дефицита витамина B_{12} — фуникулярный миелоз (дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга), характеризующийся расстройством глубокой чувствительности, заднестолбовой атаксией и спастическими парезами конечностей. Также возможны полиневропатия, деменция и психические расстройства (бред, галлюцинации и пр.).

В анализах крови выявляют умеренную, как правило, гиперхромную анемию, наличие мелких фрагментов эритроцитов (шизоцитов) наряду с очень крупными (более 12 мкм в диаметре) мегалоцитами, выраженный пойкилоцитоз, лейкопению, гиперсегментацию ядер нейтрофилов, тромбоцитопению. В сыворотке крови повышена концентрация непрямого билирубина (за счёт разрушения мегалобластов в красном костном мозге), в отличие от гемолитических анемий одновременно определяют значительное увеличение активности ЛДГ. При подозрении на дефицит витамина B_{12} обязательно нужно провести определение его концентрации в сыворотке крови (в норме 160–950 пг/мл).

В красном костном мозге выявляют большое количество мегалобластов, однако если пациент за несколько дней до исследования принимал даже минимальное количество цианокобаламина (например, в составе поливитаминных препаратов), мегалобластоз красного костного мозга может быть выражен слабо либо вообще отсутствует.

Дифференциальная диагностика

Витамин B_{12}-дефицитные анемии, вне зависимости от их этиологии, имеют схожие клинические и морфологические проявления, поэтому во всех случаях необходимо всестороннее обследование пациента для выявления причины дефицита цианокобаламина (инвазия широким лентецом, хронический энтерит и т.п.). Следует помнить, что у больных с пернициозной анемией повышен риск развития рака желудка.

Клетки красного ряда, очень напоминающие мегалобласты, могут появляться при остром эритробластном лейкозе, причём, как и при витамин B_{12}-дефицитной анемии, также возможны лёгкая желтушность кожных покровов, лейко- и тромбоцитопения. Однако при остром эритробластном лейкозе отсутствуют выраженный анизо- и пойкилоцитоз, в красном костном мозге наряду с мегалобластоподобными клетками в большом количестве обнаруживают бластные клетки, кроме того, лечение витамином B_{12} не оказывает влияния ни на картину крови, ни на состояние больного.

Лечение

Для лечения применяют цианокобаламин по 200–500 мкг 1 раз в день подкожно в течение 4–6 нед. Через 8–10 дней после начала лечения происходит резкое увеличение количества ретикулоцитов в крови (ретикулоцитарный криз), повышается концентрация гемоглобина, в крови исчезает выраженный анизоцитоз, а в красном костном мозге — мегалобластоз. После нормализации состава крови (обычно через 1,5–2 мес) цианокобаламин вводят 1 раз в неделю в течение 2–3 мес, затем в течение полугода 2 раза в месяц (в тех же дозах, что и в начале курса). В дальнейшем с профилактической целью проводят 1–2 курса лечения в год (по 5–6 инъекций на курс).

Фолиеводефицитная анемия

Фолиеводефицитная анемия — мегалобластная анемия, развивающаяся вследствие дефицита фолиевой кислоты или нарушения её утилизации в процессе эритропоэза.

Эпидемиология

Фолиеводефицитную анемию наблюдают преимущественно у беременных, страдающих гемолитической анемией, недоношенных детей, при заболеваниях тонкой кишки, алкоголизме, а также при длительном приёме противосудорожных препаратов (фенобарбитала, фенитоина).

Этиология и патогенез

Дефицит фолиевой кислоты может быть связан с её недостаточным поступлением [несбалансированная диета с малым количеством свежих овощей и фруктов, вскармливание грудных детей козьим молоком (содержит малое количество фолиевой кислоты — 6 нг/г, в коровьем и женском молоке — 50 нг/г)]; нарушением всасывания при синдроме мальабсорбции любой этиологии (после резекции тонкой кишки, при тропической спру, целиакии и пр.); повышенной утилизацией [при гемолизе, гемобластозах и других онкологических заболеваниях (в последнем случае причиной также может быть метотрексат — антагонист фолиевой кислоты, входящий в состав многих схем химиотерапии)].

Мегалобластную анемию, связанную с дефицитом фолиевой кислоты, выявляют у 20–40% лиц, страдающих алкоголизмом. Цирроз печени практически всегда сопровождается дефицитом фолиевой кислоты, хотя корреляция между тяжестью поражения печени и выраженностью анемии отсутствует. Механизм развития фолиеводефицитной анемии в этих случаях связан с нарушением накопления фолиевой кислоты в печени.

Активные метаболиты фолиевой кислоты осуществляют перенос одноуглеродных групп (формильной, метильной, оксиметильной и метиленовой), в том числе при биосинтезе пуринов и пиримидинов. Поэтому дефицит фолиевой кислоты сопровождается нарушением синтеза ДНК, что замедляет процесс нормального созревания гемопоэтических клеток и расстраивает синхронность созревания и гемоглобинизации эритроцитов, приводя к мегалобластному кроветворению.

Клиническая картина и диагностика

Клиническая картина, изменения в анализах крови и красном костном мозге аналогичны таковым при дефиците витамина B_{12}. От последнего фолиеводефицитная анемия отличается отсутствием неврологических проявлений и глоссита. Подтвердить диагноз фолиеводефицитной анемии можно по снижению концентрации фолиевой кислоты в эритроцитах и сыворотке крови (однако на практике эти исследования малодоступны).

Лечение

Обнаружение мегалобластной анемии при состояниях, которые могут сопровождаться дефицитом фолиевой кислоты, считают достаточным основанием для её назначения по 5–15 мг/сут внутрь (указанная дозировка обеспечивает лечебный эффект даже после резекции тонкой кишки, при энтеритах и т.п.). Ретикулоцитарный криз через 1,5–2 нед после начала лечения свидетельствует об эффективности терапии.

54.3. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии связаны с усиленным разрушением эритроцитов. При любых гемолитических анемиях в крови повышается концентрация продуктов распада эритроцитов — билирубина или свободного гемоглобина. Другой важный признак — значительное увеличение в крови количества ретикулоцитов за счёт повышения продукции клеток красной крови. В красном костном мозге при гемолитических анемиях значительно увеличивается количество клеток красного ряда.

Аутоиммунные гемолитические анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии — группа заболеваний, характеризующаяся усиленным разрушением эритроцитов под воздействием аутоантител.

Эпидемиология

Аутоиммунные гемолитические анемии — наиболее частая причина гемолиза. Заболеваемость составляет 1 случай на 75 000 населения.

Классификация, этиология и патогенез

В основу классификации аутоиммунных гемолитических анемий положены особенности АТ, вызывающих гемолиз. Чаще всего АТ классифицируют по диапазону температур, при которых возможно возникновение гемолиза. Тепловые АТ разрушают эритроциты при температуре не менее 37 °С, в основном они представлены IgG, реже — IgM и IgA. Холодовые АТ разрушают эритроциты при температуре менее 37 °С (их действие достигает максимума при 0 °С); они представлены преимущественно IgM, и значительно реже — IgG. При аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми АТ разрушение эритроцитов происходит в селезёнке, а при аутоиммунной гемолитической анемии с холодовыми АТ гемолиз преимущественно внутрисосудистый, опосредованный системой комплемента. Также существуют двухфазные гемолизины (фиксация АТ на эритроцитах происходит при низкой температуре, а гемолиз при последующем повышении температуры тела до 37 °С), обусловливающие развитие пароксизмальной холодовой гемоглобинурии.

- Тепловые антиэритроцитарные АТ могут образовываться при многих заболеваниях — вирусных инфекциях (гепатиты, инфекция цитомегаловирусом, инфекционный мононуклеоз, краснуха), хроническом лимфолейкозе, лимфомах, злокачественных опухолях, аутоиммунных болезнях (например, СКВ), иммунодефицитных состояниях, а также при приёме некоторых ЛС — метилдопы, пенициллинов, сульфаниламидов. Риск развития аутоиммунных гемолитических анемий повышен у лиц с HLA-B7 (при приёме метилдопы гемолиз развивается у 60% носителей этого фенотипа, а в остальной популяции — не более чем у 20%).
- Развитие аутоиммунной гемолитической анемии с холодовыми АТ возможно при микоплазменной инфекции, инфекционном мононуклеозе, инфекции цитомегаловирусом, паротите, сифилисе, малярии, инфекционном эндокардите и иммунокомплексной патологии.
- Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия — относительно редкое заболевание, на неё приходится 1,6—5,1% случаев гемолиза у взрослых (у детей до 5 лет — до 40%). Большинство случаев пароксизмальной холодовой гемоглобинурии описаны при третичном и врождённом сифилисе, однако в редких случаях она может развиться при кори, паротите, инфекционном мононуклеозе.

Клиническая картина и диагностика

Течение аутоиммунного гемолиза, связанного с наличием тепловых АТ, очень вариабельно — от незначительного, выявляемого только по умень-

шению продолжительности жизни эритроцитов, до фульминантного, угрожающего жизни пациента. Основные симптомы аутоиммунных гемолитических анемий — слабость, головокружение, лихорадка, желтуха, бледность кожных покровов, снижение массы тела, одышка. Потемнение мочи наблюдают у 30% больных. Спленомегалию выявляют практически у всех пациентов, увеличение размеров печени — у 45%, лимфаденопатию — у 34%, повышение концентрации билирубина в сыворотке крови — у 21%, отёки — у 6%. Возможен цианоз губ, крыльев носа, ушей, связанный с внутрисосудистой агглютинацией эритроцитов и нарушением микроциркуляции.

Идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия с холодовыми АТ обычно возникает в возрасте 70–80 лет. Основные клинические признаки этого заболевания — внутрисосудистый гемолиз и цианоз пальцев рук, носа, ушей при воздействии низких температур (по типу синдрома Рейно), иногда с развитием необратимого поражения тканей и некрозов. Концентрация гемоглобина редко бывает ниже 70 г/л.

Наиболее типичный симптом пароксизмальной холодовой гемоглобинурии — появление через несколько часов после локального или общего переохлаждения на фоне озноба и лихорадки тёмно-коричневой или чёрной мочи; тянущих болей в спине, ногах, животе, сопровождающихся рвотой, диареей. Концентрация гемоглобина снижается до 50 г/л.

Лабораторные исследования

При аутоиммунной гемолитической анемии, обусловленной тепловыми АТ, в анализах крови определяют значительное увеличение содержания ретикулоцитов (до $1{,}0\times10^{12}$/л). Концентрация билирубина повышается до 45 ммоль/л в основном за счёт непрямой фракции, в моче увеличивается содержание уробилина, в кале — стеркобилина.

У 65% пациентов положительна прямая проба Кумбса, выявляющая АТ, фиксированные на поверхности эритроцитов. Более достоверны результаты агрегат-гемагглютинационной пробы (используют тест-эритроциты, к которым ковалентно присоединены белки иммунной сыворотки). С её помощью можно обнаружить незначительные количества фиксированных на эритроцитах Ig.

Лечение

При аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми АТ препараты выбора — ГК. Преднизолон назначают в начальной дозе 40 мг($м^2$·сут) до достижения концентрации гемоглобина 100 г/л, с последующим уменьшением дозы до 20 мг в течение 4–6 нед и медленной отменой в течение 3–4 мес. Введение препаратов IgG в больших дозах (до 1000 мг/кг) в течение 5 дней приводит к прекращению гемолиза у 50–90% больных.

Спленэктомию проводят только при неэффективности терапии ГК (у 15–20% пациентов), при возникновении тяжёлых осложнений терапии

ГК и после получения доказательств усиленной секвестрации эритроцитов в селезёнке (сцинтиграфия с ^{51}Cr).

Цитостатики назначают при непереносимости больших доз преднизолона и невозможности проведения спленэктомии. Чаще всего применяют азатиоприн или циклофосфамид в сочетании с преднизолоном.

При аутоиммунной гемолитической анемии с холодовыми АТ основное значение имеет соблюдение соответствующего образа жизни (исключение переохлаждений) и улучшение реологических свойств крови для предотвращения развития периферических некрозов. Эффективность спленэктомии и ГК сомнительна. Патогенетически наиболее оправдано применение циклофосфамида (для подавления синтеза АТ). Плазмаферез применяют в сочетании с химиотерапией.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия самостоятельно проходит в течение нескольких дней. Необходима адекватная терапия заболевания, ставшего причиной гемолиза (например, сифилиса).

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (синдром Маркиафавы—Микели) — заболевание, характеризующееся преходящими эпизодами внутрисосудистого гемолиза, возникающего преимущественно в ночное время. В ряде случаев заболевание протекает в виде вялотекущего гемолиза, сопровождающегося панцитопенией, дефицитом железа, эпизодами тромботических осложнений.

Эпидемиология

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — редкая форма приобретённых гемолитических анемий: заболеваемость не превышает 1 случая на 500 000 населения.

Этиология и патогенез

Гемолиз при пароксизмальной ночной гемоглобинурии обусловлен появлением клона эритроцитов с выраженными дефектами белковых и липидных компонентов клеточной мембраны. Нарушение структуры мембраны обусловливает повышенную чувствительность эритроцитов к комплемент-ассоциированному лизису. Гемолиз происходит при изменении pH крови и при активации системы комплемента.

Среди лейкоцитов (за исключением Т-лимфоцитов) также обнаруживают патологические популяции с повышенной чувствительностью к лизису, нарушенной способностью к миграции, уменьшением фагоцитарной активности.

Усиление тромботической активности при пароксизмальной ночной гемоглобинурии связано как с внутрисосудистым разрушением эритроцитов и стимуляцией ДВС, так и с изменениями мембраны тромбоцитов (на тромбоцитах патологического клона фиксируется С3 компонент комплемента, стимулирующий выброс активаторов свёртывания крови).

Патологический клон при пароксизмальной ночной гемоглобинурии присутствует и на уровне кроветворных предшественников: с помощью цитогенетических методов в красном костном мозге обнаруживают два или три патологических клона, не несущих хромосомных аберраций, специфических для какой-либо нозологии. С другой стороны, существует этиологическая связь пароксизмальной ночной гемоглобинурии с острым миелобластным лейкозом, апластической и сидеробластной анемией.

Клиническая картина и диагностика

Наиболее частые симптомы — жалобы, связанные с анемией вследствие гемолиза и нарастающего дефицита железа (общая слабость, повышенная утомляемость и пр.), желтушность кожи и слизистых оболочек. Характерный симптом гемоглобинурии — изменение цвета мочи — наблюдают только у 25% пациентов, причём во многих случаях он не связан с эпизодом гемолиза. Усиление гемолиза провоцируют инфекции, переохлаждение, гемотрансфузии, вакцинации, оперативные вмешательства. Гемолиз клинически манифестирует болями за грудиной, в животе, в поясничной области; сонливостью; головной болью; лихорадкой.

У некоторых больных манифестация заболевания происходит по типу аплазии кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, геморрагический синдром, присоединение тяжёлых инфекционных осложнений). При гистологическом исследовании красного костного мозга обнаруживают преобладание жирового компонента над активным кроветворным. Панцитопению в таких случаях рассматривают как признак прогрессирования пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Наиболее тяжёлым из тромботических осложнений, характерных для пароксизмальной ночной гемоглобинурии, является тромбоз печёночных вен (синдром Бадда–Киари), сопровождающийся резким увеличением размеров печени, нарастающим асцитом, расширением вен пищевода. Поражение почек с развитием ОПН наиболее вероятно в момент гемолитического криза, однако постоянная гемосидеринурия может сопровождаться развитием канальцевого нефрита с гематурией, протеинурией, снижением клиренса креатинина.

В анализах крови выявляют анемию (концентрация гемоглобина снижается до 60 г/л), возможны гипохромия и микроцитоз, лейкопения с относительным лимфоцитозом. Тромбоцитопению не считают обязательным признаком пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

В моче выявляют уробилиноген, при интенсивном гемолизе — гемоглобин, повышенное содержание железа. Как следствие канальцевого нефрита возможны гипостенурия, гематурия, снижение клиренса креатинина.

Специфичны для пароксизмальной ночной гемоглобинурии пробы Хема (кислотный тест) и Хартманна (сахарозный тест), основанные на выявлении характерной для эритроцитов патологического клона чувствительности к комплементу.

Дифференциальная диагностика

Пароксизмальную ночную гемоглобинурию необходимо исключать во всех случаях внутрисосудистого гемолиза, особенно сопровождающихся гемоглобинурией; при сочетании панцитопении с гемолизом; при наличии множественных тромбозов, особенно локализующихся в брюшной полости. Наибольшую трудность представляет дифференциальная диагностика пароксизмальной ночной гемоглобинурии с аутоиммунной гемолитической анемией, связанной с холодовыми АТ (табл. 54-2), и наследственной дизэритропоэтической анемией (в последнем случае основным диагностическим критерием являются положительные результаты сахарозного теста).

Таблица 54-2. Дифференциальная диагностика пароксизмальной ночной гемоглобинурии и аутоиммунная гемолитическая анемия

Признаки	ПНГ*	АИГА*
Анемия	+	+
Лихорадка	+	+
Желтуха	+	+
Увеличение размеров селезёнки и/или печени	+/–	+/–
Тромбозы	+	+/–
Повышение концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови	+	+
Проба Кумбса	–	+
Повышение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови	+	–
Гемосидеринурия	+	–
Проба Хема	+	–
Сахарозная проба	+	–

* ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия, АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия.

Лечение

Наиболее эффективный метод лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии, учитывая наличие патологического клона, определяемого на уровне ранних кроветворных предшественников, — трансплантация аллогенного красного костного мозга.

ГК (преднизолон по 15–40 мг/сут) и андрогены показаны в случаях гипоплазии красного костного мозга. Подобная терапия приводит к уменьшению потребности в трансфузиях, однако часто сопровождается многочисленными осложнениями.

Трансфузии отмытых эритроцитов проводят для купирования анемии. После трансфузий возможно длительное улучшение состояния больных в связи с уменьшением продукции собственных патологических эритроцитов.

Для профилактики тромботических осложнений назначают непрямые антикоагулянты; при наличии доказанных тромбозов любой локализации необходимо введение гепарина натрия.

Эффективность спленэктомии и применения антиоксидантов (витамина Е) не доказана.

Наследственные гемолитические анемии

Причиной наследственных гемолитических анемий могут быть следующие нарушения.

- Патологические изменения мембраны эритроцитов, определяющие изменение их формы и уменьшение устойчивости к механическим воздействиям.
- Патология ферментных систем, обусловливающая повышение подверженности гемолизу под действием экзогенных факторов.
- Изменения формы эритроцитов, связанные с изменениями структуры цепей глобина (серповидноклеточная анемия) или нарушением синтеза одной из них (талассемии).

Микросфероцитарная гемолитическая анемия

Микросфероцитарная гемолитическая анемия (болезнь Минковского—Шоффара) — наследственное заболевание, характеризующееся гемолизом вследствие неполноценности структурного белка (спектрина) клеточной мембраны эритроцитов.

Эпидемиология

Микросфероцитарная гемолитическая анемия — одна из наиболее частых форм наследственных гемолитических анемий, распространённая во всём мире.

Этиология и патогенез

Наследственные дефекты спектринов [тип I — дефект гена β-спектрина (*182870, 14q22—q23.2, ген *SPTB*, Я); тип II — дефект гена анкирина (*182900, 8p11.2, ген *ANK1*, Я); тип III (IIIA) — дефект гена α-спектрина (*270970, 1q21, ген *SPTA1*, р)] обусловливают повышенную проницаемость мембраны для ионов натрия. Вследствие накопления избытка натрия и воды эритроциты приобретают сферическую форму и повреждаются при прохождении через синусы селезёнки. Повреждённые клетки захватываются макрофагами (внутриклеточный гемолиз); постоянный избыточный распад гемоглобина приводит к непрямой гипербилирубинемии и желтухе.

Клиническая картина и диагностика

Внутриклеточный распад эритроцитов определяет клинические проявления болезни — желтуху, увеличение селезёнки, анемию, склонность к образованию камней в жёлчном пузыре, ретикулоцитоз. Хотя заболева-

ние начинается с рождения, его клиническая манифестация возможна в любом возрасте. Персистирующий гемолиз сопровождается гиперплазией красного костного мозга, что приводит к нарушению формирования костей — развивается деформация челюстей с неправильным расположением зубов, высокое нёбо, выступающий лоб и т.п. Во всех случаях увеличена селезёнка. Вследствие выделения с жёлчью большого количества билирубина во многих случаях развивается желчнокаменная болезнь. Болезненность в области жёлчного пузыря и незначительное увеличение печени — частое явление при наследственном микросфероцитозе. При развитии механической желтухи (вследствие обтурации жёлчных протоков билирубиновыми камнями) свойственная гемолизу непрямая билирубинемия сменяется прямой.

В анализах крови выявляют микросфероцитоз, выраженный ретикулоцитоз (до десятков процентов), нормохромную анемию. Характерно снижение осмотической резистентности эритроцитов. Во время гемолитического криза возможен нейтрофильный лейкоцитоз. В редких случаях возникает так называемый апластический криз (связанный с инфицированием парвовирусом B19), при котором усиленный гемолиз в течение нескольких дней не сопровождается стимуляцией эритропоэза, из периферической крови исчезают ретикулоциты, быстро нарастает анемия, а концентрация билирубина уменьшается.

Дифференциальная диагностика

Сфероцитоз эритроцитов возможен при аутоиммунных гемолитических анемиях. Однако в последнем случае отсутствуют костные изменения и семейный анамнез заболевания. В сомнительных случаях необходимо выполнение прямой пробы Кумбса, которая положительна в большинстве случаев аутоиммунных гемолитических анемий и отрицательна при наследственном микросфероцитозе.

Лечение

Радикальный метод лечения — спленэктомия, показанная при выраженном гемолизе, анемии, желчнокаменной болезни. У детей спленэктомию желательно проводить после 7–8 лет, однако выраженная анемия и тяжёлые гемолитические кризы рассматривают как прямое показание к операции в любом возрасте. После операции у всех больных наступает клиническая ремиссия (хотя сфероцитоз эритроцитов и лабораторные признаки гемолиза сохраняются). При апластических кризах переливают эритроцитарную массу, в некоторых случаях назначают преднизолон в дозе 40–60 мг/сут.

Энзимопатические гемолитические анемии

Энзимопатические анемии — группа заболеваний, характеризующихся недостаточностью ферментов эритроцитов, приводящей к постоянному

гемолизу или гемолитическими кризами. Наиболее распространённое заболевание этой группы — анемия при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Эпидемиология

Заболевание широко распространено в странах Азии, Африки, Средиземноморского бассейна. В России недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы наблюдают преимущественно у выходцев из Закавказья, хотя спорадические случаи регистрируют повсеместно.

Этиология и патогенез

Ген глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (*305900, Xq28) располагается на хромосоме X, поэтому болеют преимущественно мужчины. У женщин, гетерозиготных по патологическому гену, существуют две популяции эритроцитов — с нормальной активностью фермента (контролируемые нормальной хромосомой X) и со сниженной активностью (контролируемые дефектной хромосомой X). Ген глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отличается очень высоким полиморфизмом (известно более 300 аллелей), что обусловливает значительную фенотипическую вариабельность — в одних случаях активность фермента лишь слегка ниже нормальной, в других — почти полностью отсутствует. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа необходима для поддержания нормального внутриклеточного содержания глутатиона, защищающего сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от окисления. При недостаточности фермента воздействие различных прооксидантных факторов приводит к повреждению клеточных мембран эритроцитов и выпадению в осадок цепей глобина, что способствует повышенному разрушению эритроцитов в селезёнке.

Гемолиз при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы могут провоцировать некоторые пищевые продукты (конские бобы) и многие ЛС — хинин, мепакрин, примахин, сульфаниламиды, нитрофураны, нитроксолин, налидиксовая кислота, изониазид, фтивазид, ацетилсалициловая кислота, менадиона натрия бисульфит и пр.

Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы весьма вариабельны — возможны как гемолитические кризы, возникающие при воздействии провоцирующих факторов, так и хроническое течение гемолиза, обостряющегося под влиянием тех же факторов. С учётом выраженности клинических симптомов и активности фермента в эритроцитах выделяют несколько вариантов течения заболевания.

- При снижении активности фермента до 0–10% от нормальной развивается хроническая гемолитическая анемия; при приёме некоторых ЛС развиваются гемолитические кризы.

- При активности фермента 10–60% клинические проявления выражены слабо и связаны с приёмом высоких доз ЛС.
- При субнормальной активности фермента заболевание протекает практически бессимптомно.

Гемолитические кризы обычно развиваются на 2–3-й день приёма ЛС, сопровождаются появлением в моче гемосидерина и свободного гемоглобина, небольшой желтухой. Продолжение приёма ЛС приводит к тяжёлому внутрисосудистому гемолизу с повышением температуры тела, болями в костях рук и ног, снижением АД, в тяжёлых случаях возможно развитие анемической комы. В анализах крови обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов, выраженную анемию, ретикулоцитоз, умеренное повышение концентрации билирубина за счёт непрямой фракции. Тяжёлый гемолитический криз может вызвать острый некротический нефроз с развитием ОПН.

В качестве отдельной клинической формы недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы выделяют фавизм — острый гемолитический синдром при употреблении в пищу конских бобов или попадании пыльцы этого растения в дыхательные пути. Клинические проявления аналогичны таковым при лекарственном гемолитическом кризе, но развиваются через несколько часов после употребления конских бобов и обычно протекают тяжело, с формированием ОПН. Гемолиз, спровоцированный цветочной пыльцой конских бобов, развивается через несколько минут после контакта с ней и протекает легко.

Достоверное подтверждение диагноза недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможно только при использовании методов, определяющих активность фермента в эритроцитах.

Дифференциальная диагностика

В дифференциальной диагностике с аутоиммунными гемолитическими анемиями определённую помощь оказывает проба Кумбса. Хронические формы гемолиза необходимо дифференцировать с талассемией и другими гемоглобинопатиями, зона распространения которых совпадает с регионами, эндемичными по недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Лечение

Основное терапевтическое мероприятие — отмена ЛС, вызвавшего гемолитический криз. Для уменьшения интенсивности гемолиза назначают рибофлавин по 0,015 г 2–3 раза в день внутрь. При тяжёлом гемолитическом кризе для предупреждения развития ОПН проводят инфузии 5% раствора натрия гидрокарбоната (декстран противопоказан) и назначают фуросемид (40–60 мг и более внутривенно) для стимуляции диуреза. При развитии анурии проводят плазмаферез, при необходимости — гемодиализ. При тяжёлой анемии с риском развития анемической комы проводят трансфузии отмытых эритроцитов.

Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия — тяжёлое наследственное заболевание, связанное с патологией гемоглобина, вызывающей изменение формы и эластичности эритроцитов, клинически проявляющееся гемолитическими кризами, инфарктами внутренних органов и формированием костной и суставной патологии.

Эпидемиология

Серповидноклеточная анемия распространена преимущественно в тропических и субтропических регионах Африки, Америки, Средиземноморья, Ближнего Востока и Карибского бассейна. В России заболевание наблюдают редко.

Этиология и патогенез

Заболевание связано с мутацией гена *HBB* (*141900, 11p15.5, Я), вследствие чего синтезируется аномальный гемоглобин S, в молекуле которого вместо глутаминовой кислоты в 6-м положении β-цепи находится валин. Носители патологического гена менее подвержены заболеванию малярией, что способствует сохранению мутации в популяции.

В условиях гипоксии гемоглобин S полимеризуется и откладывается в виде длинных цепей, изменяющих форму эритроцитов с формированием характерной «серповидности». Серповидные эритроциты блокируют мелкие кровеносные сосуды, вызывая нарушения микроциркуляции, что приводит к развитию инфарктов, чаще локализующихся в селезёнке, лёгких, почках и головном мозге. Дактилит пястных костей и проксимальных фаланг пальцев периоста обусловливают множественные микротромбозы в зонах. Микротромбозы также становятся причиной остеомиелита и аваскулярных некрозов бедренных костей. Нарушение кровоснабжения синовиальной оболочки приводит к накоплению реактивного выпота в суставах (обычно коленных и локтевых). Патологические изменения в почках связаны с образованием зон ишемии в корковом слое и общими трофическими нарушениями тубулярного аппарата, сопровождающимися гипертрофией клубочков, гематурией, почечной АГ. Гиперплазия красного костного мозга проявляется образованием поднадкостничных очагов кроветворения в плюсневых и пястных костях, представленных в основном эритроидным ростком.

Клиническая картина и диагностика

Основной фактор, определяющий тяжесть серповидноклеточной анемии, — генотип. Наиболее тяжело протекает гомозиготная форма заболевания. Гетерозиготная форма гемоглобинопатии протекает бессимптомно и проявляет себя лишь в условиях ишемии, провоцирующей тромбозы.

Наиболее типичный симптом серповидноклеточной анемии у детей — поражение костно-суставной системы: резкая болезненность суставов,

припухлость стоп, голеней, кистей. Больные обычно высокого роста, пониженного питания, с деформацией позвоночника. Нередко наблюдают формирование башенного черепа, изменение формы зубов. У детей раннего возраста селезёнка увеличена, однако в дальнейшем её размеры постепенно уменьшаются в результате фиброза, поэтому у больных старше 5 лет спленомегалии практически не бывает. Ишемия тканей приводит к образованию трофических язв в области голеней и лодыжек, асептическим некрозам костей (например, головки бедренной кости), остеомиелиту, кардиалгиям, аритмиям, нарушениям со стороны ЦНС. Гемолитические кризы могут быть спровоцированы инфекциями, лихорадкой, дегидратацией, гипоксией.

Выраженность тех или иных признаков болезни весьма вариабельна. У части пациентов в клинической картине доминируют гемолитические кризы, у других преобладает костно-суставная патология, либо множественные инфаркты селезёнки, лёгких, почек, головного мозга.

Диагноз подтверждают выявлением серповидных эритроцитов в мазке периферической крови или патологического гемоглобина S с помощью электрофореза. Также разработана ДНК-диагностика, позволяющая выявить ген гемоглобина S.

Лечение

Необходимо по возможности исключить факторы, провоцирующие гемолиз, — гипоксию, лихорадку, гиповолемию и пр. Прививки против гриппа типа B, менингококковой и пневмококковой инфекций следует проводить в раннем возрасте, до развития выраженного фиброза селезёнки. Всем больным назначают фолиевую кислоту в дозе 1 мг/сут. Эффективность трансплантации аллогенного красного костного мозга сомнительна. В настоящее время разрабатываются методы генной терапии серповидноклеточной анемии.

Прогноз

Продолжительность жизни пациентов с серповидноклеточной анемией в основном зависит от частоты гемолитических кризов: если они возникают чаще 3 раз в год, средняя продолжительность жизни — 35 лет, если 1 раз в год и реже — большинство пациентов доживают до 50 лет.

Талассемии

Талассемии — группа наследственных гипохромных микроцитарных гемолитических анемий, обусловленных нарушением синтеза α- или β-глобина (α- и β-талассемии соответственно).

Эпидемиология

Наиболее распространена β-талассемия, особенно в странах Средиземноморья, Юго-Восточной Азии, Африки, Китае. В России β-талас-

семию наблюдают преимущественно среди азербайджанцев, таджиков, грузин. Случаи гетерозиготной β-талассемии также зарегистрированы у русских, украинцев, армян, узбеков. α-Талассемию чаще всего наблюдают у жителей Нигерии, афроамериканцев, в Италии, Греции, Таиланде.

Этиология и патогенез

В крови взрослого человека циркулируют эритроциты, содержащие разные типы гемоглобина, отличающиеся друг от друга составом цепей глобина, с преобладанием гемоглобина взрослого типа — гемоглобина А. Молекулы гемоглобина содержат четыре полипептидные цепи глобина, соединённые попарно: в гемоглобине А, составляющем 95% всего гемоглобина, — две α- и две β-цепи, в гемоглобине A_2 (составляющем около 3,5%) — две α- и две δ-цепи, в гемоглобине F (1–1,5%) — две α- и две γ-цепи. Тетрамеры из одинаковых цепей глобинов нерастворимы, поэтому для образования нормального гемоглобина необходим сбалансированный синтез различных цепей. При нарушении этого баланса цепь, производимая в избыточном количестве, агрегирует и откладывается в эритрокариоцитах.

У человека два идентичных гена α-глобина на каждой хромосоме 16, и по одному гену β- и γ-глобина на хромосоме 11.

- α-Талассемия (*141800, 16p, дефекты генов *HBAC*, *HBA1*, *HBA2*, *HBHR*, Я) связана с делецией одного или нескольких генов α-глобина и сопровождается избыточным синтезом β-глобина (у детей и взрослых) с образованием гемоглобина Н (β_4-тетрамеры) или γ-цепей (у новорождённых) — гемоглобин Барта (γ_4-тетрамер). Обе эти формы нестабильны, их связь с кислородом в 10 раз сильнее, чем у нормального гемоглобина, что делает их непригодными для транспорта кислорода. Повышенное содержание кислорода в эритроцитах и нарушение структуры мембраны приводят к их быстрому старению и разрушению. Выраженность гематологических нарушений зависит от количества образующихся патологических тетрамеров. α-Талассемия типа 1 (α^0) характеризуется полным отсутствием синтеза α-цепей (делеция 4 генов), при α-талассемии типа 2 (α^+) происходит уменьшение их синтеза, степень выраженности клинических проявлений определяется количеством генов (1, 2 или 3), которые подверглись делеции.
- β-Талассемия (*141900, 11p15.5, Я) характеризуется снижением (тип β^0) или отсутствием (тип β^+) синтеза β-цепей. Синтез избыточного количества α-цепей при β-талассемии с образованием их агрегатов уже на уровне эритроидных предшественников приводит к разрушению эритрокариоцитов в красном костном мозге с возникновением признаков неэффективного гемопоэза. Накопление α-цепей в эритроцитах сопровождается изменением цитоскелета и структуры мембраны, что приводит к усиленному их разрушению в селезёнке с накоплением в

её ткани белковых агрегатов и развитию значительной спленомегалии. При наличии 2 мутантных аллелей развивается большая β-талассемия (болезнь Кули), у гетерозигот — малая β-талассемия.

- δβ-талассемия возникает при одновременном снижении синтеза и δ- и β-цепей с компенсаторным увеличением синтеза γ-цепей. Именно увеличение количества γ-цепей и определяет тяжесть заболевания. Количество гемоглобина Н при гомозиготной δβ-талассемии достигает 100%.
- γδβ-талассемия вызвана делецией или инактивацией всего комплекса генов γ-, δ-, β-цепей Эта форма характеризуется тяжёлым неонатальным гемолизом, постепенно прекращающимся с формированием клинической картины малой β-талассемии.
- Наследственное персистирование гемоглобина F связано со снижением синтеза δ- и β-цепей, и увеличением количества γ-цепей, компенсирующимся повышенным синтезом α-цепей. Данная форма протекает практически бессимптомно.

Клиническая картина и диагностика

Степень тяжести клинических проявлений зависит от количества патологических гемоглобинов, т.е. от степени выраженности генных мутаций.

- Гомозиготная α-талассемия (делеция 4 генов) несовместима с жизнью: дети рождаются с выраженной водянкой, смерть наступает либо внутриутробно, либо в первые часы после рождения.
- Гемоглобинопатия Н (делеция 3 генов α-цепей) проявляется постоянным вялотекущим гемолизом (желтуха, увеличение селезёнки и печени) с развитием умеренной анемии (концентрация гемоглобина 70—100 г/л). В анализах крови выявляют повышение количества ретикулоцитов (5—10%), гипохромию, мишеневидность и базофильную зернистость эритроцитов, повышенную концентрацию непрямого билирубина. У новорождённых при гель-электрофорезе находят гемоглобин Барта, к концу первого года жизни — гемоглобин Н.
- Малая α-талассемия (делеция 2 генов α-цепей) проявляется лёгкой микроцитарной анемией. Содержание гемоглобина Барта на 1-м году жизни — 2—10%. Делеция 1 гена α-цепей протекает бессимптомно.
- Клинические проявления β-талассемии также весьма вариабельны — от тяжёлой гемолитической анемии (при гомозиготности по патологическим генам) до практически бессимптомной. Изменения внешности при β-талассемии связаны с аномалиями скелета: квадратный череп, уплощение переносицы, выступающие скулы и пр. Истончение коркового слоя трубчатых костей приводит к развитию патологических переломов. Характерны отставание в росте, задержка полового созревания. Рентгенологически обнаруживают утолщение губчатых костей свода черепа, поперечную исчерченность на наружной пластинке лобной и теменной костей.

Для верификации диагноза, определения степени тяжести и, соответственно, прогноза заболевания используют исследование патологических гемоглобинов с помощью гель-электрофореза.

Лечение

Основной метод лечения при тяжёлых формах талассемии — трансплантация красного костного мозга. Описаны несколько случаев внутриутробной трансплантации аллогенных кроветворных клеток.

При α-талассемии гемотрансфузии не показаны. Спленэктомия иногда облегчает течение гемоглобинопатии H, уменьшая проявления анемии и гиперспленизма.

Адекватные гемотрансфузии при β-талассемии могут уменьшить проявления костной патологии и отставание в физическом развитии. Обязательно назначают дефероксамин (для уменьшения выраженности гемосидероза). Спленэктомия показана при выраженной спленомегалии, она может уменьшить потребность в гемотрансфузиях.

54.4. АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Апластические анемии — гетерогенная группа заболеваний системы крови, характеризующихся панцитопенией в периферической крови вследствие угнетения кроветворной функции красного костного мозга.

Эпидемиология

В европейских странах заболеваемость апластической анемией составляет в среднем 2,0 на 1 000 000 населения. Заметной зависимости заболеваемости от пола и этнической принадлежности не обнаружено. Апластическая анемия может возникнуть в любом возрасте, однако чаще её диагностируют у пациентов 20—40 лет.

Этиология и патогенез

Принято считать, что подавление костномозгового кроветворения при апластической анемии связано с появлением в периферической крови и красном костном мозге активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, продуцирующих γ-ИФ и ФНО, которые подавляют как нормальный гемопоэз, так и образование колоний кроветворных клеток *in vitro*.

В некоторых случаях апластическая анемия развивается на фоне приёма некоторых ЛС (хлорамфеникола, препаратов золота, противосудорожных и др.) или при длительном контакте с химическими соединениями, например бензином. Патогенез лекарственной апластической анемии остаётся неясным — возможны как генетически обусловленная повышенная чувствительность к ЛС, так и прямое токсическое воздействие на стволовые кроветворные клетки и аутоиммунные реакции.

В качестве возможных этиологических факторов также рассматривают вирусы, в первую очередь гепатита B, C и G. Апластическую анемию,

развившуюся в течение 6 мес после перенесённого острого вирусного гепатита, принято называть постгепатитной. Патогенез постгепатитной апластической анемии не изучен, но установлена возможность репликации вирусов в мононуклеарах периферической крови, красного костного мозга и в клетках иммунной системы. Поэтому подавление гемопоэза, возможно, связано с иммунным ответом, направленным на инфицированные и несущие на своей поверхности вирусные Аг клетки красного костного мозга.

В большинстве случаев установить наличие конкретного этиологического фактора не представляется возможным (идиопатическая апластическая анемия).

Таким образом, апластическую анемию можно рассматривать как гетерогенную по своему происхождению группу аплазий кроветворения, для которых ведущими патогенетическими факторами являются поражение стволовых клеток (первичное или опосредованное иммунными реакциями) и аутоиммунная агрессия в отношении гемопоэза (первичная или в ответ на появление клона дефектных клеток).

Клиническая картина и диагностика

Основные клинические симптомы связаны с панцитопенией. Анемия обусловливает бледность кожных покровов и слизистых оболочек, общую слабость, повышенную утомляемость. Практически всегда развивается геморрагический синдром — кровоточивость слизистых оболочек полости рта, кожные геморрагические высыпания, маточные, носовые, желудочно-кишечные кровотечения. Вследствие глубокой гранулоцитопении у больных, как правило, развиваются инфекционные осложнения (стоматит, пневмония и пр.).

По степени выраженности тромбо- и гранулоцитопении различают тяжёлую (гранулоцитов $0{,}2–0{,}5\times10^9$/л, тромбоцитов менее $20{,}0\times10^9$/л) и очень тяжёлую (гранулоцитов менее $0{,}2\times10^9$/л, тромбоцитов менее $20{,}0\times10^9$/л) апластическую анемию.

Диагноз апластической анемии устанавливают на основании данных гемограммы (тяжёлая анемия, грануло- и тромбоцитопения) и миелограммы (снижение общей клеточности, угнетение гранулоцитарного и эритроидного ростков, относительный лимфоцитоз, практически полное отсутствие мегакариоцитов). При гистологическом исследовании трепанобиоптата выявляют преобладание жирового костного мозга над красным.

Лечение

На протяжении длительного периода апластическая анемия считалась фатальным заболеванием. Глубокая анемия, прогрессирующий геморрагический синдром, тяжёлые инфекционные осложнения, обусловленные угнетением костномозгового кроветворения, остаются основными причинами летального исхода. Заместительная гемотрансфузионная терапия

(переливания эритроцитов и тромбоцитов), использование ГК и анаболических гормонов сами по себе не решают проблему лечения апластической анемии. Достаточно широко применявшаяся спленэктомия позволила в своё время улучшить прогноз заболевания, но это прежде всего касалось больных с не очень тяжёлой апластической анемией, а в целом прогноз оставался неблагоприятным.

Крупным достижением в лечении апластической анемии стала трансплантация аллогенного красного костного мозга, которую начали применять в 70-х годах XX века. Однако этот метод лечения имеет весьма ограниченное применение, что определяется в основном предшествующей массивной гемотрансфузионной терапией, значительно увеличивающей риск отторжения трансплантата в связи с аллосенсибилизацией.

Практически одновременно с трансплантацией аллогенного красного костного мозга в практику лечения внедрили иммуносупрессивные препараты, в первую очередь иммуноглобулин антитимоцитарный.

Антитимоцитарный иммуноглобулин обладает цитолитическим действием в отношении Т-лимфоцитов, подавляя продукцию ими лимфокинов. Препарат вводят в дозе 15–20 мг/кг/сут внутривенно (за 10–12 ч) в течение 5 дней. Поскольку при лечении антитимоцитарным иммуноглобулином развивается глубокая иммуносупрессия, больные должны находиться в асептических одноместных палатах. При гранулоцитопении до $0{,}2\times10^9$/л и эпизодах немотивированной лихорадки или наличии доказанных инфекционных осложнений, с первого дня введения антитимоцитарного иммуноглобулина назначают антибиотики широкого спектра действия внутривенно на 2–3 нед, а с целью деконтаминации кишечника — котримоксазол или ципрофлоксацин и противогрибковые препараты (кетоконазол или флуконазол) в течение 3–4 нед. Во время введения препарата проводят переливания тромбоцитарной массы (для поддержания количества тромбоцитов на уровне не менее $20{,}0\times10^9$/л). В дальнейшем трансфузии эритроцитарной и тромбоцитарной массы проводят в зависимости от тяжести анемии и геморрагического синдрома. При рефрактерности к трансфузиям донорских эритроцитов и тромбоцитов в программу лечения включают плазмаферез.

В последнее десятилетие для лечения апластической анемии применяют циклоспорин. Препарат селективно и обратимо изменяет функцию лимфоцитов, способен подавлять продукцию лимфокинов и их связывание со специфическими рецепторами, обратимо блокирует образование ростковых факторов, что приводит к угнетению дифференцировки и пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов. Циклоспорин не подавляет способность нейтрофилов к хемотаксису или фагоцитозу. В дозах, вызывающих иммуносупрессию, препарат не токсичен, побочные эффекты (повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, тремор, боли в костях, гиперплазия дёсен, АГ, гипертрихоз) обратимы. Начальная доза циклоспорина составляет 10 мг(кг·сут), в дальнейшем её корректируют в

зависимости от концентрации препарата в крови. Курс терапии должен быть длительным (8–12 мес) для поддержания иммуносупрессии в течение всего периода, необходимого для стабилизации клинико-гематологического ответа.

Независимо от тяжести апластической анемии в момент установления диагноза, лечение не должно ограничиваться одним методом. Необходимо проведение интенсивной иммуносупрессивной терапии, включающей антитимоцитарный иммуноглобулин, циклоспорин, в ряде случаев — спленэктомию.

54.5. ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ

Парциальная красноклеточная аплазия — заболевание, характеризующееся тяжёлой анемией с низким содержанием ретикулоцитов и отсутствием или значительным снижением количества эритрокариоцитов в красном костном мозге; в большинстве случаев имеет аутоиммунный генез.

Эпидемиология

Парциальная красноклеточная аплазия — редкое заболевание, наблюдаемое во всех регионах. Выявляют преимущественно у лиц старше 45 лет.

Этиология и патогенез

Парциальная красноклеточная аплазия может быть как первичной (идиопатическая форма), так и вторичной — при миелопролиферативных заболеваниях, тимоме, аутоиммунной патологии, вирусных инфекциях. Также существует врождённая форма — анемия Дайемонда–Блекфэна (вариант анемии Фанкони; *205900, ρ).

В патогенезе приобретённой парциальной красноклеточной аплазии ведущее значение имеет угнетение кроветворения, связанное с аутоиммунными нарушениями — образованием аутоантител против Аг эритрокариоцитов и/или эритроцитов, эритропоэтина или его рецепторов.

Клиническая картина и диагностика

В клинической картине доминируют жалобы, связанные с анемией (общая слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке). Диагностика базируется на обнаружении выраженного снижения содержания эритроцитов в крови, как правило, на фоне высокой концентрации сывороточного эритропоэтина; парциальной красноклеточной аплазии в красном костном мозге; выявлении иммунологических маркёров — антиэритроцитарных аутоантител и АТ против эритрокариоцитов.

Лечение

Основу лечения составляет иммуносупрессивная терапия — спленэктомия, ГК (преднизолон), цитостатики (циклофосфамид, азатиоприн,

метотрексат). Описаны случаи достижения ремиссий на фоне терапии малыми дозами цитарабина и после применения циклоспорина. Также применяют плазмаферез. Больным необходимо обеспечить адекватное количество гемотрансфузий и введение дефероксамина. При вторичной парциальной красноклеточной аплазии необходимо лечение основного заболевания (например, удаление тимомы).

54.6. ПОРФИРИИ

Порфирии — группа заболеваний, включающая семь нозологических форм, каждая из которых обусловлена наследственным или приобретённым дефектом активности одного из ферментов цепи биосинтеза гема. В зависимости от ткани, в которой происходит преимущественное нарушение синтеза порфиринов (предшественников гема), порфирии подразделяют на эритропоэтические (нарушение образования порфиринов эритробластами костного мозга) и печёночные (дефект синтеза порфиринов в печени).

Эпидемиология

Порфирии более распространены на севере Европы, где заболеваемость ими составляет 7—12 случаев на 100 000 населения. Бессимптомное носительство генетических дефектов встречается у 1 из 1000 человек.

Этиология и патогенез

Порфирии наследуются по аутосомно-доминантному типу, кроме врождённой эритропоэтической порфирии, наследуемой аутосомно-рецессивно.

К провоцирующим факторам, способным перевести латентно протекающую порфирию в острую форму, относят голодание, бактериальные и вирусные инфекции (например, гепатиты), алкоголь, приём некоторых ЛС (НПВП, барбитуратов, некоторых антибиотиков, сульфаниламидов и др.), изменение у женщин гормонального профиля (менархе, беременность), инсоляцию. Острая порфирия чаще развивается у женщин в период полового созревания; атаки связаны с началом менструации.

Патогенез клинических проявлений при острых печёночных порфириях обусловлен вовлечением вегетативной нервной системы. Поражение кожных покровов при порфириях связано с повышением чувствительности к солнечному излучению вследствие накопления в коже порфиринов. Воздействие солнечного света приводит к образованию метаболитов, повреждающих клетки базальной мембраны и способствующих высвобождению медиаторов тучных клеток, которые усиливают фототоксичность.

Клиническое течение

Наиболее частые симптомы печёночных порфирий — боли в животе (у 90% пациентов), сопровождающиеся рвотой и запорами (в 50—80% слу-

чаев). Последние связаны с нарушением моторики кишечника и спазмом сосудов.

Тахикардия, обусловленная увеличением содержания в крови катехоламинов, возникает у 30–80% пациентов в момент острой атаки. Повышение АД наблюдается в 40–80% острых приступов.

Боли в спине (у 60% больных), прогрессирующая слабость (у 40–90% больных), нарушения кожной чувствительности — проявления полинейропатии. Симметричные парезы конечностей связаны с дегенерацией нейронов вследствие вторичной демиелинизации.

Энцефалопатия, эпилептиформные припадки, гемиплегия, интеллектуальные нарушения, галлюцинации, психозы (в 40–55% случаев) — признаки поражения ЦНС.

При порфириях, протекающих с поражением кожных покровов, пациенты жалуются на повышенную травматизацию кожи с вторичными воспалительными изменениями. Гиперпигментация и склеродермоподобные изменения локализуются на лице и руках. Под воздействием солнечных лучей на коже могут появляться эрозии, пузыри, глубокие трещины.

Во время приступов характерно появление специфического окрашивания мочи (от розоватого до красно-бурого). Окрашивание усиливается под действием солнечного света.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Острую порфирию следует подозревать у любого больного с острой болью в животе, нарушениями психики, периферической нейропатией и типичными изменениями мочи. Для подтверждения диагноза необходимо провести специальное обследование, включающее исследование мочи на содержание порфобилиногена (при порфирии его количество повышается), определение активности порфобилиноген дезаминазы и мутаций в гене порфобилиноген дезаминазы (в гене *PBGD*).

Для исключения кожных порфирий определяют содержание порфиринов в эритроцитах, плазме крови, моче и кале, оценивают спектр поглощения порфиринов при помощи флюоресцентной спектроскопии.

Лечение

Лечение печёночных форм порфирий. Исключают воздействие провоцирующего фактора, у женщин — прерывают менструальный цикл назначением гормональных препаратов.

Лечение эритропоэтических порфирий. Для прерывания абсорбции порфиринов в кишечнике назначают активированный уголь по 60 г 3 раза в день, а для подавления собственного эритропоэза проводят переливания избыточных количеств эритроцитарной массы. Избыток железа выводят при помощи комплексообразующих препаратов (дефероксамина). Подавления собственного эритропоэза достигают также приёмом гидроксимочевины по 1 г/сут под контролем анализа периферической крови.

Глава 55

ОПУХОЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Гемобластозы (опухоли, возникающие из клеток кроветворной ткани) подразделяют на лейкозы, т.е. опухоли с первичным поражением костного мозга, и нелейкемические гемобластозы — опухоли, возникающие из клеток крови вне костного мозга (с возможным дальнейшим метастазированием в последний). В зависимости от клеточного субстрата лейкозов их подразделяют на хронические и острые. К острым лейкозам относят опухоли, представленные бластными клетками. Клеточный субстрат хронических лейкозов — зрелые дифференцированные клетки крови. Как и для опухолей других тканей, для гемобластозов характерны законы опухолевой прогрессии: клональность (происхождение из одной клетки) и увеличение количества хромосомных мутаций внутри первоначальной клеточной популяции, приводящее к появлению новых мутантных субклонов, определяющих изменчивость свойств опухоли.

Эпидемиология

Заболеваемость гемобластозами относительно невысока и в целом составляет приблизительно 10 случаев на 100 000 населения (6—7% от всех опухолевых заболеваний). В развитых странах на гемобластозы приходится приблизительно 1% общей смертности населения и около 6—10% случаев смерти от злокачественных новообразований (среди пациентов в возрасте до 30 лет — 50%).

55.1. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Острые лейкозы — гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови, характеризующаяся первичным поражением красного костного мозга морфологически незрелыми кроветворными (бластными) клетками с вытеснением его нормальных элементов и инфильтрацией различных тканей и органов.

Эпидемиология

На острый лейкоз приходится приблизительно 3% от общего количества всех злокачественных опухолей человека, это наиболее частая форма гемобластозов. Заболеваемость в среднем составляет 5 случаев на 100 000

населения. 75% всех случаев острого лейкоза регистрируют у взрослых. Среднее соотношение миелоидных и лимфоидных лейкозов составляет 6:1. В детском возрасте 80–90% всех случаев заболевания составляют лимфобластные формы (медиана возраста 10 лет), а после 40 лет у 80% больных выявляют миелоидные варианты (медиана возраста — 60–65 лет).

Этиология и патогенез

Острый лейкоз развивается вследствие мутации клоногенной кроветворной клетки, приводящей к нарушению контроля за клеточным циклом, изменению транскрипции и продукции ряда ключевых белков. В результате бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток. В опухолевых клетках, как правило, выявляют различные хромосомные аберрации (транслокации, делеции, инверсии и т.д.). При нелимфобластных острых лейкозах более чем в 90% случаев выявляют хромосомные изменения. Клоны клеток с анеуплоидным количеством хромосом или их структурными изменениями исчезают во время ремиссии и вновь появляются при рецидиве заболевания. Существует чёткая связь некоторых перестроек хромосом с формой острого лейкоза: t(8;21) и t(6;9) выявляют при миелобластном лейкозе, t(15;17) — при промиелоцитарном, t(9;11) — при монобластном, t(4;11) — при лимфобластном.

В большинстве случаев конкретная причина возникновения острого лейкоза остаётся неизвестной, тем не менее существует несколько предрасполагающих факторов, значительно повышающих риск развития заболевания.

- У детей с синдромом Дауна риск развития острого лейкоза в 20 раз выше, чем в популяции (т.е. изменения, связанные с хромосомой 21, могут приводить к развитию лейкоза).
- Вероятность развития острого лейкоза повышена при врождённом агранулоцитозе, целиакии, анемии Фанкони, синдроме Вискотта–Олдрича, синдроме Кляйнфельтера, вероятно, за счёт повышенной хромосомной нестабильности.
- Прямые доказательства этиологической роли вирусов получены только для Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, наблюдаемой в Японии и странах Карибского бассейна (ассоциируется с вирусом человека, тропным к Т-лимфоцитам типа I).
- Доказана взаимосвязь между лучевой и химиотерапией, проводимых по поводу других опухолей, и повышенным риском развития острых лейкозов. При комбинированном применении лучевой и химиотерапии, включавшей мехлорэтамин, риск заболевания острым лейкозом составляет 10%. Кроме мехлорэтамина мутагенным эффектом обладают прокарбазин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ломустин, тенипозид, этопозид. В 85% случаев вторичные лейкозы развиваются в течение 10 лет после окончания лечения.

- Достоверных данных, свидетельствующих в пользу увеличения частоты острого лейкоза после повторных воздействий ионизирующего излучения в малых дозах (в том числе применяемых с диагностическими целями в медицине), не получено.
- Доказано возможное лейкозогенное действие некоторых органических растворителей и ЛС (фенилбутазона, хлорамфеникола и др.).
- Ряд исследователей предполагают, что приблизительно в 20% случаев острый миелобластный лейкоз может быть следствием курения.
- Существуют данные об учащении случаев острого миелобластного лейкоза у больных множественной миеломой, макроглобулинемией Вальденстрёма, хроническим лимфолейкозом, получавших мелфалан, бусульфан, хлорамбуцил, азатиоприн, циклофосфамид.

Классификация

В настоящее время наиболее распространена классификация острых лейкозов франко-американо-британской группы (FAB-классификация). Определение принадлежности лейкозных клеток тому или иному типу производится на основании морфологического, цитохимического исследований и иммунологического фенотипирования. В соответствии с FAB-классификацией различают следующие основные формы острых лейкозов.

- Острый миелобластный недифференцированный (M_0).
- Острый миелобластный без созревания (M_1).
- Острый миелобластный с созреванием (M_2).
- Острый промиелоцитарный (M_3).
- Острый миеломонобластный (M_4)
- Острый монобластный (M_5).
- Острый эритробластный (M_6).
- Острый мегакариобластный (M_7)
- Острый лимфобластный Т-клеточный.
- Острый лимфобластный В-клеточный

Основные постулаты современного учения о лейкозах следующие.

- Острые лейкозы клональны.
- Лейкозные клетки часто несут на своей поверхности маркёры, характеризующие определенные этапы дифференцировки нормальных гемопоэтических клеток.
- На нормальных клетках гемопоэза никогда не определяется аберрантная экспрессия Аг.
- Существует группа острых лейкозов, клетки которых несут маркёры разных линий кроветворения (миелопоэза и лимфопоэза) или уровня дифференцировки (так называемые ранние и поздние маркёры).
- В период морфологически доказанной ремиссии возможно обнаружение клеток с характерным лейкозным иммунологическим фенотипом или генотипом.

В течение острых лейкозов выделяют первый острый период (дебют или манифестация), ремиссии и рецидивы.

- Клиническая манифестация опухоли происходит, когда её масса составляет 10^{12} клеток и более. Продолжительность доклинического периода заболевания неизвестна. Отдельные симптомы (например, анемический синдром) могут появляться задолго до диагностики острого лейкоза.
- Полной ремиссией принято называть состояние кроветворения, при котором в красном костном мозге обнаруживают не более 5% бластных клеток при нормальном соотношении всех других ростков кроветворения, содержание гранулоцитов в периферической крови не менее 1×10^9/л, тромбоцитов не менее 100×10^9/л, отсутствуют экстрамедуллярные очаги лейкозного поражения.
  - Если у больного после 2 мес терапии ремиссию достигнуть не удаётся, констатируют первично резистентную форму острого лейкоза.
  - Минимальной остаточной болезнью принято называть наличие остаточной популяции лейкозных клеток, которая может быть выявлена лишь с помощью высокочувствительных методов в тех случаях, когда подтверждена морфологическая ремиссия. Терапия острых лейкозов после достижения ремиссии (консолидация, поддерживающее лечение) направлена на удаление резидуального опухолевого клона.
- Рецидивом острого лейкоза считают появление более 10% бластных клеток в пунктате красного костного мозга независимо от изменений в анализе периферической крови. Рецидивом также считается появление внекостномозговых поражений (нейролейкоз, поражение яичек, увеличение селезёнки и т.д.), даже при отсутствии изменений в крови и красном костном мозге. Рецидив острого лейкоза принципиально отличается от дебюта заболевания и рассматривается как появление (вследствие опухолевой прогрессии) и пролиферация нового, чаще всего устойчивого к проводимой терапии клона лейкозных клеток.

Клиническая картина

Клинические проявления различных форм острого лейкоза достаточно стереотипны и обусловлены выраженным угнетением нормального кроветворения вследствие лейкемической инфильтрации красного костного мозга (анемия, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, нейтропения с различными инфекционными осложнениями), инфильтрацией опухолевыми клетками различных органов и продукцией цитокинов. Дебют заболевания может быть внезапным, с высокой лихорадкой, выраженной слабостью и интоксикацией. Тем не менее нередко диагноз устанавливают случайно при профилактических осмотрах или госпитализации.

Особого внимания заслуживают признаки внекостномозговых поражений. Одно из наиболее частых — нейролейкоз, обусловленный метастазированием опухолевых клеток в оболочки головного и спинного мозга.

В ряде случаев наблюдают периферические невропатии, обусловленные лейкозной инфильтрацией нервов.

Клинически нейролейкоз характеризуется менингеальным синдромом и признаками повышения ВЧД: постоянная головная боль, рвота, вялость, отёк дисков зрительных нервов, признаки поражения черепных нервов. При осмотре выявляют ригидность затылочных мышц, синдром Кернига. В части случаев нейролейкоз протекает бессимптомно, и его диагностируют только на основании исследования ликвора (цитоз более 10 клеток, морфологически похожих на бластные). Нейролейкоз наиболее часто наблюдают при острых лимфобластных лейкозах. При отсутствии профилактики (интратекальное введение цитостатических препаратов) нейролейкоз развивается у 30–50% больных. При миелоидных лейкозах нейролейкоз развивается реже, преимущественно при миеломоно- и монобластных вариантах (у 30% больных при отсутствии профилактики).

К экстрамедуллярным проявлениям острого лейкоза также относят поражения кожи в виде лейкемидов (багрово-синюшных уплотнений), сетчатки, дёсен, яичек, яичников, описаны случаи поражения лимфатических узлов, лёгких, кишечника, миокарда.

Прогностические факторы

Прогностические факторы, оцениваемые при диагностике острых лейкозов и в процессе лечения, могут считаться объективными только при условии проведения адекватной химиотерапии. Химиотерапию считают адекватной при соблюдении следующих условий.

- Применение программ химиотерапии, специально предусмотренных для данной конкретной формы острого лейкоза.
- Соответствие доз используемых ЛС предусмотренным в программе.
- Соответствие интервалов между курсами и этапами терапии предусмотренным в программе.

Второй наиболее важный прогностический фактор — возраст пациента в момент постановки диагноза. Большое значение имеют также данные лабораторных исследований, проводимых в дебюте заболевания, и время достижения ремиссии на фоне адекватной химиотерапии. Если полную ремиссию у больных достигают после первого курса индукционного лечения, то долгосрочные результаты существенно лучше.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика острых лейкозов базируется на оценке морфологических особенностей клеток красного костного мозга и периферической крови. Диагноз острого лейкоза устанавливают только на основании обнаружения в красном костном мозгу или периферической крови бластных клеток, характеризующихся нежно-сетчатой структурой ядерного хроматина.

Цитохимическое исследование

Для определения принадлежности опухолевых клеток к миелоидной или лимфоидной линиям кроветворения обычной окраски по Романовскому–Гимзе недостаточно. Для точной идентификации необходимо цитохимическое исследование.

- Реакция на пероксидазу положительна в клетках миелоидного ряда (от миелобластов до зрелых нейтрофилов).
- Реакция на липиды положительна в клетках миелоидного ряда и моноцитах.
- ШИК-реакция (на гликоген) в клетках миелоидного ряда имеет диффузный вид, в моноцитах — диффузный или диффузно-гранулярный, в клетках лимфоидного ряда — гранулярный.
- Реакция на неспецифическую α-нафтилацетатэстеразу положительна в клетках моноцитарного ряда.

Иммунологическое фенотипирование

Иммунологическое фенотипирование проводят для подтверждения диагноза, установления варианта острого лейкоза в случаях, когда морфологический метод оказывается недостаточно информативным, для определения бифенотипических вариантов, характеристики аберрантного иммунного фенотипа в дебюте заболевания с целью дальнейшего мониторинга минимальной остаточной популяции клеток в период ремиссии и, наконец, для определения прогноза.

На поверхности и в цитоплазме гемопоэтических клеток выявлено более 150 специфических Аг, сгруппированных в так называемые кластеры дифференцировки (CD), к которым созданы моноклональные АТ. Хотя Аг, строго специфичных для лейкозных клеток, обнаружить не удалось, характеристика гемопоэтических клеток на основании совокупности Аг CD позволяет определять их линейную принадлежность и этап дифференцировки. При обнаружении одновременной экспрессии Аг, в норме вместе не наблюдающихся, констатируют аберрантный (лейкемический) иммунный фенотип. Бластные клетки считают позитивными по экспрессии того или иного Аг, если его выявляют более чем в 20% клеток. К Аг, определяемым на клетках лимфоидной принадлежности, относят CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD9, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD56, CD57, миелоидной — CD11, CD13, CD14, CD15, CD33, CD36, CD41, CD42, CD65, HLA-DR.

С внедрением в практику метода иммунологического фенотипирования появилось понятие бифенотипического и/или билинейного острого лейкоза, при котором сосуществуют две популяции бластных клеток, иммунный фенотип которых принадлежит к различным линиям кроветворения. Бифенотипический острый лейкоз диагностируют в ситуациях, когда цитохимические и морфологические исследования не позволяют определить принадлежность клеток к той или иной линии кроветворения, а при

иммунологическом фенотипировании выявляют принципиально значимые как лимфоидные, так и миелоидные маркёры. В настоящее время эффективные программы терапии бифенотипических острых лейкозов не разработаны и результаты лечения существенно хуже.

Цитогенетическая характеристика

В настоящее время практически у 90% больных с острыми лейкозами выявляют различные дефекты хромосом — транслокации, делеции, инверсии, исчезновение одной из пар хромосом и т.д. В настоящее время разработана цитогенетическая классификация острых лейкозов. Отдельные цитогенетические маркёры оказались принципиально важными в плане как терапии, так и прогноза острого лейкоза. Например, inv(16) часто выявляют у больных с острым миеломонобластным лейкозом с высокой (более 3%) эозинофилией в красном костном мозге, t(15,17) — типичный маркёр варианта M_3, t(8;21) выявляют в 40% случаев варианта M_2. Указанные выше транслокации характеризуют группу благоприятного прогноза, причём для острого миелоидного лейкоза с t(8;21) и t(15;17) созданы программы дифференцированного лечения, которые позволяют достичь ремиссии у 90–95% больных.

При остром лимфобластном лейкозе принципиальным считают обнаружение t(9;22) или t(4;11) — факторы крайне неблагоприятного прогноза (1–2% случаев у детей и 25–30% — у взрослых), и гиперплоидии, характерной для вариантов с благоприятным течением. К транслокациям, определяющим плохие результаты терапии, относят t(8;14), t(2;8), t(8;22).

Лечение

Химиотерапия острых лейкозов имеет довольно короткую историю (приблизительно 30 лет), её успехи связаны в основном с появлением эффективных цитостатических препаратов, совершенствованием терапии компонентами крови и разработкой новых принципов антибиотикотерапии. Использование в клинической практике стандартизованных программ позволяет обеспечить однотипность терапии в любом гематологическом стационаре. Основная цель лечения острых лейкозов — эрадикация лейкозного клона, восстановление нормального кроветворения и, как следствие, — достижение длительной безрецидивной выживаемости больных. Основополагающие принципы химиотерапии всех злокачественных опухолей человека, в том числе и острых лейкозов, следующие.

- Принцип дозы–интенсивности: необходимость использования адекватных доз цитостатических препаратов в сочетании с чётким соблюдением временных межкурсовых интервалов (уменьшение доз цитостатиков на начальных этапах терапии на 20% приводит к уменьшению эффективности терапии на 50%).

- Принцип использования сочетания цитостатических ЛС с целью получения наибольшего эффекта и уменьшения вероятности развития резистентности к химиотерапии.
- Принцип этапности терапии.

При всех острых лейкозах терапия включает несколько основных этапов — индукции ремиссии, консолидации, поддерживающей терапии и, при некоторых вариантах, профилактики нейролейкоза.

- Цель начального периода лечения — индукции ремиссии — максимально быстрое и существенное уменьшение массы опухоли, достижение аплазии кроветворения и создание условий для пролиферативного преимущества нормальных кроветворных клеток. В идеале после первого подобного курса интенсивного цитостатического воздействия достигается ремиссия.
- Второй этап терапии острых лейкозов — консолидация ремиссии (закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта). В настоящее время в большинстве случаев консолидация является наиболее агрессивным этапом лечения с использованием максимальных доз химиопрепаратов. Задача этого периода — по возможности ещё большее уменьшение количества остающихся после индукции лейкозных клеток.
- После консолидации (обычно 1–2 курса) следует период поддерживающего лечения. При разных вариантах острых лейкозов длительность и интенсивность поддерживающей терапии различна, но принцип её одинаков — продолжение цитостатического воздействия в малых дозах на остающийся опухолевый клон.
- Принципиальный этап лечения некоторых вариантов острого лейкоза (лимфобластных, миеломоно- и монобластных) — профилактика или, при необходимости, лечение нейролейкоза. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения — индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающую терапию. Основной метод — интратекальное введение метотрексата (15 мг), цитарабина (30–45 мг), дексаметазона (4 мг). При специфическом поражении оболочек и/или вещества головного мозга интратекальное введение препаратов сочетают с краниоспинальной лучевой терапией в дозе 18–24 Гр.

Необходимость проведения полноценной терапии выхаживания больных в период миелотоксического агранулоцитоза, развивающегося под действием высоких доз цитостатических препаратов, — принципиальное положение лейкозологии. Вспомогательная терапия необходима для профилактики осложнений и их лечения. Основные мероприятия вспомогательной терапии следующие.

- Обеспечение возможности проведения полноценной цитостатической терапии (рациональный сосудистый доступ).
- Обеспечение приемлемого уровня качества жизни пациентов на фоне проводимой цитостатической терапии (профилактика тошноты и рвоты, заместительные трансфузии эритроцитарной массы).

- Профилактика осложнений основного заболевания и/или проводимой терапии, угрожающих жизни больного:
  - полиорганной недостаточности на фоне массивного лизиса опухоли (водная нагрузка, форсированный диурез, аллопуринол);
  - геморрагических осложнений (заместительные трансфузии тромбоцитов);
  - гемокоагуляционных нарушений (свежезамороженная плазма и инфузии гепарина натрия при гиперкоагуляционных состояниях, менадиона натрия бисульфит на фоне длительного применения антибиотиков, угнетающих нормальную микрофлору кишечника и изменяющих метаболизм витамина К);
  - электролитных нарушений, особенно на фоне применения выводящих калий ЛС;
  - инфекционных осложнений (селективная деконтаминация кишечника, обработка полости рта).

Лечение осложнений, возникающих в период миелотоксической депрессии кроветворения, требует гораздо больших затрат, нежели их профилактика. К наиболее тяжёлым осложнениям относятся инфекции различной степени тяжести (лихорадка неясного генеза, локальные инфекции, сепсис). Те или иные инфекционные осложнения в период индукции ремиссии возникают у 80–90% больных острыми лейкозами. Главный принцип лечения любых инфекций — эмпирическая поэтапная антибиотикотерапия с обязательными бактериологическими исследованиями для коррекции спектра применяемых антибиотиков в соответствии с их результатами.

В качестве вспомогательных ЛС в программы терапии острых лейкозов включают ростковые гемопоэтические факторы. Они не влияют на пролиферацию лейкозных клеток и в то же время существенно уменьшают продолжительность периода миелотоксического агранулоцитоза, что приводит к снижению частоты инфекционных осложнений.

Острый лимфобластный лейкоз

Острый лимфобластный лейкоз — самая распространённая опухоль кроветворной ткани у детей; на него приходится приблизительно 30% всех случаев злокачественных опухолей детского возраста. У пациентов моложе 15 лет острый лимфобластный лейкоз диагностируют в 75% случаев всех острых лейкозов. Пик заболеваемости приходится на возраст 3–4 года, затем она снижается; второй подъём, не столь существенный, как первый, отмечают в возрасте 50–60 лет.

Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления весьма разнообразны. В части случаев заболевание начинается постепенно, но возможен и острый дебют. Наиболее частые симптомы — слабость, сонливость, лихорадка, не связанная с инфекцией, боли в костях и суставах. Инфекционные осложнения развива-

ются редко, преимущественно в тех случаях, когда количество нейтрофилов менее $0{,}2\times10^9$/л. В некоторых случаях единственной жалобой могут быть боли в костях и позвоночнике при отсутствии лимфаденопатии, увеличения внутренних органов и изменений в анализах крови. В таких случаях диагноз, как правило, устанавливают с существенной задержкой. Головные боли, тошнота, рвота чаще возникают при поражении ЦНС.

При физическом обследовании возможны бледность кожных покровов, петехиальные высыпания, кровоточивость дёсен, лимфаденопатия (в том числе увеличение нёбных миндалин), спленомегалия, гепатомегалия, увеличение размеров почек, болезненность при поколачивании костей. Поражение кожи наблюдают редко (обычно при пре-В-иммунологическом фенотипе).

Гиперлейкоцитоз более 10×10^9/л выявляют у 60% пациентов, более 100×10^9/л — у 10%, тромбоцитопению менее 50×10^9/л — у 60%. В большинстве случаев гиперлейкоцитоз свыше 50×10^9/л сочетается со значительной лимфаденопатией и гепатоспленомегалией (чаще всего при Т-клеточном иммунологическом фенотипе). Гиперлейкоцитоз никогда не сопровождается церебральной или лёгочной недостаточностью (в отличие от острых миелоидных лейкозов).

При анализе пунктата красного костного мозга в большинстве случаев выявляют повышенную клеточность, тотальную бластную метаплазию, единичные эритроидные и миелоидные клетки выглядят нормальными; количество мегакариоцитов снижено. В 60—70% случаев выявляют хромосомные аберрации. При биохимическом анализе крови выявляют повышенную концентрацию ЛДГ, гиперурикемию, гиперфосфатемию, гиперкальциемию.

На рентгенограммах органов грудной полости у 5—10% больных обнаруживают увеличение размеров тени средостения (за счёт вовлечения тимуса или внутригрудных лимфатических узлов). У 3—5% больных в ликворе обнаруживают лейкозные клетки.

Частота и прогноз иммунологических фенотипов острого лимфобластного лейкоза представлены в табл. 55-1.

Таблица 55-1. Частота и прогноз отдельных иммунологических фенотипов острого лимфобластного лейкоза

Вариант острого лимфобластного лейкоза	Характерные маркёры	Частота, %	Прогноз
Ранний пре-В	$CD10^-$,$CD19^+$, cIg^-, sIg^-	5—10	Плохой
Общий	$CD10^+$,$CD19^+$, cIg^-, sIg^-	40—45	Средний
Пре-В	$CD10^+$,$CD19^+$, cIg^+, sIg^-	20	Средний
В	$CD10^{+/-}$, $CD19^+$, cIg^-, sIg^+	4—5	Плохой
Пре-Т	CD7, CD3	5—6	Плохой
Т	CD1, CD3, CD4, CD7, CD8	20	Хороший

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику острого лимфобластного лейкоза проводят в первую очередь с метастазами в костный мозг лимфосарком. В ряде случаев провести чёткую грань между этими двумя нозологиями бывает очень сложно, тем более что в настоящее время выделяют варианты, объединяющие в себе характеристики обоих и представляющие собой единую форму — лейкоз/лимфома. Это касается таких заболеваний, как В-клеточный лейкоз/лимфома (фенотип зрелых В-клеток), Т-клеточный лейкоз/лимфома (фенотип зрелых Т-клеток). Впрочем, такое объединение вполне допустимо, поскольку терапия их одинакова.

В ряде случаев острый лимфобластный лейкоз необходимо дифференцировать с метастазами в костный мозг нейробластомы, некоторых солидных опухолей (например, мелкоклеточного рака лёгкого), инфекционным мононуклеозом. В любом случае диагноз устанавливают только на основании комплексного анализа (морфологические, цитохимические, цитогенетические исследования, иммунологическое фенотипирование бластных клеток).

Прогностические факторы

В настоящее время общепринятыми факторами принадлежности больного к прогностически неблагоприятной группе считают:

- возраст старше 50 лет;
- количество лейкоцитов в дебюте заболевания более 30×10^9/л для В-клеточного острого лимфобластного лейкоза и более 100×10^9/л — для Т-клеточного варианта;
- концентрация ЛДГ в сыворотке крови более 1000 ЕД/л;
- достижение ремиссии более чем за 4 нед;
- иммунологический фенотип ранний пре-В- и ранний Т-варианты;
- цитогенетические маркёры t(9;22), t(4;11), множественные хромосомные аберрации.

Лечение

Существует два принципиально различных подхода к лечению больных острым лимфобластным лейкозом: дифференцированный (в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска) и унифицированный. Привлекательность унифицированного подхода состоит в возможности достаточно адекватного лечения, независимо от иммунологического варианта болезни. Однако дифференцированное лечение, определяемое в соответствии с принадлежностью пациента к одной из прогностических групп, более прогрессивно. Перспективным считают включение в программы лечения всех больных из группы неблагоприятного прогноза трансплантации гемопоэтических клеток, особенно аллогенных. При отсутствии HLA-совместимого донора целесообразно выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток.

Общие принципы терапии следующие.

- Использование сочетания 5 цитостатических ЛС или более с обязательным применением ГК. Наиболее рациональная терапия индукции — сочетанное применение винкристина, преднизолона и даунорубицина. Различные комбинации также включают метотрексат, аспарагиназу, циклофосфамид, меркаптопурин, цитарабин.
- Профилактика нейролейкоза.
- Высокодозная консолидация.
- Длительная поддерживающая терапия.

Для уменьшения большой опухолевой массы в дебюте и предупреждения цитолитического синдрома во многих лечебных протоколах предусмотрена «предфаза» индукции с использованием преднизолона и циклофосфамида. Продолжительность индукционных курсов обычно составляет 4–8 нед. Интенсификация индукционных курсов при ранних В- и Т-клеточных острых лимфобластных лейкозах позволяет значительно увеличить частоту полных ремиссий (до 80%).

Для консолидации и поддерживающей терапии применяют те же препараты, что и в период индукции ремиссии, с добавлением антиметаболитов (метотрексат, меркаптопурин). Циклофосфамид, высокие дозы цитарабина и другие препараты, включая этопозид (или другой ингибитор топоизомеразы), также включены во многие схемы лечения. Поддерживающую терапию проводят в течение 1–3 лет. Долгосрочные результаты химиотерапии у больных с резистентными формами и рецидивами остаются неудовлетворительными, продолжительность жизни от момента констатации рецидива или резистентности не превышает 3 лет.

Профилактика нейролейкоза — обязательный компонент лечебных протоколов. Профилактику целесообразно начинать ещё в фазе индукции ремиссии в связи с возможностью раннего метастазирования лейкозных клеток в ЦНС. Применяют интратекальное введение химиопрепаратов (метотрексата, цитарабина, дексаметазона) и облучения черепа.

Нелимфобластные лейкозы

Термин «острые миелоидные лейкозы» объединяет группу острых лейкозов, возникающих из клетки-предшественницы миелопоэза и различающихся друг от друга по морфологическим и цитогенетическим признакам и иммунологическому фенотипу. Приблизительно в 10% случаев клетки имеют признаки эритроидных или мегакариоцитарных предшественников, поэтому более адекватным представляется термин «острые нелимфобластные лейкозы».

Эпидемиология

Острые нелимфобластные лейкозы возможны в любом возрасте, заболеваемость несколько выше у пожилых (медиана возраста — 60–65 лет). В среднем заболеваемость составляет 2 случая на 100 000 населения.

Клиническая картина и диагностика

Развитию лейкоза может предшествовать предлейкемическая фаза (предлейкоз, миелодиспластический синдром), которую выявляют у 30—40% больных пожилого возраста.

- В рамках острых миелоидных лейкозов рассматривают 3 подтипа заболевания, отличающиеся друг от друга по степени дифференцировки лейкозных клеток: острый миелобластный недифференцированный лейкоз (M_0) (5% всех острых нелимфобластных лейкозов), острый миелобластный лейкоз без признаков созревания клеток (M_1) (15%) и острый миелобластный лейкоз с признаками созревания (M_2) (25%). Для острого миелоидного лейкоза характерны острое начало и быстрое развитие клинических симптомов. Часто отмечают лихорадку, боли в костях. При глубокой гранулоцитопении возникают язвенно-некротические поражения слизистой оболочки полости рта, пищевода, кишечника, признаки общей интоксикации. Увеличение печени, селезёнки, лимфатических узлов, экстрамедуллярные поражения нехарактерны, но возможны, особенно в случаях с t(8;21) (у 25% больных обнаруживают спленомегалию, у 20% — хлоромы). Для варианта с t(8;21) характерны выраженный эффект химиотерапии и хорошие долгосрочные результаты. При этой форме описан уникальный феномен персистенции в период полной клинико-гематологической ремиссии минимальной остаточной популяции лейкозных клеток.
- Острый промиелоцитарный лейкоз (M_3) (10%) представляет собой чётко очерченную нозологическую форму с характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжёлый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, лейкопения), поэтому нередко предварительный диагноз можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. Практически во всех случаях промиелоцитарного лейкоза обнаруживают t(15;17).
- Для острого миеломонобластного лейкоза (M_4) (25—30% случаев) характерны увеличение размеров печени и селезёнки, лимфаденопатия, гиперплазия дёсен, инфильтрация кожи; намного чаще, чем при других формах, наблюдают поражение ЦНС.
- Для острого монобластного лейкоза (M_5) (10% случаев) довольно характерны выраженный лейкоцитоз, экстрамедуллярные поражения, включая инфильтрацию дёсен, кожи, нейролейкоз, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию. Нередко развивается ДВС-синдром, который может прогрессировать на фоне химиотерапии. У 60% больных развивается почечная недостаточность. Прогноз неблагоприятный.
- Острый эритробластный лейкоз (M_6) — редкая форма (менее 5% случаев у взрослых и 0,6% у детей). Нередко развитию заболевания предшествует довольно продолжительный предлейкемический период (снижение концентрации гемоглобина, не связанное с дефицитом железа и вита-

мина B_{12}, умеренная лейкопения до $2–4×10^9$/л и тромбоцитопения до $100–160×10^9$/л). В большинстве случаев острый эритробластный лейкоз развивается в возрасте старше 60 лет. Синдром Ди Гульельмо, характеризующийся наличием в красном костном мозге большого количества (более 70% клеток) диспластичных эритробластов, выявляют в 10% случаев острого эритробластного лейкоза. При этом варианте также возможны гипергаммаглобулинемия, положительная проба Кумбса, положительные реакции на ревматоидный и антиядерный факторы. Иногда в клинической картине доминируют артралгии, серозиты, гемолитическая анемия.

- Острый мегакариобластный лейкоз (M_7) — очень редкая форма (не более 1–3% случаев), болеют преимущественно дети первого года жизни. Характерны миелофиброз и остеосклероз, поэтому пунктат ККМ получать довольно сложно. Иногда обнаруживают очаги остеолизиса. Прогноз крайне неблагоприятный.

Прогностические факторы

Наиболее важный прогностический фактор при острых нелимфобластных лейкозах — адекватность начальных этапов терапии. Неправильную тактику лечения на первом этапе зачастую не может исправить ни интенсификация лечения на последующих этапах, ни трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток и связанный с ней иммунологический феномен «трансплантат против лейкоза». Факторы неблагоприятного прогноза также включают пожилой возраст, гиперлейкоцитоз или признаки 3-ростковой дисплазии в дебюте заболевания, предшествующая развитию лейкоза миелодисплазия, высокая концентрация ЛДГ в сыворотке крови. Достаточно простой прогностический фактор — морфологический вариант. Монобластный, эритробластный и мегакариобластный варианты включены в группу неблагоприятного прогноза. К последней также относят всех больных с резистентным течением заболевания. Основные критерии включения пациентов в группу благоприятного прогноза: наличие inv(16) (часто выявляют у больных с острым миеломонобластным лейкозом и выраженной эозинофилией в красном костном мозге), t(15,17) (типичный маркёр варианта M_3), t(8;21) (у 40% больных с вариантом M_2).

Лечение

В настоящее время наиболее адекватной программой терапии индукции считают схему «7+3» (ежедневное введение цитарабина в течение 7 дней и даунорубицина в течение первых 3 дней). Для консолидации и поддерживающей терапии используют те же курсы, что и для индукционной терапии.

Особого внимания заслуживает лечение острого промиелоцитарного лейкоза. Одним из самых важных открытий в области гематологии за последние 10 лет стало обнаружение специфического эффекта на бластные

клетки промиелоцитарного лейкоза производного ретиноевой кислоты — третиноина (полностью транс-ретиноевой кислоты). Сочетанное применение третиноина и цитостатических ЛС позволяет достичь ремиссии в 90% случаев.

Лечение рецидивов и резистентных форм до настоящего времени остаётся нерешённой проблемой. Тем не менее при своевременной диагностике рецидива и активной терапевтической тактике удается получить повторную ремиссию у 30—35% больных. Большинство программ химиотерапии рецидивов и резистентных форм основано на использовании цитарабина в сочетании с митоксантроном и идарубицином.

Во всех случаях, когда удалось достичь второй полной ремиссии, следует рассмотреть возможность трансплантации аллогенных или аутологичных гемопоэтических клеток (с учётом возраста пациента — не старше 40—45 лет, соматического статуса, наличия донора и прочих факторов).

55.2. ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

При хронических лейкозах клеточный субстрат представлен зрелыми дифференцированными клетками крови. В большинстве случаев происходит неограниченная пролиферация преимущественно какого-либо одного или двух ростков кроветворения, хотя при некоторых формах возможна пролиферация всех трёх линий гемопоэза. Наиболее частые заболевания этой группы — хронический миелолейкоз, эритремия, сублейкемический миелоз.

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз — опухоль, возникающая из ранних клеток-предшественниц миелопоэза, которые дифференцируются до зрелых форм. Клеточный субстрат опухоли — созревающие и зрелые гранулоциты, преимущественно нейтрофилы.

Эпидемиология

На хронический миелолейкоз приходится 7—15% от общего количества гемобластозов. Заболеваемость в среднем составляет 1—1,5 случая на 100 000 населения. Болезнь одинаково часто развивается среди мужчин и женщин, преимущественный возраст заболевших — 30—40 лет. В детском и юношеском возрасте хронический миелолейкоз наблюдают редко.

Этиология и патогенез

Значительное увеличение заболеваемости среди пострадавших от атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки подтверждает этиологическую роль ионизирующего излучения. Также существуют данные о возможной роли некоторых химических соединений и врождённых дефектов хромосом. У 85—98% больных в клетках гранулоцитарного, мегакариоцитарного, эритроидного рядов, моноцитах-макрофагах, а в последние годы — и в

В- и Т-лимфоцитах выявляют приобретённую хромосомную аномалию — так называемую филадельфийскую (Ph`) хромосому. Ph`-хромосома образуется в результате сбалансированной транслокации между хромосомами 9 и 22 — t(9;22). При этом происходит перемещение *c-ABL* протоонкогена с хромосомы 9 на хромосому 22 с образованием гибридного *BCR-ABL* гена, с которого считывается аномальная матричная РНК, кодирующая протеин p210 с повышенной тирозинкиназной активностью. Принято считать, что именно таким путём происходит превращение нормальных стволовых гемопоэтических клеток в опухолевые. Существуют и Ph`-негативные варианты хронического миелолейкоза, которые, тем не менее, почти в половине случаев являются *BCR-ABL* позитивными вариантами хронического миелолейкоза с «маскированной» Ph`-хромосомой. Ph`-хромосома часто сочетается с трисомией 8, 9, 19, 21, делецией хромосомы 3 и другими дефектами.

Клиническая картина и диагностика

Заболевание закономерно проходит две стадии — развёрнутую доброкачественную (моноклоновую) и терминальную злокачественную (поликлоновую). В течении хронического миелолейкоза выделяют три основные фазы — хроническую, фазу акселерации и бластный криз, которые отражают характерную для данного заболевания опухолевую прогрессию.

- Хроническая фаза характеризуется гиперплазией гранулоцитарного ростка кроветворения в красном костном мозге, при этом способность клеток к дифференцировке и созреванию сохранена. В пределах этой фазы выделяют начальный период, когда опухолевая масса ещё невелика и заболевание проявляется только умеренным лейкоцитозом в крови со сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов, увеличением содержания зрелых и созревающих гранулоцитов в красном костном мозге; эритро- и тромбоцитопоэз сохранены, селезёнка нормальных размеров или незначительно увеличена. По мере увеличения опухолевой массы нарастают лейкоцитоз и содержание молодых форм гранулоцитов, значительно увеличиваются размеры селезёнки и печени, появляются умеренно выраженные симптомы интоксикации. Этот период известен как развёрнутая стадия заболевания. В хронической фазе, как правило, эффективны все виды стандартной цитостатической монохимиотерапии, с помощью которой обычно удаётся добиться максимального уменьшения опухолевой массы.
- С течением времени (обычно через 3–3,5 года) наступает следующая фаза — акселерации, которая ассоциируется с началом терминальной стадии (бластной трансформации). Эта фаза характеризуется не только дальнейшим увеличением опухолевой массы, но и качественным её преобразованием — нарастающими признаками нарушения дифференцировки на уровне стволовой клетки. В крови появляются бластные клетки, развивается анемия, тромбоцитопения (или, наоборот, тром-

боцитоз); в красном костном мозге, а в ряде случаев и в селезёнке, наряду со зрелыми и созревающими гранулоцитами обнаруживают очаги бластной пролиферации. Нарастают симптомы интоксикации — лихорадка, потливость, слабость, снижение массы тела. Важный признак фазы акселерации — резистентность к успешно применявшейся ранее химиотерапии. Введение в схемы лечения цитостатических препаратов, действие которых проявляется на уровне коммитированных предшественников миелопоэза (цитарабин, даунорубицин, меркаптопурин и др.), в некоторых случаях оказывает кратковременный эффект с возвратом процесса в хроническую фазу.

- В конечном итоге развивается бластный криз — терминальная стадия заболевания. Происходит резкое ухудшение общего состояния (выраженные признаки интоксикации, лихорадка, боли в костях, увеличение размеров печени и селезёнки с возможным развитием инфарктов последней). В периферической крови высокое (≥30%) содержание бластных клеток. Развиваются тяжёлые анемия, тромбоцитопения вследствие бластной инфильтрации красного костного мозга с подавлением эритро- и мегакариоцитопоэза. Течение заболевания осложняется присоединением инфекций. О приближении бластного криза свидетельствуют развитие резистентности к химиотерапии и изменение кариологического профиля лейкозных клеток (анеуплоидия, большие уродливые ядра клеток). Моноклоновая популяция клеток с Ph'-хромосомой заменяется поликлоновой, отличающейся резкой анаплазией клеток. Летальный исход в фазе бластного криза практически неизбежен, ремиссии или возврат во вторую фазу — явление чрезвычайно редкое. Непосредственной причиной смерти обычно являются инфекционные осложнения или кровотечения.

Стадии течения хронического миелолейкоза устанавливают на основании комплекса клинических признаков и данных гемограммы, миелограммы, гистологического исследования красного костного мозга. Важное значение для диагностики имеет обнаружение Ph'-хромосомы в гранулоцитах, моноцитах, эритро- и мегакариоцитах красного костного мозга (важно помнить о вариантах хронического миелолейкоза без Ph'-хромосомы) и выявление гибридного («химерного») гена *BCR-ABL*.

Лечение

Основная задача проводимой терапии — уменьшение (в идеале — полное удаление) опухолевого клона. Основной метод определения эффективности терапии — цитогенетическое исследование. Цитогенетический ответ оценивают по содержанию Ph`-положительных клеток в пунктате красного костного мозга: полный — отсутствие Ph`-позитивного клона; частичный — менее 35% Ph`$^{+}$-клеток, минимальный — Ph`$^{+}$-клеток от 35 до 95%, отсутствие ответа — сохранение на фоне терапии исходного количества Ph`$^{+}$-клеток.

Бусульфан, в течение многих лет составлявший основу монотерапии хронического миелолейкоза, в настоящее время не используется в связи с недостаточной эффективностью (продолжительность эффективного применения не превышает 3–4,5 г, медиана выживаемости — 45 мес). Гидроксикарбамид обеспечивает нормализацию состава крови у 70–80% пациентов, медиана продолжительности жизни — 56 мес. Дозировки препарата подбирают индивидуально в зависимости от показателей периферической крови. Начальная доза — 20–50 мг(кг·сут) с постепенным её снижением под контролем содержания лейкоцитов. Доза препарата при поддерживающей терапии — 10 мг/кг. При отмене гидроксикарбамида количество лейкоцитов быстро увеличивается.

В настоящее время препаратом выбора в лечении хронического миелолейкоза считают препараты интерферона альфа. Медиана продолжительности жизни при терапии интерферонами — 66–89 мес. Преимущественно используют рекомбинантные препараты интерферона альфа-2a и интерферона альфа-2b в дозе от 35×10^6 ЕД/м^2 3 раза в неделю до 5×10^6 ЕД/м^2 1 раз в день.

Больным молодого возраста при наличии HLA-идентичного сиблинга необходимо провести трансплантацию красного костного мозга. В настоящее время это единственный метод, позволяющий добиться излечения. Для уменьшения риска осложнений трансплантацию предпочтительно выполнять в ранней хронической фазе. Трансплантация реально выполнима не более чем у 12–20% больных. Ранняя летальность при этом методе лечения составляет 20–30%, у 15% пациентов развивается рецидив. Если родственного донора нет, молодым больным может быть выполнена трансплантация от HLA-совместимого неродственного донора.

В последние годы разрабатываются протоколы лечения ингибиторами тирозинкиназы (иматиниб), которые вызывают остановку пролиферации или индукцию апоптоза в клетках, экспрессирующих BCR-ABL-тирозинкиназу. Препарат назначают в дозе 300 мг/сут, эффект развивается обычно на 2–4-й неделе лечения. Применение иматиниба часто позволяет достичь полных цитогенетических ремиссий во всех стадиях болезни.

Проблема лечения в терминальной стадии остаётся нерешённой. При миелоидном бластном кризе применяют программы химиотерапии, аналогичные таковым при остром миелоидном лейкозе (например, «7+3», см. выше раздел 55.1. «Острые лейкозы»). При лимфобластном варианте бластного криза иногда применяют сочетания антрациклинов (даунорубицина, идарубицина, митоксантрона), циклофосфамида, аспарагиназы, винкристина и преднизолона. При лимфобластном варианте бластного криза хронического миелолейкоза, так же, как при остром лимфобластном лейкозе, нередко развивается нейролейкоз, поэтому необходимы соответствующие профилактические мероприятия.

Прогноз

В дебюте заболевания наиболее достоверными прогностически неблагоприятными факторами являются снижение концентрации гемоглоби-

на менее 100 г/л, наличие в крови и/или красном костном мозге более 3% бластных клеток, увеличение размеров селезёнки более +5 см из под края рёберной дуги, эозинофилия периферической крови более 4%. К категории низкого риска относят больных, не имеющих ни одного неблагоприятного признака, промежуточного — при наличии 1—2 признаков, высокого — 3 и более.

Один из основных прогностических факторов, помимо определения групп риска, — эффективность терапии. Достижение гематологической ремиссии в течение 3—6 мес и цитогенетического ответа к 12-му месяцу свидетельствует о благоприятном прогнозе и возможности полного восстановления нормального кроветворения.

Истинная полицитемия

Истинная полицитемия (эритремия, болезнь Вакеза) — форма хронического лейкоза с поражением клетки-предшественницы миелопоэза, сохраняющей способность к дифференцировке по 4 росткам, преимущественно эритроидному.

Эпидемиология

Заболеваемость истинной полицитемией составляет 0,6—1,6 случая на 100 000 населения. Заболевание наблюдают преимущественно в пожилом и старческом возрасте.

Этиология и патогенез

Истинная полицитемия развивается в результате клональной экспансии трансформированной мультипотентной стволовой клетки. Преимущественная дифференцировка по эритроидной линии, вероятно, связана с гиперчувствительностью клеток-предшественниц аномального клона к эритропоэтину. Также доказана повышенная чувствительность клеток-предшественниц к ИЛ-3, гранулоцитарно-моноцитарному колониестимулирующему фактору, что, возможно, и объясняет гиперплазию трёх ростков гемопоэза. В отличие от хронического миелолейкоза, характерного цитогенетического маркёра истинной полицитемии нет, хотя к моменту постановки диагноза хромосомные аномалии выявляют в 17—26% случаев.

Клиническая картина и диагностика

Выделяют несколько стадий течения истинной полицитемии.

- I — начальная стадия, продолжается до 5 лет и более, характеризуется минимальными клиническими проявлениями.
- IIA — эритремическая развёрнутая стадия без миелоидной метаплазии селезёнки продолжительностью 10—20 лет и более.
- IIБ — эритремическая развёрнутая стадия с миелоидной метаплазией селезёнки.

• III — стадия миелоидной метаплазии (анемическая стадия) с миелофиброзом или без такового; возможен исход в острый лейкоз.

В целом истинная полицитемия характеризуется длительным и относительно доброкачественным течением. Начало заболевания довольно вариабельно. У многих больных в анамнезе присутствуют указания на кровотечения после экстракции зубов, кожный зуд, связанный с водными процедурами, несколько повышенные показатели гемоглобина. Кожа лица, ушей, кончика носа, дистальных отделов конечностей и видимые слизистые оболочки имеют красно-цианотичную окраску различной степени выраженности. Увеличение массы циркулирующих эритроцитов приводит к повышению вязкости крови, стазам в микроциркулярном русле, повышению периферического сосудистого сопротивления. АГ выявляют у 35–40% больных на момент установления диагноза. Нарушение обмена мочевой кислоты (гиперурикемия и урикозурия) осложняет течение IIБ и III стадии. К висцеральным осложнениям истинной полицитемии относят язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (10–17% случаев).

Сосудистые осложнения представляют наибольшую опасность для больных. Одновременная склонность как к тромбозам, так и к кровотечениям — уникальная особенность истинной полицитемии. Тромботические осложнения (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ТЭЛА) — самая частая причина смерти больных. Геморрагический синдром проявляется кровоточивостью дёсен, носовыми кровотечениями, экхимозами.

Увеличение селезёнки во IIA стадии незначительное, связано с усиленным депонированием и секвестрацией форменных элементов крови. В стадии IIБ спленомегалию вызывает прогрессирующее развитие миелоидной метаплазии. Для обеих стадий характерно развитие фиброза печени. Течение постэритремической стадии вариабельно. У некоторых больных оно вполне доброкачественно, увеличение размеров селезёнки и печени происходит медленно, показатели красной крови нормальны. В других случаях наблюдают быстрое нарастание анемии, прогрессирование спленомегалии, появление в крови бластных клеток. Развитие острого лейкоза возможно как в эритремической стадии заболевания, так и в стадии постэритремической миелоидной метаплазии.

Критерии диагностики истинной полицитемии следующие.

- Увеличение количества циркулирующих эритроцитов у мужчин выше 36 мл/кг, женщин — 32 мл/кг.
- Увеличение сатурации кислорода в артериальной крови до 92% и более.
- Спленомегалия.
- Тромбоцитоз более 400×10^9/л.
- Лейкоцитоз более 12×10^9/л.
- Повышение активности ЩФ лейкоцитов.
- Повышение концентрации витамина B_{12} в сыворотке более 900 пг/мл.
- Снижение плазменной концентрации эритропоэтина.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику чаще всего приходится проводить с вторичными эритроцитозами, обусловленными тканевой гипоксией (врождённые «синие» пороки сердца, пневмосклероз, адаптация к условиям высокогорья и т.д.). и изменением содержания эндогенного эритропоэтина (например, при опухолях почки). Среди всех случаев вторичной полицитемии сочетания гиперплазии всех 3 ростков, как правило, не бывает, и в развёрнутых стадиях заболевания диагностика обычно достаточно проста.

На ранних стадиях истинную полицитемию достаточно трудно дифференцировать с хроническим миелолейкозом, основной диагностический критерий в таких случаях — исследование на наличие Ph`-хромосомы. В диагностически затруднительных случаях необходимо провести культуральное исследование, выявляющее спонтанный рост эритроидных колоний, характерный только для истинной полицитемии.

Лечение

Современная терапия эритремии состоит в использовании эксфузий крови, цитостатических препаратов, радиоактивного фосфора и интерферона альфа.

- Кровопускания могут быть самостоятельным методом лечения или дополняют цитостатическую терапию. В начальной стадии истинной полицитемии, протекающей лишь с увеличением содержания гемоглобина и эритроцитов, проводят 2–3 кровопускания по 500 мл крови с интервалом 3–5 дней с последующим введением адекватных количеств реополиглюкина или 0,9% раствора натрия хлорида. Вместо кровопускания можно использовать эритроцитоферез. Процедура обычно хорошо переносится и вызывает нормализацию показателей красной крови на срок от 8 мес до 1 года. Ни кровопускания, ни эритроцитоферез не оказывают влияние на содержание лейкоцитов и тромбоцитов, более того, они иногда могут вызывать реактивный тромбоцитоз.
- Цитостатическая терапия показана при эритремии, протекающей с лейкоцитозом, тромбоцитозом и спленомегалией, кожным зудом, висцеральными и сосудистыми осложнениями, а также при недостаточной эффективности предшествующих кровопусканий. Эффект от цитостатической терапии следует оценивать через 3 мес после начала лечения, хотя снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов наступает значительно раньше. Применяют алкилирующие производные (бусульфан, мелфалан, циклофосфамид) и антиметаболиты (меркаптопурин, тиогуанин). Алкилирующие препараты оказывают несомненный терапевтический эффект, однако в настоящее время их применяют редко из-за лейкозогенного действия.
- В последние годы широко применяют препараты интерферона альфа, которые угнетают миелопролиферацию, значительно снижают количество

тромбоцитов и сопутствующих сосудистых осложнений. Максимальный терапевтический эффект развивается через 3–8 мес. Лечение проводят в течение многих лет (при хорошей переносимости). Одно из несомненных достоинств терапии интерферонами — отсутствие лейкозогенного действия.

- У очень пожилых больных эффективно применение радиоактивного фосфора (^{32}P). Полная ремиссия развивается в 98% случаев после однократной инъекции препарата в дозе 2,8–3,5 мКю/м^2. В дальнейшем препарат вводят с интервалом 3–6 мес, что позволяет длительно поддерживать гематологическую ремиссию, сохраняя при этом удовлетворительное качество жизни пациента. Радиоактивный фосфор обладает выраженным тератогенным и мутагенным эффектом, что ограничивает возможность его применения у пациентов относительно молодого возраста.

Симптоматическое лечение включает назначение аллопуринола (при гиперурикемии), антиагрегантов и низкомолекулярных гепаринов (при тромбозах сосудов и выявлении гиперкоагуляции), антигистаминных препаратов (при кожном зуде) и др.

55.3. ЛИМФОМЫ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЛИМФОЛЕЙКОЗЫ

Классификация ВОЗ выделяет три большие группы лимфом — В-клеточные, Т-клеточные и NK-клеточные, — а также лимфому Ходжкина (лимфогранулематоз). В свою очередь, классификация В-клеточных и Т/NK-клеточных опухолей основана на анализе предшественников опухолевых клеток и в дальнейшем определяется стадиями их дифференцировки. Лимфомы также группируются в соответствии с клиническими признаками: преимущественно диссеминированные, первичные экстранодальные и преимущественно нодальные (т.е. поражающие лимфатические узлы).

Стандартная классификация опухолей TNM для лимфом малоприменима, поскольку в большинстве случаев им свойственна исходно генерализованная манифестация, что объясняется распространённостью лимфатической ткани в организме.

Выделяют лимфомы низкой степени злокачественности (хронические, вялотекущие, зрелоклеточные) и агрессивные лимфомы.

В США и Европе 70–80% всех лимфом составляют В-клеточные опухоли, а Т-клеточные и NK-клеточные — 20–30%. В странах Восточно-Тихоокеанского региона складывается обратное соотношение. В пределах каждого иммунологического варианта условно выделяют агрессивные и хронические опухоли. К первым относят преимущественно крупноклеточные опухоли (лимфосаркомы), характеризующиеся высокой пролиферативной активностью и бурным клиническим течением, ко вторым — зрелоклеточные лимфомы. Клетки таких опухолей активно не пролиферируют, а накопление клеток обусловлено дефектными механизмами

апоптоза. Со временем хронические лимфатические опухоли могут трансформироваться в агрессивные, что всегда прогностически неблагоприятно.

Лимфомы возникают в лимфатических узлах и в экстралимфатических областях (желудке, кишечнике, мышечной ткани, костях, ЦНС, яичке и др.). Одинаковые по морфологии, основным иммунологическим и цитогенетическим характеристикам, но разные по локализации, лимфатические опухоли различаются по характеру и особенностям роста, поэтому при выделении нозологических форм необходимо учитывать первичные очаги их возникновения.

Часть опухолей диагностируют при случайном обследовании, и годами они не требуют лечения. Для других характерен быстрый рост, сопровождающийся симптомами интоксикации. В этом случае лечение откладывать нельзя.

В классификации ВОЗ перечислены 36 нозологических форм, но встречаемость их далеко не одинакова. Более 50% лимфом составляют диффузная В-крупноклеточная и фолликулярная лимфомы. Т-клеточные опухоли редки, полиморфны по морфологическим и клиническим проявлениям и представлены в основном периферическими Т-клеточными лимфомами.

ЛИМФОМЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Хронические (они же — вялотекущие, или зрелоклеточные) лимфомы цитологически имеют лимфоцитарный состав.

Лимфомы низкой степени злокачественности составляют следующую группу:

- Фолликулярные лимфомы (22% случаев).
- Лимфомы из малых В-лимфоцитов (7%).
- Экстранодальные лимфомы из В-клеток маргинальной зоны (8%).
- Нодальные лимфомы из В-клеток маргинальной зоны (2%).
- Лимфоплазмоцитарные лимфомы (макроглобулинемия Вальденстрёма) — 1%.
- Лимфомы из В-клеток маргинальной зоны селезёнки (менее 1%).

Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома — опухоль из В-клеток фолликулярного центра, имеющая хотя бы частично фолликулярную структуру роста. В большинстве случаев находят иммунологический маркёр болезни CD10 и перестройку или амплификацию гена *BCL2*, приводящие к нарушению апоптоза. Этиология заболевания неизвестна.

Эпидемиология

В США фолликулярная лимфома составляет 35% всех лимфом, в мире — 22%. Наименьшую заболеваемость отмечают в Европе, Азии и развивающихся странах. Страдают преимущественно взрослые, средний возраст

пациентов 55 лет. Женщины заболевают в 1,5 раза чаще мужчин; дети болеют крайне редко.

Клиническая картина

У 70% пациентов уже в дебюте заболевания выявляют генерализованную лимфаденопатию и умеренную спленомегалию, у половины — поражение костного мозга. Лимфатические узлы обычно имеют эластическую или тестоватую консистенцию, безболезненны, не спаяны между собой и окружающими тканями. В ряде случаев наблюдают слияние лимфатических узлов в конгломераты, обычно в паховых, подвздошных областях и забрюшинно. Симптомы интоксикации (повышенная потливость, гипертермия, похудание, слабость) беспокоят только 10% больных.

При генерализованной стадии болезни продолжительность жизни составляет 8–10 лет. Локальные формы фолликулярной лимфомы (поражение 1–2 групп лимфатических узлов) находят у 20–30% больных. В таких случаях облучение поражённых областей у ряда пациентов может привести к выздоровлению. В крайне редких случаях могут диагностироваться изолированные экстранодальные опухоли — кожи, яичка, кишечника.

У 25–40% больных по клиническим данным и у 70% по данным секционного материала может возникнуть саркомная трансформация. Клинически она проявляется прогрессирующим похуданием, повышенной потливостью, фебрильной лихорадкой, быстрым ростом и уплотнением одной или нескольких групп лимфатических узлов или селезёнки. Трансформация висцеральных лимфатических узлов может привести к сдавлению и прорастанию опухоли в окружающие ткани и органы, появлению плеврита или асцита. Продолжительность жизни таких больных обычно измеряется неделями или месяцами. Саркомная трансформация подтверждается биопсией опухолевого очага.

Массивная спленомегалия также нередко бывает признаком крупноклеточной трансформации, но прогностически это всегда более благоприятная ситуация, нежели саркомная трансформация. Проведение спленэктомии с последующей консолидирующей химиотерапией могут дать продолжительный хороший результат. К другим клиническим признакам крупноклеточной трансформации относят значительное повышение активности лактат дегидрогеназы (более чем в 1,5 раза), концентрации фибриногена и мочевой кислоты в крови, гиперкальциемию, увеличение СОЭ более 30 мм/час.

Лабораторно-инструментальные исследования

- При цитологическом исследовании крови обнаруживают мелкие и крупные клетки с расщеплёнными ядрами (центроциты) и крупные клетки с нерасщеплёнными ядрами (центробласты).
- Гистологическая картина биоптата лимфатического узла в большинстве случаев представлена многочисленными фолликулоподобными струк-

турами: более 75% среза лимфатического узла — фолликулярными, 25–75% — фолликулярными с зонами диффузного роста, менее 25% — частично фолликулярными. В зонах диффузного роста может быть выражен фиброз ткани.

- Проводят исследование иммунофенотипа опухоли.
- Цитогенетическое исследование позволяет диагностировать транслокацию t(14;18)(q32;q21) (кроме случаев у детей), вариантные транслокации (t[2;18][p12;q21]), в редких случаях трисомию хромосомы 18. В результате транслокации ген *BCL2* гиперэкспрессируются и белок Bcl-2 блокирует апоптоз в опухолевых клетках. Таким образом, увеличение опухоли обусловлено не пролиферацией, а накоплением опухолевых клеток. Обычно определяют комплексный кариотип (3 и более цитогенетических нарушений). При трансформации можно обнаружить делеции локуса 17p13 (содержащие ген *TP53*, супрессирующий опухоль), t(8;14), характерные для лимфомы Беркитта.

Лечение и прогноз

Лечение зависит от стадии болезни.

- На I и II стадиях болезни при удалении единственного опухолевого очага без последующей консолидирующей терапии рецидивы развиваются у 70% больных в среднем через 6 лет. В большинстве случаев они возникают в той же группе лимфатических узлов, а у 25% пациентов при рецидиве диагностируют генерализованный опухолевый процесс.
  - Облучение вовлечённых зон можно проводить только при полном исключении поражения других групп лимфатических узлов по данным УЗИ, КТ или позитронно-эмиссионной томографии. В результате лучевой терапии в дозе 30–36 Гр на вовлечённые зоны у 40–50% пациентов удается получить длительную ремиссию заболевания.
  - Химиотерапию после облучения вовлечённых областей (аддитивная терапия) применяют для консолидации облучения, а также в тех случаях, когда использование только лучевой терапии не приводит к полному исчезновению очага болезни. Имеются данные, что применение схем COP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) или CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) позволяет увеличить частоту полных ремиссий до 65–70%.
- Тактика ведения больных с III и IV стадиями заболевания обусловливается наличием или отсутствием симптомов интоксикации, возрастом, общим состоянием больного. Выбором в данной ситуации может быть:
  - назначение симптоматической сдерживающей терапии, направленной на исчезновение симптомов интоксикации, уменьшение массы опухоли и улучшение качества жизни;
  - назначение оптимально эффективного (нередко опасного) антилимфомного лечения, которая, возможно, увеличит продолжительность жизни.

Показания для начала терапии перечислены ниже.

- Нарастание симптомов интоксикации.
- Быстрое прогрессирование и генерализация заболевания.
- Потенциально опасное для жизни поражение органов, в том числе признаки поражения почек и печени.
- Костномозговая недостаточность (гемоглобин менее 100 г/л, лейкоциты менее $3{,}0\times10^{12}$/л, тромбоциты менее 100×10^{9}/л).

При появлении показаний проводят стандартную химиотерапию или лучевое лечение (в зависимости от распространенности процесса).

- Стандартная терапия генерализованных фолликулярных лимфом включает алкилирующие ЛС (хлорамбуцил и циклофосфамид) и ГК. Основное свойство всех схем химиотерапии — продолжительное лечение и длительное ожидание эффекта. Поэтому в некоторых случаях менее длительная и интенсивная комбинированная внутривенно химиотерапия (курсы COP или CHOP) может иметь в большей степени тактические, а не терапевтические преимущества. Использование комбинации CHOP и ритуксимаба (моноклональные АТ к В-клеточному Аг CD20) достоверно приводит к большей общей выживаемости. Добавление моноклональных CD20-АТ ритуксимаба к курсу FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон) также достоверно увеличивает общую выживаемость больных. В большинстве исследований в качестве поддерживающей терапии использовали интерферон альфа. Этот препарат увеличивает продолжительность ремиссии, но только у тех пациентов, которые в качестве индукционной терапии получали курсы лечения антрациклиновым ЛС. Отрицательная сторона такой терапии заключается в необходимости частых (2–3 раза в неделю) внутримышечных инъекций препарата на протяжении нескольких лет и побочных эффектах интерферонов (гриппоподобный синдром, в редких случаях иммунокомплексный синдром).
- Лучевую терапию назначают на область массивных очагов (в качестве дополнительного лечения) или, при частичной ремиссии заболевания, на резидуальные опухолевые локусы.

Роль трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток

Проведение трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток в качестве консолидирующей терапии первой линии, равно как и при первом рецидиве, не привело к увеличению выживаемости больных.

Роль трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток

Смертность при данном виде лечения составляет 30–40%. Рецидивы, по сравнению с аутологичной трансплантацией, возникают значительно реже. Часть больных излечивается от фолликулярной лимфомы. Опасное осложнение операции — реакция «трансплантат против хозяина» — значительно снижает качество жизни больных.

В настоящее время доступным и часто применяемым методом лечения при лимфомах низкой степени злокачественности становится трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток после кондиционирования пониженной интенсивности (трансплантация в немиелоблативном режиме). При посттрансплантационных рецидивах опухоли эффективны инфузии донорских лимфоцитов.

Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны

Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны [MALT-лимфома (Mucosal Associated Lymphoid Tissue — лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками)] — экстранодальная В-клеточная опухоль. Она первично поражает слизистую оболочку желудка и мочевого пузыря, слюнные железы, лёгкие, кожу, щитовидную и молочную железы.

MALT-лимфома желудка

Этиология

У ряда больных MALT-лимфома желудка развивается на фоне хронической инфекции *Helicobacter pylori*, слюнных желёз — на фоне длительного течения синдрома Шёгрена, щитовидной железы — у пациентов с тиреоидитом Хашимото.

Эпидемиология

По данным ВОЗ MALT-лимфома составляет 8% от всех лимфом.

Клиническая картина

Специфических клинических симптомов болезни нет. Больные могут длительное время страдать атрофическим гастритом, вызванным *H. pylori*, предъявлять жалобы диспепсического характера.

Проводят следующие лабораторно-инструментальные исследования.

- Обычно опухоль обнаруживают при ФЭГДС, чаще в антральном отделе желудка, и она имеет вид банальной язвы, очагового воспаления или утолщения складки желудка.
- В связи с трудностью макроскопической оценки размеров опухоли, при повторной гастроскопии проводят множественные биопсии близлежащих отделов слизистой оболочки, эндосонографическое исследование (УЗИ с эзофагогастральным датчиком), позволяющие оценить реальные размеры опухоли (глубину её распространения в стенку желудка и размеры парагастральных лимфатических узлов).
- Гистологическая картина MALT-лимфомы желудка имеет отличительные особенности: опухоль растет в пределах слизистой и подслизистой оболочки желудка, представлена гетерогенными мелкими клетками (моноцитоидные клетки, малые лимфоциты), иногда с плазмоклеточной дифференцировкой и примесью более крупных клеток. В слизистой

оболочке опухоль инфильтрирует эпителий, формируя специфический лимфоэпителиальный дефект.
- Проводят иммунотипирование опухоли.
- При цитогенетическом исследовании и методами молекулярной биологии выявляют, что опухоль представлена постгерминальными В-клетками памяти. Патогенетической считается транслокация t(11;18)(q21;q21) (гены *AP12* и *MLT*), в ряде случаев находят транслокации t(1;14), t(14;18), трисомию хромосомы 3. При отсутствии клональных цитогенетических нарушений, особенно t(11;18)(q21;q21), дифференциальный диагноз MALT-лимфомы EI стадии и хронического атрофического гастрита, вызванного *H. pylori* (в ряде случаев которого может отмечаться моноклональная В-клеточная инфильтрация слизистой оболочки желудка), крайне затруднителен.

Помимо вышеописанных методов исследования показаны УЗИ и КТ органов брюшной полости и средостения, трепанобиопсия, клинический, биохимический и иммунохимический анализы крови. В соответствии с полученными результатами определяют стадию опухолевого процесса.

Метастазирование при MALT-лимфоме обычно ограничено внутрибрюшными лимфатическими узлами; редко обнаруживают отдаленные метастазы или другие экстранодальные поражения.

Лечение
- При единичном или множественном поражении, ограниченном стенкой желудка, и невозможности доказать неопластическую природу имеющихся изменений, т.е. отсутствует t(11;18)(q21;q21), назначают антибактериальную терапию против *H. pylori*.
- Только после антибактериальной терапии (или отсутствии её эффекта) назначают хлорамбуцил в дозе 6 мг/м^2 в сутки в течение 14 дней с последующим перерывом в течение 28 сут. Всего проводят 6 курсов. Возможно проведение лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 30–36 Гр.
- Другими вариантами химиотерапии могут быть курсы COP или терапия малыми дозами циклофосфамида в дозе 200 мг/сут 5 дней с проведением повторных курсов каждые 21 сут.

Необходимо длительно наблюдать за больными, особенно за лицами, получавшими только антибактериальную терапию. Следует выполнять повторные ФЭГДС с множественными биопсиями (как минимум 6: 2 — из тела, 2 — из дна, 2 — из привратника). Эндосонография — оптимальный метод контрольного обследования пациента с MALT-лимфомой желудка.

MALT-лимфомы других локализаций

MALT-лимфомы могут возникать в конъюнктиве, коже, слюнных железах, лёгком, щитовидной железе, мочевом пузыре, простате, молочной

железе. В некоторых случаях такие опухоли связывают с хронической антигенной стимуляцией (например, *Borrelia burgdorferi*, дерматиты, хламидийная инфекция, конъюнктивиты, синдром Шёгрена и тиреоидит Хашимото). Хотя данных об исчезновении лимфомы после успешного лечения инфекции (например, хламидиоза) пока нет, первоочередным мероприятием в таких случаях должно быть лечение того заболевания, с которым, возможно, связана лимфома. Это касается тех случаев, когда патогенный фактор определён, а клиническое течение лимфомы не представляется угрожающим.

Локальные формы

Экстранодальные лимфомы из клеток маргинальной зоны в 60–75% случаев обнаруживают на ранних (I–II) стадиях. Если выявить связь с какой-либо хронической инфекцией не удается или лечение инфекции не приводит к исчезновению лимфомы, показано облучение вовлечённой области. Суммарная доза меняется в пределах 25–35 Гр в зависимости от локализации и объёма лучевой нагрузки на окружающие нормальные ткани. Полную ремиссию удается получить в 95–100% случаев.

Рецидивы заболевания регистрируют у 20–30% больных, и возникают они обычно в контралатеральных областях. Безрецидивная выживаемость в течение 5–10 лет составляет 75%.

Диссеминированная опухоль

В настоящее время, даже используя современные терапевтические средства, добиться излечения при диссеминированных стадиях (III и IV) практически невозможно. Больные в этих случаях живут 7–10 лет. Если заболевание протекает бессимптомно, за пациентами наблюдают не проводя лечения. Различий в общей выживаемости при применении монотерапии алкилирующими препаратами (хлорамбуцил, циклофосфамид) или более агрессивной комбинированной химиотерапии по программам COP и CHOP не выявлено. Добавление эпирубицина к монотерапии хлорамбуцилом также не привело к увеличению числа полных ремиссий и общей выживаемости.

АГРЕССИВНЫЕ ЛИМФОМЫ

Агрессивные лимфомы — гетерогенная группа опухолей. Для некоторых из них, например для лимфомы из клеток мантийной зоны и периферических Т-клеточных лимфом, свойственны прогрессирующее течение, изначальная резистентность к терапии, невозможность получения длительной ремиссии и быстрая гибель больного. Особенностью других служит высокая пролиферативная активность: быстрый рост опухоли с прорастанием и сдавлением органов, сосудов, нервов, возникновением тяжёлой интоксикации. Такие опухоли обычно очень химиочувствительны, что позволяет вылечить значительную часть больных.

К наиболее распространенным агрессивным опухолям относят следующие.

- В-клеточные лимфомы.
  - Диффузная В-крупноклеточная лимфома (30%).
  - Лимфома из клеток мантийной зоны (6–10%).
  - Медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (2,4%).
  - Лимфома Беркитта и беркиттоподобная лимфома (1–2%).
- Т-клеточные лимфомы.
  - Периферическая Т-клеточная лимфома (7,6%).
  - Анаплазированная крупноклеточная лимфома Т-типа или О-типа (2,4%).

Эпидемиология

Агрессивные лимфомы составляют половину всех лимфом. Возрастной разброс заболеваемости широк и зависит от конкретной нозологической формы. В целом заболеваемость увеличивается с возрастом: в большинстве случаев опухоль диагностируют у 60–70-летних.

Клиническая картина

В большинстве случаев обнаруживают быстро растущую нодальную или экстранодальную опухоль. Поражение экстранодальных областей наблюдают в 40% случаев (в основном это различные сегменты ЖКТ). Экстранодальное поражение любой локализации (кожа, кости, ЦНС, яичко, молочная железа и другие органы) может быть изолированным.

Обследование больного включает в себя следующее.

- Сбор анамнестических и физических данных.
- Рентгенографию грудной клетки, КТ грудной, брюшной полостей, малого таза.
- Выполнение клинического и биохимического анализа крови с обязательным определением активности ЛДГ и концентрации мочевой кислоты.
- Трепанобиопсию.
- Диагностическую люмбальную пункцию (при поражении носоглотки, при первичной лимфоме яичка, при поражении костного мозга, при значении международного прогностического индекса больше 2).
- Радионуклидные исследования (с галлием или позитронно-эмиссионная томография).
- ЭхоКГ
- Определение стадии в соответствии с риском.

Больных в соответствии с риском разделяют по группам, каждая из которых имеет определённый прогноз (табл. 55-2). Выделяют 5 факторов, влияющих на риск: возраст (моложе или старше 60 лет), стадия (I–II или III–IV), число экстранодальных очагов болезни, общее состояние больного и активность ЛДГ в крови.

Таблица 55-2. Группы риска

Риск	Число факторов риска	Количество больных, %	Частота полных ремиссий, %	5-летняя выживаемость, %
Низкий	0–1	35	87	73
Низкий промежуточный	2	27	66	51
Высокий промежуточный	3	22	54	43
Высокий	4–5	16	34	26

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома — гетерогенная группа В-клеточных опухолей, характеризующихся пролиферацией крупных клеток с размерами ядер, соответствующими или превышающими размеры ядра макрофага или более чем в 2 раза больше ядра лимфоцита.

Этиология

В ряде случаев диффузная В-крупноклеточная лимфома развивается в результате трансформации лимфом низкой степени злокачественности и у больных с первичным или вторичным иммунодефицитом. У больных с иммунодефицитами возможную патогенетическую роль играет вирус Эпстайна–Барр.

Эпидемиология

Частота диффузной В-крупноклеточной лимфомы составляет 30–40% от всего количества лимфом. Средний возраст больных на момент диагностики — 60–70 лет. Мужчины болеют незначительно чаще женщин.

Клиническая картина

Диффузная В-крупноклеточная лимфома — быстро растущая нодальная или экстранодальная опухоль, сопровождающаяся изменением конфигурации и размеров лимфоидных органов и симптомами интоксикации (лихорадкой, проливными ночными потами, похуданием, слабостью).

При гистологическом исследовании обнаруживают полное нарушение структуры лимфатического узла или экстранодальной ткани диффузной пролиферацией крупными, средними и небольшими лимфоидными клетками. Крупные клетки могут быть резко атипичными — многоядерными, гигантскими. В ряде случаев определяют значительную примесь реактивных Т-клеток или тканевых макрофагов, опухолевые клетки составляют меньшинство. Этот гистологический вариант называют В-клеточной лимфомой с избытком Т-клеток/гистиоцитов. Возможно обнаружение выраженного фиброза.

При поражении костного мозга могут быть мелкоклеточные, обычно очаговые пролифераты. Опухолевые клетки в периферической крови выявляют крайне редко.

При исследовании иммунофенотипа обычно определяют поверхностный IgM (реже IgG и IgA) и В-клеточные Ag CD19, CD20, CD22, CD79a. В ряде случаев, при анаплазированной морфологии, один или несколько В-клеточных Ag могут отсутствовать и экспрессируется Ag CD30. В 10% случаев обнаруживают CD5, что прогностически неблагоприятно. Наличие Ag CD10 в 25–50% случаев служит благоприятным признаком. Протоонкоген *BCL-2* выявляют в 30–50% случаев (свидетельствует о плохом прогнозе). Пролиферативная активность, определяемая по Ag Ki-67, высока и составляет 40–90%.

При цитогенетическом исследовании и методами молекулярной биологии в 20–30% случаев определяют транслокацию t(14;18), в 30% — транслокацию локуса 3q27 (протоонкоген *BCL-6*).

Лечение

Около 40% больных выздоравливают после проведения терапии первой линии.

- Терапия первой линии при локальных стадиях. Проведение курсов химиотерапии с доксорубицином с последующей консолидирующей лучевой терапией на вовлечённые области приводит к ремиссиям заболевания практически у 100% больных, а 5-летняя общая выживаемость составляет 80%. В группе больных с I–II стадиями заболевания без массивных (менее 10 см) очагов поражения комбинированная терапия (3 курса CHOP и облучение в дозе 45–50 Гр) более эффективна, чем только химиотерапия (8 курсов CHOP) как в отношении 5-летней безрецидивной, так и общей выживаемости.
- Терапия первой линии при генерализованной лимфоме. Наиболее эффективна полихимиотерапия. Первое поколение схем полихимиотерапии включает CHOP и CHOP-подобные курсы, в которых доксорубицин заменяли другим антрациклином или антрацендионом (митоксантрон). Схемы второго и третьего поколений включают большее количество ЛС (обычно 6–8) в максимально переносимых дозах.
- Ритуксимаб и стандартный CHOP.
  - Монотерапия ритуксимабом позволяет достичь ремиссии у 31% больных с рецидивами диффузной В-крупноклеточной лимфомы.
  - Сочетанное применение курсов CHOP с ритуксимабом (R-CHOP) позволило получить ремиссии у 76% пациентов. Преимущество R-CHOP отмечалось во всех группах риска, максимально — в группе низкого риска. Наибольший эффект курсов R-CHOP был отмечен в случаях, характеризующихся повышенной экспрессией гена *BCL-2* (фактор плохого прогноза).

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Лимфогранулематоз, или лимфома Ходжкина, — опухоль лимфатической системы, субстратом которой служат характерные гигантские опухолевые клетки, а также полиморфноклеточная гранулема, образованная реактивными лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами и плазматическими клетками.

Распространённость

По данным американских исследований, лимфогранулематозом болеют лица всех возрастов. Кривая заболеваемости имеет 2 пика: в возрасте 16–30 лет и после 50 лет. Каждый пик имеет свои особенности: первый приходится на возраст 20–30 лет, женщины заболевают чаще; второй — на возраст старше 60 лет, чаще болеют мужчины. В разных этнических группах заболеваемость отличается: наиболее часто заболевают представители европеоидной расы (1,1 случая среди мужчин и 0,7 случая среди женщин на 100 000 населения), наиболее редко — японцы (0,1 случая среди мужчин на 100 000). Эпидемиологических данных по России в настоящее время нет.

Этиология и патогенез

Долгое время роль этиологического агента при лимфогранулематозе отводилась инфекционным возбудителям, в том числе микобактериям туберкулёза и вирусам. Была выявлена связь между заболеваемостью лимфогранулематозом и инфицированностью вирусом Эпстайна–Барр. Риск развития лимфогранулематоза в 3 раза выше в популяции людей, инфицированных вирусом Эпстайна–Барр или перенёсших инфекционный мононуклеоз. В семьях больных ВИЧ-инфицированных пациентов риск возрастает параллельно углублению иммунодефицита.

Иммунофенотипический анализ подтвердил лимфатическую природу клеток Березовского–Штернберга и Ходжкина. Клетки Березовского–Штернберга в большинстве случаев происходят из В-клеток зародышевого центра фолликула в результате различных мутаций, обладают высокой секреторной активностью и обусловливают характерную гистологическую картину.

Количественные изменения хромосом в клетках Березовского–Штернберга были выявлены практически в 100% случаев, что свидетельствует о нестабильности кариотипа этих клеток. Характерных хромосомных аномалий не обнаружено. Изменения в опухолевых клетках чаще (в 54%) затрагивали короткое плечо хромосомы 2.

Классификация

Согласно международной клинической классификации лимфогранулематоз по распространённости процесса подразделяют на 4 стадии (табл. 55-3).

Таблица 55-3. Стадии лимфогранулематоза

Стадия	Характеристика
Стадия I	Вовлечение лимфатических узлов одного региона или одной лимфоидной структуры (селезёнка, тимус, кольцо фон Вальдейера–Пирогова)
Стадия II	Вовлечение лимфатических узлов 2 и более регионов по одну сторону диафрагмы (средостение и бронхопульмональные узлы — два разных региона); количество вовлечённых регионов обозначают индексом (например, II4)
Стадия III	Вовлечение лимфатических узлов регионов или структур по обе стороны диафрагмы: III1 — с вовлечением лимфатических узлов ворот селезёнки, портальных и чревных групп III2 — с вовлечением парааортальных, подвздошных, мезентериальных и паховых лимфатических узлов
Стадия IV	Вовлечение одной или нескольких экстранодальных областей с поражением лимфатических узлов или без него, либо изолированное поражение экстранодального органа с поражением отдаленных лимфатических узлов; метастазы в костный мозг или печень

Клиническая картина

Пациенты предъявляют жалобы на увеличение периферических лимфатических узлов, одышку, кашель, слабость, быструю утомляемость, сильную потливость по ночам, кожный зуд, субфебрилитет или изматывающую лихорадку неправильного типа, беспричинное снижение массы тела.

- Увеличенные лимфатические узлы имеют плотноэластическую консистенцию, как правило, не спаяны с кожей и безболезненны. У 10–25% больных после приёма алкоголя появляются боли в увеличенных лимфатических узлах. Обычно в опухолевый процесс вовлекаются надключичные, медиастинальные, подмышечные лимфатические узлы, но чаще в первую очередь увеличиваются шейно-надключичные лимфатические узлы справа. Поражение лимфатических узлов только выше диафрагмы в момент диагностики обнаруживают у 90% больных, только ниже диафрагмы — у 10%. При значительном увеличении медиастинальных лимфатических узлов у больных появляется сухой кашель. Синдром сдавления, боли в грудной клетке возникают только при очень больших конгломератах узлов средостении. Такие конгломераты могут прорастать в плевру, перикард, лёгкие, бронхи, пищевод, нередко вовлекается селезёнка.
- Из нелимфоидных органов чаще всего поражаются лёгкие. Поражение лёгочной ткани может носить как очаговый, так и инфильтративный характер, иногда с распадом и формированием полостей. При выявлении полостей заболевание следует дифференцировать с туберкулёзом, бак-

териальной пневмонией, актиномикозом. Значительное увеличение забрюшинных лимфатических узлов сопровождается болями в пояснице.

- Примерно у 10—20% больных в процесс вовлекается костный мозг, что можно предположить при стойкой панцитопении. Тем не менее часто подтвердить поражение костного мозга можно только при трепанобиопсии.
- Поражение печени редко обнаруживают в начале болезни, однако при прогрессировании заболевания метастазы в нее находят более чем у половины больных. Заподозрить вовлечение в патологический процесс печени можно в случае увеличения её размеров, выявления в ней очаговых теней в сочетании с повышением более чем в 4 раза активности ЩФ в крови.

Лабораторно-инструментальные исследования

Лабораторно-инструментальные методы исследования представлены ниже.

- При общем анализе крови у части больных отмечают повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопению.
- Биохимический анализ крови: определение активности ЩФ, ЛДГ, АЛТ, АСТ, концентраций билирубина, креатинина, мочевины, определение признаков биологической активности (содержание α_2-глобулина, фибриногена, гаптоглобина и церулоплазмина).
- Рентгенографическое исследование органов грудной клетки позволяет уточнить состояние лимфатических узлов средостения, ткани лёгких и плевры. Обязательна КТ грудной клетки, позволяющая выявить невидимые на рентгенограммах медиастинальные лимфатические узлы и мелкие очаги в лёгочной ткани.
- УЗИ печени, селезёнки, забрюшинных и внутрибрюшных лимфатических узлов, почек. В сомнительных случаях показана КТ брюшной полости. Целесообразно также проведение УЗИ тех зон периферических лимфатических узлов, которые при пальпации кажутся сомнительными.
- Методы радиоизотопной диагностики позволяют выявить субклиническое поражение костной системы (все зоны патологического накопления изотопа следует подтвердить при рентгенографическом исследовании). Сканирование лимфатических узлов с галлия цитратом — ценный метод, имеющий наибольшее значение после завершения лечения: у больных с исходно большими размерами средостения накопление индикатора в остаточных медиастинальных лимфатических узлах свидетельствует о высокой степени риска раннего рецидива.
- Обязательно проводят биопсию лимфатического узла с последующим цитологическим и гистологическим исследованием полученного материала. При изолированном увеличении медиастинальных или внутрибрюшных лимфатических узлов следует прибегнуть к парастернальной медиастинотомии или лапаротомии.
- Двусторонняя трепанобиопсия подвздошной кости.

Диагностическую лапаротомию со спленэктомией, ревизией внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов и краевой биопсией печени используют лишь в диагностически трудных ситуациях.

Диагноз лимфогранулематоза устанавливают морфологически. Для морфологического исследования применяют цитологические отпечатки и гистологические препараты, полученные при биопсии опухолевого образования, чаще всего лимфатического узла. Основное условие гистологической диагностики — выявление характерных многоядерных опухолевых клеток. Субстрат лимфогранулематоза составляет полиморфноклеточная гранулема, образованная реактивными лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими клетками, характерными опухолевыми клетками. Клетки Березовского–Штернберга и клетки Ходжкина располагаются преимущественно в центре гранулемы.

Лечение

Основные положения противоопухолевой химиотерапии:

- применение ЛС в максимально переносимых дозах;
- проведение не одного, а нескольких курсов лечения даже при достижении полного эффекта после первого из них.

Программа МОРР (мустарген, винкристин, преднизолон, прокарбазин) / ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) — общепризнанный стандарт лечения лимфогранулематоза. Лучевую терапию применяют для консолидации ремиссии после химиотерапевтического лечения.

Использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (ленограстим, филграстим) позволяет проводить более агрессивную химиотерапию. Программа BEACOPP предполагает 2 различающихся по дозам режима: BEACOPP I (базовый) и BEACOPP II (усиленный). Базовый BEACOPP при IIB–IV стадиях лимфогранулематоза позволяет получить полную ремиссию у 92% больных.

В зависимости от распространённости опухолевого процесса проводят 4–8 курсов химиотерапии. После 2-го, 4-го, 6-го и 8-го курсов проводят рестадирование, оценивают противоопухолевый эффект применённой схемы химиотерапии. Через 1 мес после наступления ремиссии и завершения химиотерапии, с консолидирующей целью показана лучевая терапия на области, исходно вовлечённые в опухолевый процесс.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Множественная миелома — злокачественная опухоль из группы В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся пролиферацией и накоплением плазматических клеток в красном костном мозге и избыточной продукцией моноклональных Ig (М-компонент) и белка Бенс–Джонса (лёгких цепей Ig κ и λ). Определение множественной миеломы как плазмоклеточной опухоли с парапротеинемией не совсем точ-

но, так как существует вариант заболевания, при котором патологические клетки синтезируют Ig, но не секретируют их в кровь (так называемая несекретирующая миелома).

Эпидемиология

На множественную миелому приходится до 1% от всех злокачественных новообразований и примерно 10% от всех гемобластозов. Заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая пика на 7-м десятилетии жизни (в целом — 4 случая на 100 000 населения). Множественная миелома несколько чаще развивается у мужчин. Средняя продолжительность жизни больных после постановки диагноза составляет 3 года, 10-летняя выживаемость не превышает 5%.

Этиология и патогенез

Причины развития множественной миеломы неизвестны. В основе заболевания лежит злокачественная трансформация отдельной В-клетки-предшественницы, что приводит к бесконтрольному синтезу моноклонального Ig (с идентичным типом лёгкой цепи и эпитопом). От опухолевой трансформации клетки-предшественницы до появления клинических проявлений проходит 20–30 лет. Малигнизированная плазматическая клетка приобретает опухолевые свойства — способность прорастать костную ткань, почки, формируя клиническую картину распространённой многоочаговой опухоли, что и отражено в названии болезни.

Классификация

Существуют следующие варианты парапротеинемических гемобластозов: солитарная плазмацитома, тлеющая миелома, множественная миелома, плазмобластный лейкоз. Согласно иммунохимической классификации, выделяют 5 основных форм множественной миеломы: G, A, D, E и Бенс–Джонса; к редким формам относят несекретирующую и М-миелому. Частота распределения иммунологических типов миеломы примерно соответствует концентрации различных классов нормальных Ig в сыворотке крови: на G-миелому приходится 60% случаев, А-миелому — 20%, D-миелому — 2%, Е-миелому — менее 0,1%, миелому Бенс–Джонса — 18%.

- Миелома Бенс–Джонса отличается от других форм множественной миеломы по клинической картине и лабораторным признакам (М-компонента в крови не обнаруживают, в моче определяют белок Бенс–Джонса). Концентрация белка в сыворотке крови нормальная, поэтому симптомы, обусловленные гиперпротеинемией, отсутствуют.
- Несекретирующую миелому наблюдают в 2% случаев, она характеризуется отсутствием парапротеинов в сыворотке крови и моче. В 85% моноклональный белок выявляют в цитоплазме плазматических клеток при электронной микроскопии. В 15% парапротеин обнаружить не

удаётся, в таких случаях говорят о так называемой истинной несекретирующей миеломе.

- Плазмоклеточный лейкоз выделяют в самостоятельную нозологическую форму, отличающуюся от множественной миеломы быстрым прогрессированием, наличием значительного количества плазматических клеток в крови, тромбоцитопенией с выраженным геморрагическим синдромом, обширной плазматической инфильтрацией различных органов.
- Плазмоцитома — редкая форма плазмоклеточной пролиферации, её частота не превышает 5%. Красный костный мозг при плазмоцитоме не поражается, парапротеин образуется в незначительном количестве либо вообще отсутствует. В течение 3 лет у 30% больных развивается множественная миелома, через 10 лет этот показатель достигает 60%.

Клиническая картина

- Поражения скелета связаны с инфильтрацией костной тканей злокачественными плазматическими клетками, выделяющими цитокины, способствующие образованию остеокластов и разрушению кости. Боли в костях в начальных стадиях заболевания непостоянные; затем они становятся более интенсивными и продолжительными. Нередко возникают патологические переломы. В момент постановки диагноза деструкции костей выявляют у 70% больных. Патологические переломы костей при локальной опухоли зачастую позволяют диагностировать заболевание примерно за 5 лет до появления других клинических и лабораторных признаков. Рентгенологически в плоских и коротких костях (рёбра, грудина, череп, таз, позвоночник), а также в проксимальных эпифизах бедренных и плечевых костей обнаруживают очаги деструкции округлой или овальной формы, с чёткими границами, до 2–3 см в диаметре. При диффузной форме множественной миеломы развивается общий остеопороз без очагов деструкции.
- Гиперкальциемия — результат деструкции костной ткани, развивается у 1/3 больных множественной миеломой. Основные проявления — тошнота, рвота, жажда, слабость, запоры, полиурия, артериальная гипотензия, укорочение интервала $Q–T$ на ЭКГ
- Патология почек (миеломная нефропатия) развивается у 60–90% больных и характеризуется протеинурией, отёками и гематурией. Почечная недостаточность возникает приблизительно у 20% больных. Поражение почек при множественной миеломе связано с многими факторами. В основе почечной недостаточности лежит восходящий нефросклероз, обусловленный большой реабсорбционной нагрузкой на проксимальные отделы канальцев вследствие фильтрации больших количеств белка Бенс-Джонса. Гиперурикемия, обусловленная повышенным клеточным распадом, приводит к отложению кристаллов мочевой кислоты в дистальных отделах канальцев, мочеточниках, уретре. Накопление лёгких цепей Ig или их фрагментов в клубочках приводит к формированию нефротического синдрома.

- Синдром гипервязкости, обусловленный повышенной концентрацией белков в крови, наблюдают преимущественно при G- и A-миеломе, может проявляться ухудшением зрения, нарушением сознания, носовыми кровотечениями и пр.
- Геморрагический синдром обусловлен связыванием парапротеинов с мембранами тромбоцитов, факторами свёртывания V, VII, VIII, протромбином, фибриногеном с нарушением их функций.
- Нарушения гемопоэза обусловлены инфильтрацией плазматическими клетками красного костного мозга, также имеют значение дефицит эритропоэтина при миеломной нефропатии, дефицит железа вследствие частых кровотечений. Как правило, наблюдают анемию, которая обычно сопровождается уменьшением содержания и других форменных элементов крови.
- Иммунодефицит связан со снижением концентрации нормальных Ig, уменьшением количества гранулоцитов и нарушением их функций, что в совокупности обусловливает предрасположенность больных к инфекциям.
- У 10% больных множественной миеломой развивается амилоидоз.
- Криоглобулинемию выявляют в 2–5% случаев, клинически она проявляется симптомами холодовой аллергии, акроцианозом и синдромом Рейно. Иногда присоединяются трофические изменения конечностей, гангрена пальцев, геморрагии, тромбозы крупных сосудов.
- При длительном течении процесса увеличиваются селезёнка (в 15–31% случаев), печень (в 18–46% случаев), лимфатические узлы, реже поражаются щитовидная железа, надпочечники, яичники, лёгкие, перикард и ЖКТ.

Стадии множественной миеломы приведены в табл. 55-4.

Таблица 55-4. Стадии множественной миеломы

Стадия	Критерии
I	Концентрация гемоглобина более 100 г/л Концентрация кальция в крови в норме или менее 2,6 ммоль/л Отсутствие очагов костной деструкции М-компонент: IgG менее 50 г/л; IgA менее 30 г/л Протеинурия Бенс-Джонса менее 4 г/сут
II	Показатели средние между I и III стадиями
III	Концентрация гемоглобина менее 85 г/л Концентрация кальция в крови более 3 ммоль/л Массивные костные деструкции М-компонент: IgG более 70 г/л; IgA более 50 г/л Протеинурия Бенс-Джонса более 12 г/сут

Диагностика

Необходимые исследования при множественной миеломе следующие.

- Клинический анализ крови.
- Биохимический анализ крови: концентрация общего белка, кальция, креатинина, калия, мочевой кислоты.
- Электрофорез белков сыворотки крови.
- Концентрация нормальных Ig в сыворотке крови.
- Общий анализ мочи.
- Определение суточной протеинурии.
- Электрофорез белков мочи.
- Пункция красного костного мозга и трепанобиопсия.
- Рентгенография костей.

Для постановки диагноза множественной миеломы необходимо получить морфологическое подтверждение плазмоклеточной природы опухоли и выявить парапротеин.

- В подавляющем большинстве случаев выявляют типичный М-компонент и/или белок Бенс–Джонса. Структурная идентификация М-компонента возможна с использованием методов иммуноэлектрофореза.
- Типичные миеломные клетки округлой или овальной формы, с круглыми, эксцентрично расположенными ядрами и одним или несколькими ядрышками. Иногда плазматические опухолевые клетки могут быть большого диаметра, с 2–3 ядрами и базофильной цитоплазмой.

Диагностические критерии

«Большие» критерии:

- более 30% плазматических клеток в красном костном мозге;
- концентрация парапротеина в крови более 35 г/л (для IgG) или более 20 г/л (для IgA);
- протеинурия Бенс–Джонса более 1 г/сут.

«Малые» критерии:

- количество плазматических клеток в ККМ 10–30%;
- наличие литических костных очагов;
- концентрация парапротеина в крови менее 35 г/л (для IgG) или менее 20 г/л (для IgA) и/или протеинурия Бенс–Джонса менее 1 г/сут;
- снижение концентрации нормальных Ig в крови.

Диагноз множественной миеломы устанавливают только при наличии не менее 2 из 3 «больших» диагностических критериев (обязательно наличие первого из них).

Дифференциальная диагностика

Наибольшие сложности возможны при дифференциальной диагностике с моноклональной гаммапатией невыясненного значения, тлеющей множественной миеломой.

- При моноклональной гаммапатии невыясненного значения клинические проявления отсутствуют, концентрация М-компонента в сыворотке крови менее 30 г/л, плазматических клеток в красном костном мозге не более 10%, нет костных деструкций, анемии, гиперкальциемии.
- При тлеющей множественной миеломе клинические проявления отсутствуют, в красном костном мозге более 10% плазматических клеток, концентрация М-компонента в сыворотке крови более 30 г/л.

Лечение

Лечение множественной миеломы включает химиотерапию, лучевую терапии и купирование развивающихся осложнений (гиперкальциемии, синдрома гипервязкости, анемии, патологических переломов и пр.).

При компенсированной множественной миеломе (стадия I), тлеющей миеломе, моноклональной гаммапатии невыясненного значения от цитостатической терапии воздерживаются и ограничиваются наблюдением (клинический анализ крови и определение концентрации патологического Ig 1 раз в месяц).

Появление признаков прогрессирования процесса (нарастание анемии, гиперкальциемии, появление почечной недостаточности, болевого синдрома, анемии, увеличение концентрации патологических белков в крови и моче) — основание для начала цитостатической терапии. Базовые препараты — ГК. Схема МР (мелфалан по 8 мг/м^2/сут и преднизолон по 100 мг/сут в течение 4 дней перорально) оказывает эффект у 50–60% больных, однако полной ремиссии достигают не более чем в 5% случаев, а общая выживаемость не превышает 3 лет. Эта программа показана пациентам старше 70 лет в случае небольшой опухолевой массы, а также больным с тяжёлой сопутствующей патологией. Разработаны множественные модификации схемы МР с добавлением винкристина, кармустина, доксорубицина, циклофосфамида и дексаметазона. Альтернативная схема — VAD (винкристин, доксорубицин и дексаметазон). Хотя интенсификация терапии с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток приводит к увеличению частоты полных ремиссий и общей выживаемости больных, основной проблемой остаются рецидивы заболевания. Наиболее широко распространённый способ поддержания ремиссии после аутотрансплантации — применение интерферона альфа, иногда в сочетании с дексаметазоном.

Лучевую терапию проводят при наличии крупных очагов костной деструкции, резко выраженных локальных болях, обусловленных переломами, корешковом синдроме при компрессии тел позвонков, а также в случае солитарной плазмоцитомы.

55.4. ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Инфекционный мононуклеоз — заболевание, вызываемое вирусом Эпстайна–Барр и проявляющееся лихорадкой, болями в горле, генерали-

зованной лимфаденопатией с преимущественным увеличением заднешейных лимфатических узлов.

Эпидемиология

Вирусом Эпстайна–Барр инфицировано до 80% взрослого населения. Инфекционный мононуклеоз наиболее часто развивается у детей в возрасте до 10 лет. Второй пик заболеваемости приходится на 30 лет.

В настоящее время исследуют роль вируса Эпстайна–Барр в развитии саркомы миндалин, Т-клеточной лимфомы, лимфосаркомы ЦНС, тимомы, саркомы желудка. Высокий титр АТ к этому вирусу определяют при лимфоме Беркитта, назофарингеальной карциноме, смешанно-клеточном варианте лимфогранулематоза, синдроме хронической усталости.

Этиология и патогенез

Вирус Эпстайна-Барр — герпес-вирус, состоящий из двухнитевой молекулы ДНК, окружённой нуклеокапсидом.

Заражение происходит воздушно-капельным путём. В детстве первый контакт с вирусом обычно протекает бессимптомно. При первичном инфицировании взрослых развивается типичная клиническая картина. В ротовой полости вирус размножается в эпителии, слюнных железах и криптах миндалин. Из эпителиальных клеток вирус проникает в В-лимфоциты, на которых представлен рецептор для вируса (CD21, рецептор C3d компонента комплемента). Пролиферация вируса Эпстайна-Барр в лимфоцитах приводит к увеличению объёма лимфоидной ткани (в первую очередь миндалин и лимфатических узлов).

Инфицирование вирусом Эпстайна-Барр приводит к поликлональной активации лимфоцитов с выработкой АТ, направленных как против инфицированных клеток, так и против вирусного капсида. В дальнейшем вырабатывается генерация цитотоксических Т-лимфоцитов, распознающих специфические белки вируса. Вирус может длительно сохраняться в В-лимфоцитах.

Клиническое течение

Заболевание может протекать как бессимптомно — в стёртой, абортивной форме, так и с развёрнутой клинической картиной.

Инкубационный период длится 4–6 нед. Основные симптомы заболевания в продромальный период (за 1–2 нед до появления фарингита, лихорадки и генерализованной лимфаденопатии) — утомляемость и миалгии. Лихорадка может продолжаться от 1–2 нед до 1 мес. Увеличение лимфатических узлов, особенно заднешейных, и фарингит, часто осложняющийся стафилококковой ангиной, характерны для первых 2 нед. Увеличение селезёнки и печени наиболее выражено на 2–3-й неделе заболевания.

Наиболее угрожающим в первые 2 нед заболевания является поражение ЦНС, особенно характерное для детей: развивается клиническая картина

менингита и энцефалита с церебральной атаксией, гемиплегиями, поражением лицевого нерва.

К редким проявлениям инфекционного мононуклеоза относят гепатит (возможно, с фульминантным течением), перикардит, пневмонию с вовлечением плевры, интерстициальный нефрит и васкулит.

Диагностика и дифференциальная диагностика

При инфекционном мононуклеозе обнаруживают гранулоцитопению, иногда тромбоцитопению, сохраняющиеся в течение месяца. Повышение активности трансаминаз и ЩФ отмечают в 90% случаев, билирубин повышен у 40% больных.

Содержание лейкоцитов в первые 2 нед заболевания повышается до $10–20 \times 10^9$/л, в основном за счет лимфоцитов, до 10% из числа которых составляют атипичные формы. Это большие лимфоциты с широкой, вакуолизированной цитоплазмой и неровными, морщинистыми очертаниями. Среди атипичных лимфоцитов преобладают CD8+ клетки.

Из серологических тестов проводят определение титра АТ:

- IgM к вирусному капсиду обнаруживаются рано и исчезают через 4–6 нед от момента инфицирования;
- IgG к вирусному капсиду образуются в острой фазе и сохраняются в течение всей жизни;
- IgG к раннему Аг появляются в острой фазе и исчезают через 3–6 мес;
- IgG к ядерному Аг определяются через 2–4 мес после начала заболевания и сохраняются в течение всей жизни.

Дифференциально-диагностическими критериями инфекционного мононуклеоза служат морфологические особенности лимфоцитов. Учитывая связь инфицирования вирусом Эпстайна—Барр с развитием лимфопролиферативных заболеваний, обнаружение у больных серологических маркёров инфекции не гарантирует исключения опухолевого процесса.

Лечение

Терапия направлена на профилактику или лечение инфекционных осложнений. Применение ГК не оказывает влияния на течение вирусного процесса и при этом увеличивает риск развития инфекций. Назначение 40–60 мг преднизолона на 2–3 дня показано при выраженной гиперплазии миндалин с высоким риском обструкции дыхательных путей, при доказанном аутоиммунном гемолизе и выраженной тромбоцитопении. Эффективность противовирусных препаратов, действующих подобно ацикловиру, не подтверждена.

Глава 56

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Геморрагический синдром (склонность к появлению кожных геморрагий и кровоточивости слизистых оболочек) развивается вследствие изменений в одном или нескольких звеньях гемостаза — при поражениях сосудистой стенки, уменьшении количества тромбоцитов или расстройстве их функций, нарушениях свёртывания крови. Из наследственных нарушений гемостаза в терапевтической практике наиболее часто наблюдают тромбоцитопатии, гемофилию А и В, болезнь фон Виллебранда, а из сосудистых форм — телеангиэктазии. Наиболее частые приобретённые формы геморрагического синдрома — вторичные тромбоцитопении и тромбоцитопатии, ДВС-синдром, дефицит факторов протромбинового комплекса и геморрагический васкулит. Другие формы наблюдают редко. Следует учитывать, что в последние годы нарушения гемостаза всё чаще связаны с приёмом ЛС (особенно антиагрегантов и антикоагулянтов).

Типы кровоточивости

В клинической практике выделяют пять типов кровоточивости.

- Гематомный тип характерен для гемофилии А и В, характеризуется возникновением болезненных напряжённых кровоизлияний в мягкие ткани, а также в суставы с постепенным нарушением функции опорно-двигательного аппарата.
- Петехиально-пятнистый (синячковый) тип возникает при тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях, некоторых нарушениях свёртывающей системы, гипо- и дисфибриногенемиях, дефиците факторов протромбинового комплекса (VII, X, V и II).
- Смешанный синячково-гематомный тип развивается при выраженном дефиците факторов протромбинового комплекса и фактора XIII, болезни фон Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитических препаратов, появлении в крови иммунных ингибиторов факторов VIII и IX. Проявляется сочетанием петехиально-пятнистых кожных геморрагий с отдельными большими гематомами в забрюшинном пространстве, стенке кишечника. В отличие от гематомного типа кровоточивости, кровоизлияния в суставы возникают крайне редко.

- Васкулито-пурпурный тип наблюдают при инфекционных и иммунных васкулитах (см. главу 49 «Системные васкулиты», легко трансформируется в ДВС-синдром и характеризуется геморрагиями в виде сыпи или эритемы, возможным присоединением нефрита и кишечных кровотечений.
- Ангиоматозный тип развивается в зонах телеангиэктазий, ангиом, артерио-венозных шунтов и характеризуется упорными локальными геморрагиями, связанными с зонами сосудистой патологии.

С определённой долей вероятности предположить патологию сосудисто-тромбоцитарного или коагуляционного звеньев гемостаза можно по особенностям геморрагических проявлений (табл. 56-1).

Таблица 56-1. Признаки нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза

Клинические признаки	Нарушения коагуляционного гемостаза	Нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза
Петехии	Редко	Характерны
Расслаивающие гематомы	Характерны	Редко
Поверхностные экхимозы	Чаще большие одиночные	Обычно небольшие множественные
Гемартрозы	Характерны	Редко
Отсроченная кровоточивость	Характерна	Редко
Кровотечения из порезов и царапин	Минимальные	Длительные, часто интенсивные
Преобладающий пол	Мужской (80–90%)	Женский (незначительно)
Положительный семейный анамнез	Часто	Крайне редко

56.1. ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопения — уменьшение содержания тромбоцитов в крови ниже 150×10^9/л. Наиболее частые, а во многих случаях единственные клинические проявления тромбоцитопении — кровоточивость из слизистых оболочек и кожный геморрагический синдром.

Этиология и патогенез

Выделяют наследственные и приобретённые формы тромбоцитопений. Наследственные тромбоцитопении всегда сопровождаются нарушением функциональных свойств тромбоцитов, поэтому рассматриваются в группе тромбоцитопатий (см. ниже раздел 56.2). Приобретённые тромбоцитопении могут быть обусловлены нарушением тромбоцитопоэза, повышен-

ным разрушением тромбоцитов в кровеносном русле или изменением их распределения в организме. Основные факторы, обусловливающие нарушение продукции тромбоцитов, следующие.

- Аплазии кроветворения и нарушение дифференцировки по всем направлениям гемопоэза (апластическая анемия).
- Гибель клеток в красном костном мозге, приводящая к панцитопении (миелодиспластические синдромы).
- Вытеснение всех ростков нормального кроветворения в результате пролиферации мутантной кроветворной клетки (острые лейкозы).
- Вытеснение кроветворной ткани опухолевыми клетками некостномозгового происхождения (метастазы злокачественных новообразований).
- Подавление синтеза ДНК и нарушение деления всех клеток, в том числе и мегакариоцитов (дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты).
- Образование вследствие мутации тромбоцитов с неполноценной мембраной, легко разрушающихся в периферической крови под влиянием комплемента (пароксизмальная ночная гемоглобинурия).
- Приём цитостатических ЛС.
- Приём ЛС, являющихся гаптенами и приводящими к образованием АТ к мегакариоцитам (гидрохлоротиазид, гидралазин, эстрогены, диэтилстильбэстрол).

Кровоточивость при тромбоцитопениях, связанных с нарушенным тромбоцитопоэзом, обусловлена дистрофическими изменениями эндотелиальных клеток, вследствие выпадения трофической функции тромбоцитов (в норме до 15% циркулирующих тромбоцитов используется для поддержания нормального функционирования сосудистой стенки). Нарушение структуры и формы эндотелиальных клеток приводит к диапедезному проникновению эритроцитов в окружающие ткани и повышению ломкости капилляров.

Повышенное разрушение тромбоцитов в кровеносном русле чаще всего связано с иммунными нарушениями, приводящими к появлению в крови антитромбоцитарных АТ. В частности, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре происходит синтез АТ класса IgG, которые, фиксируясь к мембране тромбоцитов, нарушают их функцию и способствуют их разрушению в селезёнке и печени (срок жизни тромбоцитов уменьшается с 2–3 дней до нескольких минут). Развитие тромбоцитопении при приёме хинидина, дигитоксина, сульфаниламидов, рифампицина, солей золота происходит в связи с выработкой АТ против комплекса, образующегося при фиксации ЛС на мембране тромбоцита.

Тромбоцитопения при ДВС-синдроме связана с избыточным потреблением тромбоцитов (см. ниже раздел «Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания»). При тромботической тромбоцитопенической пурпуре уменьшение количества циркулирующих тромбоцитов обусловлено интенсивной спонтанной агрегацией тромбоцитов в сосудистом русле.

Возможные патогенетические факторы тромбоцитопении при вирусных инфекциях следующие.

- Уменьшение образования тромбоцитов на фоне репликации вируса в мегакариоцитах (при геморрагических лихорадках, цитомегаловирусной инфекции).
- Разрушение циркулирующих тромбоцитов при контакте с вирусом.
- Повреждение тромбоцитов под действием АТ, направленных против вирусов, фиксированных к их мембране.

Клиническая картина

Клинические проявления возникают при снижении содержания тромбоцитов до $20–30 \times 10^9$/л. Тромбоцитопенический геморрагический синдром характеризуется кожными кровоизлияниями и кровотечениями из слизистых оболочек ротовой полости, носа, половых путей. Кожные кровоизлияния могут быть представлены экхимозами (чаще локализуются на конечностях, туловище) и петехиями (чаще возникают на нижних конечностях). Кровотечения из ЖКТ, кровохарканье и гематурия при тромбоцитопении наблюдают редко. Кровотечения при экстракции зубов возникают не всегда, возникают сразу после вмешательства и продолжаются несколько часов или дней. После остановки они, как правило, не возобновляются.

- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура обычно развивается после перенесённой инфекции. Заболевание обычно начинается остро, с появления обильной яркой сыпи на конечностях и туловище. Геморрагии на лице и шее появляются редко, только после кашля. Отдельные элементы геморрагической сыпи не сливаются между собой, не поднимаются над поверхностью кожи, не исчезают при надавливании. При увеличении количества циркулирующих тромбоцитов геморрагии исчезают в течение одного дня. Подкожные гематомы возникают чаще в местах незначительного надавливания и на задней поверхности бёдер. Часто наблюдают кровотечения из носа, дёсен, ЖКТ (мелена), гематурию. В 1% случаев происходит кровоизлияние в головной мозг. Продолжительность заболевания обычно не превышает 3–4 нед, спонтанные ремиссии развиваются у 93% пациентов. Иногда заболевание приобретает хроническое циклическое течение. В анализах крови иногда обнаруживают гигантские тромбоциты. В красном костном мозге выявляют увеличение количества и размеров мегакариоцитов. Количественных изменений эритроцитов и лейкоцитов чаще всего не бывает, коагуляционные тесты в пределах нормы. Диагностическим критерием является обнаружение антитромбоцитарных АТ.
- Тромбоцитопения, связанная с ЛС, чаще начинается через 3–4 дня после начала приёма препарата и проходит самостоятельно через 3–5 дней после его отмены. Основные проявления — петехиальные высыпания, носовые и маточные кровотечения.

- Тромбоцитопения, связанная с подавлением гемопоэза, обычно бывает достаточно тяжёлой, сопровождается выраженной петехиальной сыпью и кровотечениями из слизистых оболочек, наслаивающимися на клиническую симптоматику основного заболевания.
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура в большинстве случаев начинается остро после перенесённой вирусной инфекции. Нередко отмечают продромальный период, характеризующийся слабостью, повышенной утомляемостью, головной болью, потерей аппетита, тошнотой, рвотой, болями в животе, лихорадкой, нарушением зрения. Для развёрнутой стадии заболевания характерно сочетание лихорадки, петехиальных высыпаний, носовых и желудочно-кишечных кровотечений, кровоизлияний в сетчатку, кровоточивости дёсен, реже — кровохарканья и разнообразной неврологической симптоматики (дезориентация, атаксия, гемипарезы, судороги, психические расстройства, в тяжёлых случаях — коматозное состояние). В анализах крови, помимо тромбоцитопении различной степени выраженности, обнаруживают уменьшение концентрации гемоглобина до 50—80 г/л, ретикулоцитоз, повышение концентрации непрямого билирубина и свободного гемоглобина. Диагностика основывается на выявлении в биоптатах участков кожи в местах кровоизлияний тромбоцитарно-гиалиновых тромбов в мелких артериях и артериолах без признаков воспаления.
- Гемолитико-уремический синдром также развивается после перенесённой инфекции и по патогенезу близок к тромботической тромбоцитопенической пурпуре, однако отличается от последней преимущественным поражением почёк. Основные клинические проявления — ОПН, острый гемолиз, тромбоцитопения, коагулопатия потребления и геморрагический синдром. Заболевание чаще наблюдают у детей.

Лечение

- У 90% детей с впервые диагностированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой в течение 4—6 нед происходит нормализация состояния без дополнительной терапии. При стойкой тромбоцитопении с геморрагическим синдромом назначают преднизолон в дозе 1—3 мг(кг·сут). Продолжительность терапии ГК не должна превышать 6 мес. При отсутствии эффекта показана спленэктомия, позволяющая достигнуть ремиссии у 50—90% пациентов. В последние годы также применяют введение иммуноглобулина в высоких дозах (иммуноглобулин человеческий нормальный по 400 мг(кг·сут) в течение 5 дней).
- При тромботической тромбоцитопенической пурпуре единственный метод лечения — сеансы плазмафереза с замещением не менее 1,5 л плазмы в течение как минимум 4—5 дней. Спленэктомия обычно не эффективна.
- При тромбоцитопении, связанной с приёмом ЛС, необходима срочная отмена соответствующего препарата. Исключение составляет химиоте-

рапия злокачественных опухолей, при которой тромбоцитопения — неизбежный побочный эффект, для её купирования проводят инфузии тромбоцитарной массы.

- При тромбоцитопении, связанной с инфекционными заболеваниями, необходимости в дополнительном лечении, как правило, не возникает — содержание тромбоцитов нормализуется по мере купирования инфекционного процесса. В тяжёлых случаях, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома, необходимо введение свежезамороженной плазмы.

56.2. ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Термин «тромбоцитопатия» объединяет все нарушения гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью или дисфункцией тромбоцитов. Выделяют врождённые (наследственные) и приобретённые тромбоцитопатии.

Эпидемиология

Распространённость наследственных тромбоцитопатий составляет приблизительно 3–5 на 100 000 населения. Приобретённые нарушения функции тромбоцитов наблюдают значительно чаще, причём заболеваемость в последние годы увеличивается, что в первую очередь связано с бесконтрольным применением ЛС, особенно при попытках самолечения.

Этиология и патогенез

Врождённые тромбоцитопатии связаны с генетически обусловленными нарушениями адгезии, агрегации или дегрануляции тромбоцитов вследствие дефектов гликопротеидов мембраны, цитоплазменных ферментов и пр. Содержание тромбоцитов в крови при некоторых формах (тромбастения Глянцманна) нормальное, при других (синдромы Бернара–Сулье, Вискотта–Олдрича, Мая–Хегглина и пр.) — пониженное, главным образом в связи с уменьшением продолжительности жизни дефектных тромбоцитов.

Основные причины приобретённых тромбоцитопатий следующие.

- Нарушения адгезии/агрегации тромбоцитов и снижение доступности тромбоцитарного фактора 3 при уремии, циррозе печени, опухолях и паразитарных заболеваниях.
- Повышенное потребление и структурные повреждения тромбоцитов при заболеваниях, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома.
- Блокада рецепторов тромбоцитов протеинами при парапротеинемических гемобластозах.
- Приём ЛС. Механизмы нарушения функций тромбоцитов под действием ЛС многообразны и недостаточно изучены. Чаще всего дисфункцию тромбоцитов вызывают НПВП, особенно ацетилсалициловая кислота (ингибируют синтез тромбоксана A_2), антибактериальные препа-

раты (ампициллин, карбенициллин, нитрофураны), антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин), адреноблокаторы (дигидроэрготамин, фентоламин, пропранолол), антигистаминные препараты, декстраны, нитраты, блокаторы кальциевых каналов, витамин Е, а также этанол.

Клиническая картина и диагностика

Основное клиническое проявление тромбоцитопатий — геморрагический синдром, протекающий как тромбоцитопенический (кожные кровоизлияния в виде петехий и экхимозов, чаще на конечностях, туловище, кровоточивость слизистых оболочек ротовой полости, носа, половых путей).

Для некоторых врождённых тромбоцитопатий также характерны сопутствующие симптомы, не связанные с нарушением гемостаза, — нарушения пигментации кожи при болезни Херманского–Пудлака, аномалии скелета при синдроме TAR (Thrombocytopenia–Absent Radius — тромбоцитопения и отсутствие лучевой кости), патология лейкоцитов при аномалии Мая–Хегглина, иммунодефицит при болезни Вискотта–Олдрича.

- При тромбастении Глянцманна (тип А: *273800, дефекты генов *GP2B, GP3A*, ρ или ℜ; тип В: *173470, дефекты генов *ITGB3, GP3A*, ℜ) нарушается преимущественно агрегация тромбоцитов вследствие аномалии гликопротеина IIb/IIIa, характерно увеличение времени капиллярного кровотечения по Дьюку, отсутствие или резкое ослабление ретракции кровяного сгустка при нормальном или почти нормальном содержании тромбоцитов в крови. Клинические проявления — петехии и экхимозы на коже, повторные носовые и маточные кровотечения, кровотечения после порезов, экстракции зубов. Геморрагический синдром более выражен в детском и юношеском возрасте и у женщин.
- При синдроме Бернара–Сулье (тип А: *GP1BA*, 231200, ρ; тип В: *GP1BB*, 138720, полигенное наследование; тип С: *GP9*, 173515) нарушается адгезия тромбоцитов к коллагену вследствие отсутствия гликопротеина Ib, обеспечивающего взаимодействие между фактором фон Виллебранда и мембраной тромбоцита. В крови выявляют гигантские тромбоциты, процентное содержание которых коррелирует с тяжестью геморрагического синдрома.
- Синдром Вискотта–Олдрича [*301000, Xp11.23–p11.22, дефекты генов *WAS, IMD2, THC*, ℵ (наиболее частая форма); 277970, ρ; *600903, ℜ) характеризуется сочетанием геморрагического синдрома, обусловленного тромбоцитопенией и тромбоцитопатией, иммунодефицита вследствие нарушения синтеза IgM, экземы (в раннем возрасте).
- Синдром Шедьяка–Хигаси (*214500, 1q42.1–q42.2, ген *CHS1*, внутрилизосомный регулятор транспорта, ρ) характеризуется сочетанием геморрагического синдрома, связанного с тромбоцитопенией и дисфункцией тромбоцитов, с альбинизмом и иммунодефицитом вследствие нейтропении и нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов.

- При синдроме TAR (Thrombocytopenia–Absent Radius — тромбоцитопения и отсутствие лучевой кости; *270400, ρ) умеренно выраженный геморрагический синдром сочетается с двусторонним отсутствием лучевой кости с укорочением предплечий, деформацией позвоночника, лопаток, дисплазией тазобедренных суставов, незаращением нёба, косоглазием, гипоплазией лёгких и другими пороками развития.
- Синдром Мая–Хегглина (155100, ℜ) характеризуется нарушением созревания и аномалией мегакариоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов. Геморрагический синдром обычно умеренный, степень его выраженности коррелирует с тяжестью тромбоцитопении.

Лечение

Верифицированный диагноз наследственной тромбоцитопатии следует рассматривать как своеобразную пожизненную характеристику больного, которую необходимо учитывать при назначении ЛС по поводу любых других заболеваний. При приобретённых тромбоцитопатиях основу лечения составляет терапия основного заболевания.

Особое внимание следует уделять устранению всех воздействий, провоцирующих или усиливающих кровоточивость. Запрещают приём алкоголя, употребление уксусной кислоты. Из ЛС особенно опасны салицилаты, НПВП, карбенициллин, хлорпромазин, антикоагулянты непрямого действия, фибринолитики. Также нежелательно применение пиридоксина в связи с его способностью ингибировать функции тромбоцитов. Следует избегать тугой тампонады носа (после удаления тампона кровотечение часто возобновляется с ещё большей силой) и выскабливаний полости матки. Противопоказаны прижигания слизистых оболочек.

Переливания крови и её компонентов при большинстве тромбоцитопатий бесполезны и могут усугубить нарушения функции тромбоцитов. Трансфузии эритроцитов и плазмы рекомендуют только при массивных кровопотерях для коррекции анемии и возмещения объёма. Переливание донорских тромбоцитов необходимо при кровотечениях, возникающих на фоне оперативных вмешательств при состояниях, характеризующихся сочетанием тромбоцитопатии и тромбоцитопении.

Специфической терапии, кардинально улучшающей функции тромбоцитов, в настоящее время не разработано (ГК, этамзилат, трифосаденин не эффективны). Традиционно назначают витамины (аскорбиновую кислоту, ретинол и пр.). При массивных маточных и носовых кровотечениях необходимо внутривенное введение 5–6% раствора аминокапроновой кислоты (до 100 мл). Гемостатическим эффектом также обладает карбазохром.

56.3. КОАГУЛОПАТИИ

Коагулопатии (нарушения свёртывания крови) могут быть наследственными и приобретёнными.

- Наиболее распространённые наследственные коагулопатии — гемофилии и болезнь фон Виллебранда, на них приходится до 96% случаев всех врождённых нарушений свёртывания крови (гемофилия А — 68–78%, гемофилия В — 6–13%, болезнь фон Виллебранда — 9–18%). Значительно реже наблюдают дефицит факторов XI, VII и V (2–3%). Все остальные формы относятся к клинической казуистике, в структуре наследственных коагулопатий на них приходится менее 1%.
- Приобретённые коагулопатии могут быть связаны с дефицитом витамина К, заболеваниями печени, приёмом непрямых антикоагулянтов, появлением в крови патологических ингибиторов свёртывания. Коагулопатия, наряду с другими нарушениями гемостаза, также развивается в рамках ДВС-синдрома.

Гемофилии и болезнь фон Виллебранда

Гемофилия — наследственная коагулопатия, связанная с дефицитом фактора VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В). Болезнь фон Виллебранда обусловлена наследственным дефицитом одноимённого фактора.

Эпидемиология

Частота гемофилии А составляет 1 на 10 000 новорождённых мальчиков, гемофилии В — 1 на 50 000. Болезнь фон Виллебранда наблюдают значительно чаще, заболеваемость составляет 1 случай на 30 000 населения.

Этиология и патогенез

Патологические гены, обусловливающие развитие гемофилии А (306700, Xq28, дефекты генов *F8C*) и В (болезнь Кристмаса, 306900, Xq27.1–q27.2, дефекты генов *F9, HEMB*), располагаются на хромосоме X, поэтому заболевание регистрируют почти исключительно у мужчин. В 70–85% случаев гемофилии А и в 90% гемофилии В положителен семейный анамнез. До 30% случаев гемофилии А связаны со спорадическими мутациями.

Факторы VIII и IX принимают участие в трансформации протромбина в тромбин, при их дефиците нарушается формирование тромба в местах повреждения сосудов, что клинически проявляется гематомным типом кровоточивости.

Болезнь фон Виллебранда (*193400, 12pter–p12, дефекты генов *VWF, F8VWF*, ℜ; *277480, ρ, типы IIC, III; *177820, дефект рецептора ффВ) связана с врождённым отсутствием мультимерных форм фактора VIII фон Виллебранда.

Фактор фон Виллебранда опосредует адгезию тромбоцитов к эндотелию, а также участвует в стабилизации фактора VIII и защите его от инактивации противосвёртывающими системами плазмы. Дефицит фактора фон Виллебранда сопровождается преимущественно микроциркуляторной кровоточивостью, реже (преимущественно в тяжёлых случаях) наблюдают смешанный тип.

Клиническая картина и диагностика

По клинической симптоматике гемофилии А и В практически идентичны. Тяжесть геморрагического синдрома напрямую связана со степенью дефицита фактора (тяжёлая форма — концентрация фактора ниже 2%; среднетяжёлая — 2–5%, лёгкая — более 5–8%).

В клинической картине преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей (95% пациентов), глубокие подкожные, межмышечные и внутримышечные гематомы (93%), обильные и длительные кровотечения при травмах (91%). Реже наблюдают кровотечения из носа и дёсен (56%), после экстракции зубов (38%), макрогематурию (28%), забрюшинные гематомы (16%), кровоизлияния в брыжейку и кишечную стенку (7%), внутричерепные гематомы (14%).

При гемофилии прослеживается отчётливая возрастная эволюция клинической симптоматики. В основном диагноз устанавливают к 1–2-летнему возрасту, в более раннем периоде геморрагические проявления обычно выражены слабо (хотя при тяжёлых формах у новорождённых возможны образование кефалогематом, поздние кровотечения из пупочной ранки). Иногда болезнь проявляется при первых внутримышечных инъекциях (при проведении вакцинации). Кровотечения при прорезывании зубов обычно незначительные. В период, когда ребёнок учится ходить, часто возникают обширные гематомы в области черепа. Затем на первый план выступают гемартрозы, возникающие тем раньше, чем тяжелее гемофилия. С возрастом тяжесть и распространённость суставных поражений неуклонно прогрессирует, особенно при недостаточной заместительной терапии.

- Гемартрозы обычно развиваются после незначительной травмы либо спонтанно: возникают острые боли и нарушение подвижности в суставе, он увеличивается в объёме, появляется гиперемия кожных покровов над ним. При обширных кровоизлияниях возможна флюктуация. С наибольшей частотой поражаются коленные суставы, затем локтевые и голеностопные. Кровоизлияния в лучезапястные и тазобедренные суставы наблюдают редко.
- Подкожные, межфасциальные и забрюшинные гематомы могут достигать огромных размеров. Они очень болезненны, напряжены, их возникновение сопровождается лихорадкой. За счёт сдавления сосудисто-нервных пучков возможны ишемия тканей, параличи, контрактуры, атрофия мышц. Весьма характерны сгибательная контрактура бедра при кровоизлиянии в область подвздошно-поясничной мышцы и появление псевдоопухолей и ложных суставов на фоне деструкций кости при поднадкостничных гематомах.
- Почечные кровотечения могут возникать как спонтанно, так и после незначительных травм, и нередко приводят к выраженной анемии. Гематурия часто сопровождается дизурическими явлениями, приступами почечной колики.

- Кровоизлияния в головной и спинной мозг всегда имеют травматический генез. Между моментом травмы и появлением клинических симптомов может пройти от 1–2 до 24 ч. Любую, даже незначительную травму головы рассматривают как показание к профилактическому введению антигемофильных препаратов.
- Кровоизлияния в брыжейку, сальник и стенку кишки протекают с лихорадкой, нейтрофилёзом, выраженными симптомами раздражения брюшины, и часто имитируют острую хирургическую патологию.
- По мере увеличения продолжительности жизни больных гемофилией и с интенсификацией заместительной трансфузионной терапии увеличивается количество вирусных и иммунологических осложнений. Так, до 95% больных гемофилией инфицированы вирусами гепатитов, а в 20% случаев у них появляются ингибиторы факторов VIII и IX, снижающие эффект проводимой заместительной терапии.

Диагностика гемофилий А и В основывается на определении концентрации факторов VIII и IX в плазме крови. Разработана молекулярно-генетическая диагностика гемофилии А (выявление патологического гена с помощью ПЦР), в том числе пренатальная (материал для исследования в последнем случае — ворсины хориона или амниотическая жидкость).

Интенсивность геморрагического синдрома при болезни фон Виллебранда весьма вариабельна — от незначительных кожных высыпаний до частых тяжёлых длительных кровотечений. В период полового созревания даже на фоне благоприятного течения болезни нередко возникают крайне тяжёлые носовые и маточные кровотечения. Подкожные кровоизлияния в лёгких случаях поверхностны, безболезненны, но по мере нарастания тяжести болезни становятся всё более похожими на гематомы, возникающие при гемофилии. Иногда возникают тяжёлые кровотечения из ЖКТ. Маточные кровотечения иногда продолжаются до 15–25 дней и настолько плохо поддаются терапии, что приходится прибегать к экстирпации матки. При тяжёлой форме болезни фон Виллебранда в редких случаях возможны кровоизлияния в крупные суставы. Гематурию и внутричерепные кровоизлияния наблюдают редко.

Диагностика болезни фон Виллебранда основывается на определении активности соответствующего фактора в крови (например, с помощью ристоцетин-кофакторного теста).

Лечение

Терапия наследственных коагулопатий направлена на обеспечение минимально необходимой концентрации дефектных факторов свёртывания.

- При гемофилии А вводят криопреципитат, концентрат фактора VIII, полученный от многих доноров, рекомбинантный фактор VIII. Профилактическая доза фактора VIII, позволяющая предотвратить инвалидизацию у детей раннего возраста, — 20 ЕД/кг 3 раза в неделю. При тяжёлых кровотечениях необходимо введение фактора VIII в дозе

до 50 ЕД/кг. При проведении оперативных вмешательств концентрация фактора VIII должна составлять не менее 1000 ЕД/л.

- При гемофилии В дефицит фактора IX восполняют свежезамороженной плазмой, плазмой после отделения криопреципитата, концентратами фактора IX. Доза фактора IX для первичной профилактики составляет 40 ЕД/кг 2 раза в неделю. При тяжёлых кровотечениях концентрацию фактора IX необходимо поддерживать на уровне не менее 300 ЕД/л, при оперативных вмешательствах — не менее 500 ЕД/л в момент операции и 400 ЕД/л в течение всего послеоперационного периода.
- Для лечения болезни фон Виллебранда применяют препараты, содержащие большие количества фактора VIII, — криопреципитат, концентраты фактора VIII. Терапевтический эффект указанных препаратов зависит от содержания в них высокомолекулярных мультимеров фактора. При тяжёлых кровотечениях необходимо введение фактора VIII в дозе 10–20 ЕД/кг каждые 8–12 ч.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания

ДВС-синдром — неспецифический универсальный патологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свёртывания крови, характеризующийся образованием множественных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла различных органов и тканей с последующим развитием коагулопатии и тромбоцитопении потребления, сопровождающихся многочисленными кровоизлияниями. В течении ДВС-синдрома различают фазы гипер- и гипокоагуляции, продолжительность и чередование которых зависят от причины, вызвавшей развитие заболевания.

Этиология и патогенез

Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание (ДВС) — один из наиболее распространённых клинических синдромов, развивающийся при всех формах шока, сепсисе, терминальных состояниях, остром внутрисосудистом гемолизе, злокачественных новообразованиях, массивных некротических процессах в органах и тканях и пр.

В основе развития ДВС-синдрома, несмотря на многообразие этиологических факторов, всегда лежат следующие механизмы.

- Активация свёртывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза эндогенными (тканевым тромбопластином, продуктами распада тканей и клеток крови, повреждённым эндотелием) либо экзогенными (бактерии, вирусы, ЛС, околоплодные воды, яды змей и т.д.) факторами.
- Системное поражение эндотелия, истощение его антитромботического потенциала.
- Диффузное внутрисосудистое свёртывание крови и агрегация тромбоцитов с образованием множества микротромбов, блокада кровообращения в органах и тканях.

- Выраженные дистрофические и деструктивные изменения в органах с нарушением их функций.
- Нарушения микроциркуляции, гипоксия тканей и ацидоз, связанные с развитием сладж-синдрома.

Клиническая картина и диагностика

Течение ДВС-синдрома может быть острым, затяжным, рецидивирующим, хроническим и латентным. Зачастую формы, принимаемые за острые и даже молниеносные, в действительности оказываются финальным этапом латентно или стёрто протекавшего затяжного процесса.

- Острое течение характерно для инфекционно-септического, акушерского (кроме внутриутробной гибели плода), посттравматического, хирургического, токсического (укусы змей) и шокового ДВС-синдрома.
- Острое и подострое течение ДВС-синдрома наблюдают при деструктивных процессах в лёгких (стафилококковые и анаэробные инфекции), дистрофии печени вирусного или токсического происхождения, панкреонекрозе, остром внутрисосудистом гемолизе.
- Подострое течение ДВС-синдрома наблюдают при затяжном септическом процессе, при острых лейкозах, повторных массивных трансфузиях консервированной крови, воспалительных процессах (пневмония), отравлениях уксусной кислотой, при некоторых видах акушерской патологии.
- Затяжное течение ДВС-синдрома характерно для большинства онкологических, иммунокомплексных и миелопролиферативных заболеваний, сердечной недостаточности, циррозов печени, а также на фоне хронического гемодиализа, использовании аппаратов искусственного кровообращения, протезировании сосудов и клапанов сердца.

Чем более остро протекает ДВС, тем меньше продолжительность фазы гиперкоагуляции и тем тяжелее фаза выраженной гипокоагуляции и кровоточивости. Клиническая картина ДВС-синдрома складывается из симптомов заболевания, ставшего причиной его развития, признаков гемокоагуляционного или смешанного шока, глубоких нарушений всех звеньев системы гемостаза, тромбозов и геморрагий, гиповолемии и анемии, дисфункции и дистрофических изменений внутренних органов и метаболических нарушений.

- Одно из основных проявлений ДВС-синдрома — геморрагический синдром, развивающийся как результат коагулопатии и тромбоцитопении потребления. Наиболее часто кровоточивость возникает при остром ДВС. На коже появляются петехии и экхимозы, возникают кровотечения из мест инъекций, дёсен, полости носа, матки, ЖКТ.
- Гемокоагуляционный шок сопровождается падением АД и ЦВД, развитием острой почечной и гепаторенальной недостаточности, шокового лёгкого. При присоединении профузных кровотечений гемокоагуляционный шок трансформируется в геморрагический. Шок при ДВС-

синдроме также усугубляет острая надпочечниковая недостаточность, возникающая из-за кровоизлияний в надпочечники. Спазм артериол обусловливает формирование полиорганной недостаточности. Наиболее часто органами-мишенями становятся лёгкие (развитие острой сердечно-лёгочной недостаточности, интерстициального отёка лёгких), почки (возникновение ОПН), печень (развитие паренхиматозной желтухи), желудок и кишечник (формирование очаговой дистрофии слизистой оболочки с образованием острых эрозий). Нарушение церебральной гемодинамики приводит к спутанности сознания.

Затяжное течение ДВС-синдрома чаще проявляется гиперкоагуляцией с развитием венозных тромбозов с тромбоэмболиями и ишемией внутренних органов. В терминальный период затяжного течения ДВС-синдрома возможны множественные тромбозы органных и магистральных вен с развитием ТЭЛА или трансформация тромботического процесса в терминальную стадию острой гипокоагуляции с кровотечениями, преимущественно из ЖКТ.

Волнообразное течение ДВС-синдрома проявляется временными ремиссиями, сменяющимися повторными острыми нарушениями гемостаза.

Лабораторные исследования

Нарушения гемостаза при ДВС-синдроме проходят разные фазы — от гиперкоагуляции до более или менее глубокой гипокоагуляции, вплоть до полного отсутствия свёртывания крови.

- Характерные признаки гиперкоагуляционной фазы — уменьшение АЧТВ и протромбинового времени, снижение концентрации факторов свёртывания, фибриногена, антитромбина III, протеина С. Если в таких случаях обнаруживают спонтанную агрегацию тромбоцитов и фрагментацию эритроцитов в мазках, то диагноз ДВС-синдрома вполне достоверен.
- Характерные признаки гипокоагуляционной фазы — увеличение АЧТВ, протромбинового времени, уменьшение содержания тромбоцитов, дальнейшее снижение концентрации факторов свёртывания, фибриногена, антитромбина III, протеина С, усиление фибринолиза, повышение концентрации продуктов деградации фибрина.

Алгоритм диагностики

При наличии у пациента заболевания, при котором существует риск развития ДВС-синдрома, можно использовать следующий алгоритм диагностики, основанный на балльной оценке результатов коагуляционных тестов.

- Содержание тромбоцитов: более — 100×10^9/л — 0 баллов, $50-100\times10^9$/л — 1 балл, менее 50×10^9/л — 2 балла.
- Концентрация мономеров фибрина или продуктов деградации фибрина: не повышена — 0 баллов, повышена незначительно — 2 балла, повышена значительно — 3 балла.

- Увеличение протромбинового времени: менее 3 с — 0 баллов, 3–6 с — 1 балл, больше 6 с — 2 балла.
- Концентрация фибриногена: более 1 г/л — 0 баллов, менее 1 г/л — 1 балл.

Если сумма баллов больше 5, диагностируют ДВС-синдром, если меньше 5 — необходимо дальнейшее наблюдение с повторными исследованиями.

Лечение

Основные компоненты комплексного лечения ДВС-синдрома следующие.

- Этиотропная терапия.
- Противошоковая терапия и поддержание необходимого объёма и состава циркулирующей крови.
- Инфузии свежезамороженной плазмы, проведение плазмафереза.
- Введение гепарина (только в фазу гиперкоагуляции).
- Возмещение потерь эритроцитов на фоне выраженного геморрагического синдрома (поддержание гематокрита на уровне не менее 22%).
- При выраженной гипокоагуляции, кровотечениях на фоне тромбоцитопении — введение тромбоцитарной массы.
- Коррекция органных поражений.

Трансфузионная терапия ДВС-синдрома направлена на:

- коррекцию нарушений гемостаза. в первую очередь возмещение компонентов, поддерживающих антитромботический потенциал крови (антитромбина III, плазминогена, протеина С, фибронектина) и нормализующих процесс свёртывания;
- восстановление антипротеазной активности плазмы;
- возмещение дефицита ОЦК и восстановление нормального ЦВД, нарушенных вследствие шока и/или кровопотери.

На поздних стадиях ДВС-синдрома для остановки кровотечений, особенно маточных, наряду с инфузиями свежезамороженной плазмы необходимо введение ингибиторов фибринолиза. Плазмаферез проводят при подострых и хронических ДВС-синдромах. За одну процедуру удаляют до 500–1000 мл плазмы с её замещением донорской.

Часть VII

Глава 57

ПИТАНИЕ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

В последние десятилетия значение питания в профилактике и комплексной терапии многих заболеваний возрастает. Сегодня разработка концепции здорового питания — одно из приоритетных направлений научных исследований. В области профилактической медицины целенаправленная сбалансированная диета в комбинации с посильной трудовой деятельностью и контролируемой физической активностью считается важнейшей мерой предупреждения и комплексного лечения сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета, ожирения, желчнокаменной болезни. Более того, правильное питание может увеличить продолжительность жизни на 25–40%.

Алиментарные факторы обладают избирательным влиянием на патогенетические механизмы развития различных заболеваний. Использование новых диетических приёмов, продуктов заданного химического состава расширяет возможности диетотерапии в современных условиях. Так, установленное в последние годы комплексное системное воздействие эссенциальных жирных кислот на атерогенные липиды крови, функции клеточных мембран, инсулиновые рецепторы, синтез простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов открывает новые перспективы для нутриционной коррекции многих патологических процессов. Поэтому, несмотря на все более широкое применение в здравоохранении новых медицинских технологий и эффективных ЛС, использование факторов питания в лечении и профилактике заболеваний внутренних органов остается одним из ведущих методов.

57.1. ДИЕТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Быстрый рост распространённости аллергических заболеваний в целом и пищевой аллергии в частности, связанный с экологическими факторами и изменениями структуры питания, определяет актуальность алиментарной коррекции аллергических заболеваний. Несмотря на серьезные успехи, достигнутые в фармакотерапии бронхиальной астмы, лечебное питание сохраняет свою значимость как одно из звеньев комплексного лечения. Правильная организация лечебного питания позволяет снизить частоту и тяжесть обострений, значительно облегчить течение заболева-

ния и уменьшить медикаментозную нагрузку на пациента. Значимость диетотерапии еще более возрастает, если у больного бронхиальной астмой диагностируют пищевую аллергию. В этих случаях исключение из питания пищевого аллергена может стать единственно эффективным методом лечения.

Диетотерапия при бронхиальной астме зависит от наличия пищевой аллергии, степени тяжести и фазы течения заболевания.

- Если указаний на непереносимость пищевых продуктов нет, для снижения гиперчувствительности бронхиального аппарата, уменьшения выраженности аллергических и воспалительных процессов назначают базисную гипоаллергенную диету.
  - Основной принцип этой диеты — исключение продуктов с высоким антигенным потенциалом. Это, в основном, белковые продукты: рыба и морепродукты, рыбная икра, яйца, мясо утки и гуся, бобовые, орехи. Цитрусовые, дыня, персики, малина, клубника, томаты, дрожжи, шоколад и мёд также часто вызывают аллергические реакции. Ограничивают потребление манной крупы, пшеничного хлеба, цельного молока, творога, сметаны, жирных сортов говядины и свинины, курицы.
  - Базисная гипоаллергенная диета предполагает отказ от продуктов с высоким содержанием гистамина и тирамина, способных вызвать псевдоаллергические реакции путём неспецифического высвобождения медиаторов аллергии из клеток-мишеней. Наибольшее количество гистамина и тирамина содержится в продуктах, подвергавшихся ферментации: в сыре, алкогольных напитках, консервированной рыбе, квашеной капусте, сырокопченых колбасах и говяжьих сосисках.
  - Важное условие гипоаллергенной диеты — ограничение продуктов, ускоряющих всасывание аллергенов и гистаминоподобных веществ: специй и пряностей (лук, чеснок, горчица, хрен), соленых овощей и рыбы, алкогольных и газированных напитков, кофе и какао.
  - Причиной развития аллергических и псевдоаллергических реакций могут быть не только сами продукты, но и широко используемые в пищевой промышленности химические добавки. Установлено отрицательное влияние на состояние больных с аллергическими заболеваниями тартразина, салицилатов, глутамата, нитрита, сульфата и бензоата натрия. Следует помнить о возможном наличии в пищевой продукции «скрытых» аллергенов. Так, рецептура многих кондитерских изделий включает орехи, в состав некоторых мясных полуфабрикатов входит соя, а коровье молоко может содержать антибиотики. Общим правилом для больных бронхиальной астмой, особенно при наличии пищевой аллергии, должно стать минимальное употребление консервов, полуфабрикатов и кондитерских изделий длительного хранения.

- Сенсибилизация к спорам плесневых грибов — одна из причин бронхиальной астмы. Грибковые аллергены обнаруживают на овощах, фруктах, в сырах, твороге. Поэтому все употребляемые продукты должны быть свежими, хранить их в холодильнике можно не более суток, а овощи и фрукты перед употреблением следует тщательно мыть. Немаловажное значение имеет соблюдение правил кулинарной обработки. Блюда рекомендуют тушить, запекать или отваривать. Мясные, куриные и рыбные бульоны вызывают более выраженную аллергическую реакцию, чем вареное мясо или рыба, поэтому супы из мяса, рыбы и птицы готовят с троекратной заменой бульона. Яйца термически обрабатывают в течение 15 мин, овощи употребляют свежими. Полностью исключают жареные блюда.

- Определенные особенности имеет диетический режим при аспириновой бронхиальной астме. Противопоказано употребление продуктов, содержащих в качестве консервантов ацетилсалициловую и бензойную кислоты. Пищевой краситель желтого цвета тартразин также способен вызвать тяжёлый бронхоспазм у больных аспириновой бронхиальной астмой. Тартразин может входить в состав макаронных изделий, пряников, готовых пудингов, мороженого, конфет и цветного зефира, а также газированных напитков и соков. Ограничивают продукты, содержащие натуральные салицилаты: малину, абрикосы, апельсины, виноград, вишню, гвоздику, ежевику, клубнику, крыжовник, мяту, персики, сливу и яблоки. Поскольку салицилаты содержатся во многих продуктах, а чувствительность больных различна, рекомендуют не полностью исключить перечисленные продукты, а ограничить их употребление.
- Для лечения больных бронхиальной астмой успешно применяют разгрузочно-диетическую терапию, которая показана в следующих случаях.
  - Тяжёлая, плохо контролируемая бронхиальная астма с преобладанием в клинической картине атопического компонента.
  - Сочетание бронхиальной астмы с ожирением, поливалентной лекарственной и пищевой аллергией, а также с экземой и псориазом.

  Широкое применение разгрузочно-диетической терапии ограничено необходимостью госпитализации и опасностью развития осложнений. Разгрузочно-диетическая терапия противопоказана при декомпенсации функций внутренних органов, беременности и лактации, активном туберкулёзе, в детском и старческом возрасте. В последние годы показана эффективность коротких (5—9 дней) курсов голодания, которые могут проводиться в условиях дневных стационаров и поликлиник.

Несмотря на ограничения, рацион больного бронхиальной астмой должен оставаться разнообразным и полноценным. Плохое питание отрицательно сказывается на функционировании дыхательной мускулатуры, состоянии газообмена и иммунной системы. Из-за увеличения энергетических потребностей адекватное питание особенно важно для пациентов

с хронической дыхательной недостаточностью. В зависимости от роста, массы тела и двигательной активности суточный рацион должен содержать:

- 70–80 г белков (из них 40 г растительного происхождения);
- 50–70 г жиров (из них 40 г растительного происхождения);
- 300 г углеводов.

Противовоспалительного эффекта диеты достигают путём ограничения легкоусвояемых углеводов (сахар, мёд, варенье, сиропы) до 30 г и поваренной соли до 6–8 г/сут. В рационе больных бронхиальной астмой важно обеспечить достаточное содержание природных антиоксидантов (витамины А, Е, С, селен), а также витаминов группы В. Их лучшие источники — овощи, фрукты и растительные масла. Поступление в достаточном количестве магния (зеленые овощи, бобовые, коричневый рис) способствует нормализации тонуса бронхиальной мускулатуры и снижению гиперреактивности бронхов.

Базисную гипоаллергенную диету нередко используют для диагностики пищевой аллергии. В тех случаях, когда ведение пищевого дневника не позволяет с точностью установить непереносимые продукты, из рациона исключают наиболее распространенные аллергены на срок до 3 нед. Если отмечают улучшение, то продукты можно постепенно включать в рацион по одному каждые 2–3 сут. Продукты, после употребления которых клинические симптомы аллергии рецидивируют, следует рассматривать как «проблемные». Этот метод тестирования считают достаточно точным, хотя он и требует больших затрат времени. В дальнейшем больному назначают индивидуальную элиминационную диету, не содержащую аллергизирующих веществ. Причем из рациона исключают не только сам продукт, но и изделия, в которые он входит в малом (следовом) количестве. Например, при аллергии к яйцам запрещаются сдобные кондитерские изделия, макароны, блины. Разработаны специальные элиминационные диеты для больных с пищевой аллергией к яйцам, молоку, пшенице, сое, кукурузе, дрожжам.

Для достижения хорошего лечебного эффекта при пищевой аллергии важно нормальное функционирование ЖКТ, определяющее возможность прохождения пищевых аллергенов через кишечно-печёночный барьер. Воспалительные заболевания ЖКТ, избыточный бактериальный рост, снижение желудочной и панкреатической секреции нарушают барьерную функцию кишечника и делают возможным всасывание нерасщеплённых продуктов, обладающих сенсибилизирующей активностью. В случае предположительного диагноза пищевой аллергии необходимо провести исследование органов ЖКТ. Больным с пищевой аллергией особенно рекомендуют специализированные кисломолочные пробиотические продукты (кефир, йогурт, простокваша, творог) и пищевые волокна, которые улучшают регенерацию, трофику и состояние местного иммунитета слизистых оболочек органов ЖКТ.

57.2. ДИЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Хронические гепатиты — наиболее распространённая форма хронического поражения печени. Растущая распространённость хронических гепатитов и их развитие практически во всех возрастных группах определяют важность этой проблемы. Программа лечения хронических вирусных гепатитов включает два основных направления.

- Этиотропная терапия, направленная на подавление репликации вируса.
- Патогенетическое (базисное) лечение.

В качестве одного из основных компонентов базисной терапии используют лечебное питание. Кроме того, лечение большого количества больных с лёгкими формами болезни ограничивается только лечебным питанием и не требует применения ЛС.

Современный взгляд на лечебное питание при хроническом гепатите учитывает не только постоянно обновляющиеся данные о физиологии и патофизиологии питания, но также результаты клинических исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины. К настоящему времени показано, что использование традиционной высокоуглеводной диеты с ограничением белков и жиров не обосновано и может усугубить имеющиеся метаболические расстройства у больных с неосложнённым течением хронического гепатита при отсутствии печёночной недостаточности.

Питание больного хроническим гепатитом зависит от фазы болезни.

- Поскольку заболевания печени имеют тенденцию к длительному течению, питание больного хроническим гепатитом в состоянии ремиссии должно быть максимально приближено к питанию здорового человека. Однако свободный выбор пищевых продуктов не означает отсутствие соблюдения полноценности питания с точки зрения потребления энергии и незаменимых пищевых веществ. Рацион должен соответствовать следующим требованиям.
  - Оптимальный уровень потребления белка.
  - Сбалансированность отдельных групп питательных веществ (белков, жиров, углеводов) с учётом наличия незаменимых факторов питания.
  - Достаточное употребление пищевых волокон.
  - Обеспечение потребности организма в витаминах и микроэлементах.
  - Соблюдение частого дробного режима питания (4–5 раз в сутки).
  - Исключение алкоголя.
  - Безопасность продуктов питания.

  При определении качественного состава рациона больных хроническим гепатитом необходимо учитывать следующие особенности.
  - Главным принципом лечебного питания при гепатитах служит его белковая полноценность. Достаточное количество белка (100–120 г/сут) обеспечивает пластические потребности гепатоцитов и улучшает их регенераторную способность. За исключением небольшого числа

больных в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии, при хронических гепатитах можно назначать высокобелковую диету. Дефицит белка особенно неблагоприятен при вирусных поражениях печени, так как он отрицательно отражается на функциях иммунокомпетентных клеток и не позволяет осуществить адекватный иммунный ответ. Одно из важнейших требований к белковому составу рациона — присутствие в нем всех незаменимых аминокислот, без которых организм не способен синтезировать белки, нуклеиновые кислоты и поддерживать положительный азотистый баланс. Более того, нарушение функции печени сопровождается повышением потребности в некоторых условно незаменимых аминокислотах, в частности цистеине, таурине и глутамине.

- Дневной рацион питания больного гепатитом должен содержать не менее 50 г полноценных белков животного происхождения, лучшими источниками которых служат мясо и рыба нежирных сортов, свежий домашний творог, кефир, неострый сыр, а также яйца (при хорошей переносимости).
- Из продуктов растительного происхождения незаменимыми аминокислотами и липотропными факторами наиболее богаты соевая мука, овсяная и гречневая крупы.

- Неоправданно значительное и продолжительное по времени ограничение жиров для всех больных острыми и хроническими гепатитами. Жиры обладают высоким энергетическим потенциалом, служат важным источником жирорастворимых витаминов, фосфолипидов и полиненасыщенных жирных кислот, необходимых для синтеза клеточных мембран. Они незаменимы в ситуациях, когда необходимо увеличить желчегонный эффект диеты. В большинстве случаев разумно умеренное уменьшение их доли в рационе до 70–80 г/сут, однако эта величина должна определяться с учетом состояния больного. Так, обострение хронического гепатита и синдром холестаза сопровождаются плохой переносимостью жиров и обусловливают необходимость более значительного ограничения их доли в рационе — до 40 г/сут. Показано строгое ограничение жиров и в случаях сочетания гепатита с желчнокаменной болезнью, ожирением, сахарным диабетом 2 типа и ИБС.
  - Не менее половины потребляемых жиров должны составлять источники мононенасыщенных (оливковое масло), ω-6 полиненасыщенных жирных кислот (подсолнечное и кукурузное масла) и ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (жиры морских рыб). Клинические исследования подтверждают, что ненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая, линолевая, линоленовая), содержащиеся в растительных маслах, улучшают функциональное состояние печени и стимулируют желчеотделение. Особенно полезны нерафинированные растительные масла холодного отжима.

- Из источников животных жиров предпочтение отдают сливочному маслу. Рекомендовано исключить из рациона тугоплавкие жиры (свиной, бараний, говяжий) и богатые холестерином продукты.

- Содержание углеводов в питании больных с заболеваниями печени не должно превышать физиологической нормы. В среднем оно составляет 350–500 г/сут (зависит от массы тела и двигательной активности). Сбалансированность углеводной части рациона достигают оптимальным соотношением легкоусвояемых углеводов (20%), медленноусвояемых углеводов (75%) и пищевых волокон (5%). Препятствуя застою желчи, пищевые волокна благоприятно влияют на её состав и литогенный индекс*. Балластные вещества обладают рядом потенциально важных для больных гепатитом свойств: адсорбция желчных кислот и токсических веществ, регулирующее влияние на микрофлору кишечника, нормализация кишечной моторики и др. В большом количестве они содержатся в злаковых отрубях, бобовых, капусте, яблоках, моркови и морских водорослях.

  Необходимо контролировать безопасность питания. При отборе продуктов непременным условием служит их свежесть. Рекомендуют употреблять в пищу экологически чистые натуральные продукты, использовать для питья только очищенную воду, тщательно соблюдать правила тепловой обработки продуктов; недопустимо многократное использование перегретых жиров.

- При обострении хронического гепатита и проявлениях диспептического синдрома (тошнота, рвота, плохой аппетит) рекомендуют назначать более щадящую диету. Традиционно с этой целью используют столы № 5 и 5а по Певзнеру.

  - Стол № 5 включает физиологически нормальное содержание белков и углеводов при небольшом ограничении жиров: 100–120 г белков (из них не менее 50% животных), 80 г жиров (в том числе растительных до 40%), 450 г углеводов в сутки. Калорийность диеты составляет 3200–3500 ккал/сут, содержание поваренной соли — 10 г, рекомендуемое количество жидкости — 1,5–2 л/сут. Все блюда должны быть щадящими, поэтому диета запрещает употребление жирных сортов мяса и рыбы, консервов, копченостей, грибов, алкогольных напитков, крепкого кофе, а также богатых щавелевой кислотой и эфирными маслами овощей (щавель, редис, редька, лук, чеснок), сдобных продуктов, пирожных, тортов, выпечки. Блюда должны быть отварными, запечёнными или тушёными. Жареные продукты исключают,

---

* Частное от деления количества холестерина, находящегося в данной жёлчи, на количество холестерина, которое может быть растворено при данном соотношении жёлчных кислот, лецитина и холестерина. Литогенный индекс равен 1 — жёлчь насыщена, более 1 — жёлчь перенасыщена (литогенна), менее 1 — жёлчь ненасыщена (нелитогенна).

поскольку они содержат потенциально токсичные продукты неполного разложения жира. Не рекомендуют мясные супы, богатые экстрактивными веществами. Овощи с особенно высоким содержанием клетчатки рекомендуют употреблять в протёртом виде.

- При тяжёлом обострении хронического гепатита, протекающем с явлениями интоксикации, выраженным диспепсическим синдромом и желтухой, назначают стол № 5а. Он обеспечивает механическое и химическое щажение органов пищеварения и создаёт максимальный функциональный покой печени. Ограничивают употребление жиров до 50—70 г/сут, снижают общую энергетическую ценность суточного рациона до 2500 ккал. Все блюда готовят в протёртом виде. С целью дезинтоксикации разрешают употреблять 2,0—2,5 л жидкости в сутки, количество поваренной соли ограничивают до 4—7 г/сут. Питание обязательно должно быть частым и дробным. В некоторых случаях возможно кратковременное назначение индивидуальной диеты (преимущественно соки и молочная пища).

57.3. АГЛЮТЕНОВАЯ ДИЕТА

Назначение аглютеновой диеты — базисная терапия глютеновой энтеропатии. Больные вынуждены придерживаться лечебного питания в течение всей жизни, поэтому они должны быть хорошо знакомы с этиологией и патогенезом болезни. Основные принципы диетического питания при целиакии перечислены ниже.

- Полное исключение из питания продуктов, содержащих глютен (пшеницы, ржи, ячменя и овса).
- Физиологически полноценный рацион с повышенным содержанием белка и кальция.
- Ограничение механических и химических раздражителей слизистой оболочки кишечника, блюд, стимулирующих секрецию желудка и поджелудочной железы. Исключение продуктов, усиливающих бродильные и гнилостные процессы в кишечнике.

Необходимо учитывать наличие вторичных нарушений и дефицитных состояний, которые могут потребовать специализированного питания. Так, при выраженном синдроме мальабсорбции лечебное питание должно способствовать коррекции нарушений белкового, жирового и углеводного обмена, а также устранению дефицита витаминов и минеральных веществ (кальция, железа, фосфора, калия, цинка и др.). Для облегчения усвоения пищи в условиях нарушенного всасывания используют такие способы кулинарной обработки, как приготовление на пару, отваривание и запекание в духовке. При диарее пища дается в протёртом виде.

Для восстановления дефицита белков их содержание в диете увеличивают на 10—15% (130—140 г/сут). Энергетическую ценность рациона определяют индивидуально с учетом пола, возраста и характера работы больного. Ориентировочно она составляет 2600—2800 ккал/сут. Рацион

должен содержать физиологическую норму жиров (100—120 г/сут) и углеводов (400—450 г/сут). Частота приёма пищи должна составлять не менее 6 раз в сутки.

- Из питания полностью исключают сельскохозяйственные культуры, содержащие глютен (рожь, пшеница, ячмень, овес) и продукты их переработки (мука, хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия, пшеничная, манная, овсяная, перловая крупы, отруби). Полное исключение глютена — трудная задача, поскольку пшеничная мука входит в состав многих пищевых продуктов. В частности, глютен содержат нижеперечисленные продукты.
  - Вареные колбасы, сосиски, полуфабрикаты и консервы из мяса и рыбы, многие овощные и фруктовые консервы, в том числе томатные пасты, кетчупы.
  - Мороженое, йогурты, сыры, карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, повидло.
  - Маргарины со стабилизаторами, содержащими глютен.
  - Некоторые виды уксусов и салатных соусов, майонезов, многокомпонентные сухие приправы и пряности, концентрированные сухие супы, бульонные кубики.
  - Продукты, имитирующие морепродукты (крабовые палочки и др.).
- Безопасными при целиакии считают следующие продукты.
  - Рис, гречиху, кукурузу, пшено, муку и крахмал, приготовленные из картофеля, батата, бобов, гороха, сои и различных орехов. Соевую, рисовую, кукурузную и гречневую муку, а также крахмал можно использовать для приготовления хлебобулочных изделий (печенье, блины, оладьи). При отсутствии такой возможности необходимого количества углеводов в диете достигают благодаря увеличению содержания крупяных блюд и сахара, а в период ремиссии также и фруктов (вареных или сырых в зависимости от переносимости). Каши из рисовой, гречневой и кукурузной круп готовят на воде, с добавлением 30% молока или 10% сливок по объёму.
  - Ягоды и фрукты рекомендуют употреблять в виде киселей, желе, муссов и компотов. Нежелательно включать в рацион сырые овощи с высоким содержанием пищевых волокон (белокочанная капуста, репа, бобовые) и эфирных масел (редис, редька, лук, чеснок). При хорошей переносимости разрешают огурцы и спелые помидоры в небольшом количестве. Картофель, морковь, кабачки, тыкву и цветную капусту подвергают кулинарной обработке (отваривают или делают пюре).
- В питании больных глютеновой энтеропатией приоритетное значение придают обеспечению в рационе достаточного количества легкоусвояемого белка. Рекомендуют нежирные сорта мяса (говядина, курица, индейка, кролик) и рыбы (судак, лещ, треска, карп, щука, хек и др.) в отварном виде или приготовленные на пару. На слабом мясном или

рыбном бульоне готовят супы с фрикадельками, кнелями, рисом и мелко нарезанными овощами. При хорошей переносимости разрешают употреблять паровые омлеты, 1–2 диетических яйца всмятку в сутки.

- Молочные продукты — основной пищевой источник кальция и фосфора. Лучше всего переносятся свежеприготовленный творог в натуральном виде и изделиях (паровые пудинги, с крупами и овощами), а также неострые сорта сыра. У значительного процента больных наблюдают вторичную лактазную недостаточность, поэтому возможность включения в рацион цельного молока, сливок и кисломолочных продуктов (кефир, простокваша) зависит от их переносимости.

Положительное действие аглютеновой диеты проявляется уже в течение первого месяца, однако у некоторых больных для развития отчетливого терапевтического эффекта требуется более длительный период (от 3 до 6 мес). Строгое соблюдение диеты определяет благоприятный прогноз заболевания, а нарушение ведет не только к прогрессированию болезни, но и к увеличению риска возникновения осложнений (язвенного илеоеюнита и злокачественных опухолей тонкой кишки).

57.4. ДИЕТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Постоянный рацион больных с заболеваниями желчевыводящих путей должен соответствовать требованиям диеты № 5, которая обладает желчегонным эффектом, повышает бактерицидные свойства и нормализует биохимический состав желчи, активизирует двигательную функцию кишечника.

Стол № 5 обогащен липотропными белковыми продуктами, полиненасыщенными жирными кислотами, витаминами группы В, пищевыми волокнами. Оптимальное соотношение основных компонентов пиши составляет: 55–60% углеводов, 15–20% белков и 25–30% жиров.

- При наличии ожирения у больного с хроническим холециститом необходимо снижать массу тела. Однако назначение диетических рационов с выраженным ограничением калорийности (до 800 ккал/сут) провоцирует повышение литогенности желчи и усиление камнеобразования. Поэтому оптимально постепенное снижение массы тела в течение 6–12 мес на 5–15% с помощью умеренно низкокалорийной диеты. Ограничение употребления жира до 30–40 г/сут, или до 25% от суточной калорийности, считают ключевым звеном диетической коррекции ожирения, главным и долгосрочным принципом питания больных хроническим холециститом. Данная мера благоприятно влияет на функции желчевыводящей системы. Употребление жиров равномерно распределяют в течение дня по приёмам пищи, так как массивная жировая нагрузка может спровоцировать обострение заболевания. Основную долю потребляемых жиров должны составлять источники мононенасыщенных (оливковое масло) и ω-6 (нерафинированные подсолнечное и ку-

курузное масла) и ω-3 (жиры морских рыб) полиненасыщенных жирных кислот. Желчегонный эффект растительных масел возрастает, если ими заправлять овощи (особенно сырые) или салаты. Обогащение пищевого рациона растительными маслами особенно рекомендуют проводить при явлениях гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей. Кроме того, их мягкое послабляющее действие может быть полезным при склонности к запорам.

- Количество углеводов в питании больных с заболеваниями печени не должно превышать физиологической нормы и в среднем составляет 350–500 г/сут (зависит от массы тела и двигательной активности). Должны преобладать медленноусвояемые углеводы (75%). Употребляют продукты с высоким содержанием пищевых волокон. Проведённые исследования доказали благоприятное влияние такой диеты на химический состав жёлчи при желчнокаменной болезни. Наибольшее количество пищевых волокон содержится в пшеничных и ржаных отрубях, и специально приготовленных сортах хлеба. В настоящее время появились данные, убедительно свидетельствующие о неблагоприятном влиянии повышенного количества сахара на функцию желчевыделения (снижение секреции желчи и ухудшение её состава). Поэтому больным с патологией печени и ожирением желательно снизить употребление рафинированных углеводов (сахара, кондитерских изделий, мороженого). Ограничивают также хлебобулочные изделия из муки высшего сорта, рис и манную крупу.
- С целью улучшения желчевыделения при отсутствии противопоказаний количество жидкости в рационе увеличивают до 2,5 л/сут. При хронических холециститах назначают минеральные воды малой и средней минерализации с преобладанием гидрокарбонатов, сульфатов, ионов хлора, магния: Ессентуки № 4, 17, 20, Смирновская, Боржоми, Арзни, Джермук.

Выявление и лечение сниженной сократительной способности желчного пузыря служит обязательным компонентом профилактических мероприятий. В целях устранения застоя жёлчи желательно принимать пищу не менее 5 раз в день. Ужин должен быть достаточно поздним (за 1–1,5 ч до сна), но необременительным. Это необходимо для уменьшения продолжительности ночного голодания, поскольку при длительном перерыве между приёмами пищи возрастает содержание холестерина в жёлчи и снижается содержание жёлчных кислот. Не менее 30% пищевого рациона нужно съедать за завтраком. На завтрак рекомендуют овощные салаты и пюре, отварные овощи, нежирный творог, омлет, каши, отварные макароны. В обед следует употреблять вегетарианские супы из овощей, отварное мясо, тушеное мясо с овощами, курица, рыба, компот, кисель. На ужин можно советовать запеканки (из творога, круп, овощей, фруктов), овощное рагу, вареники. Между основными приёмами пищи рекомендуют употреблять овощи, фрукты, сухарики, орехи.

57.5. ДИЕТА ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

Диетотерапия традиционно служит основой комплексного лечения острого и хронического гломерулонефритов. Выбор диеты и продолжительность её соблюдения зависят от течения болезни, выраженности нарушений функции почек и ССС.

Характер диеты при остром гломерулонефрите представлен ниже.

- Основной принцип диетотерапии при остром гломерулонефрите — ограничение потребления поваренной соли и жидкости. При наличии отёков, особенно в период их нарастания, целесообразно назначать в течение 2–3 сут бессолевое питание (картофельные, яблочные, арбузные, банановые и другие дни). Такая диета оказывает диуретический и гипотензивный эффект, способствует уменьшению отёков и устранению сердечной недостаточности, понижает возбудимость ЦНС и, в известной мере, обладает десенсибилизирующими свойствами, так как бедна не только натрием, но и содержит мало белка. Через 3–4 дня при отсутствии АГ и выраженных отёков считают допустимым приём 2–4 г поваренной соли в сутки (соль выдают больному для подсаливания готовой пищи).
- Потребление жидкости при остром гломерулонефрите должно превышать количество мочи, выделенной за предыдущие сутки, на 400–500 мл. В начальный период заболевания следует ограничиваться включением в суточный рацион питания белка из расчета 0,8 г на 1 кг массы тела больного. Резкое ограничение белка (до 0,5–0,6 г на 1 кг массы тела) показано только при гиперазотемии. Длительное ограничение потребления белков при остром гломерулонефрите недостаточно обосновано. Допустимо применение в умеренных количествах приправ (лук, перец, горчица, хрен, петрушка и др.) в целях улучшения аппетита и вкусовых качеств несоленой или малосоленой пищи. В период выздоровления после исчезновения внепочечных признаков заболевания и уменьшения мочевого синдрома (эритроцитурии, протеинурии) рекомендуют соблюдать полноценное питание без ограничения жидкости, но с ограничением на длительный срок (иногда до 1 года) поваренной соли до 6–8 г/сут.

При хроническом гломерулонефрите диетотерапия рассчитана на длительный срок, поэтому при её назначении необходимо учитывать клиническую форму, фазу (ремиссия или обострение) и стадию (компенсированная или с явлениями ХПН) заболевания. Цель диетотерапии состоит в сохранении повреждённой почечной ткани и устранении основных проявлений заболевания (отёков, гипертензии, мочевого синдрома). В то же время длительное применение диеты не должно отрицательно сказываться на общем питании больного, его самочувствии и работоспособности. Поэтому в суточный рацион больных необходимо включать достаточное

количество калорий, белка, жиров, углеводов и продуктов, богатых витаминами С, В, РР, Р и др. Диетическое питание при хроническом гломерулонефрите имеет следующие особенности.

- Больные хроническим компенсированным гломерулонефритом при отсутствии явлений почечной недостаточности должны получать достаточное количество белка (0,8–0,9 г на 1 кг массы тела в сутки), причем половину должны составлять животные белки. В случае нарушения выделения азотистых веществ почками необходимо определить количество потребляемого белка, которое не вызовет нарастания азотемии, но удовлетворит потребность организма в незаменимых аминокислотах. Соблюдение диеты с ограничением белка уменьшает выраженность азотемии, улучшает показатели фосфорно-кальциевого обмена и способствует более длительному сохранению функций почек.
  - На ранних стадиях ХПН (концентрация креатинина в сыворотки крови менее 0,25 ммоль/л) рекомендуют умеренное ограничение белка до 0,7–0,8 г на кг массы тела в сутки.
  - При выраженной ХПН (концентрация креатинина в сыворотке крови составляет 0,25–0,5 ммоль/л) необходимо уменьшить количество белка в суточном рационе до 0,5–0,6 г на кг массы тела; при этом 75% этого количества должен составлять белок высокой биологической ценности (мясо птицы, молочные продукты, рыба, яйца, соя).
  - Концентрация креатинина сыворотки крови 0,5 ммоль/л и более (снижение СКФ менее 15 мл/мин) — показание к снижению потребления белка до 0,3–0,4 г на кг массы тела в сутки.

  Некоторые сложности в назначении такой диеты связаны с повышением риска развития синдрома недостаточности питания. Для устранения «белкового голодания» к лечению добавляют препараты, содержащие незаменимые аминокислоты и их кетоновые аналоги, которые позволяют длительно поддерживать положительный азотистый баланс при низкобелковой диете. При тяжёлой ХПН возможен переход на питание специализированными энтеральными смесями.
- Энергетическую ценность рациона обеспечивают благодаря жирам и углеводам, количество которых не должно существенно превышать физиологическую норму. При наличии у больного тенденции к нарушению липидного обмена ограничивают потребление насыщенных жиров и холестерина в соответствии с принципами гиполипидемической диеты. Включение в рацион незаменимых жирных кислот (растительных масла и жира морских рыб), оказывающих вазодилатационный и антиагрегантный эффект, замедляет развитие гломерулосклероза.
- При всех клинических формах хронического гломерулонефрита необходимо проводить коррекцию водно-электролитного состава рациона.
  - У больных с латентной и гематурической формами болезни количество потребляемой поваренной соли ограничивают незначительно (до 6–8 г/сут) без ограничения жидкости.

- При нефротической и смешанной формах хронического гломерулонефрита коррекция водно-электролитных нарушений имеет большое значение, однако трудно достижима. Наличие массивных и упорных отёков у этого контингента больных требует весьма строгого и длительного ограничения поваренной соли и жидкости.
  - Поваренную соль ограничивают до 2–3 г/сут. В этот период пищу готовят без соли, употребляют бессолевой хлеб, соль больным не выдают. Однако следует иметь в виду, что длительное и строгое ограничение поваренной соли чревато опасностью развития такого тяжёлого побочного явления, как азотемия. Поэтому при упорных и стойких отёках рекомендуют проводить так называемые «зигзаги», т.е. периодически то увеличивать (при уменьшении отёков), то снова строго ограничивать количество поваренной соли в пищевом рационе.
  - Количество потребляемой жидкости в течение суток, учитывая жидкие блюда, не должно превышать 600–800 мл и зависит от объёма суточного диуреза и динамики отёчного синдрома. Уменьшению отёков способствуют разгрузочные яблочные или яблочно-картофельные дни (1–2 раза в неделю). Мочегонное действие оказывают арбуз, тыква, дыня, виноград, бананы.
- Для нормализации нарушенного при ХПН обмена фосфора и кальция необходимо снизить количество потребляемых фосфатов до 800–1200 мг/сут, что позволяет предотвратить раннее развитие нефрогенных остеопатий. Учитывая, что высокое содержание фосфора характерно в основном для белковых продуктов, соблюдение низкобелковой диеты позволяет регулировать состояние фосфорно-кальциевого обмена. В пищевой рацион при гломерулонефритах дополнительно включают продукты растительного происхождения, богатые витаминами С и Р (лимон, настой шиповника, черная смородина, черноплодная рябина), укрепляющие сосудистую стенку и уменьшающие её проницаемость.

57.6. ДИЕТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Цели диетотерапии при АГ.

- Создание наиболее благоприятных условий для снижения повышенной возбудимости ЦНС.
- Улучшение функционального состояния почек и снижение функции коры надпочечников.

Основное требование, которому должна отвечать диета при АГ, — контроль минерального состава рациона. В многочисленных исследованиях и клинических наблюдениях выявлена связь между избыточным потреблением ионов натрия и развитием АГ Клинический опыт показывает, что даже при тенденции к умеренному повышению АД (и особенно при развитии стойкой АГ) необходимо ограничивать потребление ионов натрия, поскольку данная мера способна значительно снизить АД.

Степень снижения содержания ионов натрия в суточном рационе зависит, в первую очередь, от степени АГ.

- При мягкой АГ для снижения содержания ионов натрия в рационе используют два правила.
  - Свежие необработанные продукты содержат намного меньше поваренной соли, чем продукты, подвергшиеся кулинарной обработке.
  - Большинство продуктов растительного происхождения содержат меньше соли, чем продукты животного происхождения.

    Таким образом, проще всего снизить ежедневное потребление ионов натрия, употребляя меньше обработанной пищи и больше свежих растительных продуктов. Для этого следует довести употребление разнообразных овощей, фруктов и ягод до 7–8 порций (каждая по 100–125 г) в сутки.
- При высоком уровне АД целесообразно осуществлять строгое ограничение поваренной соли. Наилучшего терапевтического результата достигают, если уровень потребления ионов натрия не превышает 1,5–2,0 г (5–6 г хлорида натрия) в сутки. Для этого рекомендуют готовить всю пищу без соли, а также исключить потребление соленых продуктов. Для улучшения вкусовых качеств бессолевого рациона необходимо:
  - широко использовать сок лимона и другие овощные и фруктовые соки, зелень (петрушка, укроп, кинза и другие растения), чеснок, лук, хрен;
  - при отсутствии противопоказаний со стороны ЖКТ — использовать душистый перец, базилик, лавровый лист, тмин, корицу, керри и другие пряности.

    Значительное снижение количества ионов натрия в рационе приводит к быстрой нормализации АД. Аналогичное действие оказывают и разгрузочные дни. При достижении нормального АД или его стойкой стабилизации можно расширить солевой режим, допуская подсаливание готовой еды (в которую поваренная соль при приготовлении не добавлялась) в количестве 2–3 г/сут. Целесообразно использовать при этом поваренную соль с пониженным содержанием натрия и обогащенную калием.

Помимо минерального состава, питание больных АГ имеет следующие особенности.

- Ограничение жидкости целесообразно только при наличии ХСН.
- Тесная взаимосвязь АГ с ожирением и нарушениями липидного обмена требует обязательного контроля энергетической ценности суточного рациона: его калорийность должна соответствовать энергетическим затратам организма.
  - Ограничение рафинированных углеводов до 35–40 г/сут, а в редуцированной по калорийности диете их полное исключение оказывает благоприятное влияние на состояние симпато-адреналовой системы (снижается концентрация катехоламинов в сыворотке крови).

Соблюдение дробного частого питания создаёт оптимальные условия для функционирования ССС и способствует нормализации гемодинамики у больных с АГ.

- При назначении диеты для пожилых больных с повышенным АД должна быть предусмотрена её антиатеросклеротическая направленность, что достигают путём тщательного подбора количественного и качественного состава жира в рационе. Доля жира в суточном рационе не должна превышать 30% (по калорийности), при этом не менее трети этого количества должны составлять растительные масла. Необходимо предусмотреть достаточное включение ω-3 и ω-6 полиненасыщенных жирных кислот.

  При наличии избыточной массы тела назначают редуцированный по калорийности вариант диеты, в котором снижения калорийности достигают за счет уменьшения количества животного жира и рафинированных углеводов.

- Целесообразно обогащать рацион больного солями магния, калия и кальция, поскольку гипонатриевая диета и лечение диуретиками ускоряют выведение этих элементов из организма.
  - Диуретическое действие калия, а также его положительное влияние на сократительную способность миокарда служат основанием для назначения больным с сердечной недостаточностью диет с повышенным содержанием этого иона. Кроме того, данная мера усиливает гипотензивный эффект гипонатриевой диеты. Соли калия содержатся в основном в продуктах растительного происхождения. Особенно много ионов калия в сухих фруктах (курага, чернослив, изюм, вишня), а также в фасоли, горохе, бананах, абрикосах и достаточно много в картофеле (568 мг на 100 г), благодаря которому в основном и удовлетворяется физиологическая потребность в ионах калия. В лечебных рационах путём введения растительных продуктов количество калия может быть увеличено до 6–7 г/сут.
  - Суточная потребность в ионах магния (400 мг) почти наполовину обеспечивается хлебом и крупяными изделиями. Из других источников магния следует отметить орехи, овощи (особенно тёмно-зелёного цвета), пшеничные отруби, соевую муку, миндаль, горох, абрикосы и белокочанную капусту.
- Среди факторов, снижающих степень лечебного эффекта диетической и лекарственной терапии, следует особо отметить алкоголь. Выраженное гипертензивное действие, вызываемое при употреблении даже малых количеств алкоголя, обнаружено в целом ряде эпидемиологических исследований. Поэтому отказ больного АГ от алкоголя — абсолютно необходимое условие для успешного лечения. Рекомендуют ограничить в рационе и другие продукты и напитки, возбуждающие ЦНС и ССС: крепкий чай, натуральный кофе, какао и шоколад.

57.7. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ДИЕТА

Гиполипидемическая диета — первый этап лечения нарушений липидного обмена и важное звено в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, гиполипидемическая диета в целом отражает современную концепцию здорового питания и может быть адресована всему населению, и в особенности лицам с факторами риска развития ИБС.

Известно, что на концентрацию липидов и ЛП в крови могут оказывать влияние различные факторы питания. Наиболее значимыми алиментарными факторами развития атеросклероза считают насыщенные жиры и экзогенный холестерин. Поэтому при гиполипидемической диете предусматривается, в первую очередь, прогрессивное снижение потребления пациентом насыщенных жиров и холестерина. Доля насыщенных жиров должна составлять менее 7% (по калорийности), общих жиров — не более 25–35%, углеводов — 50–60%, белков — около 15%. Количество холестерина, поступающего с пищей, не должно превышать 200 мг/сут, а клетчатки — 20–30 г/сут.

С целью коррекции нарушений липидного обмена следует руководствоваться следующими рекомендациями.

- Поскольку значительная часть жиров поступает в организм пациента из продуктов животного происхождения (сливочного масла, мяса, колбас, яиц, сыров и продуктов из цельного молока), то рекомендуют снизить употребление перечисленных продуктов до минимума, а при возможности исключить их. Очень высокой жирностью обладают также кондитерские изделия из песочного и сдобного теста, картофельные чипсы, жареный арахис, семена подсолнечника, майонез, сгущённое молоко, шоколад. Желательно воздерживаться от употребления гидрогенизированных жиров (твердые маргарины, кулинарные жиры), оказывающих неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен.
- Основной способ, позволяющий снизить содержание насыщенных жиров в пище — потребление продуктов растительного происхождения. Из общего количества жира 60–70% должны составлять растительные масла (подсолнечное, оливковое, кукурузное, хлопковое, соевое, льняное, рапсовое и другие), являющиеся источниками ω-6 и ω-3 мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. Желательно их употреблять в нерафинированном виде, добавляя в салаты, отварной картофель и другие блюда. Полезно вводить в рацион и источники ω-3 полиненасыщенных жирных кислот животного происхождения: морскую жирную рыбу по 300–400 г в неделю в запечённом виде. Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено антиатерогенное и гиполипидемическое действие полиненасыщенных жирных кислот, проявляющееся снижением концентрации в крови общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП. Кроме того, влияя на систему эйкозаноидов, ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают агрегацию тромбоцитов, улучшают функции эндотелия и снижают

уровень ингибитора активатора плазминогена-1 и фибриногена. В качестве источников ω-3 полиненасыщенных жирных кислот можно использовать биологически активные добавки, например отечественные «Эйконол» (изготовленный из жира скумбрии), «Эйковит» (препарат нутряного жира пресноводных рыб деликатесных сортов — муксуна, форели и других), «Эйколен» (состоящий из эйконола и льняного масла), льняное масло и маргарин «Лапландия».

- Накоплен также обширный материал, свидетельствующий о положительном влиянии на липидный спектр источников эссенциальных фосфолипидов («Витол», «Тонус»). Обогащение ими рациона способствует усилению активности антиоксидантных систем организма, нормализации процессов транспорта липидов в крови, репарации клеточных мембран и активации иммунокомпетентных клеток.

Помимо контроля над качественным и количественным составом жиров в суточном рационе, при гиполипидемической диете существует ряд иных особенностей питания пациента.

- Содержание углеводов должно составлять в среднем 60% (по калорийности). В рационе должны преобладать источники сложных углеводов с высоким содержанием пищевых волокон: разнообразные овощи, крупы, хлопья различных злаков, макаронные изделия из цельных зёрен и коричневый рис, хлеб ржаной и пшеничный из муки грубого помола, хлеб с отрубями. Согласно результатам ряда исследований, приём 30 г/сут клетчатки ведёт к значительному улучшению показателей липидного спектра. При наличии избыточной массы тела необходимо ограничить калорийность рациона до 1600–1800 ккал/сут.
- Следует ограничить потребление алкогольных напитков и поваренной соли.
- В последние годы установлено положительное влияние на липидный обмен некоторых микроэлементов (хром, селен, медь) и витаминов (Е и С).
- Особое место в составе гиполипидемической диеты занимают бобовые, в особенности соя. Соевые продукты характеризуются сбалансированным аминокислотным составом, высоким содержанием фосфолипидов, полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон. Уникальными компонентами, входящими в состав соевых белков и во многом определяющими их лечебную эффективность, служат фитаты, изофлавоны, фитостеролы, сапонины и ингибиторы протеиназ. Опубликованы результаты многочисленных исследований, подтверждающих роль соевых бобов и продуктов их метаболизма в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, патологии почек, сахарного диабета, ожирения. Большое разнообразие продуктов из сои, как традиционных (соевое молоко, тофу), так и современных (соевая мука, структурированный соевый белок), позволяет легко включить сою в рацион.

С практических позиций для разъяснения пациенту основ гиполипидемической диеты удобны рекомендации Европейской кардиологической ассоциации (табл. 59-1).

Таблица 57-1. Гиполипидемическая диета

Группа пищевых продуктов	Рекомендуемые продукты	Продукты, потребление которых следует ограничить	Продукты, потребление которых не рекомендовано
Злаки	Хлеб грубого помола, крупяные хлопья, каша, макароны, хрустящие хлебцы	Белая мука, белый хлеб, сладкие каши, несладкое печенье, кексы	Хлеб высшего сорта, булки, пирожные, кондитерские изделия
Молочные продукты, яйца	Нежирное молоко, нежирные сыры и йогурты, яичный белок	Полуснятое молоко, сыры средней жирности, 1–3 яйца в неделю	Цельное молоко, концентрированное молоко, сливки, заменители молока, жирные сорта сыров и йогуртов
Рыба	Треска, пикша, камбала Жирная рыба: сельдь, макрель, сардина, тунец, лосось Не употреблять кожу рыбы (сардин, снетков)	Рыба, жаренная на растительном масле	Икра, рыба, жаренная на неизвестном или неподходящем масле или жире
Морские продукты	Устрицы, гребешки	Двустворчатые моллюски, омары, креветки	Креветки, в том числе пильчатые, кальмары
Мясо	Индейка, цыплёнок, телятина, дичь, крольчатина, молодая баранина	Очень постная телятина, ветчина, бекон, баранина (1–2 раза в неделю) Телятина, сосиски из цыплят, печень 2 раза в месяц	Утка, гусь, все сорта жирного мяса, обычные сосиски, салями, мясные пироги, шпик, кожа птицы, паштеты
Жиры	Все жиры следует ограничить	Подсолнечное, кукурузное, ореховое, соевое, оливковое, рапсовое масла	Сливочное масло, мясной жир, нутряное сало, лярд, тяжёлые сорта маргарина, кулинарные жиры

Окончание табл. 57-1

Фрукты и овощи	Все свежие и замороженные овощи, особенно бобовые: фасоль, высушенная фасоль, чечевица, горох, кукуруза, варёный картофель Сухофрукты, консервированные несладкие фрукты	Жареный картофель, картофельные хлопья, приготовленные на подсолнечном масле, фрукты в сиропе	Жареный картофель или картофельные хлопья, овощи или рис, жареные на неизвестном или неподходящем масле или жире, чипсы, соления (консервированные овощи)
Готовые продукты	Сорбит, желе, пудинги на основе нежирного молока, фруктовые салаты, меренга	Торты, пирожное и бисквиты, приготовленные на маргарине или сливочном масле, содержащем ненасыщенные жиры	Мороженое, пудинги, фабричное пирожное, бисквиты, пироги, закуски и пудинги
Кондитерские изделия	Восточные сладости, нуга, леденцы	Марципан, халва	Шоколад, конфеты из сахара и масла, помадка, мякоть кокоса, конфеты из жжёного сахара и масла
Напитки	Чай, лёгкие диетические напитки, минеральная вода	Алкоголь, жидкий шоколад с низким содержанием жира	Жидкий шоколад, кофе по-ирландски, солодовые напитки с высоким содержанием жира

57.8. ДИЕТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Лечение сахарного диабета представляет собой одну из самых актуальных проблем современной медицины в связи с неуклонным ростом его распространённости и значительным влиянием на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Целью лечения сахарного диабета служит поддержание компенсации углеводного обмена на протяжении длительного времени. Это позволяет купировать клинические симптомы заболевания и предупредить острые осложнения. В то же время успешная профилактика поздних осложнений сахарного диабета достижима только при условии коррекции сопутствующих нарушений липидного обмена и нормализации повышенного АД.

Для больных сахарным диабетом 1 типа основной акцент делают на чётком планировании углеводной части рациона в соответствии с дозой инсулина и уровнем физической активности. Количество углеводов в диете должно быть постоянным и, по возможности, равномерно распределено по всем приёмам пищи. Стандартизировать количество принятых углеводов в рационе помогает понятие хлебной единицы, позволяющее при составлении меню грамотно заменять одни продукты другими.

С учётом роли ожирения в современной концепции патогенеза сахарного диабета 2 типа залогом успешного лечения служит снижение избыточной массы тела. В настоящее время установлена высокая клиническая эффективность и безопасность назначения умеренно низкокалорийной диеты, которая предусматривает превышение энергетических затрат над калорийностью суточного рациона на 500–700 ккал. Калорийность рассчитывают индивидуально для каждого пациента по специальным формулам с учетом массы тела, возраста, пола и уровня физической активности. В среднем энергетическая ценность рациона должна составлять 1500–1700 ккал/сут, что обеспечивает постепенное снижение массы тела в течение 6–12 мес на 5–15%. Для повышения эффективности диетотерапии сахарного диабета 2 типа в сочетании с ожирением 1–2 раза в неделю можно проводить разгрузочные дни (творожные, салатные, яблочные, рыбные). Важно напомнить больным, что в разгрузочные дни не следует принимать сахароснижающие препараты.

Для оптимального контроля постпрандиальной (после приёма пищи) гликемии большое значение имеет знание гликемического индекса различных продуктов (их способности повышать уровень глюкозы крови).

- Традиционно из питания больных сахарным диабетом исключают легкоусвояемые рафинированные углеводы, которые играют существенную роль в постпрандиальной гипергликемической реакции (сахар, кондитерские изделия, мороженое, мёд). Эти продукты можно использовать только для купирования внезапной гипогликемии. С целью улучшения вкусовых свойств пищи рекомендуют использовать сахарозаменители: сорбитол (не более 20 г/сут), сахарин, аспартам (с учетом противопока-

заний). Ограничивают хлебобулочные изделия из муки высшего сорта, рис и манную крупу, а также фрукты с высоким содержанием углеводов (виноград, ананас, хурма, финики, инжир).

- Основу рациона должны составлять продукты с низким гликемическим индексом: овощи, бобовые, цельные злаки, несладкие фрукты. Высокое содержание в них пищевых волокон замедляет и уменьшает абсорбцию углеводов и жиров в кишечнике, стимулирует моторику ЖКТ и способствует снижению аппетита. Из зерновых продуктов предпочтительны овсяные хлопья, коричневый и дикий рис, макароны из твердых сортов пшеницы, гречневая и перловая крупы, хлеб ржаной, а также пшеничный из муки грубого помола с отрубями. Неотъемлемым компонентом здорового питания служат овощи, плоды и ягоды. Овощи и зелень разрешены во всех видах, но наибольшую пользу они приносят при отсутствии тепловой обработки.

Соблюдение принципов антиатеросклеротической диеты безусловно важно для больных с сахарным диабетом, поскольку они входят в группу высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Большое значение имеет количественный и качественный жировой состав питания.

- Прежде всего, лимитируют общее потребление жиров до 25%, насыщенных жиров — до 7% от общей калорийности пищевого рациона, а количество общего холестерина должно составлять менее 200 мг/сут. Не рекомендуют насыщенные жиры (твёрдые маргарины, кулинарные жиры), оказывающие неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен. Ниже указаны мероприятия, способствующие уменьшению содержания насыщенных жиров в рационе.
  - Отказ от жирного мяса, готовых мясных продуктов (колбасы, сосиски), жирных сортов сыра, кондитерских изделий, цельного молока и сливок.
  - Замена красного мяса (говядина и другие) на белое мясо (курица, индейка, кролик).
  - Тщательное удаление жира с мяса и кожи с птицы перед приготовлением.
  - Использование таких способов кулинарной обработки, как приготовление в гриле и на пару, отваривание и тушение.
- Основную долю потребляемых жиров должны составлять источники мононенасыщенных (оливковое масло), ω-6 полиненасыщенных жирных кислот (нерафинированные подсолнечное и кукурузное масла) и ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (жиры морских рыб).
- Клинические исследования подтверждают, что увеличение в рационе морской рыбы оказывает благоприятное влияние на липидный спектр (главным образом, на обмен триглицеридов) и показатели свёртывающей системы крови, а также повышает чувствительность к инсулину. Можно рекомендовать употребление умеренно жирной морской рыбы (скумбрия, сельдь, тунец, ставрида) 2—3 раза в неделю.

57.9. ДИЕТА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Лечение ожирения, как и любого хронического заболевания, комплексное. Ведущая роль в нем принадлежит сбалансированному питанию. Для больного ожирением единственный способ достичь снижения массы тела — превышение энергетических затрат над калорийностью рациона.

Основные цели лечения ожирения представлены ниже.

- Снижение массы тела и её поддержание на достигнутом уровне.
- Уменьшение выраженности сопутствующих ожирению факторов риска.
- Улучшение качества и продолжительности жизни пациента.

Начальная задача диетотерапии — снижение массы тела на 5–10% от исходной в течение 6 мес.

Перед началом диетотерапии необходимо определить фактическое питание пациента. Лучшим методом такой оценки считают ведение пациентом дневника питания на протяжении 1–2 нед. Дневник питания позволяет врачу проанализировать особенности пищевого рациона больного, его вкусовые пристрастия, оценить количество потребляемой пищи. В конечном итоге индивидуальный пищевой рацион должен планироваться с учётом обнаруженных нарушений в питании на основе следующих принципов.

- Снижение калорийности.
- Ограничение употребления жиров, легкоусвояемых углеводов и алкоголя.
- Увеличение употребления низкокалорийных продуктов, богатых пищевыми волокнами.
- Сбалансированность рациона по содержанию белков, витаминов и минеральных веществ.
- Многократное (4–5 раз в день) питание с основными приёмами пищи в первой половине дня.
- Использование разгрузочных дней.

В настоящее время оптимальной признана методика постепенного снижения массы тела в течение 6–12 мес на 5–15%. Для этого назначают режим с умеренным снижением калорийности суточного рациона, который предусматривает создание энергетического дефицита 500–600 ккал/сут (25–30% от общей калорийности). Расчёт энергетической ценности суточного рациона выполняют индивидуально для каждого пациента и включает несколько этапов.

- Определение величины основного обмена с учетом возраста, пола, роста и массы тела (по формуле Харриса–Бенедикта*).

---

* Формула Харриса–Бенедикта (масса тела в кг, рост в см, возраст в годах):

для мужчин: 66,473 + (13,752 × масса тела) + (5,003 × рост) − (6,755 × возраст);
для женщин: 665,095 + (9,563 × масса тела) + (1,85 × рост) − (4,676 × возраст).

- Расчёт суточного расхода энергии в зависимости от уровня физической нагрузки.
- Расчёт суточной калорийности, необходимой для снижения массы тела (получают вычитанием из показателя суточного расхода энергии 500–700 ккал).

Оптимальное соотношение основных компонентов пищи составляет: 55–60% — углеводы, 15–20% — белки и 25–30% — жиры. Более интенсивное снижение массы тела может быть рекомендовано больным с высоким риском развития метаболических осложнений, с массивным (морбидным) ожирением (индекс массы тела более 40 кг/м^2) и синдромом ночного апноэ, а также перед проведением плановых хирургических операций. Чем значительнее степень ожирения, тем большим может быть снижение энергоёмкости рациона, которая иногда достигает 40–50% и используется в течение 3–6 нед только под наблюдением врача.

Важной составляющей программы по снижению массы тела служит регулярность питания. Пятиразовый режим питания включает 3 основных приёма пищи (завтрак, обед, ужин) и 2 дополнительных (второй завтрак и полдник). Минимальный промежуток между приёмами пищи должен составлять 1,5–2 ч. На завтрак должно приходиться 20% суточной калорийности пищи, на второй завтрак — 10%, на обед — 35–40%, на полдник — 10–15% и на ужин — 15–20%. Последний приём пищи желательно осуществлять до 19 ч. Таким образом, при правильном соблюдении режима питания около 60% калорийности суточного рациона будет приходиться на первую половину дня. Энергетическая ценность промежуточных приёмов пищи не должна превышать 200 ккал.

Качественный состав диеты при ожирении следующий.

- Избыточное потребление жиров — критический фактор возникновения ожирения. Широкое распространение готовых рафинированных продуктов, полуфабрикатов и продуктов быстрого приготовления способствует росту употребления жиров в развитых странах. Если в начале XX века за счет жиров обеспечивалось 20% калорийности суточного рациона, то в настоящее время — около 50%. Наиболее неблагоприятно увеличение доли жира при общей избыточной энергетической ценности рациона. Ограничение употребления жиров до 30–40 г/сут, или до 25–30% от суточной калорийности, считают ключевым звеном алиментарной коррекции ожирения. Доля животных жиров не должна превышать 10–15% от их общего количества, а содержание холестерина — 300 мг/сут.
- Сложные, или медленно усваиваемые углеводы служат основным источником калорий при ограничении жиров и обладают высоким насыщающим эффектом. За счёт источников сложных углеводов — злаков, картофеля, корнеплодов и бобовых — должно обеспечиваться не менее 55–60% суточного калоража. Уменьшение доли сложных углеводов в рационе оправдано только при наличии сахарного диабета, а также

тогда, когда ограничение жиров не приводит к снижению массы тела. В этих случаях лимитируют употребление хлеба до 100–150 г/сут, блюд из картофеля, круп и макаронных изделий. По возможности должны быть исключены или существенно ограничены источники легкоусвояемых углеводов: сахар, конфеты, варенье, кондитерские изделия, мороженое, лимонад.

- Средняя потребность в белке составляет от 0,8 до 1,0 г на кг массы тела в сутки и зависит от уровня физической активности, пола и возраста. При сбалансированном питании за счёт белка обеспечивается от 10 до 15% энергетической потребности организма. Для полноценного питания нужно стремиться употреблять в пищу разнообразные источники белка. Приблизительно 50% белка должно поступать из продуктов животного происхождения: мяса, яиц, рыбы, молока. Однако они содержат значительно большее количество жира и калорий по сравнению с белковыми продуктами растительного происхождения. Поэтому желательно, чтобы красное мясо присутствовало на столе не больше 2 раз в неделю и было постных сортов (говядина, телятина). В остальные дни лучше отдавать предпочтение курице, мясу кролика или индейки. Молоко с жирностью 3,5% и 2,5% следует заменять молоком с жирностью 1–1,5%, а твердые сорта сыра — брынзой, адыгейским сыром и сулугуни.
- Обеспечение оптимального количества пищевых волокон в рационе относят к одной из важнейших задач лечебного питания при ожирении. Особое значение придают таким эффектам пищевых волокон, как подавление аппетита за счет создания чувства быстрого насыщения, стимуляция моторики ЖКТ, замедление и уменьшение абсорбции жиров и легкоусвояемых углеводов в кишечнике. Однако для того, чтобы обеспечить поступление 25–30 г клетчатки, необходимо употреблять 2–4 порции фруктов, 3–5 порций овощей или 6–10 порций злаков ежедневно. Рекомендуют следующее:
  - начинать день с зерновых продуктов (мюсли, каши) в сочетании с фруктами и ягодами;
  - заменить обычный хлеб на цельнозерновой;
  - в начале каждого приёма пищи — овощной салат;
  - употреблять овощи и фрукты свежими, по возможности не очищая их от кожуры;
  - использовать сухофрукты для дополнительного приёма пищи.
- Для повышения эффективности диетотерапии на фоне основного рациона проводят контрастные или разгрузочные дни. Калорийность разгрузочных дней составляет 700–900 ккал/сут, а проводят их 1–2 раза в неделю. Сохраняют кратность приёма пищи (5 раз в день). В зависимости от продуктов существуют следующие разгрузочные дни: яблочные (1,5 кг яблок), арбузные (1,5 кг арбуза), овощные (1–2 кг салата из свежих овощей), творожные (300–400 г обезжиренного творога), картофельные (1,0–1,5 кг печеного картофеля) и др.

Основными критериями эффективной коррекции ожирения служат уменьшение массы тела, улучшение метаболических параметров и общего самочувствия. У большинства больных снижение массы тела даже на 5–10% позволяет уменьшить инсулинорезистентность, достичь устойчивой компенсации нарушений углеводного обмена, а также получить положительный эффект в отношении АГ и дислипидемии.

Глава 58

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение — заболевание, характеризующееся увеличением массы тела из-за избыточного количества жировой ткани. По данным ВОЗ, в 1995 г. в мире избыточную массу тела имели 200 млн взрослых. В течение последующих 5 лет их число возросло до 300 млн. Ожидается, что в ближайшие десятилетия XXI века распространённость ожирения будет продолжать расти.

Этиология

У большинства больных ожирением выделить единственную причину ожирения не представляется возможным.

- Важное значение имеют два фактора:
  - снижение физической активности;
  - неадекватное питание.

В современном обществе продолжает снижаться физическая активность человека. В развитых странах ожирение чаще наблюдают у людей, находящихся в неблагоприятных экономических условиях. Этот факт указывает на вклад неадекватного пищевого рациона в развитие ожирения, поскольку именно эта часть населения питается наиболее дешёвыми продуктами, содержащими преимущественно углеводы и небольшое количество животных белков. Вместе с тем в рационе всех слоёв населения отмечают преобладание пищевых продуктов, содержащих высококалорийные рафинированные углеводы. Кроме того, постоянная реклама пищевых продуктов неизбежно сопровождается их избыточным потреблением, представляющим собой одну из самых распространенных форм реакции на психоэмоциональный стресс в развитых странах. Поэтому эпидемия ожирения во многом обусловлена характером жизни современного человека.

- Роль генетических факторов в развитии ожирения, по-видимому, существенна, хотя моногенные формы этого заболевания составляют не более 2% всех случаев. Ожирение — один из критериев диагноза некоторых наследственных эндокринопатий:
  - синдром Прадер–Вилли (сочетание мышечной гипотонии, гипогонадизма, ожирения, умственной отсталости);

- синдром Альстрема–Хальгрена (пигментная дегенерация сетчатки, прогрессирующее ухудшение зрения и слуха, ожирение);
- синдром Барде–Бидля (комбинация ожирения, гипогонадизма, пигментной дегенерации сетчатки, полидактилии и умственной отсталости);
- синдром Коэна (ожирение, мышечная гипотония, умственная отсталость, гипермобильность и деформации крупных суставов, аномалии глаз).

Патогенез

Современные представления о патогенезе ожирения связаны с пониманием эндокринной функции жировой ткани.

Жировая ткань секретирует определённый набор биологически активных веществ, участвующих в регуляции пищевого поведения и метаболизма отдельных веществ. Избыточная секреция этих гормонов и/или резистентность к ним во многом определяют развитие неблагоприятных последствий ожирения.

- Лептин представляет собой один из основных гормонов жировой ткани. Этот гормон кодируется геном *OB*, локус 7q31.3. Существует суточный ритм секреции лептина: его наибольшую концентрацию в крови отмечают в ночное время и через 2–3 ч после приёма пищи. Отмечено, что выделение лептина в кровь в большей степени снижается под влиянием тестостерона, чем эстрогенов, поэтому концентрация этого гормона в крови у женщин в среднем на 40% больше, чем у мужчин. Лептин играет ключевую роль в энергетическом обмене: по содержанию этого гормона ЦНС оценивает количество жировой ткани в организме. Лептин взаимодействует со специфическими рецепторами в гипоталамусе, что приводит к подавлению нейропептидов, усиливающих аппетит, и стимуляции синтеза нескольких анорексигенных факторов.
  - У больных ожирением отмечают относительное повышение концентрации лептина, которое не сопровождается развитием ожидаемого эффекта (снижением потребления пищи и увеличением затрат энергии), что может указывать на наличие резистентности к гормону.
  - Гиперлептинемию особенно часто наблюдают при сочетании ожирения с инсулинорезистентностью и/или сахарным диабетом 2 типа. По-видимому, сама по себе гиперлептинемия может приводить к развитию или нарастанию инсулинорезистентности. Среди других неблагоприятных последствий длительной гиперлептинемии особого внимания заслуживает хроническая гиперактивация симпатической нервной системы, участвующая в развитии многих осложнений ожирения, в том числе АГ
- ФНО-α выделяется в большом количестве жировой тканью, как правило, при наличии инсулинорезистентности. Гиперсекреция ФНО-α сопровождается значительным снижением утилизации глюкозы жировой

тканью. Кроме того, этот цитокин угнетает экспрессию гена ЛПЛазы кишечника. Гиперсекреция ФНО-α, выявляемая у больных ожирением, стала основой для формирования представлений об этом заболевании как о провоспалительном состоянии. Однако эффективность АТ к ФНО-α в лечении ожирения, ассоциированного с инсулинорезистентностью, в клинических исследованиях пока не доказана.

- ИЛ-6 — еще один медиатор воспаления, синтезируемый адипоцитами. Как и ФНО-α, ИЛ-6 тормозит активность ЛПЛазы и усиливает термогенез. Высокая концентрация ИЛ-6 в крови пациентов с ожирением — еще один аргумент в пользу воспалительной составляющей в патогенезе ожирения. Следует подчеркнуть, что у больных ожирением выявляют повышенные концентрации маркёров системного воспаления, в том числе СРБ.
- Бурая жировая ткань представляет собой один из основных органов, участвующих в термогенезе. Именно в бурой жировой ткани происходит разобщение окисления органических веществ и синтеза АТФ, что сопровождается трансформацией энергии в тепло. Этот процесс осуществляется при помощи синтезирующихся в жировой ткани митохондриальных разобщающих белков 1-го, 2-го и 3-го типов.
  - Разобщающий белок 1-го типа экспрессируется только в бурой жировой ткани и его участия в патогенезе ожирения не установлено.
  - Экспрессия разобщающего белка 2-го типа обнаружена не только в бурой, но и в белой жировой ткани, а также в лёгких, печени и макрофагах. Этот пептид участвует не только собственно в термогенезе, но и в формировании воспалительного ответа и развитии лихорадки при инфекционных заболеваниях. Одна из основных локализаций разобщающего белка 2-го типа — висцеральная жировая ткань, расположенная в брюшной полости. Показано, что у больных ожирением его экспрессия существенно меньше по сравнению со здоровыми лицами. Возможно, его недостаточность играет существенную роль в патогенезе ожирения, в том числе висцерального, из-за значительного снижения мобилизации энергетических веществ из жировой ткани. Нельзя исключать, что при ожирении могут наблюдаться мутации гена разобщающего белка 2-го типа.
  - Значение разобщающего белка 3-го типа в развитии ожирения не установлено. По своему химическому составу этот протеин занимает промежуточное положение между двумя другими представителями этого семейства.
- Спектр гормонов, продуцируемых жировой тканью и, возможно, участвующих в патогенезе ожирения, постоянно расширяется. Недавно у мышей был идентифицирован еще один гормон, синтезируемый адипоцитами, — резистин. Полагают, что он служит медиатором инсулинорезистентности.

Перспективы изучения гормональной функции жировой ткани связаны с возможностью детального уточнения механизмов развития ожирения

и, следовательно, разработки специфических терапевтических стратегий (например, ЛС, увеличивающих чувствительность клеток к лептину или блокаторов этого вещества).

Классификация

Существует несколько классификаций ожирения.

- Чаще всего используют классификацию ожирения ВОЗ, основанную на определении индекса массы тела — отношения массы тела (кг) к возведенному в квадрат росту ($м^2$).
- Предложены классификации ожирения, основанные на этиологическом и патогенетическом принципах (табл. 58-1).
- Кроме того, в клинической оценке ожирения большое значение имеет определение типа распределения жировой ткани. Висцеральное (абдоминальное) ожирение диагностируют, если величина окружности талии превосходит, соответственно, 94 см у мужчин и 80 см у женщин. Констатировать абдоминальное ожирение допустимо и при нормальном значении индекса массы тела. Предложенное ранее отношение окружности талии к окружности бёдер в настоящее время не используют. Висцеральный тип ожирения, как правило, бывает ассоциирован с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа, АГ, дислипидемией и нарушениями обмена мочевой кислоты. У больных висцеральным типом ожирения значительно выше риск развития заболеваний ССС и смерти от других причин.

Таблица 58-1. Классификация ожирения (ВОЗ, 1997)

Тип массы тела	Индекс массы тела, $кг/м^2$	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	Менее 18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	Более 40,0	Чрезвычайно высокий

Клиническая картина

В клинической оценке больного ожирением сохраняет свое значение сбор анамнеза. Принципиально важно выяснить наличие ожирения и других метаболических нарушений (в том числе сахарного диабета 2 типа и подагры), а также сердечно-сосудистых заболеваний у родственников пациента. Необходимо уточнить, с какого возраста у больного избыточная масса тела или ожирение, динамику заболевания в течение жизни

и её связь с образом жизни (характер питания, физическая активность, профессия).

При обследовании больного ожирением надо диагностировать сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска, в том числе АГ, дислипидемию и нарушения углеводного обмена. Для их раннего выявления целесообразно использовать разнообразные методы мониторинга (исследование суточного профиля гликемии, суточное мониторирование АД).

Распознавание ожирения основано на оценке соответствующих антропометрических данных — индекс массы тела и окружности талии. Использование величины массы тела для диагностики ожирения некорректно и может применяться лишь для оценки эффективности проводимого лечения.

Существуют инструментальные методы определения количества жировой ткани в организме (например, рентгеновская абсорбциометрия), однако использовать их в рутинной клинической практике трудно. Для оценки количества висцерального жира применяют КТ и МРТ.

Лечение

Задача терапии ожирения заключается не только в снижении массы тела и поддержании её на целевом уровне, но и в уменьшении риска осложнений, которое может быть достигнуто при комплексном воздействии на все факторы риска (АГ, дислипидемию, инсулинорезистентность). В связи с тем, что ожирение представляет собой одно из связующих звеньев между сердечно-сосудистыми факторами риска, сама по себе коррекция массы тела сопровождается рядом благоприятных последствий. Очевидно, что наибольшая польза может быть достигнута при нормализации индекса массы тела. Однако на практике нередко приходится рассчитывать лишь на стабилизацию или постепенное незначительное уменьшение этого показателя. В качестве первоначальной цели рекомендуют снижать массу тела примерно на 10% в течение 6 мес. Если эта цель достигнута, то можно обсуждать возможность дальнейшего снижения массы тела.

Немедикаментозные методы лечения

Основой лечения ожирения остаются низкокалорийная диета и физические нагрузки.

- Установлено, что снижение калорийности пищи до 800–1500 ккал/сут приводит к уменьшению массы тела в среднем на 8% за 6 мес. Больным с умеренным ожирением (индекс массы тела менее 35 кг/м^2) достаточно снизить калорийность рациона на 300–500 ккал/сут, в то время как в более тяжёлых случаях её необходимо снижать на 500–1000 ккал/сут. В последнем случае пациент теряет около 0,5–1 кг в неделю. Существуют также очень низкокалорийные диеты, когда калорийность рациона снижают до 250–800 ккал/сут. Такую диету обычно назначают на более короткий срок, например, на 3–4 мес, после чего больные переходят на

низкокалорийную диету. Целесообразность такого подхода к лечению ожирения подвергается сомнению, поскольку на 1-м этапе лечения (в активную фазу) пациентам на самом деле удаётся добиться большего снижения массы тела, чем на фоне низкокалорийной диеты, однако последующая прибавка массы тела у них также оказывается более значительной. Следует также учитывать, что низкокалорийная диета повышает риск развития желчнокаменной болезни и может привести к развитию синдрома недостаточного питания.

- Важный компонент лечения ожирения — физическая активность — усиливает эффект диетотерапии и сама по себе снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. Подбирать уровень физических нагрузок следует индивидуально с учётом возраста больного, уровня его тренированности, наличия сопутствующих заболеваний. Желаемого результата можно добиться путем интенсивных, но коротких физических упражнений или, наоборот, менее интенсивных, но более продолжительных нагрузок. Всем больным ожирением рекомендуют ходьбу по 30—45 мин (или более) в сутки, по крайней мере 5 дней в неделю.

После достижения намеченной массы тела очень важно сохранять полученный эффект. С этой целью пациенты должны продолжать соблюдать диету (энергетическая ценность её может быть увеличена) и выполнять физические упражнения, так как в противном случае масса тела вновь повышается. Критерий эффективного лечения ожирения — сохранение достигнутой массы тела или её прибавка менее чем на 3 кг в течение 2 лет и устойчивое снижение окружности талии, по крайней мере, на 4 см.

Низкая эффективность немедикаментозного лечения ожирения, в том числе диетотерапии, связана, прежде всего, со сниженной приверженностью пациентов этим методам. Кроме того, эффекты от использования этих методов проявляются только при их длительном применении и обычно оказываются меньше по сравнению с ожидаемыми самими больными результатами.

Медикаментозная терапия

Лекарственные средства (ЛС), использующиеся для лечения ожирения, подразделяются на две основные группы:

- препараты, подавляющие аппетит и/или усиливающие чувство насыщения (аноректики);
- средства, уменьшающие абсорбцию питательных веществ в кишечнике.

Эти препараты применяют одновременно с низкокалорийной диетой и достаточной физической активностью. Большинство ЛС оказывают существенное влияние на массу тела только при продолжительном приёме.

Лекарственные средства, подавляющие аппетит

Действие аноректических ЛС основано на увеличении времени действия угнетающих аппетит нейротрансмиттеров в ЦНС.

- Препараты, влияющие на норадренергические механизмы, разрешены к использованию в большинстве стран в виде коротких (не более 12 нед) курсов. Снижение массы тела при их приёме составляет от 2 до 10 кг. К побочным эффектам этих ЛС относят бессонницу, сухость слизистых оболочек, запор, тахикардию и повышение АД. При длительном применении возможно развитие привыкания и зависимости (особенно у амфетаминов, в настоящее время не рекомендуемых для лечения ожирения). Один из представителей этого класса препаратов, фенилпропаноламин, в США был изъят из продажи в связи с установленным ростом частоты геморрагического инсульта на фоне его приёма у женщин. Описаны нежелательные лекарственные взаимодействия с ингибиторами моноаминоксидазы, трициклическими антидепрессантами и алкоголем. В связи с сомнительной безопасностью норадренергические агенты не относят к числу препаратов первого ряда в лечении ожирения.
- Препараты, усиливающие высвобождение серотонина или блокирующие его нейрональный захват, в настоящее время не используют для лечения ожирения. Представители этого класса применялись в конце 70-х годов XX века, однако уже спустя первые 5 лет после начала их назначения стали появляться данные об увеличении частоты клапанных пороков сердца и первичной лёгочной гипертензии, развивавшихся на фоне их приёма.
- Препараты с комбинированным действием (ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина) не усиливают высвобождения серотонина, в связи с чем не считаются опасными с точки зрения развития поражений лёгочного сосудистого русла и клапанного аппарата сердца. Сибутрамин — представитель этой группы, разрешённый для длительного применения. Уже в течение первых 6 мес приёма сибутрамина возникает снижение массы тела на 5–8%. Препарат назначают в дозе 5–15 мг/сут. Самые частые побочные эффекты, обусловливающие уменьшение дозы или отмену препарата у 5% пациентов, — АГ и тахикардия. Комбинация сибутрамина с любыми другими препаратами, действующими на ЦНС (в том числе седативными средствами и антидепрессантами), нежелательна. Препарат противопоказан при ХПН, хронических заболеваниях печени с синдромом печёночно-клеточной недостаточности, закрытоугольной форме глаукомы, тяжёлой ИБС, АГ, ХСН, а также лицам, ранее злоупотреблявшим психоактивными веществами.

Препараты, уменьшающие абсорбцию питательных веществ в кишечнике

К этой группе ЛС относят селективный блокатор желудочной и панкреатической липазы — орлистат. Орлистат препятствует гидролизу пищевых жиров (триглицеридов) на свободные жирные кислоты и моноацилглицерол в просвете кишечника, тем самым снижая их всасывание. Сам препарат практически не всасывается и в связи с этим не оказывает системного действия. Орлистат целесообразно принимать длитель-

но: в течение первого года масса тела уменьшается в среднем на 9%. ЛС уменьшает выраженность прибавки массы тела после окончания терапии. Продемонстрировано благоприятное влияние орлистата на дислипидемию, АД и инсулинорезистентность. Из побочных эффектов отмечают стеаторею и диарею. Их выраженность может быть снижена при исключении из пищевого рациона животных жиров. Кроме того, у пациентов, склонных к гиповитаминозам, орлистат может провоцировать дефицит витамина D, компенсируемый назначением витаминных препаратов.

В настоящее время результаты экспериментальных и клинических исследований обосновали использование для лечения ожирения нового класса препаратов — блокаторов GB_1-эндоканнабиоидных рецепторов (стимуляция их сопровождается активацией пищевого поведения и адипогенеза).

Эффективность и безопасность прочих средств, использующихся для лечения ожирения, в том числе травяных сборов, в состав которых входят растения, содержащие аналоги эфедрина, в контролируемых клинических исследованиях не изучалась, в связи с чем рекомендовать их для применения в клинической практике не следует.

Продолжают изучаться агонисты β_3-адренорецепторов жировой ткани в лечении ожирения. При назначении этих препаратов значительно возрастает интенсивность процессов липолиза. Показано, что агонисты β_3-адренорецепторов не оказывают существенного влияния на АД, показатели углеводного и липидного обмена, однако могут вызывать тремор.

В целом ожирение остается одной из актуальных проблем современной медицины. Эффективность существующих ЛС, предназначенных для снижения массы тела, ограничена. Тем не менее уже в ближайшие годы можно ожидать расширения спектра препаратов, которые могут быть использованы для лечения ожирения.

Хирургическое лечение

Продолжают развиваться хирургические методы лечения ожирения, заключающиеся в удалении (или изоляции) части тонкой кишки с целью уменьшения асборбции питательных веществ и ускорения пассажа пищи по кишечнику. Также применяют вертикальную гастропластику с формированием так называемого «малого желудка». В результате подобных операций пациенты теряют до 20—30 кг, однако отдалённые последствия их остаются неясными. Известно, что после подобных хирургических вмешательств существенно изменяется секреция желудочно-кишечных гормонов, что сопровождается развитием выраженного синдрома недостаточного питания и, нередко, инвалидизацией больных. В связи с этим показания к хирургическим методам лечения ожирения в настоящее время ограничены показателем индекса массы тела, превышающим нормальный более чем в 2 раза, и резистентностью ко всем другим видам лечения. Хирургические вмешательства проводят, как правило, только у молодых пациентов, социально адаптированных и не страдающих психическими заболеваниями.

Течение и прогноз

Ожирение значительно увеличивает риск опасных для жизни осложнений. У лиц с индексом массы тела более 30 кг/м^2 наблюдают достоверное увеличение общей, но особенно сердечно-сосудистой смертности (в 1,5–2 раза) по сравнению с людьми с нормальной массой тела. Ожирение повышает риск осложнений во время беременности, нарушений менструального цикла, гирсутизма, депрессии и, возможно, других состояний (например, обсуждается роль ожирения в развитии астмы). Для оценки риска осложнений определяют индекс массы тела и окружность талии. Кроме того, следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний и других факторов риска. Сочетание нескольких факторов риска (например, курения и сахарного диабета 2 типа) значительно повышает риск осложнений даже при умеренно выраженном ожирении. С точки зрения прогноза более неблагоприятным считают висцеральное ожирение.

Ниже перечислены заболевания, развитию которых способствует ожирение.

- В эпидемиологических исследованиях продемонстрирована положительная корреляция между избыточной массой тела и АГ. Полагают, что в основе связи между ожирением и АГ лежат избыточная задержка ионов натрия, гиперактивация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы, а также инсулинорезистентность. Частота АГ у мужчин и женщин с индексом массы тела более 30 кг/м^2 достигает 30–40%.
- Ожирение (особенно абдоминальное) — один из главных факторов риска (или причина) сахарного диабета 2 типа. На каждую единицу индекса массы тела (при индексе массы тела более 22 кг/м^2) относительный риск диабета увеличивается примерно на 25%. Следует отметить, что параллельно увеличению частоты ожирения в популяции отмечают значительное увеличение заболеваемости сахарным диабетом 2 типа. Важную роль в развитии инсулинорезистентности и диабета 2 типа играет сама жировая ткань, секретирующая ряд медиаторов, прямо способствующих развитию и поддерживающих инсулинорезистентность.
- Результаты многочисленных исследований в различных популяциях показали, что избыточная масса тела, ожирение и накопление висцерального жира сопровождаются повышением заболеваемости и смертности от ИБС. Увеличение риска нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС отмечали как у мужчин, так и женщин даже при умеренном увеличении индекса массы тела. В проспективных исследованиях доказано, что прибавка массы тела на 5–8 кг сопровождается увеличением риска инфаркта миокарда и смерти от ИБС на 25%. Связь между атеросклерозом коронарных артерий и ожирением в значительной мере опосредована факторами риска, с которыми часто сочетается избыточная масса тела (например, АГ и сахарный диабет). Следует учитывать, что различные факторы риска обычно потенцируют действие друг друга, т.е. при наличии двух факторов суммарный риск может увеличиться

не в 2, а в 4 и более раз. Большое значение в развитии атеросклероза придают нарушениям липидного спектра крови, особенно повышению концентрации ЛПНП. По данным эпидемиологических исследований, увеличение индекса массы тела с 20 до 30 кг/м² сопровождается повышением уровня холестерина ЛПНП на 0,26–0,52 ммоль/л, что соответствует увеличению риска развития ИБС в течение 5–10 лет примерно на 10%. Кроме того, ожирение способствует повышению уровня триглицеридов и снижению ЛПВП. Все указанные изменения — доказанные факторы риска атеросклероза.

- Хроническая сердечная недостаточность часто осложняет выраженное ожирение и представляет собой основную причину смерти таких больных. По результатам Фремингемского исследования, увеличение индекса массы тела на 1 единицу сопровождается ростом частоты ХСН на 5% у мужчин и на 7% у женщин. Наличие ожирения повышает вероятность развития клинически значимых нарушений сократимости миокарда в 2,12 раза у женщин и в 1,9 раза у мужчин. Причинами сердечной недостаточности у больных с избыточной массой тела могут быть АГ и ИБС, однако ожирение само вызывает структурные изменения сердца и нарушения его систолической и диастолической функций. В основе этих нарушений, по-видимому, лежат как первичные изменения миокарда, связанные с его жировой инфильтрацией, так и вторичные нарушения, возникающие в результате увеличения ОЦК, сердечного выброса и активности нейрогуморальных систем.
- Как и в случае коронарного атеросклероза, важную роль в развитии инсульта у больных с избыточной массой тела играет АГ. Тем не менее результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что ожирение может быть независимым фактором риска цереброваскулярных нарушений. Следует отметить, что ожирение повышает риск ишемического, но не геморрагического инсульта.
- Увеличение массы тела сопровождается повышением риска образования камней в желчном пузыре в 2–2,5 раза.
- Ожирение значительно повышает риск развития остеоартрита, особенно у женщин. По данным исследования у близнецов (женщин среднего возраста), увеличение массы тела на 1 кг сопровождается повышением риска развития остеоартрита коленных суставов на 9–13%.
- Ожирение, особенно выраженное, может привести к развитию синдрома ночного апноэ.
- В ряде исследований продемонстрирована связь между ожирением и раком толстой кишки, предстательной железы, почек, а также молочных желез и эндометрия. Следует отметить, что риск рака молочной железы при ожирении или увеличении массы тела повышается только после наступления менопаузы. Вероятно, это объясняется тем, что жировая ткань продуцирует эстрогены, которые вызывают повышение риска развития рака молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде.

Глава 59

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Термин «метаболический синдром X» был введён в клиническую практику в 1988 г. В широком смысле метаболическим синдромом допустимо обозначать различные сочетания факторов риска заболеваний ССС, однако к его обязательным компонентам относят:

- инсулинорезистентность и/или сахарный диабет 2 типа;
- абдоминальное ожирение;
- АГ;
- дислипидемия (увеличение концентрации ЛПНП и триглицеридов при сниженном содержании ЛПВП).

При метаболическом синдроме нередко наблюдают также нарушения обмена мочевой кислоты и синдром ночного апноэ.

Эпидемиология

Актуальность проблемы метаболического синдрома определяется значительным повышением риска атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, поражений цереброваскулярных и других артерий), в том числе у молодых пациентов, а также тем, что распространённость метаболического синдрома в цивилизованных странах продолжает расти. Своевременное лечение метаболического синдрома позволяет не только предупредить сердечно-сосудистые осложнения, но и уменьшить выраженность некоторых метаболических нарушений и даже предотвратить их прогрессирование.

Этиология

Развитие метаболического синдрома обусловлено многими причинами. По-видимому, определенную роль играют наследственные факторы. Большое значение в развитии метаболического синдрома имеют факторы окружающей среды. Ведущими причинами служат недостаточная физическая активность и избыточное потребление углеводов и животных жиров.

Патогенез

Инициирующие факторы развития метаболического синдрома — ожирение, особенно абдоминальное, и инсулинорезистентность.

- Роль инсулинорезистентности в формировании метаболического синдрома обосновывает концепция «экономного генотипа», предложенная в 1952 г. На ранних этапах формирования общества человек был вынужден выживать в условиях постоянного дефицита пищи. Инсулинорезистентность обеспечивала определенные преимущества, поскольку позволяла длительно избегать гипогликемии, в том числе за счёт снижения утилизации глюкозы скелетными мышцами и стимуляции глюконеогенеза и липогенеза. Однако в настоящее время в условиях достаточного количества пищи и снижения физической активности инсулинорезистентность перестала быть механизмом адаптации, способствуя развитию ожирения, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза.
  - Первоначальный ответ на инсулинорезистентность — гиперинсулинемия — в течение определенного времени позволяет поддерживать нормальную концентрацию глюкозы в крови благодаря усвоению глюкозы инсулинзависимыми тканями. Однако при нарастании инсулинорезистентности секреция инсулина оказывается недостаточной для поддержания должной утилизации глюкозы, и развивается вначале преходящая гипергликемия, а затем и сахарный диабет 2 типа.
  - Развитие висцерального ожирения является, в определенной степени, также следствием инсулинорезистентности. Под действием избыточной концентрации инсулина усиливается активность 11-β-гидроксистероид дегидрогеназы, сопровождающаяся увеличением образования кортизола. Одновременно возрастает экскреция кортизола с мочой. Эффекты этого гормона реализуются в первую очередь в жировой ткани: усиливаются дифференцировка адипоцитов, внутриклеточное накопление липидов, а также происходит перераспределение жировой ткани по «верхнему» типу с избыточным отложением её в области сальника и брыжейки.
- Висцеральное ожирение способствует развитию других метаболических нарушений. Чувствительность висцеральной жировой ткани к стимуляторам липолиза (катехоламинам и ЛПЛазе) выше, чем у подкожной жировой клетчатки. В связи с этим при висцеральном ожирении возрастает поступление свободных жирных кислот в кровь, активирующих глюконеогенез и продукцию глюкозы печенью (в результате которой возникает гипергликемия натощак), а также стимулирующих синтез триглицеридов и ЛПНП гепатоцитами. Кроме того, нарушается печёночный клиренс ЛПОНП со снижением образования ЛПВП.

Ряд составляющих метаболического синдрома (гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия) участвуют в развитии эндотелиальной дисфункции, представляющей собой первое звено патогенеза атеросклероза, АГ. Кроме того, под действием инсулина в почках возникает задержка ионов натрия и воды, что способствует активации симпатической нервной

системы и повышению АД. Инсулинорезистентность сопровождается активацией системы ренин–ангиотензин–альдостерон и увеличением концентрации эндотелина-1 в крови. Избыточное образование последнего приводит к снижению продукции оксида азота эндотелием, что ведёт к активации свёртывающей системы крови (преимущественно звена, связанного с эндотелием).

Клиническая картина

Клиническая картина складывается из проявлений нарушений, составляющих метаболический синдром, и симптомов поражения органов мишеней, обусловленных атеросклерозом сосудов. Особенностью ИБС и цереброваскулярных заболеваний при метаболическом синдроме служит возможность развития их осложнённых форм у больных молодого возраста.

- Начальные формы нарушения углеводного обмена обнаруживают на основании лабораторных тестов: оценки гликемического профиля, гликемии натощак, концентрации гликозилированного гемоглобина. В последнее время особое значение придают так называемой постпрандиальной гипергликемии, которую считают достоверным маркёром выраженной инсулинорезистентности и/или сахарного диабета 2 типа. Следует подчеркнуть, что в клинической картине сахарного диабета 2 типа в рамках метаболического синдрома на первый план реже выступают проявления собственно диабета, а ведущее значение приобретают сосудистые осложнения.
- Для диагностики висцерального ожирения определяют окружность талии. При подозрении на метаболический синдром этот показатель целесообразно определять и при нормальных величинах индекса массы тела. Отложения жировой ткани в брюшной полости могут быть выявлены с помощью КТ и МРТ.
- АГ формируется у молодых пациентов, причём АД может достигать высоких значений при отсутствии типичных жалоб. Характерным признаком АГ в рамках метаболического синдрома служит отсутствие ночного снижения АД или даже его повышение в это время суток. Быстро развиваются гипертрофия левого желудочка, соответствующие изменения глазного дна. Особенно неблагоприятным считают сочетание АГ с сахарным диабетом. АГ при метаболическом синдроме труднее поддаётся контролю и, как правило, для нормализации АД необходима комбинация антигипертензивных препаратов.
- Дислипидемия обычно проявляется увеличением содержания общего холестерина в крови с одновременным повышением концентрации ЛПНП и ЛПОНП и снижением ЛПВП. Возможно развитие изолированного повышения концентрации триглицеридов. Как правило, эти нарушения не корригируются немедикаментозными методами лечения (диетой и др.).

- Нарушения обмена мочевой кислоты часто наблюдают у больных метаболическим синдромом. Их прогностическая значимость определяется развитием уратного тубулоинтерстициального нефрита, ранними маркёрами которого служат гипоизостенурия и АГ. Мочевой синдром бывает выражен минимально или вообще отсутствует. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что нарушения обмена мочевой кислоты связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. У больных метаболическим синдромом необходимо диагностировать подобные нарушения еще на стадии гиперурикозурии и по возможности полностью исключать факторы, способствующие дальнейшему развитию болезни (алкоголь, пищевые продукты, содержащие большое количество пуриновых оснований). При развитии гиперурикемии появляются типичные атаки подагрического артрита.
- Синдром ночного апноэ часто беспокоит больных с метаболическим синдромом.
  - Выделяют факторы риска его возникновения.
    - Ожирение.
    - Пожилой возраст.
    - Мужской пол.
    - Менопауза.
    - Злоупотребление алкоголем и курение.
    - Африканская раса.
  - Синдром проявляется храпом, регистрируемыми эпизодами апноэ, немотивированной дневной сонливостью; сон не приносит отдыха. Пациент обычно страдает ожирением, АГ. В анамнезе, как правило, выявляют наличие подобных нарушений у родственников, а сам больной ранее часто переносил тонзиллэктомию.
  - Ночное апноэ имеет ряд неблагоприятных последствий: увеличивается риск развития ИБС, инсульта, ХСН, автокатастроф, профессиональных травм.

Диагностика

Диагностика метаболического синдрома основана на выявлении соответствующих клинических и лабораторных изменений.

- Важно оценивать показатели углеводного и липидного обмена в динамике.
- Необходимо проводить суточное мониторирование АД и ЭКГ, особенно в амбулаторных условиях.
- Больным метаболическим синдромом показано количественное определение микроальбуминурии с целью раннего обнаружения поражения почек (гипертонического нефросклероза, диабетической нефропатии).
- Для выявления гипертрофии левого желудочка и сократительной дисфункции миокарда целесообразно выполнение ЭхоКГ Диагностика неалкогольного стеатогепатита основана на данных УЗИ брюшной полости и

КТ (при которой также можно оценить выраженность отложений висцеральной жировой ткани); биопсию печени, как правило, не проводят.

Лечение

Ведение больных метаболическим синдромом подразумевает, прежде всего, мониторинг выявленных факторов риска. Предупреждение их неблагоприятных эффектов возможно при своевременно начатой медикаментозной терапии с обязательной коррекцией образа жизни.

Немедикаментозная терапия

Диету больных метаболическим синдромом составляют с учетом ограничений, рекомендуемых пациентам с нарушениями углеводного обмена. Может быть рекомендована всем пациентам гиполипидемическая диета, за основу которой может быть принята так называемая средиземноморская диета: преобладание в рационе блюд, приготовленных на растительном (особенно оливковом) масле, овощей, фруктов, замена животного мяса на птицу и морскую рыбу. Показано ограничение потребления поваренной соли (вплоть до полного отказа от нее), а больным, предрасположенным к нарушениям обмена мочевой кислоты, назначают диету с низким содержанием пуринов.

Больным неалкогольным стеатогепатитом показана антигиперлипидемическая диета.

Медикаментозная терапия

Основной принцип лекарственного лечения метаболического синдрома состоит в назначении ЛС, эффективно корректирующих хотя бы один из факторов риска и, по крайней мере, нейтральных в отношении других. Существуют препараты, благоприятно влияющие сразу на несколько факторов риска [например, ЛС для лечения ожирения (орлистат) одновременно уменьшает инсулинорезистентность, дислипидемию и снижает АД]. Главная задача терапии метаболического синдрома — предупреждение развития и прогрессирования поражения органов-мишеней, прежде всего сердечно-сосудистых осложнений.

- Целесообразна агрессивная тактика лечения нарушений углеводного обмена, в том числе и начальных форм. При наличии гипергликемии показано назначение стимуляторов секреции инсулина — производных сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид). Для контроля постпрандиальной гипергликемии целесообразно использование короткодействующих агонистов сульфонилмочевинных рецепторов β-клеток поджелудочной железы (натеглинид). Чувствительность периферических тканей к инсулину повышает недавно внедрённый в клиническую практику класс препаратов — инсулин-сенситайзеры (тиозолидиндионы).
- Лечение ожирения проводят по общим правилам (см. главу 58 «Ожирение»). При метаболическом синдроме показано раннее назначение препаратов, влияющих на массу тела, особенно орлистата, с учетом его благоприятного влияния на углеводный и жировой обмен и величину АД.

- С целью коррекции АД используют, как правило, комбинацию препаратов.
  - К препаратам первого ряда с точки зрения их органопротективных свойств относят ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, фозиноприл, периндоприл), абсолютно показанные больным сахарным диабетом 2 типа.
  - В последние годы продемонстрированы преимущества антагонистов рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан, ирбесартан, эпросартан), заключающиеся не только в их положительном влиянии на сердечно-сосудистый и почечный прогноз, но и в благоприятном влиянии на обмен мочевой кислоты (мягкое урикозурическое действие).
  - С учётом выраженности активации симпатической нервной системы при метаболическом синдроме может быть показано назначение селективных агонистов I_1-имидазолиновых рецепторов (рилменидин, моксонидин).
  - У больных, не страдающих застойной сердечной недостаточностью, оправдано назначение блокаторов медленных кальциевых каналов групп верапамила, дилтиазема. Препараты дигидропиридиновой группы, особенно короткодействующие, не показаны из-за их неопределённого влияния на прогноз таких больных.
  - В связи с возможностью усугубления нарушений липидного и углеводного обмена β-адреноблокаторы не относят к препаратам выбора для лечения АГ при метаболическом синдроме. При наличии склонности к тахиаритмиям и/или ИБС предпочтение следует отдавать кардиоселективным представителям этой группы (бисопролол, метопролол). Следует избегать препаратов с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол).
  - Для лечения АГ при метаболическом синдроме крайне нежелательно применять диуретики, поскольку существует риск усиления или провокации нарушений обмена мочевой кислоты. Эти препараты целесообразно назначать только при наличии выраженной гипертрофии левого желудочка или хронической сердечной недостаточности (предпочтительны тиазидоподобные диуретики в сочетании с ингибиторами АПФ). Необходимо контролировать уровень урикозурии и урикемии в динамике.
  - Можно использовать фиксированные комбинации ЛС, например, сочетание верапамила с трандолаприлом. Подбор препаратов для комбинированной гипотензивной терапии проводят по общим правилам.
- Больных метаболическим синдромом, как правило, относят к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем им показано назначение статинов (симвастатин, правастатин, ловастатин), особенно при дислипидемии. При изолированной гипертриглицеридемии возможно назначение фибратов (фенофибрат). Во время

приёма антигиперлипидемических препаратов обязательно проводят контроль активности АЛТ, АСТ и КФК. Нежелательно назначать НПВП и макролидные антибиотики, употреблять грейпфрутовый сок (содержит соединения, замедляющие скорость метаболизма ЛС в печени) и алкоголь в больших количествах. Комбинация статинов с фибратами опасна с точки зрения развития миопатического синдрома.

- Помимо диетических ограничений для лечения нарушений обмена мочевой кислоты при метаболическом синдроме используют и ЛС. При стойкой гиперурикемии целесообразно назначить приём аллопуринола.
- У больных неалкогольным стеатогепатитом обратное развитие печёночного процесса наблюдают при успешном лечении ожирения и дислипидемии. При наличии синдрома холестаза показаны препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Хирургическое лечение

Лечение синдрома ночного апноэ осуществляют с использованием аппаратов, создающих постоянное положительное давление в воздухоносных путях. Кроме того, используют механические устройства, фиксирующие нижнюю челюсть, язык и мягкое нёбо и тем самым препятствующие спадению голосовой щели. Наличие более 20 эпизодов апноэ в течение часа служит относительным показанием к хирургическому лечению. Наиболее распространенный способ вмешательства — увулопалатофарингеопластика — почти всегда сопровождается прекращением храпа, но не приводит к полному исчезновению эпизодов апноэ.

Течение и прогноз

Без коррекции факторов риска прогноз при метаболическом синдроме неблагоприятен и определяется преимущественно сердечно-сосудистыми осложнениями, а также поражением почек (при наличии сахарного диабета 2 типа, выраженной АГ, высокой гиперурикемии). Ниже перечислены маркёры неблагоприятного прогноза.

- Неконтролируемая АГ.
- Гипертрофия левого желудочка и/или эхокардиографические признаки нарушения его сократимости. Любые осложнённые варианты поражения органов-мишеней в анамнезе (например, инфаркт миокарда).
- Микроальбуминурия.
- Некомпенсированный сахарный диабет 2 типа.
- Диабетическая нефропатия с протеинурией, ишемическая болезнь почек, почечная недостаточность.
- Признаки атеросклеротического поражения сосудов любой локализации, особенно диагностируемые в возрасте до 50 лет.
- Синдром ночного апноэ.

Глава 60

ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз — системное поражение скелета, характеризующееся одновременным уменьшением количества минеральных и органических составляющих костной ткани. При этом снижаются плотность и прочность костной ткани, однако её структура, а также форма и размер костей могут определённое время оставаться не изменёнными.

Эпидемиология

Остеопороз — медико-социальная проблема, поскольку распространённость связанных с ним переломов костей, приводящих к инвалидизации и иногда смерти, растёт. Наибольшее значение имеют переломы шейки бедренной кости, позвонков, костей запястья, тазовых костей, проксимального отдела плечевой кости, костей голени. Основной причиной, определяющей рост частоты переломов, связанных с остеопорозом, в развитых странах служит увеличение числа людей пожилого и старческого возраста.

- Переломы шейки бедренной кости — наиболее серьезное осложнение остеопороза, всегда требующее длительной госпитализации и применения дорогостоящих методов лечения. Риск этого вида переломов увеличивается с возрастом, что связано не только с уменьшением прочности костной ткани, но и с большой распространённостью падений в пожилом возрасте (причина почти 90% переломов этой локализации). Ожидают, что к 2050 г. распространённость переломов проксимального отдела бедренной кости увеличится более чем в 4,5 раза по сравнению с 1990 г. Около 20% пациентов с переломом шейки бедренной кости погибают в течение первого года; непосредственными причинами смерти служат инфекционные осложнения (особенно пневмонии) и ТЭЛА.
- Частота переломов позвонков также продолжает расти, хотя истинная распространённость их, в связи с возможностью длительного бессимптомного течения, остается неизвестной. Как правило, под наблюдение врача попадают не более 30% всех пациентов с переломами позвонков, обусловленными остеопорозом.

Этиология

Остеопороз, как правило, бывает обусловлен несколькими факторами: особенностями питания, активностью некоторых гормонов, в частности

эстрогенов, нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Выделяют несколько групп причин вторичного остеопороза, возникающего при многих заболеваниях.

- Заболевания эндокринной системы:
  - женский (гиперпролактинемия, гипоталамическая аменорея, недостаточность эндокринной функции яичников любого происхождения) и мужской (первичный, вторичный) гипогонадизмы;
  - гипотиреоз;
  - гиперпаратиреоз;
  - дефицит соматотропного гормона.
- Приём ЛС (ГК, нефракционированный гепарин, противосудорожные препараты, цитостатики, препараты тироксина и лития, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона).
- Длительная иммобилизация.
- Злоупотребление алкоголем.
- Поражения костного мозга (множественная миелома, лейкозы и лимфомы, метастазы опухолей).
- Патология ЖКТ (состояние после субтотальной гастрэктомии, синдром мальабсорбции, длительно существующий синдром холестаза, дефицит лактазы).
- Заболевания соединительной ткани.
  - Наследственные болезни (синдром Марфана, незавершённый остеогенез, гомоцистинурия, синдром Элерса–Данло).
  - Ревматоидный артрит.
- ХПН.

Существуют факторы риска переломов, обусловленных остеопорозом.

- Наибольшее значение имеют пожилой и старческий возраст и женский пол (в том числе преждевременное наступление менопаузы).
- Гипогонадизм — важный фактор риска остеопороза и связанных с ним переломов у женщин: у молодых — первичного или вторичного характера (связанный с анорексией, хроническими заболеваниями, гиперпролактинемией, гинекологическими болезнями), у пожилых — обусловленный преждевременной менопаузой (индуцированной хирургическими вмешательствами, лучевой или химиотерапией). Не меньшее значение гипогонадизм как фактор риска переломов, обусловленных остеопорозом, имеет и у мужчин. Его причинами служат синдром Кляйнфельтера, гипопитуитаризм, гиперпролактинемия и кастрация (например, оперативное вмешательство при раке предстательной железы).
- Среди факторов риска переломов, обусловленных остеопорозом, большое значение имеет приём различных ЛС, особенно ГК. Наибольшее уменьшение плотности костной ткани наблюдают в первые месяцы лечения: поражаются как кости осевого скелета, так и конечностей, однако в наибольшей степени страдают позвонки. Степень выраженности остеопороза, индуцированного ГК, существенно различается в зависи-

мости от индивидуальных особенностей. Вместе с тем доказано, что чем больше доза ЛС, тем тяжелее остеопороз. Суточные дозы ГК, не превышающие 7,5 мг, по-видимому, не увеличивают риск остеопороза и переломов. Применение ингаляционных форм ГК также позволяет избежать развития остеопороза или, по крайней мере, уменьшить риск.

- Наличие хотя бы одного перелома, ассоциированного с остеопорозом, в анамнезе значительно повышает риск повторного перелома: вероятность перелома проксимального отдела бедренной кости почти в 2 раза выше у лиц, уже перенёсших хотя бы один перелом шейки бедренной кости или позвонка. Имеются схожие данные о переломах других локализаций. Риск новых переломов особенно велик у пациентов, перенёсших два и более переломов позвонков, так как вероятность новых переломов у них повышается в 12 раз.
- Наличие переломов, связанных с остеопорозом, у близких родственников также считают фактором риска. Так, риск переломов проксимального отдела бедренной кости почти в 2 раза выше у лиц, чьи родители переносили данный вид перелома.
- Длительная иммобилизация ведёт к быстрому снижению минеральной плотности костной ткани, и, следовательно, увеличивает риск переломов, связанных с остеопорозом.
- К факторам риска остеопороза и ассоциированных с ним переломов относят низкий индекс массы тела. Следует подчеркнуть, что в пожилом и старческом возрасте снижение массы тела может быть обусловлено как недостаточным питанием, так и синдромом мальабсорбции различного происхождения, т.е. состояниями, сопровождающимися дефицитом ионов кальция и витамина D.
- Значение некоторых факторов риска остеопороза меняется с возрастом. Например, группа факторов, связанная с падениями (снижение остроты зрения, недостаточная двигательная активность, деменция), имеет существенно большее значение в пожилом возрасте. Кроме того, вероятность переломов, спровоцированных падением, значительно увеличивается при злоупотреблении алкоголем и приёме седативных и снотворных препаратов. У пожилых велик риск злоупотребления этими препаратами, что, в свою очередь, сопровождается заторможенностью с нарушением координации движений в ночное время.
- Из других факторов риска необходимо отметить следующие:
  - курение;
  - повышенная резорбция костной ткани;
  - принадлежность к европеоидной или монголоидной расе;
  - нервно-мышечные заболевания.

Патогенез

Субстратом остеопороза служит снижение минеральной плотности костной ткани. Патогенез остеопороза обусловлен двумя основными составляющими:

- ускоренной резорбцией костной ткани при недостаточном процессе костеобразования;
- значительным снижением интенсивности продукции компонентов костной ткани при неизменённой резорбции.

Считают, что эти механизмы сменяют друг друга по мере нарастания потери костной ткани. Остеопороз в трабекулярной костной ткани начинается раньше, чем в кортикальной.

В качестве ведущего фактора, индуцирующего остеопороз и способствующего его прогрессированию, рассматривают дефицит эстрогенов. Недостаток эстрогенов приводит к ускорению ремоделирования костной ткани, проявляющегося изменением её строения (нарушением порядка упаковки трабекул). Кроме того, в условиях недостатка эстрогенов возникает существенное усиление дифференцировки и активации остеокластов.

Механизмы воздействия эстрогенов на процессы образования и лизиса костной ткани остаются не вполне ясными. Считают, что при недостаточности этих гормонов существенно повышается чувствительность остеобластов к факторам, способствующим трансформации их в остеокласт.

Одним из основных медиаторов, препятствующих развитию остеопороза, — остеопротегенерин — представитель семейства растворимых рецепторов к ФНО-α. Активация и супрессия молекулярных медиаторов, регулирующих процессы резорбции костной ткани, происходят под действием системных факторов, например, паратиреоидного гормона, кортикостероидных гормонов. Преобладание медиаторов активации остеокластов и/или дефицит факторов их супрессии сопровождается ускорением формирования остеопороза.

Снижение образования костной ткани может быть связано с уменьшением активности остеобластов, а также с дефицитом витамина D и ионов кальция (особенно при повышенной мобилизации последнего из костной ткани). Кроме того, недостаточность кальция нередко бывает связана со снижением его всасывания в кишечнике (например, при гиперпаратиреозе, синдроме мальабсорбции).

Диагностика

Для оценки вероятности переломов, связанных с остеопорозом, используют величину минеральной плотности бедренной кости.

Показания к определению минеральной плотности костной ткани приведены ниже.

- Все женщины в возрасте 65 лет и старше (независимо от наличия факторов риска) и женщины моложе 65 лет, в периоде постменопаузы, у которых имеется еще хотя бы один (помимо менопаузы) фактор риска перелома, обусловленного остеопорозом.
- Женщины, у которых отмечался перелом кости во время постменопаузы.

- Женщины, у которых обсуждаются показания к терапии остеопороза, если результат может повлиять на решение.

Кроме того, проведение данного исследования оправдано при:

- рентгенологических признаках остеопении и/или деформации позвонков;
- наличии переломов в анамнезе (особенно позвонков или костей запястья), развитие которых можно связать со снижением прочности костной ткани;
- снижении роста, кифозе грудного отдела позвоночника (после рентгенологического подтверждения наличия деформаций позвонков).

Инструментальное измерение минеральной плотности костной ткани целесообразно проводить в тех случаях, когда результаты исследования могут повлиять на тактику ведения пациентов, в частности стать аргументом для начала лекарственной терапии. В тех случаях, когда выявлены несколько факторов риска остеопороза, учитывая высокую вероятность его развития, начало лечения оправдано и без проведения специальных исследований.

Индивидуальные значения минеральной плотности костной ткани у пациента сравнивают с должными величинами данного показателя с учетом возраста и пола (индекс Z) и/или идеальными показателями у взрослых людей того же пола (индекс T). Различие в показателе, полученном у пациента, и нормальными величинами показателя выражают в виде стандартного отклонения (SD, Standart Deviation). В процентном отношении величина, равная одному стандартному отклонению, обычно не превышает 10–12%. Интерпретацию показателя минеральной плотности бедренной кости осуществляют по специальной схеме (табл. 60-1).

Таблица 60-1. Интерпретация показателя минеральной плотности костной ткани

Категория поражения	Значение показателя
Норма	Минеральная плотность бедренной кости пациента отличается от нормы менее чем на 1 SD
Остеопения (снижение костной массы)	Снижение минеральной плотности костной ткани по сравнению с нормой на 1–2,5 SD
Остеопороз	Снижение минеральной плотности костной ткани по сравнению с нормой более чем на 2,5 SD

Основной метод, используемый для определения минеральной плотности костной ткани, — двойная рентгеновская абсорбциометрия. Чувствительность и специфичность этого метода превышают 90%. Достоверность результатов двойной рентгеновской абсорбциометрии уменьшается при выраженном снижении минерализации костной ткани (остеомаляция при недостаточном питании, остеоартрит).

Для оценки состояния костной системы используют также другие методы исследования.

- УЗИ костной ткани не позволяет достоверно диагностировать остеопороз, особенно на ранних стадиях, однако позволяет получить определенную информацию о структуре (а не только минеральной плотности) костей. В связи с этим УЗИ костной ткани рекомендуют выполнять для получения дополнительной информации с целью оценки риска перелома, особенно конкретной локализации.
- КТ обладает высокой информативностью в оценке состояния костей любой локализации. Однако результаты её сложны для количественной интерпретации, поскольку способы оценки минеральной плотности костной ткани с помощью КТ пока не разработаны. КТ может быть использована для оценки результатов терапии остеопороза.
- Несмотря на недостаточную специфичность, рентгенография костей остается скрининговым методом диагностики остеопороза. В настоящее время существуют специальные способы анализа рентгенограмм костей, позволяющих более достоверно оценить выраженность резорбции костной ткани.
- В некоторых случаях для уточнения происхождения остеопороза определяют концентрации тиреотропного и паратиреоидного гормонов, кортизола, уровень витамина D в крови. Относительно специфичным биохимическим маркёром повышенной резорбции костной ткани считают гидроксипролин.

Лечение

Лечение остеопороза делят на немедикаментозное и лекарственное. Некоторые из немедикаментозных методов следует рекомендовать здоровым людям с целью первичной профилактики остеопороза.

Немедикаментозное лечение

Для сохранения минеральной плотности костной ткани необходимо достаточное содержание ионов кальция и витамина D в пищевом рационе.

- Рекомендованная величина потребления ионов кальция составляет 1200 мг/сут. Основным источником кальция служат молочные продукты. При недостаточном количестве кальция в пище целесообразно назначать препараты кальция.
- При наличии риска дефицита витамина D (например, у пожилых и/или лиц, страдающих хроническими заболеваниями) рекомендуемая доза в суточном рационе составляют 400–800 МЕ. Источники витамина D — молоко, яичные желтки, морская рыба. Этот витамин входит в состав большинства поливитаминных препаратов.

Для первичной профилактики остеопороза целесообразны регулярные физические нагрузки (ходьба, бег, танцы, теннис), способствующие увеличению мышечной силы и минеральной плотности костной ткани. Кроме того, благоприятное влияние на минеральную плотность оказывает отказ от курения.

Медикаментозная терапия

Лекарственное лечение остеопороза начинают при снижении минеральной плотности костной ткани на 2 SD и более от нормы при отсутствии факторов риска и на 1,5 SD ниже нормы при наличии факторов риска. У женщин старше 70 лет с множественными факторами риска лечение оправдано и без измерения минеральной плотности костной ткани.

- Наибольшей эффективностью в предупреждении переломов, обусловленных остеопорозом, у женщин обладает гормональная заместительная терапия с использованием эстрогенов и прогестинов. Однако длительный приём этих препаратов может сопровождаться рядом нежелательных явлений. В связи с этим назначение гормональной заместительной терапии для лечения остеопороза следует обсуждать только у пациенток с высоким риском переломов.
- Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (ралоксифен) тормозят резорбцию костной ткани. Показано, что эти препараты также снижают частоту рака молочной железы. Однако терапия ралоксифеном сопровождается увеличением риска тромбоэмболических осложнений, а также частоты жалоб на приливы.
- Возможной альтернативой гормональной заместительной терапии служат бифосфонаты (например, алендроновая кислота), эффективно предупреждающие остеопороз, в том числе у женщин в постменопаузе. Лечебные дозы бифосфонатов в 2 раза выше, чем профилактические. При приёме этих препаратов возможны желудочно-кишечные нарушения.
- Риск переломов, обусловленных остеопорозом, существенно снижается при длительном применении кальцитонина. Этот препарат назначают интраназально в виде спрея 1 раз в сутки. Синтетический кальцитонин лосося рассматривают в качестве альтернативы гормональной заместительной терапии и алендронату.
- Для лечения остеопороза также используют натрия фторид, кальцитриол и витамин К. Однако убедительного влияния этих препаратов на риск переломов, связанных с остеопорозом, пока не установлено.

Терапию остеопороза проводят длительно, зачастую пожизненно. Наиболее эффективным методом контроля эффективности лечения служит повторное определение минеральной плотности костной ткани.

Глава 61

ОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Лекарственной болезнью в широком смысле считают любые клинические проявления нежелательного действия ЛС, особенно требующие применения специальных методов лечения. В настоящее время большая часть населения развитых стран по разным причинам постоянно или периодически принимает разнообразные ЛС. Современная фармакотерапия имеет ряд особенностей.

- Разработаны высокоселективные, пролонгированные ЛС.
- Существует необходимость длительного, часто пожизненного приёма ЛС (гипотензивные, гиполипидемические препараты, антиагреганты, иммунодепрессанты).
- Часто назначают большое число препаратов одновременно (полипрагмазия).
- Возможен неконтролируемый приём ЛС, отпускаемых без рецепта (анальгетики, седативные и снотворные препараты).

61.1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Частота различных нежелательных эффектов у пациентов, применяющих ЛС, достигает 50%. Риск развития нежелательных эффектов существенно выше у определённых групп риска (табл. 61-1). Помимо возраста, на вероятность появления нежелательных эффектов влияет наличие недостаточности органов, участвующих в метаболизме и экскреции ЛС (прежде всего, почечной и печёночной). Имеют значение доза и длительность приёма ЛС, тем более что некоторые из них способны кумулировать в организме.

Таблица 61-1. Группы риска развития нежелательных эффектов

Группа риска	Факторы, предрасполагающие к развитию нежелательных эффектов
Дети (особенно младшего возраста)	Наибольшая в популяции частота нежелательных эффектов Подбор стандартных доз затруднён Активность метаболизма и экскреции, как правило, снижена

Окончание табл. 61-1

Пожилые лица	Приём большого количества ЛС, нередко неконтролируемый Функции почек и печени нередко бывают снижены
ХПН	Концентрация препарата в крови может быть выше терапевтической, что связано со снижением его экскреции ЛС может вызывать дальнейшее ухудшение функций почек
Хроническая печёночная недостаточность	Снижение скорости метаболизма многих ЛС, обусловливающее пролонгирование их действия Возможность усугубления печёночно-клеточной недостаточности под действием ЛС
Больные отделений интенсивной терапии (особенно с нарушениями сознания)	Полиорганная недостаточность Трудность контроля переносимости препаратов
Больные с нарушениями психики	Трудность контроля переносимости лекарственных препаратов Риск приёма избыточных доз (в том числе с суицидальной целью)
Больные с непереносимостью ЛС и/или клинически значимыми нежелательными эффектами в анамнезе	Риск непереносимости нескольких групп препаратов одинакового механизма действия и/или одного и того же класса (например, пенициллинов и цефалоспоринов)
Злоупотребление алкоголем, наркотиками	Трудность контроля приёма лекарственных препаратов Потенцирование токсического действия многих ЛС

По механизмам развития нежелательные эффекты можно разделить на следующие виды.

- Нежелательные эффекты ЛС могут быть связаны с основным эффектом препарата. Примером служит развитие артериальной гипотензии при приёме гипотензивных препаратов (особенно короткодействующих), выраженной брадикардии и нарушений внутрисердечной проводимости, обусловленных β-адреноблокаторами и недигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов. Подобные нежелательные эффекты зависят от дозы ЛС, и их, как правило, описывают в доклиническую фазу испытаний ЛС и/или при исследовании на здоровых добровольцах.
- Отдельно стоит рассматривать нежелательные эффекты, обусловленные индивидуальной непереносимостью ЛС. Клинические проявления их неспецифичны и нередко могут напоминать системные заболевания.

Оценить риск их развития крайне трудно. Повышенная чувствительность к препарату — идиосинкразия — нередко бывает генетически детерминированной. Чаще в её основе лежит врожденная недостаточность ферментов метаболизма ЛС. Приобретённая идиосинкразия — следствие перенесённых и/или хронических заболеваний.

- Особое место среди нежелательных эффектов ЛС занимают аллергические реакции. Развитие их не зависит от дозы препарата. Такие острые аллергические реакции, как генерализованный бронхоспазм, массивный гемолиз, анафилактический шок, представляют серьезную угрозу для жизни больных. Одними из самых частых вариантов аллергии служат разнообразные кожные реакции в виде папулезной сыпи, крапивницы, угреподобных высыпаний.

Большое значение в установлении нежелательных эффектов лекарственных препаратов принадлежит клиническим исследованиям, проводимым в соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practice — качественная клиническая практика). Нежелательные эффекты ЛС могут быть наиболее достоверно выявлены при сопоставлении действий препарата и плацебо. Однако во многих областях клинической медицины применение истинного плацебо (т.е. лекарственной формы, по виду и органолептическим свойствам идентичной препарату, но не содержащей действующего вещества) бывает неприемлемым. В подобных случаях для сравнения с исследуемым ЛС используют препарат с заранее установленными эффективностью, безопасностью и профилем нежелательных эффектов. Оценку нежелательных эффектов осуществляют на основании тяжести их течения (табл. 61-2).

Таблица 61-2. Классификация нежелательных эффектов по степени тяжести

Тяжесть	Характеристика
Лёгкие	Нет необходимости в отмене ЛС и/или специальном лечении Нежелательный эффект корригируется уменьшением дозы ЛС
Средней тяжести	Требуют отмены препарата и специального лечения
Тяжёлые	Угрожают жизни, требуют немедленной отмены препарата и специального лечения
Смертельные	Непосредственно приводят к смерти на фоне приёма ЛС

Проспективные исследования позволяют выявить особую группу нежелательных эффектов, возникающих при длительном применении препарата, в том числе обусловленных кумуляцией самого препарата или его токсических метаболитов. Кроме того, при длительном наблюдении за больными, принимающими ЛС, может быть установлено его отрицательное влияние на долгосрочный прогноз, и то время как при краткосрочном применении препарат эффективен в купировании симптомов заболевания, особенно в фазу обострения.

Особый риск с точки зрения развития нежелательных эффектов представляют ЛС с так называемым узким терапевтическим диапазоном. К ним относят:
- антикоагулянты и некоторые дезагреганты;
- антиаритмические препараты;
- противосудорожные и антипсихотические препараты;
- сердечные гликозиды;
- метилксантины;
- препараты лития.

У этих ЛС невелик диапазон доз, оказывающих лечебный эффект, и даже его незначительное превышение может приводить к развитию лекарственной интоксикации.

61.2. ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Под термином «лекарственная болезнь» понимают неспецифические синдромы, имеющие сходную клиническую картину с системными заболеваниями и развивающиеся при назначении ЛС, в формировании которых участвуют иммунопатологические реакции. Лекарственная болезнь может развиваться под действием любого препарата и несколько чаще бывает у женщин.

Этиология

К числу препаратов, наиболее часто вызывающих развитие лекарственной болезни, относят различные антибактериальные препараты; НПВП; контрастные вещества, использующиеся при проведении лучевых методов исследования; витамины (особенно группы В). Большинство ЛС, вызывающих лекарственную болезнь, больные принимают самостоятельно, без назначения врача. Чёткой зависимости между проявлениями лекарственной болезни и дозой препарата не установлено, однако известно, что вероятность её развития существенно увеличивается при совместном (нередко необоснованном) применении нескольких препаратов.

Клиническая картина

Клиническая картина лекарственной болезни неспецифична и проявляется общими симптомами болезни и признаками поражения отдельных органов.
- Повышение температуры тела — одно из самых частых проявлений лекарственной болезни. Типичен субфебрилитет, сохраняющийся на протяжении всего периода приёма ЛС, однако нередко наблюдают выраженные подъёмы температуры тела (до 39–40 °С), сопровождающиеся ознобом. Лихорадка чаще возникает через 1–2 нед после начала терапии, хотя может появиться сразу же после первого приёма препарата.
- Кожные симптомы лекарственной болезни разнообразны, многие из них имеют аллергическую природу. Один из самых характерных вариантов

поражения кожи — узловатая эритема, которую наблюдают также при саркоидозе, туберкулёзе и злокачественных опухолях.

- Многие пациенты с лекарственной болезнью предъявляют жалобы на суставные боли (артралгии). Варианты суставного синдрома при лекарственной болезни разнообразны: от артралгий, не сопровождающихся деформациями, до типичных артритов, например, подагрического при приёме больших доз диуретиков.
- Гематологические нарушения — одни из самых распространенных проявлений лекарственной болезни (табл. 61-3).

Таблица 61-3. Гематологические проявления лекарственной болезни

Проявление	ЛС
Аплазия костного мозга	Хлорамфеникол Соли золота Пеницилламин Фенилбутазон
Анемия	Аминосалициловая кислота Каптоприл Цефалоспорины, сульфаниламиды Хлорпромазин Цисплатин Инсулин Хинидин
Тромбоцитопения	Ацетазоламид Ацетилсалициловая кислота Карбамазепин Циметидин Гепарин Дилтиазем Рифампицин
Гранулоцитопения	Полусинтетические пенициллины, цефалоспорины Фенилбутазон Цефалоспорины Фенитоин
Гиперплазия лимфоидной ткани	Фенитоин

- Наиболее прогностически неблагоприятными считают агранулоцитоз и гипопластическую анемию. Гипопластическую анемию вызывают хлорамфеникол, многие цитостатики. Последняя группа ЛС, наряду с сульфаниламидами и антитиреоидными средствами, могут также вызывать агранулоцитоз.
- Тромбоцитопения может развиваться при лечении хинидином, препаратами золота, сульфаниламидами, тиазидными диуретиками, а также гепарином, особенно нефракционированным.

- Эозинофилия — одно из наиболее часто встречающихся проявлений лекарственной болезни. При значительном увеличении содержания эозинофилов в крови (более $1{,}5\times10^9$/л) в различных органах (лёгкие, сердце) формируются инфильтраты из этих клеток.

• Многие ЛС могут вызывать дисфункцию эндокринных желез. Развитию гиперпролактинемии могут способствовать фенотиазины, галоперидол, ингибиторы моноаминооксидазы, трициклические антидепрессанты, резерпин, метилдопа, метоклопрамид, кокаин, верапамил, флуоксетин. Препараты некоторых групп могут воздействовать на щитовидную железу; при этом чаще развивается гипотиреоз (протионамид, этионамид, препараты литий, сульфаниламиды, интерфероны, амиодарон). При приёме ГК нередко формируется медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Большинство нарушений функций эндокринных желез, индуцированных лекарствами, обратимы и проходят при отмене или уменьшении дозы препарата.

Клиническая картина лекарственной болезни может быть схожей с системным заболеванием, чаще с проявлениями узелкового полиартериита и СКВ. Течение «системных масок» лекарственной болезни несколько отличается от соответствующих заболеваний, например, при лекарственной СКВ реже развивается поражение почек. Однако в целом течение системных заболеваний, индуцированных ЛС, может быть весьма неблагоприятным.

• Лекарственная СКВ может вызываться 5-аминосалициловой кислотой, хлорохином, гидралазином, изониазидом, фенилбутазоном, тетрациклинами, тиазидными диуретиками и некоторыми вакцинами. Список ЛС, способных индуцировать эти заболевания, постоянно пополняется представителями вновь появляющихся классов лекарственных препаратов, например стрептокиназой и некоторыми β-адреноблокаторами.

• Лекарственная болезнь может принимать форму любого системного васкулита. Ярким примером подобных поражений служит «эпидемия» узелкового полиартериита, наблюдавшаяся в странах Европы и США в 1950-х годах и связанная с распространением сульфаниламидов. Некоторые препараты (аллопуринол, изониазид, фенотиазины) могут вызвать некротизирующие васкулиты, ассоциированные с АНЦА.

К особым вариантам лекарственной болезни, дебютирующим с поражения кожи и представляющим серьезную угрозу для жизни пациента, относят синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла.

• Синдром Стивенса–Джонсона характеризуется появлением на коже, слизистых оболочках рта, верхних дыхательных путей и мочеиспускательного канала и конъюнктиве эритематозных пятен и пузырей с геморрагической жидкостью. У больных наблюдают выраженный интоксикационный синдром (лихорадку, артралгии), нередко развивается распространённый некроз мягких тканей.

- При синдроме Лайелла (токсическом эпидермальном некролизе) внезапно появляются распространённая эритема, а в дальнейшем развивается некроз поверхностных слоев кожи. Как и при синдроме Стивенса–Джонсона, отмечают выраженные признаки интоксикации; этот вариант лекарственной болезни также может приводить к смерти.

Клиническая картина лекарственной болезни нередко складывается из преимущественно моноорганных поражений.

В подобных случаях важно рано распознать и устранить причину заболевания, поскольку это нередко способствует обратному развитию нарушений.

Лекарственные поражения лёгких

Формы лекарственного поражения лёгких представлены ниже.

- К числу наиболее распространенных неспецифических лёгочных лекарственных реакций относят генерализованную бронхиальную обструкцию, которая развивается, как правило, остро при первом контакте с ЛС и может приводить к смерти от дыхательной недостаточности. Бронхиальная обструкция как проявление индивидуальной гиперчувствительности к препарату нередко сочетается с отёком Квинке. Развитие лекарственной бронхиальной астмы связывают, прежде всего, с приёмом ацетилсалициловой кислоты и других НПВП.
  - Аспириновая астма была описана в течение первых 15 лет с момента получения ацетилсалициловой кислоты. Установлено, что ведущими медиаторами бронхиальной обструкции при аспириновой астме служат лейкотриены, образующиеся из арахидоновой кислоты под действием липоксигеназы, которая активируется при блокаде циклооксигеназы ЛС. Для заболевания характерна зависимость приступов бронхиальной обструкции от приёма соответствующих препаратов.
  - Считают, что к аспириновой астме существует наследственная предрасположенность. При обследовании больных нередко выявляют так называемую «аспириновую триаду», включающую следующие компоненты.
    - Полипоз верхних дыхательных путей.
    - Непереносимость аспирина.
    - Бронхиальная астма.
  - Ведение больного аспириновой астмой предполагает, прежде всего, устранение контакта с ЛС, провоцирующими приступ. Для контроля бронхиальной обструкции рекомендуют использовать антагонисты лейкотриенов (зафирлукаст) и ингаляционные ГК.
- ЛС способны индуцировать интерстициальную болезнь лёгких.
  - Выделяют острую и хроническую формы интерстициальной болезни лёгких, индуцированной ЛС.
    - Острое лекарственное поражение интерстиция лёгких, проявляющееся преимущественно лихорадкой и малопродуктивным каш-

лем, может быть расценено как пневмония. Постепенно присоединяются признаки дыхательной недостаточности — одышка (чаще инспираторная), цианоз и тахикардия. В крови обнаруживают эозинофилию. При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние инфильтраты, чаще локализующиеся в базальных и средних отделах лёгких. Результаты спирографии указывают преимущественно на рестриктивный тип поражения лёгких. При КТ в лёгочной ткани можно определить очаги активного альвеолита (симптом «матового стекла»).

- Для хронической формы лекарственного поражения лёгочного интерстиция характерны малопродуктивный кашель и медленно нарастающая одышка. Лихорадку и эозинофилию наблюдают значительно реже, чем при остром варианте. При длительном приёме препарата возможно развитие диффузного фиброза лёгочного интерстиция.

- Поражение интерстиция лёгких могут вызывать многие антибактериальные ЛС (цефалоспорины, сульфаниламиды, пенициллины, изониазид). Клиническая картина нитрофуранового поражения лёгких сходна с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Как правило, отмена препарата способствует ремиссии заболевания, однако в ряде случаев оно продолжает прогрессировать. Отсутствие клинического улучшения спустя 2 мес после отмены нитрофурана — показание к началу терапии ГК.
- Диффузный фиброз лёгочного интерстиция может развиваться у больных, длительно получающих амиодарон.
  - Показано, что риск развития «амиодаронового лёгкого» выше у больных, получающих препарат в дозе более 400 мг/сут или страдающих любой хронической болезнью лёгких.
  - Наиболее распространённым клиническим вариантом «амиодаронового лёгкого» считают постепенно нарастающий фиброз лёгочного интерстиция. В этом случае наблюдают нарастающую инспираторную одышку, малопродуктивный кашель, лихорадку и потерю массы тела. У 10–20% больных возникают плевральные боли. Рентгенологическая картина не отличается от других вариантов лекарственного поражения лёгочного интерстиция.
  - В ряде случаев в клинической картине «амиодаронового лёгкого» преобладает лихорадка, а при рентгенологическом исследовании в лёгких выявляют локализованные инфильтраты. Эту форму «амиодаронового лёгкого» чаще наблюдают после хирургических вмешательств, проводимых под общей анестезией, и ангиографических процедур.
  - Основным методом лечения всех форм «амиодаронового лёгкого» служит своевременная отмена препарата. В тех случаях, когда

замена амиодарона на другой антиаритмический препарат невозможна, назначают ГК.

- Поражение лёгочного интерстиция может развиться при терапии цитостатиками (метотрексатом, циклофосфамидом, мелфаланом, хлорамбуцилом, блеомицином). У больных, получающих блеомицин, частота данного нежелательного эффекта достигает 10%. Прогноз блеомицинового поражения лёгких неблагоприятен: смертность достигает 50%. Факторами, ухудшающими прогноз, служат пожилой возраст, лучевая терапия, лечение кислородом, сочетание с другими цитостатиками и суммарная доза блеомицина, превышающая 450 мг. Для блеомицинового поражения лёгких характерны продолжение прогрессирования после отмены ЛС и плохой ответ на терапию ГК.
- Многие группы препаратов также могут вызвать интерстициальную болезнь лёгких.
  - Противовоспалительные препараты (препараты золота, НПВП, фенилбутазон).
  - Противосудорожные и антипсихотические препараты (фенитоин, карбамазепин, хлопромазин).
  - Антиаритмические препараты [β-адреноблокаторы (пропранолол, пиндолол), прокаинамид].
  - Гипотензивные препараты (гидралазин, гидрохлоротиазид).

- Некоторые ЛС могут вызвать острый респираторный дистресс-синдром. Его особенно часто наблюдают у лиц, употребляющих наркотики в ингаляционных формах (героин, кокаин).
- Своеобразный вариант лекарственного поражения лёгких был описан в 1960-х годах, когда большое распространение получили ЛС, снижающие аппетит, использовавшиеся для коррекции массы тела. При приёме некоторых представителей этой группы препаратов наблюдали развитие поражения сосудистого русла и интерстиция лёгких, неотличимое от первичной лёгочной гипертензии. Заболевание продолжало прогрессировать и после отмены препаратов. В связи с этим назначение большинства представителей данной группы ЛС было запрещено.

Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы

Многие ЛС, использующиеся для лечения заболеваний ССС, при назначении в неадекватных дозах могут вызывать развитие разнообразных нежелательных эффектов, являющихся, как правило, чрезмерно выраженным проявлением их терапевтического действия. Так, антигипертензивные препараты в чрезмерных дозах вызывают артериальную гипотензию, а большинство антиаритмических средств могут оказывать проаритмическое действие. Однако нежелательные эффекты со стороны ССС свойственны и ЛС, не использующимся в кардиологической практике (табл. 61-4).

Таблица 61-4. Лекарственные препараты, вызывающие поражения ССС

Варианты	ЛС
Провокация приступов стенокардии	Эрготамин, левотироксин натрия (большие дозы), окситоцин, десмопрессин
Аритмии	Доксорубицин, атропин, ингибиторы холинэстеразы, даунорубицин, эритромицин, препараты лития, фенотиазины, метилксантины, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, синтетические аналоги гормонов щитовидной железы
Поражения миокарда (кардиомиопатии)	Даунорубицин, доксорубицин, фенотиазины, сульфаниламиды, симпатомиметики
Сердечная недостаточность или отёки	Эстрогены, индометацин, фенилбутазон
Артериальная гипотензия	Леводопа, морфин, фенотиазины, протамина сульфат
АГ	Циклоспорин, ГК, ингибиторы моноаминооксидазы с симпатомиметической активностью, НПВП, симпатомиметики, оральные контрацептивы, трициклические антидепрессанты с симпатомиметической активностью
Перикардит	Эметин
Тромбоэмболии	Оральные контрацептивы

Помимо вышеуказанных нарушений, ЛС могут вызвать следующие нежелательные эффекты.

- Одним из самых распространённых нежелательных эффектов ЛС, использующихся для лечения заболеваний ССС, считают синдром удлинённого интервала $Q-T$, диагностируемый при увеличении интервала $Q-T$ более 440 мс.
  - Его клиническими признаками могут быть развитие обмороков при стрессе и/или физической нагрузке и склонность к брадикардии.
  - Выделяют семейные формы синдрома удлиненного интервала $Q-T$, для которых, помимо собственно специфических изменений на ЭКГ, характерно наличие аритмий, внезапной смерти, обмороков (синдром Романо–Уорда) и глухоты (синдром Джервелла и Ланге–Нильсена) в семейном анамнезе. Идентифицировано несколько генетических маркёров синдрома удлинённого интервала $Q-T$, большинство из них кодируют отдельные формы калиевых и натриевых каналов. Удлинение интервала $Q-T$ нередко наблюдают при назначении различных лекарственных препаратов.
    - Антиаритмические препараты.
      - Класс Ia: хинидин, прокаинамид, дизопирамид.
      - Класс III: соталол, амиодарон, ибутилид.

  - Класс IV: верапамил.
- Психотропные препараты (фенотиазины, галоперидол, трициклические антидепрессанты, хлоралгидрат).
- Антибактериальные, противопаразитарные и противогрибковые препараты (эритромицин, ко-тримоксазол, кетоконазол).
- Антигистаминные препараты.
- Другие препараты (фуросемид, пробукол, ГК).

- Значение синдрома удлинённого $Q-T$ определяется риском осложнений — разнообразных аритмий, в том числе желудочковых. Возможно развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт» и внезапной смерти. Следует учитывать, что только антиаритмические препараты Ia и III классов могут непосредственно вызывать удлинение интервала $Q-T$, что связано с особенностями их механизмов действия. Развитие синдрома удлинённого интервала $Q-T$ при применении других ЛС рассматривают как идиосинкразию. При появлении удлинённого интервала $Q-T$, как правило, требуется временная отмена или уменьшение дозы ЛС.

• При назначении представителей многих классов ЛС описано развитие миокардита, однако верификация диагноза и оценка риска этого лекарственного поражения сердца весьма затруднительны. Более специфичным поражением ССС считают кардиомиопатию, индуцированную некоторыми цитостатиками (доксорубицин, циклофосфамид). Среди механизмов кардиотоксического действия этих препаратов выделяют стимуляцию образования свободных радикалов и высвобождения катехоламинов и гистамина, оказывающих фиброгенное действие на эндокард и миокард, а также торможение синтеза нуклеиновых кислот кардиомиоцитами.

• Результаты некоторых эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что у больных, получающих некоторые препараты (циклоспорин, антиретровирусные препараты), наблюдают ускорение прогрессирования атеросклероза. Однако в целом роль ЛС в развитии атеросклероза остается не доказанной и по-прежнему требует подтверждения в исследованиях.

Лекарственные поражения желудочно-кишечного тракта

Самыми частыми проявлениями лекарственного поражения ЖКТ бывают тошнота, рвота и диарея.

• Тошнота и рвота — ведущие факторы, ухудшающие переносимость многих цитостатических ЛС.

• Диарея может возникать при назначении различных ЛС.
- Любые слабительные ЛС в больших дозах.
- Диуретики (фуросемид, гидрохлоротиазид).
- Метилксантины.
- Холинергические препараты.

- Ингибиторы холинэстеразы.
- Хинидин.
- Колхицин.
- Ингибиторы АПФ.
- Блокаторы H_2-рецепторов гистамина (ранитидин).
- Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина).
- Простагландины (мизопростол).
- Одна из самых распространенных причин лекарственной диареи в популяции — антибактериальные ЛС. Среди кишечных осложнений антибактериальной терапии большое значение имеет псевдомембранозный энтероколит.
  - Псевдомембранозный колит вызывается *Clostridium difficile* — бактерией, размножающейся в толстой кишке при приёме антибактериальных препаратов (цефалоспорины, ампициллин, эритромицин, аминогликозиды) в больших дозах, особенно при их комбинациях. *Clostridium difficile* размножается на фоне гибели естественных микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, под действием антибиотиков широкого спектра действия.
  - Патогенез псевдомембранозного энтероколита обусловлен продукцией возбудителей 2 энтеротоксинов (А и В). Эти токсины оказывают прямое повреждающее действие на энтероциты, индуцируют развитие воспалительного ответа в кишечной стенке и гиперсекрецию в толстой кишке.
  - Клиническая картина псевдомембранозного энтероколита складывается из диареи (появляющейся не ранее чем на 6 нед антибактериальной терапии), лихорадки и лейкоцитоза. В дальнейшем присоединяются признаки синдрома мальабсорбции (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, отёки). У больных тяжёлой диареей нередко наблюдают выраженную дегидратацию. При колоноскопии выявляют выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки, на которой располагаются характерные белесоватые бляшки. Однако поскольку последние могут отсутствовать, то для подтверждения диагноза необходимо провести бактериологическое исследование, а также определить наличие токсинов А и В в испражнениях. Наиболее надёжный метод обнаружения токсина В в каловых массах — выявление его цитопатического действия на культуре клеток, однако доступность такого исследования невелика. В качестве скрининговых применяют ИФА и латекс-тест на токсины *Clostridium difficile*, содержащиеся в кале.
  - Для лечения псевдомембранозного энтероколита используют ванкомицин и метронидазол. Предпочтение следует отдавать пероральным формам. Показаны высокие дозы ЛС и большая продолжительность терапии, поскольку заболевание нередко рецидивирует.

- Профилактика псевдомембранозного энтероколита заключается в применении рациональных схем антибактериальной терапии с уменьшением количества ЛС и длительности их приёма, а также соблюдении правил асептики и антисептики в стационарах.

- НПВП — одна из самых значимых в популяции причин язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Ведущим фактором, способствующим развитию НПВП-ассоциированных эрозий и язв слизистой оболочки, считают блокаду синтеза простагландинов (в частности, простагландина E_2) под действием этих препаратов. Вероятность появления НПВП-ассоциированных язв и эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки максимальна в первые 3 мес терапии. У большинства больных наблюдают субклиническое течение поражения, однако при наличии нижеперечисленных факторов возможно появление характерных симптомов и формирование осложнений (желудочно-кишечные кровотечения, перфорация).
  - Пожилой возраст.
  - Приём НПВП в больших дозах и/или их длительное использование.
  - Одновременная терапия ГК, антикоагулянтами.
  - Злоупотребление алкоголем.
  - Инфекция *Helicobacter pylori*.
  - Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе.
- Многие ЛС могут вызвать панкреатит (табл. 61-5), особенно при наличии других предрасполагающих факторов (злоупотребление алкоголем, желчнокаменная болезнь, выраженная гипертриглицеридемия). Лекарственный панкреатит, как правило, развивается в течение первого месяца приёма препарата. Лекарственному панкреатиту, как правило, не свойственно тяжёлое течение.

Таблица 61-5. Лекарственные препараты, вызывающие панкреатит

Доказанные	Возможные
Азатиоприн	Диуретики (хлорталидон, этакриновая кислота)
Эстрогены	Месалазин
Метронидазол	Парацетамол
Диуретики (тиазидовые, фуросемид)	Циметидин
Сульфаниламиды	Нитрофураны
Метилдопа	Ингибиторы АПФ
Тетрациклины	Наркотики (кокаин, амфетамин)
Вальпроевая кислота	

- Представители многих классов ЛС могут вызывать разнообразные варианты поражения печени (табл. 61-6). Острое лекарственное поражение печени с некрозом обширных зон гепатоцитов нередко сопровождается выраженной печёночно-клеточной недостаточностью и приводит к

смерти. Холестатический вариант лекарственного гепатита редко сопровождается выраженными клиническими проявлениями. Некоторые ЛС могут оказывать канцерогенное действие на ткань печени, особенно при наличии других предрасполагающих факторов, таких, как злоупотребление алкоголем, инфекции вирусами гепатита В и С. В связи с этим назначение значительного количества ЛС требует контроля активности печёночных трансаминаз, маркёров холестаза и показателей синтетической функции печени.

Таблица 61-6. Варианты лекарственного поражения печени и их причины

Вариант поражения	Причины
Некроз гепатоцитов с развитием печёночноклеточной недостаточности	Симвастатин, парацетамол
Хронический гепатит:	
с преобладанием синдрома холестаза;	Амоксициллин + клавулановая кислота, пироксикам, галоперидол
с преобладанием синдрома цитолиза;	НПВП, галотан, фенитоин, изониазид, оксациллин
аутоиммунный гепатит;	Метилдопа, диклофенак
стеатогепатит	Амиодарон, ГК, тетрациклин, вальпроевая кислота
Гранулематоз печени	Фенилбутазон, аллопуринол
Фиброз	Метотрексат, витамин А (при передозировке)
Опухоли	Эстрогены, хлорвинил
Поражения печёночных сосудов:	
Тромбоз печёночных вен;	Эстрогены
Веноокклюзионная болезнь;	Азатиоприн
Артериит	Аллопуринол

Лекарственные поражения почек

Частота различных форм поражения почек, индуцированных ЛС, в популяции весьма велика. Считают, что любой лекарственный препарат обладает потенциальной нефротоксичностью. Выделяют острые и хронические лекарственные поражения почек.

- К острым относят следующие нарушения.
  - Один из наиболее распространенных вариантов — острый канальцевый некроз. Среди причин острого канальцевого некроза на первом месте стоят антибактериальные препараты, особенно аминогликозиды (гентамицин и канамицин), а также ампициллин, некоторые цефалоспорины и амфотерицин В. Полусинтетические пенициллины, рифампицин и сульфаниламиды также могут вызвать острый

интерстициальный нефрит. Характерным побочным эффектом сульфаниламидов со стороны почек также считают острую обструкцию канальцев. НПВП могут вызвать ОПН не только за счет острого интерстициального нефрита, но и из-за нарушения перфузии почек в результате блокады синтеза почечных вазодилататорных простагландинов.

- К числу самых частых причин острого ухудшения функции почек относят рентгеноконтрастные вещества. Развитие ОПН при их введении может быть связано как с нарушениями внутрипочечной гемодинамики, так и с прямым токсическим воздействием контрастных агентов на эпителий почечных канальцев. Профилактика острой канальцевой нефропатии, индуцированной рентгеноконтрастными препаратами, заключается в использовании неионизирующихся контрастов (йогексол, йопромид), достаточной гидратации перед исследованием и предварительном назначении недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем).
- Преходящее повышение концентрации калия и креатинина в крови часто наблюдают при назначении ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II у пожилых лиц с распространённым атеросклерозом. Их причиной служит двусторонний атеросклеротический стеноз почечных артерий (ишемическая болезнь почек), при котором эти препараты вызывают дальнейшее ухудшение почечного кровотока. Факторами риска ухудшения функции почек при приёме препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, считают одновременный приём диуретиков или НПВП, гиповолемию любого происхождения, а также пожилой возраст и наличие атеросклеротического поражения артерий различных локализаций. Подобным больным перед назначением ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II целесообразно проведение УЗИ почечных артерий в допплеровском режиме.
- Некоторые ЛС могут вызвать нефропатии с преимущественным поражением клубочка. Описаны случаи быстропрогрессирующего гломерулонефрита при длительном лечении гидралазином. Иммунокомплексный гломерулонефрит может быть индуцирован пеницилламином, препаратами золота, лития.

• Среди хронических вариантов поражения почек наибольшее значение имеет анальгетическая нефропатия. Большинство НПВП продается без рецептов и их приём нередко приобретает бесконтрольный характер.

- В развитии анальгетической нефропатии имеют значение длительность употребления и количество принятых НПВП. Описаны больные, употребившие в течение 20—30 лет до 30 кг НПВП. Вероятность анальгетической нефропатии выше при приёме комбинированных препаратов, включающих несколько НПВП.

- К факторам риска анальгетической нефропатии относят мигрень, пожилой возраст, хронические суставные боли, бессонницу, боли в спине, одиночество и чувство постоянного недомогания. Больные с названными состояниями нередко принимают НПВП с профилактической целью (предупреждение болей).
- Патогенез анальгетической нефропатии складывается из развития тубулоинтерстициального нефрита, дополняемого повреждением почечных сосочков с их последующей кальцификацией. Ведущее значение в развитии анальгетической нефропатии имеет уменьшение интенсивности синтеза почечных простагландинов, сопровождающееся ухудшением почечной гемодинамики с развитием ишемии преимущественно тубулоинтерстициальных структур.
- Анальгетическую нефропатию нередко выявляют уже на стадии ХПН. Клиническая картина этого заболевания неспецифична и складывается из полиурии, умеренного мочевого синдрома (эритроцитурия, абактериальная лейкоцитурия). К числу ранних проявлений относят снижение относительной плотности мочи, диагностируемое при проведении пробы Зимницкого. При КТ обнаруживают кальцификацию сосочков. Существует две группы диагностических критериев анальгетической нефропатии.
  - Большие критерии: ежедневный приём анальгетиков в течение года и более; уменьшение размеров почек, неровность их контуров, и кальцинаты в них при УЗИ; уменьшение объёма почек, неровность их контуров и кальцинаты в мозговом веществе при КТ.
  - Малые критерии: наличие любого хронического болевого синдрома; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; особенности личности (депрессия, склонность к ипохондрии); клинические признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита; абактериальная лейкоцитурия.
- В распознавании анальгетической нефропатии ведущее значение имеют данные анамнеза. Предупреждение неконтролируемого потребления НПВП, в том числе связанного с их рекламой в средствах массовой информации, служит основой профилактики этого заболевания.

В целом при назначении ЛС следует учитывать принадлежность пациента к той или иной группе риска развития нежелательных эффектов со стороны почек.

- Пожилой возраст.
- Обменные заболевания (сахарный диабет, нарушения обмена мочевой кислоты).
- Распространённый атеросклероз.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Злоупотребление алкоголем, наркотиками.
- Любое хроническое заболевание почек (в том числе реципиенты почечного трансплантата).

• Большое число принимаемых ЛС (полипрагмазия).

У этих больных предпочтение следует отдавать препаратам, относительно не влияющим на почки, определять показатели функций почек в динамике и, по возможности, избегать одновременного назначения нескольких ЛС.

Лечение

Основной принцип лечения лекарственной болезни — отмена препарата, её вызвавшего. В ряде случаев возможна замена на альтернативное ЛС со сходным механизмом действия, но из другой группы. Если полная отмена препарата невозможна, целесообразно значительно уменьшить дозу.

Выраженные клинические проявления лекарственной болезни, особенно протекающей под маской системного заболевания, могут рассматриваться как показание к назначению ГК, особенно если симптомы сохраняются и после отмены препараты. В настоящее время к некоторым ЛС созданы специфические нейтрализующие АТ (например, бычьи АТ к дигоксину), использующиеся, главным образом, для лечения острых интоксикаций.

Профилактика лекарственной болезни заключается в рациональном назначении ЛС, с соответствующей коррекцией дозы у групп риска (пожилые пациенты, больные бронхиальной астмой, ХПН). Сведения о ранее принимавшихся ЛС требуют детального уточнения; более надёжными источниками информации служит медицинская документация (выписные эпикризы, амбулаторные карты). Кроме того, в предупреждении лекарственной болезни сохраняет своё значение борьба с самостоятельным неконтролируемым применением ЛС.

Глава 62

ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) — комплекс клинических проявлений, вызываемых вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1).

Помимо термина «ВИЧ-инфекция», используют термин «синдром приобретённого иммунодефицита» (СПИД). С 1980-х годов темпы роста распространённости ВИЧ-инфекции продолжают увеличиваться, и к началу XXI века это заболевание уже приобрело характер пандемии. У ВИЧ-инфицированных под СПИДом понимают развернутые стадии заболевания, имеющие определенную клиническую картину.

Поскольку большинство проявлений ВИЧ-инфекции обусловлено поражениями внутренних органов (лёгких, ССС, почек, ЖКТ), их диагностику и лечение проводят при активном участии врачей терапевтических специальностей.

Эпидемиология

Первые случаи обнаружения ВИЧ-инфекции были зарегистрированы в 1981 г. в Лос-Анджелесе: 5 молодых мужчин-гомосексуалистов быстро погибли от атипичной пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*. Эти наблюдения были дополнены описанием ранее неизвестного, злокачественного «висцерального» варианта саркомы Капоши у гомосексуалистов Нью-Йорка и Калифорнии. В дальнейшем количество подобных пациентов быстро росло, что позволило сделать вывод о том, что существует единая причина развития вторичного иммунодефицита, осложнявшегося различными вариантами атипичной пневмонии и особой формой саркомы Капоши. Выяснилось, что преимущественный путь заражения инфекционным агентом, вызывающим данный вариант иммунодефицита, — парентеральный (гомосексуалисты, лица, употребляющие внутривенно наркотики или неоднократно подвергавшиеся гемотрансфузиям). В 1984 г. был идентифицирован возбудитель, получивший название ВИЧ и отнесенный к ретровирусам.

Предполагают, что ВИЧ происходит из Центральной Африки. ВИЧ-инфекцию относят к антропонозам, хотя аналогичные вирусы обнаруживают у человекообразных обезьян, вероятно, явившихся первоначальным источником инфекции.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией продолжает расти во всех странах, а отсутствие эффективных способов профилактики и лечения не позволяет ожидать снижения или стабилизации этого показателя в обозримом будущем. Масштабы эпидемии особенно велики в Африке: к концу 2001 г. там насчитывалось более 45 000 000 ВИЧ-инфицированных лиц. В некоторых странах Центральной Африки распространённость ВИЧ-инфекции уже достигла 50%.

До 90% всех случаев инфицирования связано с употреблением наркотиков. Однако значение полового пути передачи продолжает возрастать. Важно отметить, что распространённость ВИЧ-инфекции растёт параллельно показателям заболеваемости вирусными гепатитами с парентеральным путем передачи (гепатит В и С). Как и в отношении ВИЧ, ведущая роль в передаче вирусов гепатита В и С принадлежит инъекционным наркоманам.

В целом распространение ВИЧ-инфекции во всем мире по-прежнему определяется группами риска. Пациента относят к группе риска на основании данных тщательного сбора анамнеза жизни и сведений о ранее перенесённых заболеваниях. Выделяют следующие факторы риска.

- Употребление инъекционных наркотиков.
- Гомосексуализм.
- Наличие двух и более половых партнеров и/или частая смена половых партнеров.
- Коммерческие сексуальные услуги или контакт с лицами, их оказывающими.
- Наличие заболевания, передающегося половым путем.
- Частые гемотрансфузии.
- Контакт с кровью или её препаратами.
- Использование многоразового медицинского инструментария.
- Татуировки.
- Проведение акупунктуры лицами, не имеющими специальных лицензий и/или вне медицинских учреждений.
- Длительное пребывание в странах Центральной Африки (для проживающих в странах Европы, США и Канаде).

Этиология

ВИЧ-1 относят к ретровирусам (подсемейство лентивирусов). Этот вирус близок Т-лимфотропным вирусам человека I и II типов. ВИЧ-1 — РНК-содержащий вирус. В настоящее время идентифицирован вирус ВИЧ-2, также селективно поражающий CD4+-клетки и вызывающий развитие выраженного иммунодефицита. У этого вируса отсутствует белок VPU, но есть белок VPX, функция которого не вполне ясна. Вирулентность ВИЧ-2 значительно меньше, чем ВИЧ-1.

ВИЧ-1, как и другие ретровирусы, отличается значительным генетическим разнообразием. Возможность незначительных изменений в геноме, не затрагивающих основных генов, определяет появление большого числа

штаммов вируса. Изменчивость вируса наблюдают и по мере пребывания его в инфицированном организме (при этом меняется и его антигенная структура). Благодаря этому вирус может эффективно ускользать от иммунной системы пациента и, кроме того, приобретать устойчивость к противовирусным препаратам.

Патогенез

ВИЧ-1 имеет несколько механизмов поражения иммунной системы.

- Основная мишень для ВИЧ-1 в организме человека — CD4+-Т-лимфоциты. Этот вирус не только сильно снижает активность Т-лимфоцитов, но и вызывает значительное уменьшение количества этих клеток в организме. Кроме того, CD4+-Т-лимфоциты служат основным местом персистирования вируса в организме человека. Проникновение ВИЧ-1 в CD4+-Т-лимфоциты сопровождается появлением количественных и качественных аномалий этих клеток.
  - Снижение числа CD4+-Т-лимфоцитов происходит не только в связи с прямым цитопатическим действием ВИЧ-1, но из-за реализации непрямых повреждающих эффектов вируса.
    - Образование Т-клеточных синцитиев — гигантских многоядерных клеточных ассоциаций, формирующихся при взаимодействии комплекса gp120-CD4 инфицированного Т-лимфоцита с интактными клетками. Т-клеточные синцитии не принимают участия в иммунном ответе.
    - Разрушение клеток по механизму «незаинтересованного свидетеля»: свободный белок gp120 связывается с CD4 рецептором неинфицированных Т-лимфоцитов, превращая их в мишени для иммунокомпетентных клеток.
    - Аутоиммунные реакции в виде образования перекрёстных АТ или индукция клеточного иммунного ответа, направленная на ВИЧ-1, сопровождаются одновременным разрушением неинфицированных Т-клеток.
    - Проникновение ВИЧ-1 в стволовые клетки костного мозга и тимус приводит к нарушению процессов пролиферации, дифференцировки и созревания Т-лимфоцитов.
    - Индукция апоптоза Т-лимфоцитов.
  - Качественные нарушения Т-лимфоцитов связаны с их неспособностью принимать участие в полноценном иммунном ответе. Частично это связано с изменениями структуры Т-клеток (в том числе образованием синцитиев), а также утратой способности распознавать Аг. Инфицированные Т-лимфоциты постепенно утрачивают способность продуцировать лимфокины и взаимодействовать с В-лимфоцитами; число рецепторов к ИЛ-2 на их поверхности уменьшается.
  - Количественные и качественные изменения CD4+-Т-лимфоцитов нарастают по мере прогрессирования заболевания. В результате пора-

жения пула Т-хелперов значительно увеличивается подверженность больного инфекциям, в том числе оппортунистическим, а также возникают нарушения в системе противоопухолевой защиты.

- При ВИЧ-инфекции нарушается активность и других клеток, участвующих в иммунном ответе. На ранних стадиях болезни В-лимфоциты начинают продуцировать большое количество различных АТ, некоторые из которых участвуют в образовании иммунных комплексов. При этом наблюдают увеличение концентраций IgG и IgA в сыворотке крови. Количество В-лимфоцитов в крови также растет. В дальнейшем способность В-лимфоцитов продуцировать АТ в ответ на антигенную стимуляцию падает. Причиной нарушений функциональной активности В-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции считают коинфекцию вирусами Эпстайна–Барр и цитомегаловирусом. Сродство ВИЧ к В-клеткам, как показано в экспериментальных исследованиях, невелико.
- Помимо Т-хелперов, ВИЧ также способен проникать и реплицироваться в клетках моноцитарного ряда, в том числе в костном мозге. Моноциты и макрофаги практически не подвержены цитопатическому действию вируса, и, таким образом, служат одним из основных резервуаров его длительного персистирования. Активность инфицированных макрофагов как антиген-презентирующих клеток постепенно снижается. Кроме того, клетки моноцитарного ряда, в которых персистирует ВИЧ, находятся в состоянии хронической гиперактивации: продукция ими ИЛ-1 и экспрессия рецепторов к хемоаттрактантам повышена. В связи с этим эти клетки начинают индуцировать иммунопатологические реакции в тканях. Постепенная утрата макрофагами способности распознавать и представлять Аг приводит к исчезновению их барьерной функции. В связи с этим существенно ослабевает местная защита дыхательных путей и нарушается гематоэнцефалический барьер.
- Популяция NK-клеток у ВИЧ-инфицированных практически не меняется. Однако нарушения других звеньев иммунного ответа приводят к тому, что они не получают адекватных стимулов, в связи с чем их функциональная активность снижается.

В течение первых 7 лет после попадания ВИЧ-1 в организм клинически значимое иммунодефицитное состояние развивается у 25–40% лиц, а еще у 40% в этот период появляются менее выраженные признаки дисфункции иммунной системы. Первый этап ВИЧ-инфекции характеризуется выраженной виремией, проявляющейся своеобразным гриппоподобным синдромом.

Нарастание виремии с одновременным снижением количества CD4+-Т-лимфоцитов и концентрации АТ к вирусным белкам в крови сопровождается развитием симптомов, характерных для развернутой стадии ВИЧ-инфекции. При нарастании проявлений иммунодефицита пациенты погибают от инфекционных осложнений, злокачественных опухолей или ВИЧ-ассоциированных поражений внутренних органов и ЦНС.

Классификация

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции подразумевает разделение заболевания на категории в зависимости от наличия клинических проявлений и количества CD4+-Т-клеток в крови (табл. 62-1).

Таблица 62-1. Классификация ВИЧ-инфекции

Число CD4+-Т-клеток в 1 мм³ крови	Клинические категории		
	A	B	C
	Бессимптомная, острая (первичная) ВИЧ-инфекция или персистирующая генерализованная лимфаденопатия	**ВИЧ-инфекция, проявляющаяся симптомами, но не относящаяся к категориям А и С**	**СПИД-индикаторные состояния**
500 и более	A1	B1	C1
От 200 до 499	A2	B2	C2
Менее 200	A3	B3	C3

Отечественная классификация ВИЧ-инфекции построена на выделении клинических стадий заболевания.

- Стадия инкубации.
- Стадия первичных проявлений.
  - А — острая лихорадочная фаза.
  - Б — бессимптомная фаза.
  - В — персистирующая генерализованная лимфаденопатия.
- Стадия вторичных заболеваний.
  - А — снижение массы тела менее чем на 10%, поверхностные грибковые, бактериальные, вирусные поражения кожи и слизистых оболочек, опоясывающий герпес, повторные фарингиты, синуситы.
  - Б — прогрессирующее снижение массы тела более чем на 10%, необъяснимые поносы или лихорадка в течение 1 мес и более, волосистая лейкоплакия, туберкулёз лёгких, повторные или стойкие бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные поражения внутренних органов (без диссеминации), или глубокие поражения кожи и слизистых оболочек, повторный или диссеминированный опоясывающий герпес, локализованная саркома Капоши.
  - В — генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода, атипичный микобактериоз, внелёгочный туберкулёз, кахексия, диссеминированная саркома Капоши, поражения ЦНС различной этиологии.
- Терминальная стадия.

Клиническая картина

Большинство проявлений ВИЧ-инфекции неспецифичны. Для дебюта заболевания характерен гриппоподобный синдром: лихорадка, артралгии, миалгии, фарингит, кожная сыпь и генерализованная лимфаденопатия, признаки поражения верхних дыхательных путей, напоминающие острую вирусную инфекцию. Кроме того, могут возникать лейкопения, тромбоцитопения, головная боль, тошнота, типичная диарея. В дальнейшем в клинической картине заболевания на первый план выступают симптомы поражения любого органа (дыхательной системы, ССС, ЦНС).

- Принципиально важно выявлять состояния, указывающие на наличие СПИДа (СПИД-индикаторные состояния). Больные, у которых они диагностированы, подлежат обязательному обследованию на наличие ВИЧ-инфекции, в том числе повторному (при отрицательных результатах однократно выполненного теста).
  - Множественные или рецидивирующие очаги бактериальной инфекции.
  - Кандидоз с поражением дыхательной системы и/или пищевода.
  - Диссеминированный или внелёгочный кокцидиомикоз или гистоплазмоз.
  - Внелёгочный криптококкоз.
  - Хронический кишечный криптоспоридиоз.
  - Цитомегаловирусная инфекция, в том числе с поражением органа зрения (ретинит).
  - Герпетическая инфекция с поражением внутренних органов (лёгких, пищевода).
  - Саркома Капоши, распространённая или с поражением внутренних органов.
  - Лимфомы любой локализации, в том числе лимфома Беркитта.
  - Инфекция, вызванная *Mycobacterium tuberculosis* любой локализации.
  - Диссеминированная или внелёгочная инфекция, вызванная атипичными микобактериями, в том числе *Mycobacterium avium-intracellulare* и *Mycobacterium kansasii.*
  - Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii.*
  - Рецидивирующие пневмонии любой этиологии.
  - Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.
  - Токсоплазмоз головного мозга.
  - Септицемия, обусловленная бактериями рода *Salmonella.*
- Клиническая картина ВИЧ-инфекции может определяться преимущественным поражением любого органа. При обследовании больного следует учитывать, что ВИЧ-инфекцией могут быть обусловлены не только инфекционные заболевания или злокачественные опухоли, но и другие поражения внутренних органов, в патогенезе которых имеет значение аутоиммунный компонент.

Поражение лёгких при ВИЧ-инфекции

При ВИЧ-инфекции возможны следующие виды поражения лёгких.

- Острый бронхит, проявляющийся кашлем с мокротой, — один из самых частых вариантов поражения лёгких как в общей популяции, так и у ВИЧ-инфицированных лиц. При рентгенографии грудной клетки можно выявить только уплотнение перибронхиальной ткани, более чётко видимое при КТ. Острый бронхит у ВИЧ-инфицированных, как правило, протекает доброкачественно и, при отсутствии лихорадки, не требует антибактериальной терапии, но заболевание часто рецидивирует.
- Пневмонии, вызванные бактериями, как правило, развиваются у большинства ВИЧ-инфицированных людей хотя бы 1 раз по мере развития заболевания. Самыми частыми возбудителями пневмонии у ВИЧ-инфицированных служат *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, а также *Staphylococcus aureus*, который бывает самой распространённой причиной пневмонии у ВИЧ-инфицированных, страдающих лёгочной саркомой Капоши. Кроме того, у больных ВИЧ-инфекцией в качестве возбудителей пневмонии могут выступать *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также представители родов *Legionella* и *Nocardia*. При относительно сохранённом количестве CD4+-Т-лимфоцитов в крови пневмония, как правило, протекает остро: в дебюте заболевания возникают озноб, лихорадка и продуктивный кашель. При подозрении на пневмонию у ВИЧ-инфицированного человека целесообразно проводить КТ грудной клетки (некоторые «атипичные» возбудители не вызывают развития типичной рентгенологической картины). При лечении необходимо назначать антибактериальные ЛС широкого спектра действия в высоких дозах, предпочтительно парентерально.
- Самым частым вариантом поражения лёгких у больных с развёрнутой ВИЧ-инфекцией бывает пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, которая обязательно проявляется непродуктивным кашлем и прогрессирующей одышкой (как правило, выявляют гипоксемию); также может развиваться лихорадка. При рентгенографии обычно обнаруживают признаки «интерстициальной» инфильтрации; ограниченные инфильтраты выявляют реже. У части больных диагностируют полости распада различного размера. Заболевание может осложниться спонтанным пневмотораксом. Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, нередко рецидивирует и может осложняться присоединением суперинфекций. У больных с низким содержанием CD4+-Т-лимфоцитов в крови этот вариант поражения лёгких может приводить к летальному исходу. Лечение пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, приведено ниже.
  - В начале назначают следующие ЛС.
    - Ко-тримоксазол в/в в дозе 5 мг/кг в пересчёте на триметоприм каждые 6–8 ч.

- Клиндамицин в/в в дозе 600–900 мг каждые 8 ч + примахин внутрь в дозе 15–30 мг однократно.
- Клиндамицин в дозе 450–600 мг 3–4 раза в сутки внутрь + примахин внутрь в дозе 15–30 мг однократно. Данную схему терапии не следует применять при наличии тошноты, рвоты или диареи.

■ В качестве поддерживающей терапии используют ГК: метилпреднизолон внутривенно в дозе 15–30 мг или преднизолон внутрь в дозе 20–40 мг 1–2 раза в сутки в течение 5–21 дня.

• В России одно из самых частых заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, — туберкулёз (до 53% всех случаев). Туберкулёз у ВИЧ-инфицированных имеет ряд характерных особенностей, но, как правило, хорошо поддаётся специфическому лечению (плохой ответ на стандартные схемы терапии свидетельствует о присоединении иной инфекции, например *Pneumocystis carinii*).

■ Возможность диффузного поражения ткани лёгких без увеличения медиастинальных лимфатических узлов и формирования каверн (особенно у пациентов с выраженным иммунодефицитом).

■ У больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции чаще наблюдают типичную картину поражения лёгких.

■ Характерно быстрое формирование внелёгочных очагов.

• Больные ВИЧ-инфекцией подвержены грибковым заболеваниям лёгких, из которых самыми частыми бывают гистоплазмоз и кокцидиомикоз. Помимо неспецифических проявлений (лихорадка, кашель), всегда обнаруживают рентгенологические признаки болезни: диффузная альвеолярная инфильтрация более характерна для гистоплазмоза, локализованные очаги — для кокцидиомикоза. Бронхолёгочный аспергиллёз наблюдают реже. Факторами риска его развития считают приём ГК, длительную антибактериальную терапию и курение марихуаны. Для диагностики всех вариантов грибковых поражений лёгких у ВИЧ-инфицированных лиц предпочтительно проводить КТ грудной клетки. Характерная черта грибковых поражений лёгких у ВИЧ-инфицированных — возможность развития молниеносных форм с развитием грибкового сепсиса, характеризующегося неблагоприятным прогнозом.

• Поражение лёгких у ВИЧ-инфицированных может быть вызвано цитомегаловирусом. Однако диагноз цитомегаловирусной пневмонии является правомочным только при выделении вируса в культуре. По-видимому, этот вирус чаще вызывает избирательное воспаление альвеол (так называемый пневмонит), в том числе и у больных, страдающих бактериальными пневмониями.

• ВИЧ-инфекция предрасполагает к развитию различных опухолей лёгких. Чаще всего развивается саркома Капоши. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных нередко возникают неходжкинские лимфомы.

Поражение сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции

Признаки поражения ССС выявляют уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Так, почти у 60% больных бессимптомной ВИЧ-инфекцией находят разнообразные изменения на ЭКГ, чаще всего — наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Варианты поражения ССС при ВИЧ-инфекции разнообразны.

- Дилатационная кардиомиопатия с застойной сердечной недостаточностью — одна из самых распространённых форм поражения сердца у ВИЧ-инфицированных: её частота достигает 15,9 случаев на 1000 больных бессимптомной ВИЧ-инфекцией.
  - Дилатационная кардиомиопатия вызывается целым рядом причин.
    - В основе дилатационной кардиомиопатии при ВИЧ-инфекции нередко бывает миокардит. Среди этиологических факторов миокардита выделяют *Toxoplasma gondii*, вирусы Эпстайна–Барр, Коксаки (группы В), цитомегаловирус и аденовирусы. Кроме того, установлена возможность прямого инфицирования и репликации ВИЧ в кардиомиоцитах. Миокардит при ВИЧ-инфекции может быть обусловлен ВИЧ-индуцированными аутоиммунными реакциями, а не только инфицированием кардиомиоцитов. Однако при гистологическом исследовании не всегда удается выявить воспалительный инфильтрат вокруг инфицированных кардиомиоцитов и, по-видимому, ВИЧ способен вызвать не только воспалительное поражение миокарда.
    - Существенное значение в развитии дилатационной кардиомиопатии у ВИЧ-инфицированных имеет гиперпродукция цитокинов и вазоактивных веществ. ВИЧ-инфекция сопровождается увеличением образования ФНО-α, оксида азота и эндотелина-1, т.е. веществ, прямо угнетающих сократимость миокарда.
    - Синдром мальабсорбции при ВИЧ-инфекции, особенно в сочетании с диареей, приводит к существенным нарушениям электролитного гомеостаза. Так, дефицит селена, развивающийся у ВИЧ-инфицированных, не только индуцирует нарушения сократимости миокарда, но и увеличивает риск инфицирования кардиомиоцитов вирусом Коксаки В. Кроме того, в развитии систолической дисфункции миокарда у ВИЧ-инфицированных участвуют дефицит витамина B_{12}, карнитина, а также снижение активности гормонов щитовидной железы и соматотропина.
    - В формировании дилатационной кардиомиопатии у ВИЧ-инфицированных играют роль воздействие на миокард ЛС, использующихся для лечения ВИЧ-инфекции или её осложнений, в том числе злокачественных опухолей. К таким ЛС относят препараты ИЛ-2, интерферона, доксорубицин, а также употребление пациентами кокаина.

  - Клиническая картина ВИЧ-ассоциированной дилатационной кардиомиопатии определяется проявлениями застойной сердечной недостаточности. Основной метод диагностики, позволяющий выявить дилатацию полости левого желудочка, — ЭхоКГ. Чувствительность и специфичность рентгенографии грудной клетки в таких случаях низкие.
  - Лечение ВИЧ-ассоциированной дилатационной кардиомиопатии не разработано и аналогично стандартной терапии поражений миокарда, не связанных с ИБС. Назначают ингибиторы АПФ, диуретики, при наличии выраженного отёчного синдрома и/или мерцательной аритмии показаны сердечные гликозиды. Целесообразно проведение контрольной ЭхоКГ каждые 4 мес.
- ВИЧ-инфекция часто сопровождается появлением перикардиального выпота, причины которого различны: бактериальные и вирусные инфекции, опухоли (первичные и метастатические), обменные нарушения (гипотиреоз). Перикардиальный выпот при ВИЧ-инфекции нередко имеет доброкачественный характер и может исчезать без лечения, хотя его течение зависит от этиологии. Быстрое развитие тампонады сердца у молодых рассматривают в качестве показания для обследования на ВИЧ-инфекцию. Для мониторинга выраженности перикардиального выпота используют ЭхоКГ. Терапия, в основном, заключается в лечении причины, вызвавшей выпот.
- При ВИЧ-инфекции существует риск развития инфекционного эндокардита (наиболее высокий у лиц, использующих парентеральный путь введения наркотиков). К самым частым возбудителям инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных относят *Staphylococcus aureus* и бактерии рода *Salmonella* (инфекции этими бактериями любой локализации при ВИЧ-инфекции часто сопровождаются бактериемией). Кроме того, в структуре причин инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных существенное значение имеют грибы (*Aspergillus fumigatus*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*). ВИЧ-ассоциированный инфекционный эндокардит реже сопровождается выраженной деструкцией клапанов и хорошо поддается антибактериальной или противогрибковой терапии, за исключением случаев у больных с выраженным иммунодефицитом.
- Наличие инфекционных очагов и/или опухолей, длительная иммобилизация на поздних стадиях ВИЧ-инфекции предрасполагают к формированию тромботических и тромбоэмболических осложнений.
- Любые поражения лёгких, сопровождающиеся развитием выраженного интерстициального фиброза, могут осложняться вторичной лёгочной гипертензией. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных выше заболеваемость первичной лёгочной гипертензией. Считают, что пусковым фактором её развития служит дисфункция эндотелиальных клеток сосудов лёгочного русла, связанная с их инфицированием ВИЧ.

- При ВИЧ-инфекции увеличивается скорость развития атеросклероза, и его сердечно-сосудистые осложнения возникают уже у молодых пациентов. Факторы, ускоряющие прогрессирование атеросклероза у ВИЧ-инфицированных, остаются не вполне ясными.
  - Обсуждают возможность участия ВИЧ-инфицированных макрофагов в атерогенезе и дестабилизации бляшек.
  - Предполагают наличие атерогенного действия вирусов простого герпеса и цитомегаловируса.
  - Кроме того, имеется указание на проатерогенный эффект некоторых ЛС, использующихся для лечения ВИЧ-инфекции (ингибиторов протеазы ВИЧ).
- При ВИЧ-инфекции может возникнуть опухолевое поражение сердца. Специфичных проявлений опухолей сердца нет, самым частым признаком бывает перикардиальный выпот. Возможно развитие стенокардии (при инвазии опухоли в коронарные артерии), нарушений ритма и проводимости сердца, признаков компрессии крупных сосудов (например, синдрома верхней полой вены). Опухоли сердца крайне редко бывают первичными. Исключение составляет неходжкинская лимфома сердца, нередко дебютирующая симптомами правожелудочковой сердечной недостаточности. Из метастазов чаще обнаруживают саркому Капоши.

Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции

Ниже перечислены заболевания ЖКТ, возникающие при ВИЧ-инфекции.

- Поражения рта.
  - Самыми частыми возбудителями заболеваний слизистой оболочки ротовой полости бывают грибы рода *Candida*. Кандидоз полости рта у ВИЧ-инфицированных склонен к рецидивированию. Для лечения применяют нистатин, ко-клотримоксазол (местно), при тяжёлом течении — амфотерицин В внутрь, при рефрактерных к терапии случаях — амфотерицин В внутривенно.
  - Волосатая лейкоплакия рта чаще локализуется на языке и, как правило, остается бессимптомной. Однако при наличии болей показан ацикловир. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных на слизистой оболочке полости рта могут обнаруживаться типичные везикулы, вызванные вирусом простого герпеса.
  - При тщательном осмотре полости рта у ВИЧ-инфицированных принципиально важно выявлять очаги саркомы Капоши, имеющие характерный багрово-синюшный цвет. Чаще они локализуются в области мягкого нёба.
- ВИЧ-инфекция нередко сопровождается развитием эзофагита. Его самой частой причиной бывает кандидоз, но наличие язв слизистой оболочки свидетельствует в пользу цитомегаловирусной природы поражения. Кроме того, возможно развитие неинфекционного афтозного эзофагита. Для лечения кандидозного эзофагита применяют флукона-

зол, а при тяжёлом течении — амфотерицин В. При эзофагите, вызванном цитомегаловирусом, назначают ганцикловир, при неинфекционном афтозном эзофагите — ГК.

- Самый распространённый вариант поражения ЖКТ у ВИЧ-инфицированных — заболевание тонкой и толстой кишки, проявляющееся диареей и вызванное бактериями рода *Salmonella* и энтеровирусами, а у пациентов, получавших длительную антибактериальную терапию и/или с выраженным иммунодефицитом, — *Clostridium difficile*. Хроническая диарея может сопровождаться значительными потерями белка и электролитов и приводить к кахексии.
- ВИЧ-инфекция часто сочетается с инфекцией вирусами гепатита В и С, особенно у лиц, употреблявших инъекционные наркотики. Кроме того, причинами гепатита у ВИЧ-инфицированных могут быть цитомегаловирус, вирусы простого герпеса и Эпстайна—Барр. *Mycobacterium avium* и *Histoplasma capsulatum* вызывают развитие гранулематозного гепатита. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных нередко наблюдают лекарственный гепатит, индуцированный ингибиторами протеазы, противогрибковыми ЛС, сульфаниламидами, изониазидом и рифампицином. Поражение печени, как правило, не определяет прогноз при ВИЧ-инфекции.

Поражение почек при ВИЧ-инфекции

Варианты поражения почек при ВИЧ-инфекции разнообразны.

- ВИЧ-инфицированные в большей степени, чем общая популяция, подвержены развитию гломерулонефрита, ассоциированного с вирусами гепатита В и С (криоглобулинемического), а при развитии злокачественных опухолей — мембранозной нефропатии и АА-амилоидоза.
- Кроме того, злокачественные опухоли (саркома Капоши, лимфомы) также могут развиваться в почках или метастазировать в них.
- Бактерии (микобактерии), *Histoplasma*, грибы (*Candida albicans*) и вирусы (цитомегаловирус) способны вызывать поражение чашечно-лоханочной системы и тубуло-интерстициального аппарата почек.
- В настоящее время ВИЧ-ассоциированная нефропатия занимает одно из ведущих мест среди причин терминальной почечной недостаточности. Термином «ВИЧ-ассоциированная нефропатия» обозначают особый по морфологическим признакам и клиническим проявлениям вариант поражения почек, обусловленный присутствием ВИЧ в почечной ткани. ВИЧ-ассоциированная нефропатия чаще возникает у афроамериканцев, что связывают с выявляющимся у них в почечной ткани особым вариантом Аг—рецептора к некоторым хемокинам. Кроме того, к развитию ВИЧ-ассоциированной нефропатии предрасполагает парентеральное введение наркотиков.
  - ВИЧ-ассоциированная нефропатия представляет собой один из вариантов фокально-сегментарного гломерулосклероза, характерными

чертами которого служат отёк эндотелиальных клеток клубочка с коллапсом его петель (коллапсирующая гломерулопатия). Развитие ВИЧ-ассоциированной нефропатии связано с инвазией ВИЧ в клетки клубочков и эпителиоциты канальцев. Кроме того, ВИЧ может индуцировать пролиферацию подоцитов (при участии вирусного белка NEF), а также способствовать утрате этими клетками маркёров дифференциации (синаптоподина, подокаликсина и молекулы WT-1). Данные изменения структуры подоцитов, наряду с их неконтролируемой пролиферацией, приводят к утрате этими клетками барьерной и структурной функций, сопровождающейся коллапсом капиллярных петель клубочка. Кроме того, обнаруживают атрофию канальцев с участками их кистозного расширения, пролиферацию подоцитов, зоны лимфоцитарной инфильтрации и тубуло-интерстициальный фиброз.

- К особенностям клинической картины ВИЧ-ассоциированной нефропатии относят высокую протеинурию и быстрое прогрессирование почечной недостаточности. АД может оставаться нормальным. При назначении ЛС, подавляющих активность ВИЧ, функции почек улучшаются. При отсутствии лечения ВИЧ-ассоциированная нефропатия протекает аналогично другим вариантам быстропрогрессирующего гломерулонефрита.
- Основой лечения ВИЧ-ассоциированной нефропатии считают назначение комбинированной противовирусной терапии, предпочтительно до развития выраженной почечной недостаточности. Наибольший опыт применения накоплен в отношении зидовудина в комбинации с ламивудином и индинавиром.
  - Больным ВИЧ-ассоциированной нефропатией показано назначение ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл, фозиноприл, периндоприл). Если пациент получает противовирусные ЛС, назначение ингибиторов АПФ возможно и при выраженной почечной недостаточности.
  - Среди других групп препаратов, использующихся для лечения ВИЧ-ассоциированной нефропатии, выделяют ГК и циклоспорин. Однако имеются сообщения и о том, что иммунодепрессанты способствуют прогрессированию ВИЧ-ассоциированной нефропатии, по крайней мере, у части больных. В связи с этим назначать эти ЛС при ВИЧ-ассоциированной нефропатии, как правило, не рекомендуют.
- При развитии терминальной почечной недостаточности применяют методы заместительной почечной терапии (гемодиализ и перитонеальный диализ). Трансплантацию почки не проводят в связи с большим риском ускорения прогрессирования ВИЧ-инфекции под действием иммунодепрессантов, назначаемых в послеоперационном периоде.

- У ВИЧ-инфицированных могут возникать лекарственные нефропатии (в том числе с ОПН), постинфекционный гломерулонефрит и IgA-нефропатия.

ВИЧ-инфекция и злокачественные опухоли

При ВИЧ-инфекции больной предрасположен к развитию определенных злокачественных опухолей.

- Саркому Капоши относят к СПИД-индикаторным состояниям. Впервые эта опухоль была описана в 1872 г. венгерским дерматологом Морицом Капоши-Кон. Предполагают, что саркома Капоши происходит из эндотелиоцитов (её клетки экспрессируют характерные маркеры CD34 и EN-4). Большинство случаев заболевания, наблюдавшихся до открытия ВИЧ, относили к так называемому эндемическому варианту: заболевали в основном пожилые мужчины средиземноморских национальностей. Болезнь прогрессировала крайне медленно, опухолевые очаги чаще располагались на коже. С развитием трансплантологии и появлением пациентов, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, но особенно после начала пандемии ВИЧ-инфекции большее распространение получил генерализованный вариант саркомы Капоши. Первоначально опухолевые очаги располагаются на коже и видимых слизистых оболочках, в дальнейшем процесс распространяется на внутренние органы.
  - В качестве этиологического фактора саркомы Капоши считают вирус герпеса человека 8 типа. Этот вирус постоянно обнаруживают в клетках саркомы Капоши. Основной путь передачи этого вируса — половой.
  - Элементы саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных первоначально локализуются на коже лица и конечностей, а также слизистой оболочке полости рта. Ранние элементы представляют собой мелкие ярко-розовые, синюшные или коричневые пятна и бляшки, постепенно увеличивающиеся в размерах и приобретающие фиолетовый или коричневый цвет. Кроме того, могут образовываться узлы почти чёрного цвета. Очаги саркомы Капоши иногда изъязвляются с развитием выраженного болевого синдрома. Опухолевые элементы в случае изъязвления нередко инфицируются. Поражения кожи при саркоме Капоши сопровождаются лимфостазом, нередко выраженным, с вовлечением конечностей, половых органов, а также лица и век.
  - Локализация опухолевых узлов в области глотки и гортани может приводить к асфиксии; поражение слёзных желез и глазницы — к слепоте.
  - Поражение ЖКТ проявляется тошнотой и кишечной непроходимостью, а дыхательных путей — бронхообструктивным синдромом и кашлем. Смерть может наступить от желудочно-кишечного или лёгочного кровотечения. Кроме того, саркома Капоши может поражать печень, селезёнку, надпочечники.

- При саркоме Капоши проводят химиотерапию. В качестве монотерапии используют доксорубицин, даунорубицин, паклитаксел. Кроме того, назначают комбинации блеомицина с винкристином, доксорубицина с блеомицином и винкристином.

- ВИЧ-инфекция может сопровождаться развитием В-клеточных лимфом, как правило, высокодифференцированных. Среди факторов, предрасполагающих к развитию лимфом у ВИЧ-инфицированных, ведущее значение придают вирусу Эпстайна–Барр. ВИЧ-ассоциированные неходжкинские лимфомы, как правило, располагаются вне лимфатических узлов и быстро растут с вовлечением ЦНС. Для лечения используют различные комбинации цитостатических препаратов, назначаемых на фоне продолжающейся противовирусной терапии.
- У больных ВИЧ-инфекцией риск развития лимфогранулематоза почти в 20 раз выше, чем в общей популяции. Лимфогранулематоз у ВИЧ-инфицированных чаще рецидивирует. Лечение лимфогранулематоза проводят по общим правилам, хотя ВИЧ-инфицированные хуже переносят химиотерапию.
- Связь ВИЧ-инфекции с раком прямой кишки (анального канала) и шейки матки обусловлена высокой частотой инфицированности папилломавирусом ВИЧ-инфицированных лиц. Эти пациенты подлежат более частому скринингу на эти опухоли с использованием методики Папаниколау.

  Связи ВИЧ-инфекции с другими новообразованиями не установлено.

Другие проявления ВИЧ-инфекции

- ВИЧ-инфекция может сопровождаться различными расстройствами эндокринной системы, в том числе гипофункцией коры надпочечников, половых желез и особенно часто щитовидной железы.
- Нарушения иммунного ответа приводят к тому, что у ВИЧ-инфицированных нередко образуются патологические АТ (к кардиолипину, лимфоцитам, тромбоцитам, антиядерные АТ, криоглобулины, ревматоидный фактор, АТ к гистидил-тРНК синтетазе), сопровождающиеся развитием соответствующих заболеваний (АФС, криоглобулинемический васкулит, дерматомиозит и др.). В целом у ВИЧ-инфицированных возможно развитие клинических проявлений, аналогичных любому ревматологическому заболеванию (ревматоидный артрит, СКВ, болезнь Шёгрена).
- Ранние неврологические проявления ВИЧ-инфекции свидетельствуют о выраженных нарушениях гематоэнцефалического барьера. У больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции развивается так называемая ВИЧ-ассоциированная деменция, проявляющаяся выраженными нарушениями когнитивной функции, чувствительности, а также эмоциональными расстройствами (депрессией или патологическим возбуждением).

Лабораторные методы исследования

Для подтверждения диагноза применяют лабораторные методы исследования.

- В качестве скринингового используют ИФА с целью выявления АТ к поверхностным белкам вируса (p24 и gp160). В период, предшествующий появлению АТ, у больных острой ВИЧ-инфекцией (от нескольких недель до 2 мес) результат может оказаться ложноотрицательным.
- Обнаружение РНК ВИЧ в крови проводят методом ПЦР. ПЦР позволяет определить уровень виремии в динамике, в том числе и при назначении лечения. Клинически значимым считают увеличение или снижение вирусной нагрузки по крайней мере в три раза. Если лечение не проводят, вирусную нагрузку контролируют каждые 3–4 мес, а в случае начала терапии этот показатель определяют спустя 2–8 нед.
- Для оценки прогноза и выбора тактики ведения больных ВИЧ-инфекцией целесообразно определять содержание CD4+-Т-лимфоцитов в крови. Динамику этого показателя считают клинически значимой, если она превышает 30% и 3% для абсолютных и относительных показателей соответственно.

Лечение

В настоящее время не существует ЛС, позволяющих добиться излечения больных. Однако существующие препараты, обладающие антиретровирусным действием, достаточно эффективны, и их рациональное назначение сопровождается увеличением продолжительности и качества жизни ВИЧ-инфицированных. Препараты, использующиеся для лечения ВИЧ-инфицированных, подразделяют на три группы, исходя из механизмов их действия на ВИЧ (табл. 62-2).

- Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (первая группа) были первыми применены для лечения ВИЧ-инфекции. Блокируя обратную транскриптазу вируса, эти ЛС препятствуют образованию ДНК. Препараты данной группы ЛС выпускают в виде неактивных форм, активирующихся при фосфорилировании в клетке-мишени. Резистентность к большинству из этих ЛС не развивается или развивается медленно, в связи с чем они остаются базисным компонентом терапии ВИЧ-инфекции. Опыт применения этих препаратов наибольший среди всех, применяющихся в терапии ВИЧ-инфекции. Некоторые из них используют и для лечения других заболеваний, например, ламивудин назначают для лечения вирусного гепатита В.
- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы — более новая группа (вторая) препаратов, характеризующихся лучшей, по сравнению с предыдущим классом, переносимостью. Однако к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы сравнительно быстро (в течение первых 2–4 нед приёма) может развиться резистентность.

• Третью группу препаратов, использующихся для лечения ВИЧ-инфицированных, составляют ингибиторы протеазы, трансформирующей вирусные белки GAG и POL в активные формы, необходимые для сборки вирусных частиц. Резистентность к этим препаратам предупреждают одновременным назначением нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Для ингибиторов протеаз характерны побочные эффекты со стороны ЖКТ и печени (тошнота, рвота, диарея, повышение активности печёночных трансаминаз в сыворотке крови).

Таблица 62-2. Препараты, применяющиеся для лечения ВИЧ-инфекции

Группа	Препараты
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Зидовудин Диданозин Залцитабин Ставудин Ламивудин Абакавир
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Невирапин
Ингибиторы протеазы	Индинавир Ритонавир Саквинавир Нелфинавир

Как правило, назначают препараты всех трёх групп. Основной принцип антиретровирусной терапии — агрессивность (назначение по возможности наибольшего числа препаратов в максимальных дозах). Использование двух препаратов снижает эффективность лечения, монотерапия любым препаратом противопоказана. В процессе лечения необходимо контролировать уровень виремии (спустя 4, 8 и 12 нед от начала терапии, в дальнейшем — каждые 3 мес) и число CD4+-Т-хелперов в крови.

Терапия ВИЧ-инфекции должна быть пожизненной. Пациента следует убедить строго соблюдать рекомендации врача, в том числе сроки приёма ЛС. Кроме того, необходимо информировать пациента о происхождении, течении, путях передачи и возможном прогнозе ВИЧ-инфекции, а при назначении лечения — о побочных эффектах и признаках эффективности препаратов.

В настоящее время возможности профилактики ВИЧ-инфекции ограничены лишь мерами преимущественно социального характера, направленными на борьбу с факторами риска (парентеральное использование наркотиков, проституция), эффективность большинства из которых невелика.

Ведутся работы по созданию вакцины против ВИЧ, продолжаются попытки получения рекомбинантных АТ к белкам вируса (gp160, p24, gp120),

цельных инактивированных вирионов, векторов, обладающих активностью против ВИЧ. Однако создание универсальной вакцины против ВИЧ существенно затрудняют большая генетическая изменчивость вируса, недостаток животных моделей и большой риск, связанный с проведением клинических испытаний у человека.

Течение и прогноз

ВИЧ-инфекция характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Причинами смерти больных бывают оппортунистические инфекции, злокачественные опухоли, поражение ЦНС и внутренних органов. Однако терапия позволяет существенно замедлить прогрессирование ВИЧ-инфекции. Продолжительность жизни пациента во многом определяют его приверженность к лечению и длительность ранней (бессимптомной) стадии ВИЧ-инфекции.

Часть VIII

Некоторые неотложные состояния и острые отравления

Глава 63

НЕКОТОРЫЕ НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

63.1. КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Под нарушением сознания понимают расстройство отражения окружающей среды, предметов, явлений и их связей, проявляющееся полной невозможностью или неотчётливостью восприятия окружающего, дезориентацией во времени и месте, бессвязностью мышления. Степень нарушения сознания нередко играет определяющую роль в исходе многих заболеваний и патологических процессов, поэтому одним из основных моментов при обследовании больного, особенно в экстренных ситуациях, служит определение состояния сознания. Нарушения сознания принято подразделять на две группы.

- Изменения сознания — продуктивные формы нарушения сознания, развивающиеся на фоне бодрствования и характеризующиеся расстройством психических функций, извращённым восприятием окружающей среды и собственной личности, обычно не сопровождающиеся обездвиженностью. К ним относят делирий, аменцию и сумеречные расстройства сознания. Они являются ведущими проявлениями большинства психических заболеваний и рассматриваются в психиатрии.
- Угнетения сознания — непродуктивные формы нарушения сознания, характеризующиеся дефицитом психической активности со снижением уровня бодрствования, отчётливым угнетением интеллектуальных функций и двигательной активности.

Угнетение сознания возникает, как правило, вследствие морфологических изменений или резких нарушений метаболизма головного мозга.

Классификация

В отечественной практике для оценки уровня сознания применяют следующую традиционную классификацию нарушений сознания (Коновалов А.Н. и др., 1982)*.

- Ясное сознание. Характеризуется бодрствованием, способностью к активному вниманию, полному речевому контакту. Больной осмысливает

---

* Рекомендована Министерством здравоохранения СССР в качестве рабочей классификации.

вопросы и даёт адекватные ответы на них, полностью и быстро выполняет команды, самопроизвольно открывает глаза. Отмечаются быстрая и целенаправленная реакция на любой раздражитель, сохранность всех видов ориентации (в себе, в месте, времени, окружающих лицах, ситуации и др.), правильное поведение. Возможны ретроградная и антероградная амнезии.

- Оглушение — форма помрачения сознания, характеризующаяся повышением порога всех внешних раздражителей, замедлением и затруднением течения психических процессов, частичным отсутствием ориентации в окружающей среде. Оглушение имеет две градации.
  - Умеренное оглушение (I) характеризуется сниженной способностью к активному вниманию, сохранностью речевого контакта, но получение полных ответов нередко требует повторения вопросов. Ответы замедленные, с задержкой, чаще односложные. Больной правильно, но замедленно выполняет команды, открывает глаза при обращении к нему, жалуется на быструю утомляемость, вялость. Отмечают активную, целенаправленную реакцию конечностей на боль, обеднение мимики, малоподвижность, сонливость. Двигательно-волевые реакции замедлены. Контроль над функциями тазовых органов сохранён. Поведение не всегда упорядоченное. Выявляют неполную ориентацию в окружающей обстановке, месте и времени при относительной сохранности ориентации в собственной личности. Выражена ретроградная и антероградная амнезия.
  - Глубокое оглушение (II). Отмечают почти постоянное состояние сна. Возможно двигательное возбуждение. Речевой контакт затруднён и ограничен; на обращение после настойчивых требований больной может односложно ответить «да» или «нет», нередко с персеверациями может сообщить своё имя, фамилию и некоторые другие данные. Он медленно реагирует на команды, способен выполнить элементарные задания (открыть глаза, показать язык, поднять руку и т.п.), но почти мгновенно прекращает их выполнение; нередко только пытается сделать эти задания, совершив начальный акт движения. Для установления даже кратковременного контакта необходимы повторные обращения, громкий оклик, часто в сочетании с применением болевых раздражителей. Координированная защитная реакция на боль сохранена, но на другие виды раздражителей — изменена. Выявляют ослабление контроля над функциями тазовых органов, дезориентацию в обстановке, месте, времени, лицах и др., нередко при сохранности элементов ориентации в собственной личности.
- Сопор — состояние ареактивности, глубокая стадия оглушения, при котором отсутствуют реакции на словесное обращение и сохранены лишь реакции на болевые раздражители и из которого больной может быть выведен только на короткое время при интенсивной повторной стимуляции. Речевой и мимически-мануальный контакт с пациентом

невозможен. Он неподвижен или совершает автоматизированные рефлекторные движения, никакие команды не выполняет. При нанесении болевых раздражений появляются защитные движения рукой, направленные к очагу раздражения, переворачивание на другой бок, страдальческие гримасы на лице. Больной может стонать, издавать нечленораздельные звуки, порой неосмысленно открывает глаза в ответ на боль, резкий звук. Зрачковые, роговичный, глотательный, кашлевой и глубокие сухожильные рефлексы обычно сохранены. Контроль функций тазовых органов нарушен. Жизненные функции сохранены или имеются не угрожающие жизни нарушения.

- Кома — состояние глубокого угнетения ЦНС, которое характеризуется полной потерей сознания, утратой реакции на внешний раздражитель и расстройством регуляции жизненно важных функций. Выделяют следующие виды ком.
  - Умеренная кома («неразбудимость»). Реакции на любые внешние раздражения (кроме сильных болевых) отсутствуют. В ответ на болевые раздражения могут появляться разгибательные или сгибательные движения в конечностях, тонические судороги с тенденцией к генерализации. Иногда отмечают мимику страдания. В отличие от сопора, защитные двигательные реакции не координированы, не направлены на устранение раздражителя. Глаза в ответ на болевой раздражитель больной не открывает. Зрачковые и роговичный рефлексы обычно сохранены, брюшные рефлексы угнетены; сухожильные чаще повышены. Появляются рефлексы орального автоматизма и патологические стопные. Глотание резко затруднено. Защитные рефлексы верхних двигательных путей относительно сохранены. Контроль над сфинктерами органов таза нарушен. Дыхание и сердечно-сосудистая деятельность сравнительно стабильны, резких отклонений не находят.
  - Глубокая кома. Отсутствуют какие-либо реакции на любые внешние раздражения, включая сильные болевые. Спонтанные движения полностью отсутствуют. Находят разнообразные изменения мышечного тонуса, начиная от децеребрационной ригидности и заканчивая мышечной гипотонией при наличии симптома Кернига. Выявляют гипорефлексию или арефлексию без двустороннего мидриаза. Имеются спонтанное дыхание и сердечно-сосудистая деятельность, однако отмечают их выраженные нарушения.
  - Запредельная кома (III). У больного обнаруживают двусторонний предельный мидриаз, глазные яблоки неподвижны. Находят тотальную арефлексию, диффузную мышечную атонию, грубейшие нарушения жизненных функций — расстройства ритма и частоты дыхания, резкую тахикардию. АД критическое либо не определяется.

Для определения степени угнетения сознания хорошо себя зарекомендовала так называемая шкала Глазго — табл. 63-1. Состояние больного,

согласно шкале Глазго, оценивается по трём признакам, каждому из которых дают оценку в баллах. Баллы суммируют.

Таблица 63-1. Оценка степени угнетения сознания по шкале Глазго

Признак	Степень его выраженности	Баллы
Открывание глаз	Произвольное	4
	На обращённую речь	3
	На болевой раздражитель	2
	Отсутствует	1
Речевая реакция	Ориентированность полная	5
	Спутанная речь	4
	Ответ по смыслу не соответствует вопросу, «словесная окрошка»	3
	Нечленораздельные звуки	2
	Речь отсутствует	1
Двигательная реакция	Выполняет команды	6
	Целенаправленная на болевой раздражитель	5
	Нецеленаправленная на болевой раздражитель	4
	Тоническое сгибание в ответ на воздействие болевого раздражителя	3
	Тоническое разгибание в ответ на воздействие болевого раздражителя	2
	Отсутствует	1
Всего		3–15

Примечание. Интерпретация полученных результатов по шкале Глазго: 15 баллов — ясное сознание; 13–14 баллов — умеренное оглушение; 11–12 баллов — глубокое оглушение; 8–10 баллов — сопор; 6–7 баллов — умеренная кома; 4–5 баллов — глубокая кома; 3 балла — запредельная кома. Некоторые авторы предлагают интерпретировать 3 балла как «гибель головного мозга» или «смерть мозга», что не совсем верно, поскольку шкала Глазго используется на ранних этапах диагностики и лечения мозговых нарушений. Крайне глубокое угнетение сознания может быть обратимым, особенно при своевременной правильной терапии. Диагноз «смерть мозга» может быть поставлен коллегиально на основании результатов ряда обследований (см. ниже раздел 63.2 «Смерть мозга»).

Нарушения сознания могут быть кратковременными и длительными. Кратковременная потеря сознания бывает при обмороках, тогда как при эпилептических припадках она может длиться несколько дольше, а при ушибе головного мозга — несколько часов или суток. Длительную утрату сознания обычно наблюдают при тяжёлых интракраниальных поражениях или метаболических расстройствах.

Этиология и патогенез

Комы, возникающие при различных патологических процессах, можно разделить на следующие группы.

- Комы вследствие первичных внутричерепных нарушений (травматические, сосудистые, воспалительные, объёмные и другие поражения).
- Комы в результате гипоксических нарушений (при острой дыхательной недостаточности, шоках, после сердечно-лёгочной реанимации, вследствие внешней гипоксии — утопления, удушения, отравления угарным газом).
- Метаболические комы (в том числе эндокринного происхождения — диабетические, гипонатриемическая при недостатке образования антидиуретического гормона, тиреотоксическая, гипотиреоидная, хлоргидропеническая при упорной рвоте).
- Токсические комы, связанные с эндогенной (печёночная, уремическая комы) или экзогенной (кома при отравлениях, в том числе алкоголем, фосфорорганическими соединениями и др.) интоксикацией.

Коматозные состояния, разные по этиологии, обычно различаются и по патогенезу. Общим выступает нарушение функций коры полушарий большого мозга, подкорковых образований, ствола и других структур ЦНС, что приводит к расстройствам сознания.

Диагностика

Как правило, диагностика причины нарушений сознания сложна и требует систематизированного подхода. Прежде чем собирать детальный анамнез и проводить тщательный осмотр больного, необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей и стабилизировать АД.

Анамнез и осмотр

Врач в обязательном порядке должен провести следующие мероприятия.

- При возможности осмотреть место, где был найден больной, а также его вещи с целью выяснения причин заболевания (например, возможно обнаружение пустых упаковок из-под ЛС, доказательств падения или травмы больного, медицинских документов, печенья, конфет, кусочков сахара в карманах у больных сахарным диабетом). Необходимо обследовать имеющиеся у больного ёмкости, в которых могла содержаться пища, алкоголь, лекарства, а также другие вещества, которые при необходимости могут быть направлены на химический анализ или использованы как вещественные доказательства.
- Следует расспросить родственников больного или оказавшихся рядом с ним лиц о характере начала заболевания или травмы, о возможном приёме каких-либо препаратов, алкоголя, о предшествующих заболеваниях (например, сахарном диабете, заболеваниях почек, печени и сер-

дца, АГ). Выясняют жалобы, предъявлявшиеся больным в последнее время (например, на судороги, головные боли).

- Возможны признаки кровотечения, травмы головы, недержание мочи или кала.
- Важен возраст больного: у людей моложе 40 лет нарушения сознания часто обусловлены эпилепсией, инфекцией, черепно-мозговой травмой (ЧМТ), экзогенными отравлениями (психотропными препаратами, алкоголем и его суррогатами), тогда как после 40 лет причиной чаще выступают сердечно-сосудистые заболевания (особенно инсульты) и метаболические и гормональные нарушения (уремия; диабетические комы, особенно гипогликемическая).

Объективное обследование

Полная и быстрая оценка состояния больного с угнетением сознания жизненно необходима для адекватной терапии.

- Определяют ритм и частоту дыхательных движений с целью выявления апноэ, наличие гиповентиляции и гипервентиляции, патологического типа дыхания (например, Чейна–Стокса).
- Оценивают состояние ССС: определяют частоту и характер пульса, АД на обеих руках.
- Выявляют симптомы, указывающие на ЧМТ или травму шейного отдела позвоночника: ссадины, кровоподтёки, гематомы, истечение крови или ликвора из наружного слухового прохода, периорбитальные гематомы, двигательную реакцию в ответ на лёгкую пальпацию в области шеи, видимую или пальпаторно определяемую деформацию шейного отдела позвоночника.
- Тщательно осматривают кожу больного для выявления следов инъекций (как правило, инсулина или наркотиков), ушибов или повреждений, сыпи (при менингококковом или герпетическом менингите). Необходимо обратить внимание на цвет кожных покровов (резко бледные при коллапсе, розовато-вишнёвые при отравлении угарным газом или атропином, желтушные при патологии печени, желтовато-пепельные при уремии), их влажность (гипергидроз при гипогликемии и острой сосудистой недостаточности) и на температуру тела.
- Осматривают наружные слуховые проходы, носовые ходы, полость рта и глотку на наличие признаков истечения ликвора или крови, рубцов или прикусов языка, определяют запах изо рта [алкоголя, ацетона, горького миндаля (при отравлениях цианидами)].
- Проводят пальпацию и перкуссию живота для определения симптомов раздражения брюшины («острый живот») и признаков внутреннего кровотечения или асцита.

Неврологическое обследование у больных с нарушенным сознанием трудно выполнить достаточно детально. В таких случаях приходится ограничиваться приёмами, не требующими активного участия больного.

Исследуют функции черепных нервов, состояние зрачков, двигательной сферы и рефлексов, определяют наличие менингеальных симптомов.

- Исследование зрачков.
  - Двустороннее расширение зрачков с утратой реакции на свет может возникать при отравлении барбитуратами, нейролептиками группы фенотиазина, некоторыми антидепрессантами, атропином, а также при выраженной гипоксии и после генерализованного судорожного припадка. Одностороннее расширение зрачков при отсутствии реакции на свет убедительно свидетельствует о прогрессирующей компрессии ствола мозга, что наиболее часто бывает при быстро нарастающих внутричерепных гематомах и острых дислокационных синдромах при опухолях мозга.
  - Двустороннее сужение зрачков — признак поражения нижних отделов среднего мозга и моста или вторичной компрессии ствола мозга вследствие быстрого и резкого повышения ВЧД. Миоз наблюдают при острых отравлениях антихолинэстеразными веществами, опиатами, транквилизаторами, при сдавлении ствола гематомами (травматическими и спонтанными), развивающимися в области основания мозга, а также при быстро нарастающем тромбозе базиллярной артерии. Одностороннее сужение зрачков требует крайней настороженности и динамического наблюдения, так как может свидетельствовать о начальной стадии сдавления ствола головного мозга. Эта стадия непродолжительна, и миоз быстро сменяется мидриазом с угасанием реакции зрачка на свет. Односторонний миоз, сочетающийся с сужением глазной щели и энофтальмом (синдром Горнера), — признак поражения спинного мозга на уровне нижних шейных сегментов.
  - Необходимо помнить, что реакция зрачков на свет может быть замедленной или отсутствовать вследствие аномалий и заболеваний, имевшихся до развития неотложного состояния (например, при синдроме Аргайлла Робертсона). Нормальные реакции зрачков характерны для повреждений полушарий головного мозга и психогенной ареактивности.
- Глазодвигательные нарушения. Хотя положение глазных яблок у больных в бессознательном состоянии может спонтанно меняться, фиксация взора и произвольные движения глазных яблок отсутствуют. Анализ движений глазных яблок позволяет оценить локализацию повреждений ствола головного мозга и нервов, управляющих движением глаз.
  - При переломах основания черепа, разрывах аневризм, остро проявляющихся опухолях височной доли могут наблюдаться отклонение глазного яблока кнаружи и вниз, мидриаз, отсутствие реакции зрачка на свет, птоз на стороне поражения.
  - Парез взора у больных, способных выполнять инструкции врача, выражается невозможностью осуществить сочетанные движения глаз-

ных яблок в стороны, вверх или вниз. В бессознательном состоянии глазные яблоки обычно отклонены в сторону и фиксированы.

- Плавающий (блуждающий) взор свидетельствует о сохранности структур среднего мозга. Сочетанное перемещение глазных яблок наблюдается при умеренном угнетении сознания, а беспорядочные, разнонаправленные движения — при глубоком.
- Окулоцефалический рефлекс. При нарушении связей ствола с вышележащими структурами головного мозга можно обнаружить феномен «глаз куклы» — при повороте головы в любую сторону взор остаётся фиксированным по средней линии (обычно при двустороннем поражении или угнетении функций полушарий в результате различных интоксикаций и метаболических нарушений). Оценивать окулоцефалический рефлекс можно только при полной уверенности в отсутствии повреждения шейного отдела позвоночника.
- Окуловестибулярный рефлекс оценивают (предварительно убедившись в целостности барабанной перепонки) при проведении калорической пробы [метод исследования функционального состояния вестибулярного аппарата, основанный на оценке характера и продолжительности нистагма, возникающего при вливании в наружный слуховой проход горячей (45 °С) или холодной (15–30 °С) воды]. При резком угнетении сознания (6 и менее баллов по шкале Глазго) оценивать окуловестибулярный рефлекс опасно, так как введение воды в наружный слуховой проход может ухудшить состояние больного. В зависимости от локализации патологического очага реакция бывает различной. Отсутствие окуловестибулярного рефлекса обычно свидетельствует о дисфункции структур ствола мозга (продолговатый мозг).

• Функции других черепных нервов.

- Проверяют роговичный (корнеальный) рефлекс, реализуемый тройничным (V пара) и лицевым (VII пара) нервами и проявляющийся смыканием век при прикосновении к роговице. Его угнетение при отсутствии пареза лицевой мускулатуры отмечается при поражении ствола мозга.
- Нарушение функции мимической мускулатуры, иннервируемой лицевым (VII пара) нервом, выявляют по неполному смыканию глазной щели и опущению угла рта.
- Функции языкоглоточного нерва определяют при осмотре полости рта. При одностороннем поражении опущена соответствующая дужка мягкого нёба, язычок отклонён в противоположную сторону, глоточный рефлекс (сокращение мышц глотки и гортани с возникновением рвоты или кашля при механическом раздражении слизистой оболочки задней стенки глотки) на стороне очага отсутствует либо снижен. При двустороннем поражении IX черепных нервов обе дужки мягкого нёба не реагируют на прикосновение.

- Исследование двигательной сферы и рефлексов. Если больной находится в бессознательном состоянии, необходимо провести исследование, направленное на выявление парезов (плегий).
  - Нарушения двигательной функции конечностей определяют по замедлению скорости их пассивного опускания, а также по разной быстроте и амплитуде защитной реакции на болевое раздражение (поочередно исследуют все конечности).
  - Декортикация (односторонняя или двусторонняя) проявляется стойким сгибанием, приведением к туловищу верхних конечностей и разгибанием, ротацией кнутри нижних конечностей. Возникает в результате поражения полушарий или диэнцефальной области.
  - Децеребрация (децеребрационная ригидность) также может быть односторонней или двусторонней и характеризуется тоническим разгибанием, гиперпронацией рук и ног. Указывает на поражение среднего мозга или моста.
  - Тетрапарез и атония указывают на поражение продолговатого мозга или инсульт в верхней части шейного отдела спинного мозга.
- Менингеальный синдром. Раздражение мозговых оболочек у больных с угнетённым сознанием определяют путём исследования тонических рефлексов — симптома ригидности затылочных мышц, симптомов Кернига и Брудзиньского. Нужно помнить, что отсутствие менингеальных симптомов не свидетельствует об отсутствии патологического процесса. Особенно в первые часы заболевания не наблюдается зависимости между степенью воспалительных изменений в оболочках мозга, количеством излившейся в субарахноидальное пространство крови, массивностью отёка мозга и выраженностью менингеального синдрома.

Лабораторные исследования

При коме неизвестного происхождения, прежде всего, необходимо исключить гипогликемию путём определения концентрации глюкозы в крови. Кроме того, определяют гематокрит и содержание лейкоцитов в крови; газовый состав крови; концентрацию мочевины, ионов натрия, калия, бикарбоната, хлора, брома, этанола, а также производят спектроскопию для выявления сульфгемоглобина и метгемоглобина. С помощью катетера собирают мочу и исследуют содержание глюкозы, ацетона, альбумина и седативных препаратов в ней.

Промывание желудка считают как диагностической, так и лечебной процедурой при подозрении на отравление (см. главу 64 «Острые отравления»). У больных в состоянии глубокой комы для предотвращения аспирации промывание желудка производят только после интубации трахеи.

Когда диагноз вызывает сомнение, КТ и МРТ оказываются более эффективными методами исследования, чем рентгенография черепа. В неотложных случаях при неясном диагнозе для выявления возможной инфекции необходимо немедленно провести поясничную пункцию, если нет признаков повышения ВЧД вследствие объёмного процесса.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика некоторых патологических процессов, наиболее часто вызывающих нарушения сознания, приведена в табл. 63-2.

Таблица 63-2. Клинические проявления патологических процессов, наиболее часто вызывающих нарушения сознания

Причина	Проявления
Острое алкогольное отравление	Запах алкоголя изо рта; чаще сопор, а не кома, реакции на болевые раздражители сохранены; лицо и конъюнктива гиперемированы; зрачки умеренно расширены, симметричны, реагируют на свет; дыхание глубокое и шумное, но не хрипящее; содержание алкоголя в крови превышает 2 г/л (см. также главу 64 «Острые отравления»)
ЧМТ	Кома развивается остро или постепенно; часто удаётся выявить наружные признаки травмы или сведения о ней в анамнезе (гематома, кровотечение из наружного ушного прохода, носа или горла и т.д.); зрачки часто асимметричны, их реакции замедлены или отсутствуют; характер дыхания различный (часто редкое или нерегулярное дыхание); пульс изменчив (вначале частый, затем редкий); АД непостоянно; рефлексы изменены, часто отмечаются недержание мочи или кала и параличи; при КТ и МРТ выявляют признаки внутричерепного кровоизлияния или перелома черепа
Инсульт	Возраст старше 40 лет, наличие сердечно-сосудистой патологии или АГ; внезапное начало с признаками дисфункции ствола мозга; часто асимметрия лица; температура тела, пульс и дыхание изменчивы; анизокория, зрачковые реакции отсутствуют; часто обнаруживают очаговую неврологическую симптоматику, в том числе гемиплегию; на МРТ или КТ — признаки внутричерепного кровоизлияния, при их отсутствии показана диагностическая поясничная пункция
Эпилепсия	Эпилептические припадки в анамнезе; внезапное начало с судорогами; часто недержание мочи или кала; температура тела, пульс, дыхание обычно в пределах нормы (возможно повышение показателей после повторных припадков); реакции зрачков сохранены; на языке следы свежих прикусов или рубцы после предыдущих припадков
Кетоацидоз	Обычно сахарный диабет в анамнезе; начало постепенное; кожные покровы сухие, лицо гиперемировано; фруктовый запах изо рта; дыхание Куссмауля; температура тела часто несколько снижена; глазные яблоки могут быть мягкими; гипервентиляция; глюкозурия; кетонурия, гипергликемия; метаболический ацидоз в крови

Окончание табл. 63-2

Гипогликемия	Начало может быть острым, с судорогами, которым обычно предшествуют головокружение, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, сердцебиение, головная боль, боли в животе, чувство голода; кожные покровы влажные и бледные; гипотермия; реакции зрачков сохранены; глубокие рефлексы усилены; рефлекс Бабински; гипогликемия во время приступа
Обмороки	Внезапное начало, часто в связи с эмоциональной реакцией или блокадой сердца; потеря сознания редко бывает глубокой или продолжительной; бледность; пульс вначале редкий, затем частый и слабый; в горизонтальном положении, при вдыхании раствора аммиака больной быстро приходит в себя)
Лекарственные отравления	Бывают причиной 70–80% острых коматозных состояний неизвестного происхождения (см. также главу 64 «Острые отравления»)

Обширные первичные очаговые повреждения структур в обоих полушариях, выраженный отёк полушарий, приводящие к сдавлению ствола головного мозга (инсульты, кровоизлияния различной локализации, объёмные процессы), могут сопровождаться атаксией, асимметричным поражением черепных нервов, гемипарезом или тетрапарезом, гомолатеральным или билатеральным выпадением чувствительности. Часто происходит прогрессирующее ухудшение состояния больного, характеризующееся углублением комы, развитием поражений глазодвигательных нервов, отсутствием движений глазных яблок (парез) и роговичного рефлекса, двусторонним расширением зрачков и отсутствием их реакции на свет.

Токсическую или метаболическую кому подозревают, если у больного не изменена реакция зрачков на цвет, сохранены движения глазных яблок (либо наблюдается феномен «глаз куклы»), вызываются роговичный и глотательный рефлексы, наблюдаются движения конечностей в ответ на местное болевое раздражение. Если сохранена реакция зрачков (даже при выпадении других функций ствола головного мозга и конечностей), вероятен метаболический генез комы.

Психогенную ареактивность необходимо заподозрить, если имеются сведения о психическом заболевании у больного, находящегося в коматозном состоянии, или при неадекватности данных, полученных в ходе обследования. Например, выявляют контралатеральный нистагм при калорической пробе, противоположно направленные движения головы и глазных яблок, сопротивление при попытке поднять веки больного, тогда как рука больного, которую держит врач над лицом пациента, не падает на лицо больного при её высвобождении.

Лечение

Лечение коматозного больного следует проводить одновременно с оценкой его состояния и с установлением причины комы. Уже первые результаты осмотра могут потребовать проведения неотложных мероприятий: 1) остановки кровотечения; 2) сердечно-лёгочной реанимации; 3) поддержания проходимости дыхательных путей — наиболее целесообразно проведение интубации трахеи; 4) иммобилизации шейного отдела позвоночника (при подозрении на его повреждение); 5) обеспечения доступа к вене и коррекции гиповолемии и других типов шоковых состояний; 6) проведения оксигенотерапии (для борьбы с гипоксией, сопровождающей почти все случаи нарушения сознания); 7) катетеризации мочевого пузыря; 8) коррекции водно-электролитного и кислотно-основного дисбалансов; 9) специальной лекарственной терапии. Необходимо через короткие промежутки времени контролировать температуру тела, пульс, ЧДД и АД.

Первичная лечебно-диагностическая тактика при комах включает следующие мероприятия:

- тиамин в дозе 0,1 г внутривенно;
- введение глюкозы (10–20 мл 40% раствора внутривенно);
- при выраженных нарушениях дыхания у больного молодого возраста, а также при следах инъекций в проекциях вен показано введение налоксона (дробно по 0,2–0,4 мг внутривенно, ориентируясь на эффект) в общей дозе до 2 мг;
- дальнейшая терапия зависит от этиологии комы.

Во избежание аспирации пероральный путь введения больному противопоказан. Нужно избегать назначения стимулирующих препаратов. Морфин нельзя назначать, так как он угнетает дыхательный центр. При длительных коматозных состояниях необходимы парентеральное питание и профилактика пролежней.

63.2. СМЕРТЬ МОЗГА

Смерть мозга — полное и необратимое прекращение всех функций головного мозга, регистрируемое при работающем сердце и ИВЛ. Современные методы реанимации способны поддерживать кровообращение и газообмен организма с окружающей средой в течение длительного времени, даже если другие органы перестали функционировать. Это привело к широкому юридическому и социальному признанию представления о том, что полная и необратимая утрата интегративных функций мозга равнозначна смерти человека как личности.

Смерть мозга может развиваться в результате его первичного или вторичного повреждения. В первом случае она развивается вследствие резкого повышения ВЧД и обусловленного этим прекращения мозгового кровообращения (тяжёлая закрытая ЧМТ, спонтанные и иные внутричерепные кровоизлияния, инфаркт мозга, опухоли мозга, закрытая острая

гидроцефалия и др.), а также вследствие открытой ЧМТ, внутричерепных оперативных вмешательств на мозге и др.

Вторичное повреждение мозга возникает в результате гипоксии различного генеза, в том числе при остановке сердца и прекращении или резком ухудшении системного кровообращения, вследствие длительно продолжающегося шока и др.

Решающим для констатации смерти мозга является сочетание факта прекращения функций всего головного мозга с доказательством необратимости этого прекращения. Чтобы констатировать смерть мозга согласно «Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 460 от 20.12.2001), необходимо следующее.

- Полное и устойчивое отсутствие сознания (кома).
- Атония всех мышц.
- Отсутствие реакции на сильные болевые раздражения в области болевых точек тройничного нерва и любых других рефлексов, замыкающихся выше шейного отдела спинного мозга.
- Отсутствие реакции зрачков на прямой яркий свет. При этом должно быть известно, что никаких препаратов, расширяющих зрачки, не применялось. Глазные яблоки неподвижны.
- Отсутствие корнеальных рефлексов.
- Отсутствие окулоцефалических рефлексов.
- Отсутствие окуловестибулярных рефлексов.
- Отсутствие фарингеальных и трахеальных рефлексов, которые определяются путём движения эндотрахеальной трубки в трахее и верхних дыхательных путях, а также при продвижении катетера в бронхах для аспирации секрета.
- Отсутствие самостоятельного дыхания.

Регистрация отсутствия дыхания не допускается простым отключением от аппарата ИВЛ, так как развивающаяся при этом гипоксия оказывает вредное влияние на организм и, прежде всего, на мозг и сердце. Отключение больного от аппарата ИВЛ должно производиться с помощью специально разработанного разъединительного теста (тест апноэтической оксигенации).

Разъединительный тест проводится после того, как получены результаты по всем вышеуказанным пунктам. Тест состоит из трех элементов:

- для мониторинга газового состава крови (p_aO_2 и p_aCO_2) должна быть канюлирована одна из артерий конечности;
- перед отсоединением вентилятора необходимо в течение 10–15 мин проводить ИВЛ с содержанием 100% кислорода во вдыхаемой смеси, обеспечивающую нормокапнию (p_aCO_2 — 35–45 мм рт.ст.) и гипероксию (p_aO_2 не менее 200 мм рт.ст.), с подобранной минутной вентиляцией лёгких и оптимальным положительным конечным экспираторным давлением;

- после выполнения обоих вышеуказанных пунктов аппарат ИВЛ отключают и в эндотрахеальную или трахеостомическую трубку подают увлажненный 100% кислород со скоростью 6 л/мин.

В это время происходит накопление эндогенной углекислоты, контролируемое путём забора проб артериальной крови. Этапы контроля газов крови следующие:

- до начала теста в условиях ИВЛ;
- через 10–15 мин после начала ИВЛ 100% кислородом;
- сразу после отключения от ИВЛ, далее через каждые 10 мин, пока p_aCO_2 не достигнет 60 мм рт.ст.

Отсутствие спонтанных дыхательных движений при этих или более высоких значениях p_aCO_2 свидетельствует о прекращении функций дыхательного центра ствола головного мозга. При появлении минимальных дыхательных движений ИВЛ немедленно возобновляют.

Продолжительность наблюдения

При первичном поражении мозга для установления клинической картины смерти мозга длительность наблюдения должна быть не менее 6 ч с момента первого установления признаков смерти мозга. По окончании этого времени проводится повторная регистрация результатов неврологического осмотра согласно критериям смерти мозга. Разъединительный тест повторно не выполняется. Данный период наблюдения может быть сокращён, если сразу же после установления отсутствия функций мозга проводится двукратная (с интервалом не менее 30 мин) панангиография четырёх магистральных сосудов головы (общих сонных и позвоночных артерий), выявляющая прекращение мозгового кровообращения. В данной ситуации смерть мозга констатируется без дальнейшего наблюдения.

При вторичном поражении мозга для установления клинической картины смерти мозга длительность наблюдения должна быть не менее 24 ч с момента первого установления признаков смерти мозга, а при подозрении на интоксикацию длительность наблюдения увеличивается до 72 ч. В течение этого времени каждые 2 ч производится регистрация результатов неврологических осмотров, выявляющих отсутствие функций мозга в соответствии с критериями смерти мозга. Данный период наблюдения также может быть сокращён, если сразу же после установления отсутствия функций мозга проводится двукратная панангиография магистральных артерий головы, выявляющая прекращение мозгового кровообращения. При проведении регистрации неврологических осмотров необходимо учитывать, что спинальные рефлексы и автоматизмы могут наблюдаться в условиях продолжающейся ИВЛ.

63.3. ШОК И КОЛЛАПС

См. главу 2 «Ишемическая болезнь сердца», раздел 22.5 «Инфаркт миокарда».

63.4. ОСТРАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

См. главу 28 «Острая дыхательная недостаточность».

63.5. ОТЁК ЛЁГКИХ

См. главу 11 «Сердечная недостаточность», раздел 11.1 «Острая сердечная недостаточность».

Глава 64

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

64.1. ОБЩАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

Острое отравление — патологическое состояние, возникающее при воздействии на организм химического соединения (яда), вызывающего нарушения жизненно важных функций, и создающее опасность для жизни. Острое отравление характеризуется внезапным началом и быстрым (в течение нескольких минут или часов) нарушением функций жизненно важных органов и тканей. При острых отравлениях на догоспитальном этапе нарушения дыхания различной формы развиваются в 30–35% случаев, расстройства гемодинамики — в 25%, коматозное состояние — в 35–40% и поражение ЖКТ — в 35–40%.

Заболеваемость острыми отравлениями составляет 200–300 на 100 000 населения (3–5% всех больных, обратившихся за медицинской помощью). Наиболее часто отравления возникают у детей до 6 лет.

Этиология

Насчитывают свыше 500 токсических веществ, чаще всего вызывающих острые отравления. В 74% случаев отравляющие вещества поступают в организм при приёме внутрь, в 8,2% — через кожу, в 6,7% — при вдыхании, в 6% — при попадании в глаза и в 0,3% — парентерально.

Основной причиной отравлений служит несоблюдение правил хранения отравляющих веществ и работы с ними. Тяжёлыми, в том числе смертельными, чаще являются отравления, совершаемые с суицидальными целями.

К смертельным исходам чаще приводят отравления окисью углерода, спиртами и гликолями, неорганическими химическими веществами, углеводородами, моющими и чистящими средствами.

Клиническая диагностика

Диагностика направлена на выявление специфических для вещества или группы веществ симптомов поражения. Тем не менее отравления могут маскироваться под различные заболевания; заподозрить отравление в этом случае позволяет тщательный сбор анамнеза, выявляющий внезап-

ное появление симптомов, наличие у больного психических заболеваний, выраженного стресса.

В большинстве случаев при внимательном изучении клинической симптоматики и анамнеза можно ориентировочно установить вид токсического вещества, вызвавшего отравление (алкоголь, снотворные средства, жидкости, обладающие прижигающими свойствами, и др.). На месте происшествия необходимо попытаться выяснить причину отравления, вид и дозу токсического вещества, путь поступления в организм, время отравления. Эти и другие сведения (наличие сопутствующего употребления алкоголя, рвоты и др.) могут оказаться решающими не только при постановке диагноза, но и при назначении лечебных мероприятий. Однако значение анамнестических данных не следует переоценивать, особенно при суицидальных отравлениях. Лекарства и другие химические вещества, найденные на месте происшествия, необходимо переправить вместе с больным к месту его госпитализации. Необходимо провести полное объективное обследование, оценить психологический статус.

Для определения динамики состояния больных с отравлениями средствами, возбуждающими и угнетающими ЦНС, и эффективности лечения целесообразно использовать шкалу тяжести отравления (Линден К., Лавджой Ф., 2002) — табл. 64-1.

Таблица 64-1. Шкала тяжести отравлений средствами, возбуждающими и угнетающими ЦНС

Тяжесть отравления	Средства, возбуждающие ЦНС	Средства, угнетающие ЦНС
Лёгкая	Обильное потоотделение, приливы, гиперрефлексия, повышенная возбудимость, мидриаз, тремор	Сонливость или сопор; больной отвечает на вопросы и выполняет инструкции
Умеренная	Спутанность сознания, лихорадка, психомоторное возбуждение, повышение АД, тахикардия, тахипноэ	Кома; реакция на боль, стволовые и сухожильные рефлексы сохранены
Средней тяжести	Делирий, мания, гиперпирексия, тахикардия	Кома; реакции на боль нет, большинство рефлексов утрачено, угнетение дыхания
Тяжёлая	Кома, судороги, падение АД, шок	Кома; реакции на боль нет, рефлексов нет, угнетение дыхания, падение АД, шок

Лабораторно-инструментальные исследования

Проводят специфические токсикологические исследования для экстренного обнаружения токсических веществ в биологических средах ор-

ганизма (крови, моче, спинномозговой жидкости). С этой целью применяют газожидкостную хроматографию, тонкослойную хроматографию, спектрофотометрию. Неспецифические биохимические исследования проводят для диагностики токсического поражения функций печени, почек и других систем.

При необходимости проводят:

- ЭЭГ — дифференциальная диагностика отравлений психо- и нейротропными токсическими веществами, особенно у пострадавших, находящихся в коматозном состоянии, а также для определения тяжести и прогноза отравления;
- ЭКГ — оценка характера и степени токсического поражения сердца, диагностика нарушений ритма и проводимости;
- оксигемометрию и спирографию;
- фибробронхоскопию — экстренная диагностика и лечение химических ожогов верхних дыхательных путей;
- экстренную ФЭГДС — оценка степени и вида химического ожога пищевода и желудка.

Лечение и профилактика

Тактика ведения. Все пострадавшие с клиническими признаками острых отравлений подлежат срочной госпитализации в специализированные токсикологические центры, а при их отсутствии — в реанимационные отделения. Основными принципами лечения выступают следующие.

- Ускорение выведения токсических веществ из организма (активная детоксикация).
- Специфическая (антидотная) терапия.
- Симптоматическое лечение.

Активная детоксикация подразумевает следующие мероприятия.

- Предотвращение всасывания яда — удаление отравляющего вещества с кожи, слизистых оболочек и других участков тела, в том числе с помощью вызывания рвоты, промывания желудка.
- Адсорбция отравляющего вещества и выведение его из кишечника с помощью адсорбентов, слабительных средств, очистительной клизмы.
- Ускорение выведения токсического вещества из организма путём многократного введения активированного угля, форсированного диуреза, плазмафереза, гемосорбции, гемодиализа, замещения крови пострадавшего донорской кровью.

Специфическая (антидотная) терапия эффективна в ранней фазе острых отравлений. Её применяют при условии достоверной диагностики вида интоксикации. Основные механизмы действия антидотов включают:

- взаимодействие с токсическим веществом во внутренних средах организма, например димеркапрол, натрия кальция эдетат, пеницилламин образуют растворимые соединения с металлами и способствуют их выделению с мочой;

- влияние на метаболизм токсических веществ, например, этиловый спирт при отравлении метиловым спиртом и этиленгликолем препятствует образованию токсичных метаболитов;
- реактивацию ферментов, например реактиваторами холинэстеразы при отравлении фосфорорганическими соединениями;
- антагонизм отравляющего вещества и антидота, например атропина и ацетилхолина или неостигмина метилсульфата и пахикарпина гидройодида;
- уменьшение токсического влияния животных токсинов, например с помощью введения антитоксических сывороток.

Симптоматическая терапия направлена на поддержание жизненно важных функций и необходима при нарушениях дыхания (обеспечение проходимости дыхательных путей, вентиляции и оксигенации крови), функций ССС (поддержание гемодинамики, лечение нарушений ритма и проводимости), психоневрологических расстройствах, поражениях почек (коррекция нарушения метаболизма), печени.

Необходимо проводить разъяснительную работу по соблюдению правил техники безопасности. Существуют группы повышенного риска отравлений: лица с психическими заболеваниями, страдающие алкоголизмом, лица, работающие на вредном производстве.

64.2. ЧАСТНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

Отравление этанолом

Смертельная концентрация этанола в крови — 5–8 г/л, смертельная разовая доза — 4–12 г/кг (около 300–500 мл 96% этанола); однако этот показатель различен у разных людей и зависит от толерантности к алкоголю. Около 25% случаев острых отравлений и более 60% случаев всех смертельных отравлений обусловлены этанолом. Чаще страдают мужчины.

Факторы риска

К факторам риска относят: алкоголизм (около 90% госпитализированных с острыми алкогольными отравлениями страдают алкоголизмом), употребление спиртных напитков натощак (пищевые массы в желудке замедляют всасывание алкоголя) и/или крепостью до 30% (всасываются быстрее).

Патогенез

Этанол легко проникает через тканевые барьеры, быстро всасывается в желудке (20%) и тонкой кишке (80%); через 1,5 ч его концентрация в крови достигает максимального уровня. Он оказывает психотропное (наркотическое) действие, сопровождающееся подавлением процессов возбуждения в ЦНС, что обусловлено изменением метаболизма нервной ткани, нарушением функций медиаторных систем, снижением утилизации кислорода. За счёт накопления кислых продуктов метаболизма алкоголя развивается метаболический ацидоз.

Клиническая картина

Общие признаки — эмоциональная лабильность, нарушение координации движений, покраснение лица, тошнота и рвота, угнетение дыхания, нарушение сознания.

Нарушения внешнего дыхания — основная причина смерти на догоспитальном этапе при отсутствии медицинской помощи. Могут возникать обтурационно-аспирационные нарушения (западение языка, гиперсаливация и бронхорея, аспирация рвотных масс), стридорозное дыхание, тахипноэ, акроцианоз, набухание шейных вен; возможны влажные крупнопузырчатые хрипы в лёгких, мидриаз. Нарушение дыхания по центральному типу возникает только при глубокой алкогольной коме.

Нарушения функций ССС проявляются тахикардией. При глубокой коме АД резко снижается. Гиперкоагуляция с ацидозом и общей гипотермией приводят к расстройствам микроциркуляции.

Алкогольная кома развивается при концентрации этанола в крови 3–7 г/л. Симптоматика алкогольной комы (особенно глубокой) неспецифична и представляет собой вариант наркотической комы.

- Поверхностная кома: отсутствие речевого контакта, потеря сознания, снижение роговичного, зрачковых рефлексов, резкое угнетение болевой чувствительности. Неврологическая симптоматика включает снижение или повышение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов (часто возникает тризм жевательной мускулатуры), менингеальные симптомы, миофибрилляции обычно в области грудной клетки и шеи, миоз, при нарастании расстройств дыхания — мидриаз. Патологические глазные симптомы (плавающие движения глазных яблок, анизокория) непостоянны. Обычно выделяют два периода поверхностной алкогольной комы:
  - I период: укол или давление в болевых точках тройничного нерва, вдыхание паров аммиака сопровождаются расширением зрачков, мимической реакцией, защитными движениями рук;
  - II период: в ответ на подобные раздражители возникает лишь слабый гипертонус рук и ног, миофибрилляции; зрачковые рефлексы могут быть угнетены.
- Глубокая кома: полная утрата болевой чувствительности, отсутствие или резкое снижение роговичного, зрачковых, сухожильных рефлексов, атония, снижение температуры тела.

Лабораторно-инструментальные исследования

- Изменения ЭКГ проявляются депрессией сегмента *ST*, отрицательными зубцами *T*, экстрасистолией. При органическом поражении сердца алкогольной этиологии возможны стойкие нарушения ритма и проводимости.
- Тесты на присутствие этанола в крови: микродиффузионный тест и газожидкостная хроматография.

Лечение

Тактика ведения

При тяжёлой алкогольной интоксикации пострадавшего госпитализируют в токсикологический центр. С целью обеспечения адекватной вентиляции лёгких проводят туалет полости рта, фиксируют язык. При поверхностной коме вводят воздуховод, при глубокой коме показана интубация с последующим отсасыванием слизи и рвотных масс из верхних дыхательных путей. При нарушении дыхания по центральному типу проводят ИВЛ. К промыванию желудка через зонд приступают после обеспечения адекватной вентиляции лёгких. Проводят поддерживающую инфузионную терапию деполяризующей смесью до 2,0–2,5 л, а также мероприятия, направленные на предупреждение гипогликемии и кетоацидоза. С этой целью проводят форсированный диурез, гемодиализ (по показаниям). При выраженном обтурационно-аспирационном синдроме проводят экстренную бронхоскопию с целью санации дыхательных путей; для разрешения ателектазов показан постуральный дренаж.

Отсутствие положительной динамики состояния больного в течение 3 ч на фоне проводимой терапии свидетельствует о нераспознанных сопутствующих поражениях (ЧМТ, ателектазе лёгких и др.) или ошибочном диагнозе.

Медикаментозная терапия

- 1–2 мл 0,1% раствора атропина подкожно для уменьшения гиперсаливации и бронхореи.
- При тяжёлых гемодинамических расстройствах противошоковая терапия включает введение плазмозаменителей (декстрана, гидроксиэтилкрахмала), повидона+натрия хлорида+калия хлорида+кальция хлорида+магния хлорида+натрия гидрокарбоната, 5% раствора глюкозы, 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно, аналептиков, преднизолона 60–100 мг внутривенно капельно при стойкой артериальной гипотензии (введение бемегрида или больших доз других аналептиков противопоказано из-за опасности развития судорожного синдрома и обтурационных форм нарушений дыхания).
- Для коррекции метаболического ацидоза применяют 600–1000 мл 4% раствора натрия гидрокарбоната внутривенно капельно.
- Для ускорения окисления алкоголя и нормализации обменных процессов используют глюкозу в дозе 40–60 мл 40% раствора с инсулином внутривенно капельно, витамины B_1, B_6, C, PP.

Осложнения

Возможны периоды психомоторного возбуждения с короткими эпизодами слуховых и зрительных галлюцинаций (при выходе из алкогольной комы), судорожный синдром (чаще у лиц, страдающих алкогольной энцефалопатией), алкогольный делирий, амавроз, воспалительные заболевания органов дыхания (трахеиты, бронхиты и пневмонии). Аспирация

содержимого желудка нередко приводит к развитию ателектазов лёгких, синдрома Мендельсона.

Течение и прогноз

Течение и прогноз зависят от своевременности оказанной помощи (98–99% случаев летальных исходов наступает на догоспитальном этапе).

Отравление суррогатами алкоголя

Острое отравление суррогатами алкоголя связано с приёмом этилового спирта, содержащего примеси различных веществ (в том числе вследствие недостаточной очистки этилового спирта), или употреблением других одноатомных или многоатомных спиртов.

Суррогаты алкоголя, приготовленные на основе этилового спирта с содержанием различных примесей

К ним относят следующие субстанции.

- Гидролизный и сульфитный спирты, которые получают из древесины путём гидролиза, токсичнее этилового спирта.
- Денатурат — технический этиловый спирт с примесью метилового спирта, альдегида и др.; токсичнее этилового спирта.
- Одеколоны и лосьоны содержат до 60% этилового спирта, метиловый спирт, ацетальдегид, эфирные масла и др.
- Политура (лак для полировки изделий из дерева, содержащий технический этиловый спирт с ацетоном, бутиловым и амиловым спиртами).
- Нигрозин (морилка, содержащая этиловый спирт). При приёме внутрь наступает алкогольное опьянение, однако возникает интенсивное окрашивание кожных покровов и слизистых оболочек в синий цвет, сохраняющееся в течение 3–4 мес. Необходима дифференциальная диагностика с метгемоглобинемией.

Клиническая картина, течение и лечение аналогичны таковым при алкогольной интоксикации.

Суррогаты алкоголя, не содержащие этилового спирта

Обычно это другие одноатомные или многоатомные спирты, так называемые «ложные суррогаты» — метиловый спирт (метанол, древесный спирт), этиленгликоль. Летальная доза при приёме внутрь метанола составляет около 100 мл (без предварительного приёма этанола). Токсическая концентрация в крови — 300 мг/л, смертельная — более 800 мг/л. Этиленгликоль относят к дигидроксильным высшим спиртам, он входит в состав антифриза и тормозной жидкости. Летальная доза при приёме внутрь составляет 100 мл.

Патогенез

Отравление метанолом

Быстро всасывается в желудке и тонкой кишке. Концентрация достигает максимума через 1–2 ч после приёма. Метаболизируется в печени алко-

гольдегидрогеназой с образованием формальдегида и муравьиной кислоты. Окисление метанола протекает значительно медленнее, чем этилового спирта. Метанол и его метаболиты выводятся почками, а часть (10%) — в неизменённом виде через лёгкие. Токсическое действие заключается в психотропном (наркотическом), нейротоксическом (дистрофия зрительного нерва и поражение сетчатки глаза), нефротоксическом и метаболическом (тяжёлый метаболический ацидоз) эффектах. При быстром начале лечения эти нарушения обратимы. При тяжёлом отравлении снижается сократимость миокарда, возникают брадикардия и шок.

Отравление этиленгликолем

Быстро всасывается в желудке и кишечнике. Концентрация этиленгликоля в крови достигает максимума через 2 ч после приёма внутрь. Выделяется в неизменённом виде почками (20–30%) и около 60% окисляется в печени под воздействием алкогольдегидрогеназы с образованием гликолевого альдегида, глиоксаля, щавелевоуксусной кислоты. Продукты биотрансформации этиленгликоля проникают в клетки печени и почек, резко повышают осмотическое давление внутриклеточной жидкости, что сопровождается развитием гидропической дистрофии. Токсическое действие состоит в поражении гепатоцитов и эпителия канальцев почек, приводящем к острой печёночно-почечной недостаточности. В тяжёлых случаях возможны поражение клеток ЦНС с присоединением отёка мозга, развитие тяжёлого метаболического ацидоза.

Клиническая картина

Отравление метанолом

Опьянение выражено слабо. Возникают тошнота, рвота, иногда — мелькание мушек перед глазами. Через 1–2 сут нарастают симптомы интоксикации — жажда, рвота, боли в животе, головная боль, головокружение, боли в икроножных мышцах, диплопия, слепота. Кожа и слизистые оболочки сухие, гиперемированы, с цианотичным оттенком, язык обложен серым налётом, зрачки расширены с ослабленной реакцией на свет. Возможны психомоторное возбуждение, судороги, гипертонус мышц конечностей, ригидность затылочных мышц, кома. Может возникать тахикардия с последующим замедлением и нарушением сердечного ритма. АД повышено, затем снижается.

Отравление этиленгликолем

Сначала возникает лёгкое опьянение при хорошем самочувствии. Спустя 6–8 ч появляются боли в животе и поясничной области, сильная жажда, головная боль, рвота, диарея. Кожа при этом сухая, гиперемирована, слизистые оболочки с цианотичным оттенком. При отравлениях средней степени тяжести появляются психомоторное возбуждение, расширение зрачков, повышение температуры тела, одышка, тахикардия. При тяжёлых отравлени-

ях возникают потеря сознания, ригидность затылочных мышц, тонико-клонические судороги. Отмечают глубокое, шумное дыхание, могут развиться острая сердечная недостаточность, отёк лёгких. Через 2–5 сут возникают анурия, токсические гепатит и нефропатия, вплоть до развития острой почечной или острой печёночно-почечной недостаточности.

Лабораторно-инструментальные исследования

- ЭКГ.
- Выявление суррогатов алкоголя в крови: газожидкостная хроматография.

Лечение

Проводят промывание желудка через зонд, специфическую (антидотную) терапию, инфузионную терапию, форсированный диурез с ощелачиванием плазмы, ранний гемодиализ, перитонеальный диализ.

Специфическая (антидотная) терапия. При отравлении метанолом и этиленгликолем назначают 100 мл 30% раствора этанола внутрь, затем при коме каждые 3 ч по 50 мл проводят внутривенную капельную инфузию 5% раствора этанола до суммарной дозы 1–2 г/(кг·сут), поддерживая необходимую концентрацию этанола в крови (1 г/л). При отравлениях этиленгликолем дополнительно вводят кальция хлорид или глюконат по 10–20 мл 10% раствора внутривенно с последующим повторением (для связывания образующейся щавелевой кислоты).

Неспецифическая лекарственная терапия. При ацидозе назначают до 1000–1500 мл/сут 4% раствора натрия гидрокарбоната внутривенно, при возбуждении и судорогах — 10 мл 25% раствора магния сульфата внутривенно. Рекомендовано введение преднизолона, тиамина, трифосаденина, аскорбиновой кислоты, глюкозо-новокаиновой смеси (200 мл 40% раствора глюкозы и 20 мл 2% раствора прокаина) внутривенно капельно.

Показания к гемодиализу:

- тяжёлый метаболический ацидоз;
- неэффективность других методов лечения;
- любая концентрация этиленгликоля в крови на фоне почечной недостаточности;
- зрительные нарушения при отравлении метанолом.

Течение и прогноз

Течение и прогноз зависят от концентрации и количества токсического вещества, своевременности и адекватности оказанной помощи. Однако в любом случае прогноз достаточно серьёзен, особенно при отравлении этиленгликолем из-за часто развивающейся ОПН, при которой иногда возникает необходимость в пересадке донорской почки. В тяжёлых случаях при отравлении метанолом развивается быстро прогрессирующая острая сердечно-сосудистая недостаточность в сочетании с центральными нарушениями дыхания.

Отравление веществами прижигающего действия

Вещества прижигающего действия вызывают повреждения кожи и слизистых оболочек, а также внутренних органов.

Этиология

К веществам прижигающего действия относят:

- различные кислоты [азотную, серную, соляную, фосфорную, хромовую, борную, щавелевую кислоты, уксусную эссенцию (70% раствор уксусной кислоты)];
- щёлочи [калия гидроксид (поташ, едкий калий), натрия гидроксид (едкий натрий), аммония гидроксид (раствор аммиака, нашатырный спирт)];
- другие соединения [бихроматы («хромпик» — бихромат калия), хрома триоксид, хроматы, бисульфат натрия, карбонат калия или аммония, нитрат серебра, хлорная известь, перманганат калия, перекись водорода (пергидроль), некоторые растворы и соединения брома, йода, фтора];
- средства бытовой химии (чистящие и моющие средства);
- растворы, находящиеся в автомобильных аккумуляторах.

Патогенез

Щёлочи обладают местным прижигающим эффектом, вызывая колликвационный некроз. Кислоты кроме местного прижигающего (коагуляционный некроз) также оказывают гемотоксическое (гемолитическое) и нефротоксическое действия (гемоглобинурийный нефроз особенно характерен при отравлении органическими кислотами). Щёлочи обычно вызывают более глубокие поражения, чем кислоты.

Вследствие химического ожога полости рта, пищевода, желудка и иногда кишечника возникают явления токсического ожогового шока и ожоговой болезни, коррозионного гастрита. При резорбтивном действии токсина поражается ЦНС. Перманганат калия обладает метгемоглобинобразующими свойствами. Хромовая кислота и её соединения оказывают гепатотоксическое действие. При отравлении техническим 40% раствором перекиси водорода часто возникает газовая эмболия сосудов сердца и мозга.

Клиническая картина

На губах, слизистой оболочке рта, зева и гортани обнаруживают следы химического ожога, отёк, гиперемия, язвы. Для различных химических веществ характерны различные следы химического ожога.

- Серная и соляная кислоты — серовато-белые пятна.
- Азотная кислота — жёлтый и зеленовато-жёлтый струп.
- Уксусная эссенция — поверхностные бело-серые ожоги.
- Карболовая кислота — ярко-белые пятна, напоминающие налёт извести.
- Хромовая кислота — коричнево-красные пятна.

- Нитрат серебра — пятна белого или серого цвета, рвотные массы белёсые, чернеют на свету.
- Перманганат калия — пятна тёмно-коричневого цвета.
- Борная кислота — сыпь ярко-красного цвета.
- Концентрированные растворы йода — пятна жёлтого цвета.

При химических ожогах ЖКТ беспокоят слюнотечение, дисфония и дисфагия. Возникает сильная боль в полости рта, по ходу пищевода, в желудке. Характерны многократная рвота с примесью крови, иногда с фрагментами тканей, пищеводно-желудочное кровотечение. Живот вздут, при пальпации болезненный; иногда определяют признаки раздражения брюшины (реактивный перитонит). Может возникать стридорозное дыхание вследствие отёка гортани и нарушения откашливания избыточного слюноотделения из-за болей.

При тяжёлых поражениях (особенно при приёме веществ прижигающего действия внутрь) происходит резорбция отравляющего вещества, клинически проявляющаяся поражением ЦНС (комой, судорогами, нарушением дыхания), явлениями токсического ожогового шока (экзотоксический шок) с резким падением АД, нарушениями микроциркуляции. В результате гемолиза к концу первых суток (особенно при отравлениях уксусной эссенцией) возникает желтушность кожных покровов и склер, моча приобретает характерный красно-бурый цвет; в последующем возникает острый нефроз с анурией, азотемией. Печень увеличивается и становится болезненной. Через 2–3 сут повышается температура тела, нарастают явления нефропатии и гепатита, возникают инфекционные осложнения.

Лабораторно-инструментальные исследования

При отравлении кислотами pH крови становится ниже 7,24. Обнаруживают признаки гемолитической анемии. Содержание свободного гемоглобина в плазме при лёгком гемолизе менее 5 г/л, средней степени тяжести — до 10 г/л, тяжёлом — свыше 10 г/л.

Лечение

Режим и диета

Рекомендована госпитализация в токсикологический центр. При локальных поражениях полости рта и гортани без явлений асфиксии — госпитализация в ЛОР-отделение. Назначается диета № 1а в течение 3–5 сут, затем стол № 5а; при кровотечении — голод.

Тактика ведения

- При поражениях кожи и глаз показано обильное промывание проточной водой; при болях и жжении в глазах — инстилляции 0,5% раствора тетракаина, 1–2% раствора лидокаина.

- При отёке гортани и угрозе асфиксии проводят санацию ротоглотки, ингаляции адреномиметиков (эпинефрин) и ГК (преднизолон, дексаметазон). При отсутствии эффекта необходимы трахеостомия и ИВЛ.
- Для предупреждения стриктур пищевода при ожогах щёлочами применяются ГК (преднизолон в дозе 30 мг внутривенно дважды в день). При ожогах кислотами ГК неэффективны.
- При попадании прижигающих веществ внутрь как можно раньше промывают желудок большим количеством холодной воды через зонд, обильно смазанный растительным маслом перед введением в ЖКТ. Перед промыванием, особенно при болевом синдроме, назначают наркотические анальгетики и атропин. **Вызывание рвоты абсолютно противопоказано**. Проводят инфузионную терапию, парентеральное введение плазмы, белковых гидролизатов, а также форсированный диурез с ощелачиванием крови. Гемодиализ применяют по показаниям. Симптоматическая терапия включает анальгетики, витамины.

Слабые кислоты или щелочи не назначают, так как при реакции нейтрализации выделяется тепло, что может вызвать дополнительно термический ожог.

Лечебные мероприятия на догоспитальном этапе

При лёгкой степени (химический ожог слизистых оболочек зева и глотки, без нарушения гемодинамики и дыхания) проводят:
- инстилляцию лидокаина при поражении глаз;
- 2 мл дротаверина или бенциклана, 1 мл 0,1% раствора атропина, 1 мл 1% раствора дифенгидрамина подкожно;
- промывание желудка через зонд холодной водой.

При средней степени тяжести (химический ожог слизистой оболочки ЖКТ, без нарушения дыхания, гемодинамики, пищеводно-желудочного кровотечения) в дополнение к вышеуказанным мероприятиям показаны:
- 1 мл 2% раствора тримеперидина (или 1 мл 2% раствора кодеина+морфина+наркотина+папаверина+тебаина) внутривенно;
- 30 мг преднизолона внутривенно дважды в день (при ожогах щелочами);
- 400 мл гидроксиэтилкрахмала (или декстрана) внутривенно капельно; 2 мл пентоксифиллина; 200 мл 5% раствора глюкозы с 50 мл 0,5% раствора прокаина, 300 мл 4% раствора натрия гидрокарбоната, натрия ацетат+натрия хлорид 400 мл внутривенно капельно;
- Возможно усиление обезболивания ингаляцией динитрогена оксида.

При тяжёлой степени [химический ожог слизистой оболочки ЖКТ, возможно пищеводно-желудочное кровотечение, шок, ожог дыхательных путей, гемолиз (моча красного или темно-вишневого цвета)] в дополнение к вышеуказанным мероприятиям назначают следующее.
- 60 мг преднизолона внутривенно (при ожогах щелочами).
- При компенсированном ожоговом стенозе гортани применяют ингаляцию или интраназальное капельное введение 30 мг преднизолона, 1 мл

0,1% раствора атропина, 1 мл 1% раствора дифенгидрамина в 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида.
- При декомпенсированном стенозе гортани проводят коникотомию.

Специфическая (антидотная) терапия

Антидотная терапия зависит от вида прижигающего вещества. Ниже перечислены отравляющие вещества и антидоты к ним.
- Хромовая кислота и её производные — комплексообразующие соединения, например димеркапрол или пеницилламин.
- Перманганат калия — натрия тиосульфат.
- Нитрат серебра — зондовое промывание желудка 5% раствором натрия хлорида с целью образования нерастворимого хлорида серебра.
- Йод — натрия тиосульфат до 300 мл/сут 30% раствора внутривенно капельно.

Неспецифическая медикаментозная терапия

Для лечения ожогового шока применяют 800 мл декстрана, глюкозоновокаиновую смесь (300 мл 5% раствора глюкозы и 30 мл 2% раствора прокаина), растворы глюкозы, натрия хлорида внутривенно капельно, аналептики (2 мл никетамида, 2 мл 10% кофеина подкожно, гормональные препараты (например, гидрокортизон в дозе 125 мг, кортикотропин в дозе 40 ЕД). Натрия гидрокарбонат (в объёме до 1500 мл 4% раствора) вводят внутривенно капельно при появлении тёмной мочи и развитии метаболического ацидоза. При ожоге пищевода вводят ГК (дексаметазон в дозе 1 мг/м^2 внутривенно каждые 6 ч в течение 2–3 нед).

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение необходимо для обработки коагулированных тканей, при перфорации желудка, отёке гортани. Для предупреждения сужения пищевода проводят его бужирование в восстановительный период.

Осложнения

Возможны следующие осложнения:
- острая перфорация пищевода и желудка (возникает у 10–15% больных в первые часы после отравления);
- желудочно-кишечные кровотечения;
- ХПН при необратимых повреждениях почек (редко);
- аспирационная пневмония;
- инфекционные осложнения (нагноение ожоговых поверхностей, гнойный трахеобронхит, пневмония);
- ожоговая астения с выраженным похуданием и нарушением белкового обмена и кислотно-щелочного равновесия;
- рубцовое сужение пищевода и антрального отдела желудка (развивается через 3–4 нед).

Прогноз

Зависит от тяжести изменений и адекватности оказанной помощи в первые часы и дни заболевания. Смертельная доза концентрированных кислот составляет 30–50 мл, перманганата калия — около 1 г. Наиболее угрожающий для жизни период — первые 2–3 дня; смерть может наступить от шока или перитонита.

Отравление наркотическими анальгетиками

К наркотическим анальгетикам относят морфин, кодеин+морфин+наркотин+папаверин+тебаин, тримеперидин, кодеин.

Патогенез

Наркотические анальгетики быстро всасываются из ЖКТ. Детоксикация происходит в печени путём конъюгации с глюкуроновой кислотой (90%); 75% введённого вещества выводится с мочой в первые сутки в виде конъюгатов. Смертельная доза морфина при приёме внутрь составляет 0,5–1 г, при в/в введении — 0,2 г, летальная концентрация в крови — 0,14 мг/л.

Наркотические анальгетики оказывают психотропное действие, угнетают дыхательный и кашлевой центры, возбуждают центр блуждающего нерва и вызывают другие эффекты.

Клиническая картина

Отравление протекает в 3 стадии, аналогичные таковым при отравлении снотворными средствами и транквилизаторами.

- I стадия (лёгкое отравление): наркотическое опьянение, спутанность сознания, оглушение, сопорозный, глубокий сон, однако контакт с больными возможен. Характерны гиперемия кожных покровов, миоз, вялость или отсутствие реакции зрачков на свет, нарушение дыхания даже при сохранении сознания (из-за угнетения дыхательного центра продолговатого мозга), повышение или сохранность сухожильных и периостальных рефлексов, снижение или отсутствие реакции на болевые раздражители, нарушение терморегуляции.
- II стадия — проявления комы. Характерны миоз (в 85% случаев), снижение реакции на болевые раздражители, нарушения дыхания по центральному типу, выраженное снижение АД, тризм жевательных мышц, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, опистотонус, судороги.
- III стадия (тяжёлое отравление). Возникают нарушения дыхания вплоть до апноэ. При апноэ сознание может быть сохранено (особенно при отравлении кодеином). Характерны резкий цианоз кожи и слизистых оболочек, мидриаз, брадикардия, коллапс, гипотермия.

Лабораторно-инструментальные исследования

Для определения концентрации токсического вещества в крови применяют спектрофотометрический метод.

Лечение

Режим

При нарушениях дыхания и сознания необходима госпитализация в токсикологический центр, при I стадии отравления — госпитализация в наркологический стационар.

Тактика ведения

Необходимо обеспечить адекватную вентиляцию лёгких (вплоть до ИВЛ), оксигенотерапию, повторное промывание желудка через зонд (даже при парентеральном введении морфина), согревание тела, назначают активированный уголь, солевое слабительное. Рвотные средства противопоказаны. Проводят форсированный диурез с ощелачиванием крови, детоксикационную гемосорбцию, перитонеальный диализ. Симптоматическая терапия заключается в ликвидации тяжёлых дыхательных и гемодинамических расстройств, купировании судорожного синдрома, лечении осложнений.

Специфическая (антидотная) терапия

Вводят налоксон в дозе от 0,4 мг (5 мкг/кг) до 2—10 мг (обычно вводят до 3 мл 0,4% раствора внутривенно), при необходимости введение повторяют; также применяют налорфин.

Неспецифическая медикаментозная терапия

Она заключается в применении 1—2 мл 0,1% раствора атропина подкожно. Аналептики (камфора, никетамид, кофеин) применяют только при поверхностной коме; во всех остальных случаях они строго противопоказаны (развитие судорожных состояний и дыхательных осложнений).

Отравление снотворными средствами и транквилизаторами

Снотворные средства и транквилизаторы — самые частые лекарственные препараты, вызывающие бытовые отравления. Из-за схожести клинической картины и методов лечения отравления этими средствами рассмотрены вместе.

Патогенез

Все барбитураты — слабые кислоты, легко всасывающиеся из ЖКТ. Алкоголь значительно ускоряет их всасывание, а ослабление перистальтики кишечника при коматозном состоянии задерживает барбитураты в желудке на несколько суток. Элиминируются барбитураты главным образом через печень.

Барбитураты и транквилизаторы — жирорастворимые вещества, хорошо связываются с белками плазмы и распределяются во всех тканях и

биологических жидкостях организма. Чем меньше связь с белками плазмы, тем быстрее препараты выводятся с мочой и калом. Ацидоз, гипопротеинемия, гипотермия увеличивают не связанную с белками плазмы фракцию барбитуратов, усиливая их токсический эффект. Максимальная концентрация в плазме барбитала достигается через 4—8 ч после приёма внутрь, фенобарбитала — через 12—18 ч. Регулярное поступление барбитуратов в организм приводит к развитию толерантности к ним.

Снотворные средства и транквилизаторы оказывают психотропное, нейротоксическое действия, обусловленные торможением ЦНС [коры головного мозга, подкорковых образований, вставочных нейронов спинного мозга (центральная миорелаксация)]. Развивается токсико-гипоксическая энцефалопатия с гемодинамическими и ликвородинамическими расстройствами. Патоморфологическая картина включает дистрофические и ишемические изменения нейронов, клеток глии, отёк мягких мозговых оболочек и множественные периваскулярные кровоизлияния.

Клиническая картина

Угнетение ЦНС проявляется в виде сонливости, спутанности сознания, комы. При тяжёлых отравлениях барбитуратами возможна гипотермия, угнетение дыхания, артериальная гипотензия и отёк лёгких. При отравлении бензодиазепинами кома и угнетение дыхания встречаются редко, в основном при совместном приёме с другими средствами, угнетающими ЦНС.

Лабораторно-инструментальные исследования

Обнаруживают респираторный и метаболический ацидоз. Спектрофотометрический метод позволяет определить содержание барбитуратов в крови (поверхностная кома развивается при содержании фенобарбитала в крови более 40 мкг/мл). Из инструментальных методов показана ЭКГ (отмечают синусовую тахикардию, депрессию сегмента *ST*, отрицательный зубец *T*).

Лечение

Тактика ведения

Необходима госпитализация в токсикологический центр. Обеспечивают адекватную вентиляцию лёгких, интубацию трахеи, ИВЛ, промывание желудка через зонд с последующим введением адсорбента (активированного угля); при сохранении сознания вводят рвотные средства. При коме, после предварительной интубации трахеи необходимо повторное промывание желудка. В последующем проводят инфузионную терапию, форсированный диурез в сочетании с ощелачиванием крови (при поверхностной коме), гемосорбцию, гемодиализ, перитонеальный диализ. Ранний гемодиализ эффективен при высокой концентрации в крови барбитуратов длительного действия.

Специфическая (антидотная) терапия

Специфический антидот при отравлении бензодиазепинами — флумазенил.

Неспецифическая медикаментозная терапия

Симптоматическую терапию применяют для ликвидации тяжёлых дыхательных и гемодинамических расстройств, купирования судорожного синдрома, устранения осложнений.

- Адреномиметики (допамин); при коллапсе — ГК (гидрокортизон в дозе 125–250 мг или преднизолон в дозе 30–60 мг).
- При пневмонии показаны антибактериальные средства, витамины (витамины B_1 и B_6 до 10 мл 5% раствора в сут, витамин B_{12} до 800 мкг, до 10 мл 5% аскорбиновой кислоты внутривенно). Аналептики (камфора, никетамид, кофеин) можно применять только при поверхностной коме. Во всех остальных случаях они строго противопоказаны из-за возможности развития судорожных состояний и дыхательных расстройств.

Осложнения

Могут развиться: пневмония (обычно двусторонняя нижнедолевая, очаговая), трофические расстройства (буллёзный дерматит и некротический дерматомиозит с быстро развивающимися пролежнями), септические осложнения, нарушения функций почек в основном вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности. В посткоматозном периоде выявляют непостоянную неврологическую симптоматику (птоз, шаткая походка), эмоциональную лабильность, депрессию, тромбоэмболические осложнения.

Прогноз

Прогноз зависит от количества токсического вещества и своевременности оказанной помощи. Смертельная доза вариабельна; обычно смертельным считают одномоментный приём около 10 лечебных доз каждого из препаратов или их смеси. Наиболее неблагоприятен в прогностическом отношении судорожный синдром. Астенический синдром может сохраняться 2–3 года после интоксикации.

Отравление фосфорорганическими и карбаматными соединениями

К фосфорорганическим средствам относят гексаэтилтетрафосфат, деметон, диазинон, диптерекс (трихлорфон, хлорофос), малатион (карбофос), октаметилпирофосфамид, паратион (тиофос), систокс, тетраэтилпирофосфат, хлортион, метафос. К ним относят и некоторые боевые отравляющие вещества (нервно-паралитические газы). Карбаматные соединения представлены инсектицидами (альдикарб, пропоксур, карбарил и бендиокарб).

Около 5–10% больных, поступивших в токсикологические центры, отравились фосфорорганическими или карбаматными соединениями. Среди пострадавших преобладают мужчины.

Патогенез

Отравление возникает при поступлении фосфорорганических соединений в организм через рот, кожу, дыхательные пути. При пероральном приёме всасывание начинается в полости рта и продолжается в желудке и тонкой кишке. Фосфорорганические соединения быстро проникают в кровоток, распределяются в органах и тканях (более высокие концентрации отмечают в почках, печени, лёгких, кишечнике, ЦНС). Отравление может быть острым и хроническим (при длительном контакте). Эти вещества в организме практически полностью подвергаются метаболическим превращениям: окисление осуществляется оксидазами в микросомах клеток, восстановление протекает особенно активно в печени и почках при участии редуктаз в присутствии кофермента никотинамидадениндинуклеотидфосфата. Данные процессы протекают по типу летального синтеза (образующиеся метаболиты во много раз токсичнее исходного соединения) и осуществляются преимущественно в печени (поэтому пероральный путь поступления представляет наибольшую опасность).

Ведущее звено в механизме действия большинства фосфорорганических соединений — угнетение функции холинэстеразы (через 4–5 ч после начала действия угнетение необратимо), приводящее к накоплению эндогенного ацетилхолина и непрерывному возбуждению холинергических систем (мускарино- и никотиноподобное действие). Фосфорорганические соединения оказывают также прямое блокирующее воздействие на холинорецепторы (курареподобное действие). Нехолинергические механизмы (воздействие на протеолитические ферменты, систему свёртывания крови, токсическое действие на печень и др.) обычно играют большую роль при повторном поступлении в организм небольших доз.

Клиническая картина острого отравления

Основные клинические симптомы

- Миоз — один из наиболее характерных признаков интоксикации, который может служить критерием тяжести состояния (при тяжёлых отравлениях «точечные» зрачки сохраняются долго, реакция на свет отсутствует; миоз иногда сохраняется несколько часов после смерти). Отмечаются другие нарушения зрения (пелена перед глазами, диплопия).
- Нарушения со стороны ЦНС — ранний астенический синдром, интоксикационный психоз (выраженное психомоторное возбуждение, чувство панического страха, дезориентация во времени и окружающей обстановке), кома.
- Поражения периферической нервной системы — снижение мышечного тонуса, болезненность мышц при пальпации, фасцикуляторные

подёргивания (наиболее характерный признак). В некоторых случаях фасцикуляторные подёргивания распространяются на мимическую мускулатуру, большие грудные мышцы, мышцы верхних и нижних конечностей; подёргивания мышц языка возникают во всех случаях перорального отравления. Распространённость и частота миофасцикуляций соответствуют тяжести отравления.

- Нарушения дыхания: у 80–85% больных возникают обтурационно-аспирационные поражения вследствие бронхореи. Вспенивающийся при дыхании секрет закупоривает дыхательные пути и выделяется изо рта, носа. Клиническая картина напоминает острый отёк лёгких, что может стать причиной неправильной диагностики и лечения. Центральная форма нарушений дыхания обусловлена изменением функций дыхательных мышц: гипертонус дыхательных мышц и ригидность грудной клетки, затем — паралич мускулатуры.
- Нарушения функций ССС: развиваются ранний гипертензивный синдром вследствие выраженного повышения уровня адреналина в крови (повышение систолического АД до 200–250 мм рт.ст., диастолического АД — до 150–160 мм рт.ст.), резкая брадикардия (ЧСС до 30 в минуту), замедление внутрижелудочковой проводимости, АВ-блокада. В тяжёлых случаях возникают резкое снижение ударного объёма, ОЦК, падение АД, ЦВД и общего периферического сопротивления сосудов, фибрилляция желудочков.
- Нарушения функций ЖКТ и печени: выраженный спазм гладкой мускулатуры желудка и кишечника (кишечная колика) может возникать даже при лёгких отравлениях (когда прочие симптомы интоксикации выражены слабо) и сопровождается тошнотой, рвотой, схваткообразными болями в животе, диареей.

Стадии отравления

- I стадия — возбуждение (развивается через 15–20 мин после поступления токсического вещества), которое проявляется головокружением, головной болью, снижением остроты зрения, тошнотой, рвотой, спастическими болями в животе, чувством страха, агрессивным поведением. При объективном обследовании выявляют умеренный миоз, повышенную потливость, гиперсаливацию, незначительную бронхорею, повышение АД, умеренную тахикардию.
- Для II стадии характерны гиперкинезы и судороги, заторможённость, сопор, в тяжёлых случаях — кома. Миофасцикуляции, чаще в области лица, груди и голеней, в тяжёлых случаях — фасцикуляции почти всех мышц тела. Возможны генерализованные эпилептиформные судороги, тонические судороги, а также ригидность грудной клетки с уменьшением её экскурсии. Выявляют выраженный миоз, реакция зрачков на свет отсутствует. Отмечают резкую потливость, гиперсаливацию, бронхорею. АД повышается до 240/160 мм рт.ст., затем резко падает, вплоть до коллапса. Могут быть тенезмы, диарея.

- При III стадии развиваются паралич скелетной мускулатуры, глубокая кома (обычно с полной арефлексией), миоз, центральные формы нарушения дыхания, выраженная брадикардия или тахикардия, значительное снижение АД.

Особенности отравлений

Клиническая картина отравления может зависеть от пути поступления вещества в организм: при попадании в глаза — длительный миоз, при чрескожном поступлении — мышечные фасцикуляции в месте контакта с ядом, при приёме внутрь — раннее возникновение диспептических расстройств. Рецидив интоксикации возникает у 5—6% больных на 2—8-е сут после отравления.

Лабораторно-инструментальные исследования

- Определение активности холинэстеразы в крови, плазме, эритроцитах потенциометрическими и фотоэлектроколориметрическими методами.
- Определение токсического вещества в крови, плазме, биологических средах методом газожидкостной хроматографии: при I стадии отравления обнаруживают «следовые» концентрации фосфорорганических соединений в крови, при II—III стадиях — 0,5—29,6 мкг/мл хлорофоса, 0,1—3 мкг/мл карбофоса, до 3 мкг/мл метафоса.
- По данным коагулограммы выявляют склонность к гиперкоагуляции. В декомпенсированной фазе шока с резким падением АД возникает гипокоагуляция и фибринолиз.
- ЭКГ: резкая брадикардия (до 20—40 в минуту), уширение комплекса *QRS*, замедление внутрижелудочковой проводимости, АВ-блокада, фибрилляция желудочков.
- На рентгенограмме органов грудной клетки — усиление бронхиального и сосудистого рисунка.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика отравлений фосфорорганическими соединениями и психотропными средствами представлена в табл. 64-2.

Таблица 64-2. Дифференциальная диагностика острых отравлений психотропными средствами и фосфорорганическими соединениями

Стадия	Психотропные средства	Фосфорорганические средства
I стадия	Глубокий сон, миоз, гиперсаливация, брадикардия	Психомоторное возбуждение, миоз, потливость, гиперсаливация, бронхорея, повышенное АД

Окончание табл. 64-2

II стадия	Поверхностная кома, болевая чувствительность сохранена, ослабление зрачковых и роговичного рефлексов, развитие эпилептических припадков, гиперсаливация, бронхорея, тахикардия, гипотония	Заторможённость, сопор, отсутствие реакции зрачков на свет, повышенная потливость, гиперсаливация, бронхорея, асинхронные фибрилляции мышц, гиперкинезы хореоидного типа, тонические судороги, брадикардия, высокое АД, диарея
III стадия	Глубокая кома, отсутствие глазных и сухожильных рефлексов, отсутствие болевой реакции, дыхание редкое поверхностное, акроцианоз, гиперсаливация, гипотония, тахикардия	Глубокая кома, арефлексия, миоз, гиперсаливация, паралич мускулатуры, поверхностное дыхание, дыхание типа Чейна–Стокса, брадикардия

ЛЕЧЕНИЕ

Лечебные мероприятия на догоспитальном этапе.

При I стадии:

- 0,1% раствор атропина внутривенно (доза по показаниям);
- промывание желудка через зонд;
- 15–30 г метилкремниевой кислоты гидрогеля (энтеросорбент) или 5 г повидона в 100 мл кипячёной воды (слабительное).

При II стадии в дополнение к вышеуказанным мероприятиям рекомендовано:

- 400 мл раствора декстрана или гидроксиэтилкрахмала, 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида, 400 мл 5% глюкозы внутривенно капельно;
- при судорогах или гипертонусе мускулатуры 2–4 мл 0,5% раствора диазепама внутривенно.

При III стадии в дополнение к вышеуказанным мероприятиям проводят:

- туалет рта и носоглотки;
- 200 мг допамина в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы внутривенно капельно (под контролем АД);
- ЭКС при нарастании брадикардии; электроимпульсная терапия при фибрилляции желудочков.

Общие рекомендации

Необходима госпитализация в токсикологический центр. При отсутствии симптоматики, но снижении активности холинэстеразы больного следует наблюдать в стационаре не менее 2–3 сут. Для предупреждения

позднего проявления интоксикации назначают специфическую терапию минимальными дозами холинолитических средств и реактиваторов холинэстеразы.

Тактика ведения

При ингаляционном пути поступления пострадавшего нужно вывести из помещения с заражённым воздухом. При попадании фосфорорганических соединений на кожу и глаза поражённые участки обрабатывают щелочными растворами. При пероральном пути показано промывание желудка через зонд с последующим введением активированного угля, жидкого парафина, применяют рвотные средства, сифонные клизмы. На II–III стадии отравления показаны повторные промывания желудка с интервалами 4–6 ч до исчезновения запаха фосфорорганического соединения в промывных водах. Промывания желудка и сифонные клизмы проводят ежедневно до ликвидации признаков отравления.

Обеспечивают адекватную вентиляцию лёгких, проводят туалет полости рта. Интубация трахеи необходима при нарушении дыхания по центральному типу, выраженной бронхорее (для удаления секрета), коматозном состоянии (для предупреждения аспирации при промывании желудка). При гипертонусе мышц грудной клетки ИВЛ возможна только после введения миорелаксантов. Нижняя трахеостомия показана в случае выраженной бронхореи с нарушением дыхания по центральному типу (ригидность или паралич грудной клетки).

В последующем проводят инфузионную терапию, форсированный диурез, гемосорбцию, перитонеальный диализ, гемодиализ. Большинство фосфорорганических соединений быстро покидает сосудистое русло (за счёт депонирования в тканях или гидролиза), поэтому указанные методы целесообразно применять в первые часы отравления (прежде всего при отравлении карбофосом).

Гемодиализ

Показания для гемодиализа:

- тяжёлое течение отравления;
- снижение активности холинэстеразы на 50% и более.

Длительность гемодиализа составляет не менее 7 ч. Гемодиализ также показан через 2–3 сут после гемосорбции при низкой активности холинэстеразы и сохранении признаков отравления (для удаления из организма метаболитов фосфорорганических соединений, не определяемых лабораторными методами).

Специфическая (антидотная) терапия

Антидотная терапия направлена на блокирование м-холинорецепторов (например, введение атропина) и на восстановление активности холинэстеразы (реактиваторы холинэстеразы, например, оксимы).

Атропинизация. Интенсивная атропинизация необходима всем больным с 1-го часа лечения, вплоть до купирования всех симптомов мускариноподобного действия фосфорганического соединения и развития признаков атропинизации (сухости кожи и слизистых оболочек, умеренной тахикардии, мидриаза). В I стадии вводят 2–3 мг атропина внутривенно, во II стадии — 20–25 мг, в III стадии — 30–35 мг. Поддерживающая атропинизация на период выведения яда (до 2–4 сут) составляет: в I стадии — 4–6 мг/сут, во II стадии — 30–50 мг/сут, в III стадии — 100–150 мг/сут.

Реактиваторы холинэстеразы вводят параллельно с атропинизацией в течение первых суток после отравления. Применение на более поздних сроках неэффективно и опасно в связи с выраженным токсическим действием (нарушение сердечной проводимости, рецидив острой симптоматики отравления, токсический гепатит).

- Тримедоксима бромид (реактиватор холинэстеразы преимущественно периферического действия) в I стадии вводят по 150 мг внутримышечно (общая доза на курс лечения составляет 150–450 мг), во II–III стадии — по 150 мг через 1–3 ч (общая доза на курс лечения составляет 1,2–1,5 г).
- «Диэтиксим» (реактиватор холинэстеразы центрального и периферического действия): начальная доза составляет 300–500 мг внутримышечно. При необходимости препарат вводят повторно 2–3 раза с интервалом 3–4 ч (общая доза до 5–6 г).
- «Изонитрозин» (реактиватор холинэстеразы центрального действия) применяют как изолированно, так и в сочетании с дипироксимом по 1,2 г внутримышечно или внутривенно. При необходимости через 30–40 мин инъекции повторяют (общая доза не более 3–4 г). Изонитрозин применяют в сочетании с тримедоксима бромидом на II стадии при выраженных нарушениях психической активности (заторможённость, кома).

Специфическую терапию проводят под постоянным контролем активности холинэстеразы. При эффективном лечении активность холинэстеразы начинает восстанавливаться через 2–3 сут после отравления и возрастает к концу недели на 20–40%; нормальный уровень восстанавливается через 3–6 мес. При активных методах детоксикации (гемосорбция, гемодиализ) поддерживающие дозы холиноблокаторов и реактиваторов необходимо увеличить на 25–30%.

Неспецифическая медикаментозная терапия

Симптоматическая терапия необходима для ликвидации тяжёлых дыхательных и гемодинамических расстройств, купирования судорог и психомоторного возбуждения, лечения осложнений. Противопоказано введение суксаметония хлорида, угнетающего холинэстеразу. При острой сердечно-сосудистой недостаточности назначают низкомолекулярные растворы, ГК (например, гидрокортизон в дозе 250–300 мг), норэпинефрин, допамин. Для профилактики психомоторного возбуждения и при судорогах вводят

магния сульфат, диазепам. При выраженном делирии и судорожном статусе рекомендованы средства для неингаляционного наркоза, например натрия оксибат.

Категорически противопоказано введение морфина, сердечных гликозидов, аминофиллина.

Осложнения

Пневмония, возникающая в результате тяжёлых нарушений дыхания и микроциркуляции в лёгких, — основная причина смерти у больных в позднем периоде отравления. Поздние интоксикационные психозы обычно носят характер алкогольного делирия (у лиц, злоупотребляющих алкоголем) с выраженными расстройствами сознания, галлюцинациями, гипертермией и неврологическими признаками отёка мозга. Возможно развитие полиневритов.

Прогноз

Прогноз серьёзный и зависит от количества токсического вещества и своевременности оказанной помощи. У больных с явлениями шока при отравлении фосфорорганическими соединениями летальность составляет приблизительно 60%.

Отравление окисью углерода

Окись углерода (угарный газ) встречается в выхлопных газах автомобиля, в табачном и в промышленном дыму. Он образуется при неполном сгорании древесины, природного газа.

Патогенез

Окись углерода, попадая в кровь через альвеолы, связывается с гемоглобином, образуя карбоксигемоглобин. У окиси углерода очень высокое сродство с гемоглобином (в 210 раз выше, чем у кислорода). Также окись углерода быстро связывается с миоглобином, препятствуя его соединению с кислородом, и вызывает угнетение тканевого дыхания. В результате развивается гипоксия тканей, усиление анаэробного метаболизма. Окись углерода выводится через лёгкие; при дыхании атмосферным воздухом она полностью элиминируется через 4–6 ч.

Клиническая картина

При осмотре кожных покровов отмечают жалобы на чувство нехватки воздуха, выраженный цианоз, тахипноэ. Появляются симптомы поражения ЦНС в виде эмоциональной лабильности, спутанности сознания, нарушения координации движения. При тяжёлых отравлениях окисью углерода возможно развитие отёка мозга. Поражения ССС проявляются приступами стенокардии, нарушениями ритма, острой сердечной недостаточности. Со стороны ЖКТ беспокоят тошнота, рвота, понос.

Лёгкое отравление возникает при кратковременном воздействии окиси углерода (содержание в крови карбоксигемоглобина 15–20%). При умеренном отравлении содержание карбоксигемоглобина составляет 20–40%, при тяжёлом отравлении — 40–50%, при крайне тяжёлом отравлении — превышает 60% в крови.

Лабораторно-инструментальные исследования

- Определение карбоксигемоглобина в крови.
- Оценка кислотно-щелочного состояния.
- Измерение S_aO_2 и p_aO_2.

Лечение

Тактика ведения. Немедленная эвакуация пострадавшего из зоны воздействия окисью углерода.

Специфическая (антидотная) терапия. Применяют ингаляции кислорода со скоростью 10 л/мин. При коме или выраженных неврологических расстройствах и нарушениях гемодинамики необходимо проводить интубацию с последующей ИВЛ 100% кислородом.

Неспецифическая лекарственная терапия. При нарушении ритма сердца и снижении АД показано симптоматическое лечение.

Течение и прогноз

Прогноз зависит от степени отравления: крайне тяжёлое отравление окисью углерода часто заканчивается летальным исходом. При отравлениях, сопровождающихся потерей сознания, через 2–3 нед могут развиться психоневрологические нарушения.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

Введение

Клиническая практика, основанная на тщательном изучении конкретного больного, всегда была, есть и будет неисчерпаемым источником познания сложных проблем современной патологии человека. Именно конкретные больные с индивидуальными проявлениями заболевания обогащают наши представления о болезнях новыми деталями, которые могут стать ключевыми для понимания патологического процесса. Вот почему в известных клинических школах (терапевтических, в частности) традиционно сохраняется многопрофильный характер клиник, что позволяет на примерах отдельных пациентов рассматривать широкий круг вопросов, представляющих интерес одновременно для разных специалистов. Больные (конечно, вместе с хорошими врачами) всегда были основным богатством клиники, как об этом говорили выдающиеся клиницисты М.П. Кончаловский и Е.М. Тареев, а клинический разбор больного — главной формой и безошибочным способом совершенствования клинического мышления. Подтверждение тому — ставшие классическими клинические разборы в терапевтических клиниках Г.А. Захарьина и С.П. Боткина.

Клинический разбор — это обсуждение вечных проблем клинической практики: диагноза, лечения и прогноза у конкретного больного, а не болезни вообще. Привлечение к такому обсуждению специалистов, детально знающих отдельные стороны проблемы, позволяет рассматривать важнейшие аспекты болезни в целом (этиологию, патогенез, дифференциальную диагностику, лечение и прогноз), но применительно к конкретному больному. Тем более что на клинический разбор обычно представляют «трудного больного», то есть трудного в плане диагноза, обследования и лечения. При клиническом разборе раскрывают индивидуальное значение обнаруживаемых симптомов и синдромов, что полностью соответствует знаменитому принципу — «симптомы надо взвешивать, а не считать». Именно «вес» симптома в картине болезни позволяет проводить дифференциальную диагностику, оценивать тяжесть состояния и прогноз. Между тем тенденция к «подсчету» симптомов, используемому в диагностике по

критериям (известные «критериальные» диагнозы некоторых групп болезней), как и всякое стремление к схематизации, ограничивает возможности клинического мышления заранее заданными узкими рамками.

Схожий недостаток (попытка «стандартизировать» больного) имеет принцип алгоритма (алгоритмы диагноза, алгоритмы лечения), активно пропагандируемый в некоторых руководствах по внутренним болезням.

Диагностические трудности чаще других обсуждают в ходе клинического разбора, поскольку существует достаточно большая группа пациентов, страдающих так называемыми редкими заболеваниями. Как заметил Р. Вирхов, «редкие болезни важны потому, что они действуют не только на наши чувства, но и на разум».

Выдающийся отечественный клиницист Е.М. Тареев писал, что изучение редких болезней, как новых, так и особенно ранее описанных, представляет большой смысл и интерес, поскольку помогает понять общие закономерности развития более распространённых заболеваний. Именно необычные проявления этих более известных болезней (особенно в дебюте и в процессе эволюции, включая трансформации под влиянием лекарственной терапии) можно трактовать как собственно редкие болезни.

Хорошо известно, что распространённые сегодня заболевания когда-то считали редкими: казуистические наблюдения инфаркта миокарда во времена В.П. Образцова и Н.Д. Стражеско; «болезни отсутствия пульса», описанные М. Такаясу в 1908–1912 годах; «лекарственная болезнь» Е.А. Аркина; бронхогенный рак; системные васкулиты; системные заболевания соединительной ткани; ревматоидный артрит; подострый инфекционный эндокардит; лимфопролиферативные болезни и многие другие. С другой стороны, современная клиника внутренних болезней постоянно обогащается «забытыми», широко распространёнными в прошлом болезнями, в том числе повторившимися в период Великой Отечественной войны «военным нефритом», «бессуставным ревматизмом», «алиментарной дистрофией» первой мировой войны, «раневой септической артериовенозной аневризмой с переносом инфекции на клапаны сердца», бери-бери, острой пептической язвой с перфорацией и особенно «острой травматической анурией».

В отдельную группу Е.М. Тареев выделял «фактически новые, только нарождающиеся заболевания, болезни завтрашнего дня». Они представляют специальный интерес, поскольку нередко этиологически и эпидемиологически связаны с меняющимися условиями окружающей среды, появлением новых химических соединений, чужеродных Аг и особенно ЛС. При этом возникающие заболевания иногда могут быть похожи на «старые» болезни, хотя их новая этиология требует и нового лечения.

Клинический разбор включает обсуждение широкого спектра проблем врачебной практики.

- В первую очередь, выяснение этиологии заболевания у конкретного больного, её связи с факторами риска и наследственностью (особеннос-

тями образа жизни, семейным анамнезом). При этом, наряду с более привычными инфекционными причинами, рассматривают и неинфекционные, такие как алкоголь, влияние окружающей среды (например, тяжёлые металлы), а также ЛС, способные индуцировать даже системные поражения (васкулиты, системные заболевания соединительной ткани). Клинический разбор — тщательный анализ анамнеза, со всеми особенностями возникновения и развития заболевания, его обострений, а также деталей образа жизни, привычек, т.е. реализация знаменитого «простого Захарьинского метода анамнеза» (Е.М. Тареев).

- Клинический разбор позволяет определить оптимальный вариант обследования, целесообразность использования самых современных, в том числе дорогостоящих, иногда небезопасных (инвазивных) методов, решить вопрос об их необходимости. Например, биопсии почки можно избежать у больного инсулинзависимым сахарным диабетом, у которого выявлена микроальбуминурия, чётко указывающая на начало гломерулосклероза в области сосудистого полюса клубочка, т.е. на раннюю стадию диабетической нефропатии. В то же время окончательно диагностировать раннюю (протеинурическую) стадию амилоидного поражения почек пока можно установить только с помощью биопсии почки.
- Этиотропное лечение бывает наиболее рациональным и эффективным, а знание патогенеза помогает усилить терапию. При невыясненной этиологии патогенетическое лечение оказывается единственно возможным и подчас очень действенным. Выбор патогенетической терапии (целенаправленной и адекватной) всегда был ответственным. Сегодня такая ответственность особенно велика, поскольку врач располагает достаточно мощными и нередко агрессивными методами лечения, позволяющими улучшить ранее сомнительный и даже безнадёжный прогноз у многих больных (например, при СКВ, гранулематозе Вегенера). В то же время современные препараты обладают большим числом побочных эффектов. Новые иммунодепрессанты, в том числе селективные, применяют не только в трансплантологии, но и при иммуновоспалительных заболеваниях. Так, циклоспорин успешно используют при отдельных формах нефротического гломерулонефрита, инфликсимаб — при тяжёлых вариантах болезни Крона. Достижения молекулярной биологии позволили применять моноклональные АТ к отдельным цитокинам, их рецепторам и другим медиаторам межклеточных взаимодействий. Современные антигипертензивные ЛС различного механизма действия существенно снижают частоту осложнений АГ (в первую очередь, инсультов), а гиполипидемические ЛС, возможно, существенно улучшат прогноз при атеросклерозе.

Клинический разбор как нельзя лучше подтверждает преимущества клинического мышления, основанного на постоянно обогащающемся

общеклиническом образовании. Необходимость последнего для разных специалистов (пульмонологов, кардиологов, нефрологов, гепатологов и врачей других специальностей) не вызывает сомнения. Выделение узких специалистов (но не отделение, отмежевание) из клиники внутренних болезней оправдано, но в то же время и относительно, поэтому участие в клиническом разборе полезно не только для лечащего врача, но и для них самих.

Клинический разбор — это обсуждение тяжёлых ситуаций, возникающих по мере развития болезни: нефротического криза, лекарственных реакций, ДВС-синдрома и др. Драматизм клинической ситуации нередко определяют не только клинические симптомы, но и лабораторные показатели, например высокая концентрация ионов калия в сыворотке крови (при ХПН) или высокое содержание АПФ в сыворотке крови (при активном саркоидозе с формированием гранулём в миокарде) угрожают развитием внезапной остановки сердца.

Таким образом, ошеломляющие воображение успехи клинической медицины значительно расширяют наши возможности в решении основных вопросов клинической практики, главным объектом которой всегда останется конкретный больной, а оптимальным способом понимания его проблем — клинический разбор.

Впервые выявленная «мягкая» артериальная гипертензия и метаболический синдром

Цели разбора

- Рассмотреть вопросы диагностики АГ с установлением степени, стадии болезни и категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений, выбора оптимального плана обследования.
- Определить алгоритм выбора антигипертензивных ЛС и сроки начала антигипертензивной терапии.
- Обучить правилам определения целевого АД и разработки индивидуального плана ведения пациента среднего возраста с впервые выявленной АГ с учетом факторов риска.

Жалобы и анамнез

Мужчина 49 лет, экономист, руководитель отдела банка. Жалобы при обследовании не предъявляет. К врачу обратился по поводу плановой диспансеризации. Ранее не обследовался. Курит 25 сигарет в сутки. Ежедневно выпивает 1 л пива. С 43 лет страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Наследственный анамнез: отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 74 лет. Матери 72 года, больна АГ, сахарным диабетом 2 типа.

Физикальное обследования

Индекс массы тела — 30,6 кг/м^2, окружность талии — 108 см. Во время первого посещения в положении сидя АД (среднее значение двукратного измерения с интервалом 1 мин) в кабинете доврачебного осмотра составило 164/110 мм рт.ст., ЧСС — 92 удара в мин, в конце осмотра врача (завершение визита) АД было равно 142/98 мм рт.ст., ЧСС — 78 ударов в мин. Через неделю при повторном визите АД составило 136/98 мм рт.ст., ЧСС — 78 ударов в мин.

Лабораторно-инструментальные исследования

При биохимическом анализе крови концентрация глюкозы натощак составила 6,4 ммоль/л, креатинина — 88,4 мкмоль/л, ионов калия — 4,3 ммоль/л, ионов натрия — 140 ммоль/л, мочевой кислоты — 324 мкмоль/л, холестерина — 4,9 ммоль/л, триглицеридов — 2,3 ммоль/л, ЛПВП — 1,0 ммоль/л, ЛПНП — 2,8 ммоль/л. В общем анализе мочи патологических изменений не обнаружено. На ЭКГ: ритм синусовый, сумма зубца *S* в отведении V_1 и зубца *R* в отведения V_5 (один из критериев Соколова—Лайона) равна 29 мм, индекс Корнелла — 2162 мм×мс. ЭхоКГ: индекс массы миокарда составил 119 г/м^2. При осмотре глазного дна выявлена ретинопатия II степени. Сумма толщины интимы и среднего слоя общей сонной артерии, определённая при УЗИ сонных артерий, составила 1,1 мм, стенозирования не выявлено. Концентрация альбумина во второй порции мочи при первом посещении была равна 18 мг/л, через неделю — 14 мг/л.

Вопросы для самоконтроля

- Достаточно ли подтверждена АГ у пациента?
- Какова степень и стадия гипертонической болезни?
- Какие основные факторы риска выявлены?
- Каков риск развития сердечно-сосудистых осложнений?
- Необходимо ли продолжение обследования пациента?
- Каков уровень целевого АД?
- Показана ли пациенту безотлагательная антигипертензивная терапия?
- Есть ли у пациента показания или установленные (возможные) противопоказания для назначения определённого класса антигипертензивных ЛС?
- Показана ли гиполипидемическая терапия?
- Показано ли назначение ацетилсалициловой кислоты?

Диагностика артериальной гипертензии

Для диагностики АГ стабильность повышения АД должна быть подтверждена при повторных клинических измерениях в ходе двух последовательных визитов с интервалом не менее недели. Во время каждого визита к врачу должно быть проведено не менее двух измерений АД в положении сидя и посчитано их среднее значение. В ходе первого визита АД должно быть измерено на обеих руках; для последующего контроля

выбирают руку с более высокими значениями. При существенных колебаниях АД в ходе одного или нескольких визитов показано суточное мониторирование АД. Таким образом, в приведённом примере наличие АГ у пациента подтверждено правильно. Более высокий уровень АД в кабинете доврачебного осмотра мог быть связан с отсутствием необходимого отдыха перед измерением, тревожной реакцией ожидания на медицинскую обстановку, курением и/или приёмом кофе в течение 1 ч до измерения. Это предположение подтверждает и более высокая ЧСС.

Степень АГ устанавливают при впервые выявленном и нелеченном заболевании. Она отражает исключительно уровень повышения АД. Если показатели систолического и диастолического АД находятся в разных категориях, степень устанавливают на основании более высокого значения. В данном примере у пациента диагностирована 1 степень АГ.

В данной ситуации нет выраженных колебаний АД между визитами. Проведение суточного мониторирования АД на этом этапе наблюдения не показано.

Бессимптомный характер повышения АД, наличие метаболических факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (абдоминальное ожирение, нарушение регуляции углеводного обмена), семейный анамнез АГ, отсутствие специфических изменений по данным лабораторного исследования позволяют с высокой вероятностью расценить заболевание как первичную форму и на данном этапе не проводить поиск вторичных причин повышения АД.

На основании проведённого физического обследования у пациента выявлены два основных фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений (курение и абдоминальное ожирение), не обнаружены признаки поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. В соответствии с современными рекомендациями, ретинопатию I–II степени не рассматривают как поражение органов-мишеней в виду неспецифичности этих изменений для АГ. Таким образом, у пациента диагностирована гипертоническая болезнь I стадии и его следует отнести к категории среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В этой ситуации лекарственная терапия может быть отсрочена на 3–6 мес.

В связи с этим обосновано расширить объём обследования и выполнить дополнительные исследования, поскольку они могут изменить категорию риска пациента и повлиять на уровень целевого снижения АД. К дополнительным исследованиям относят:

- оценку факторов риска (определение СРБ);
- УЗИ сонных и/или бедренных артерий;
- исследование мочи на наличие микроальбуминурии (проводят обязательно, если имеется сахарный диабет).

Пациенту были выполнено УЗИ сонных артерий и проведено исследование мочи на наличие микроальбуминурии. УЗИ сонных артерий позволило выявить увеличение суммы толщины интимы и среднего слоя общей сонной артерии до 1,1 мм, что расценивают как признак поражения орга-

нов-мишеней. Таким образом, расширение обследования привело к изменению категории риска и стадии заболевания. По данным более полного обследования пациент страдает гипертонической болезнью II стадии и его необходимо отнести к группе высокого добавочного риска смертельных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation — систематическая оценка коронарного риска). В этой ситуации лекарственная терапия должна быть начата незамедлительно одновременно с немедикаментозным лечением.

Обнаружение метаболического синдрома

У пациента диагностирован метаболический синдром: АГ, абдоминальное ожирение, нарушение гликемии натощак, гипертриглицеридемия. Метаболический синдром расценивают как маркёр высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При выборе антигипертензивного ЛС в этой ситуации полезно учитывать его метаболические эффекты. На данном этапе нет показаний для назначения статинов с целью коррекции дислипидемии (уровень ЛПНП менее 3,0 ммоль/л).

Влияние других факторов

Пациент ежедневно выпивает 1 л пива, что соответствует 28 единицам алкоголя в неделю (1 единица равна 12 г чистого этанола или 240 мл пива с 5% содержанием алкоголя). Таким образом, уровень потребления алкоголя у пациента — высокий. Высокое потребление алкоголя может быть фактором, повышающим АД, а также концентрацию триглицеридов в крови.

Потенциальная проблема приверженности к лечению

Повышение АД у пациента носит бессимптомный характер, что позволяет прогнозировать низкую мотивацию и приверженность пациента к лечению. Поэтому целесообразно назначить ЛС пролонгированного действия для приёма 1 раз в сутки и с хорошим профилем переносимости.

Диагностическое заключение

Гипертоническая болезнь II стадии, 1 степени. Атеросклероз сонных артерий. Метаболический синдром (абдоминальное ожирение, нарушение гликемии натощак, гипертриглицеридемия). Курение. Высокий уровень потребления алкоголя. Риск 3 (высокий).

Необходимые терапевтические мероприятия

К необходимым мероприятиям относят следующие.

- Увеличение физической нагрузки.
- Отказ от курения.
- Снижение массы тела.
- Уменьшение потребления алкоголя.
- Контроль АГ: целевое АД составляет менее 140/90 мм рт.ст.

- Устранение или предупреждение прогрессирования нарушений углеводного обмена.
- Контроль дислипидемии.

Терапевтические альтернативы

Выбор препаратов для начала лечения АГ осуществляют среди 5 основных классов антигипертензивных ЛС.

- У пациента выявлены факторы риска развития сахарного диабета (абдоминальное ожирение, нарушение гликемии натощак, семейный анамнез сахарного диабета), поэтому назначать блокаторы β-адренорецепторов или тиазидные диуретики не рекомендовано.
- Наличие атеросклероза сонных артерий — показание для назначения блокаторов медленных кальциевых каналов, поскольку имеются данные рандомизированных контролируемых клинических исследований о способности ЛС этого класса замедлять прогрессирование ранних атеросклеротических изменений. Блокаторы медленных кальциевых каналов не оказывают неблагоприятных метаболических эффектов на углеводный обмен.
- Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II не влияют на углеводный обмен. Кроме того, имеются данные о способности ЛС этих классов предупреждать развитие сахарного диабета.

При наличии бессимптомной АГ 1 степени лечение может быть начато с монотерапии или комбинации нескольких ЛС в низких дозах.

Индивидуальный фармакотерапевтический режим

Немедикаментозное лечение заключается в следующем.

- Снижение массы тела. Идеальная, но малодостижимая цель — нормализация массы тела (индекс массы тела менее 25 кг/м^2). Снижение массы тела на 5—10 кг может оказать благоприятный эффект на уровень АД и состояние углеводного обмена.
- Увеличение физической нагрузки: ежедневная ходьба по 30 мин быстрым шагом, подъём по лестнице, плавание по 40 мин 3 раза в неделю. Физическая нагрузка способствует снижению массы тела, уменьшению инсулинорезистентности, улучшению показателей углеводного и липидного обмена.
- Отказ от курения.
- Уменьшение количество употребляемого алкоголя (не более 1,5 л пива в неделю).
- Ограничение приёма поваренной соли до 6 г/сутки, диета с ограничением продуктов, богатых жирами и углеводами, обогащение рациона свежими овощами и фруктами.

Возможные варианты начальной лекарственной терапии представлены ниже.

- Блокатор медленных кальциевых каналов (например, лацидипин в дозе 4 мг 1 раз в сутки).

- Ингибитор АПФ (например, рамиприл в дозе 5 мг 1 раз в сутки с последующим увеличением дозы до 10 мг 1 раз в сутки для достижения целевого АД менее 140/90 мм рт.ст.).
- Антагонист рецепторов к ангиотензину II (валсартан в дозе 160 мг 1 раз в сутки).
- Низкодозовый комбинированный препарат (например, периндоприл в дозе 2 мг и пролонгированная форма индапамида в дозе 0,625 мг 1 раз в сутки).

Следующий визит назначают через 4–6 нед. В ходе визита необходимо оценить уровень АД, приверженность к лекарственному лечению, массу тела, выполнение пациентом немедикаментозной программы лечения, наличие нежелательных явлений, концентрации глюкозы и триглицеридов в крови.

Практические выводы

При выявлении низкого и среднего риска у больных АГ показано расширить объём исследований для уточнения категории риска, стадии заболевания и уровня целевого АД.

При наличии нарушений регуляции углеводного обмена у пациентов молодого и среднего возраста желательно воздерживаться от назначения, блокаторов β-адренорецепторов, если отсутствуют другие показания для выбора препаратов из этого класса.

Пациент с впервые выявленной АГ может иметь высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что диктует необходимость начала лекарственной терапии наряду с активными мерами по изменению образа жизни.

У пациентов с метаболическим синдромом при выборе начальной антигипертензивной терапии следует учитывать метаболические эффекты антигипертензивных ЛС.

Резюме

Мужчина 49 лет, с впервые выявленной бессимптомной АГ 1 степени, ожирением, нарушением регуляции углеводного обмена. В связи с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска следует незамедлительно начать, наряду с немедикаментозными мерами, лекарственную антигипертензивную терапию с акцентом на её метаболическую нейтральность и хорошую переносимость.

Клиническое значение суточного амбулаторного мониторирования и домашнего измерения АД у пожилой пациентки с артериальной гипертензией

Цели разбора

- Освоить навыки сопоставления результатов оценки АД с использованием клинического и амбулаторного измерения.

- Научить выбирать оптимальный метод регистрации АД для контроля эффективности антигипертензивной терапии.

Жалобы и анамнез

Женщина 68 лет, пенсионерка, в прошлом медсестра. В течение 2 нед до обращения беспокоят слабость, головокружение в середине дня (приблизительно в 13–15 ч). На основании повторного измерения АД у больной 2 мес назад была диагностирована изолированная систолическая АГ 3 степени (АД 182/84 мм рт.ст.). В связи с наличием ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка [сумма зубца *S* в отведении V_1 и зубца *R* в отведения V_5 (один из критериев Соколова–Лайона) равна 42 мм] пациентка была отнесена к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, рекомендованы немедикаментозные меры лечения, назначен амлодипин в дозе 5 мг 1 раз утром. За 3 нед до обращения доза амлодипина была увеличена в связи с повышением АД до 172/80 мм рт.ст.

Физикальное обследование

Других факторов риска при обследовании не выявлено. Индекс массы тела равен 26,8 кг/м^2. АД в положении сидя составило 154/72 мм рт.ст., ЧСС — 66 ударов в мин; стоя — 158/76 мм рт.ст., ЧСС — 72 удара в мин. Для уточнения взаимосвязи симптомов с уровнем АД назначен самоконтроль АД, который пациентка проводила в течение недели. При самоконтроле среднее АД было равно 120/62 мм рт.ст., в 8 ч — 128/70 мм рт.ст., в 14 ч — 116/54 мм рт.ст., в 22 ч — 124/68 мм рт.ст. Больная ежедневно в 8–9 ч принимала амлодипин.

В день окончания самоконтроля АД на приёме у врача в 10 ч в положении сидя составило 162/76 мм рт.ст., ЧСС — 68 ударов в мин, стоя — 158/76 мм рт.ст., ЧСС — 76 ударов в мин.

Лабораторно-инструментальные исследования

В общих анализах крови и мочи патологических изменений не обнаружено. При биохимическом анализе крови концентрация глюкозы составила 5,2 ммоль/л, креатинина — 96,8 мкмоль/л, ионов калия — 3,3 ммоль/л, мочевой кислоты — 278 мкмоль/л, холестерина — 4,2 ммоль/л, триглицеридов — 1,18 ммоль/л, ЛПВП — 1,4 ммоль/л, ЛПНП — 2,2 ммоль/л.

В связи с противоречивыми данными самоконтроля АД и измерения АД на приёме у врача назначено суточное мониторирование АД. При проведении исследования получены следующие результаты: среднесуточное АД было равно 125/67 мм рт.ст., день — 127/70 мм рт.ст., ИВ САД — 12%, ИВ ДАД —3%, В САД — 19 мм рт.ст., ночь — 112/58 мм рт.ст., СИ САД — 12%, СИ ДАД — 15%.

Больная приняла амлодипин в день исследования в 11 ч 15 мин. В период с 16 ч до 17 ч пациентка отмечала головокружение, слабость на фоне АД 102–112/48–54 мм рт.ст.

Вопросы для самоконтроля

- О чём свидетельствуют различия между уровнем домашнего и клинического АД?
- Контролируется ли АГ у пациентки?
- Какой метод контроля АД для оценки эффективности антигипертензивной терапии целесообразно использовать в данном случае?
- Следует ли изменить антигипертензивную терапию у больной, и если следует, то как?

Эффект «белого халата»

У пациентки обнаружены значительные расхождения между значениями офисного (154/72–162/76 мм рт.ст.) и домашнего АД (120/62 мм рт.ст.). Такая ситуация может быть следствием эффекта «белого халата». Существенное различие между домашним и клиническим АД служит показанием для проведения суточного мониторирования АД с целью подтверждения наличия эффекта «белого халата»: АД во время установки (158/90 мм рт.ст.) и снятия аппарата (160/88 мм рт.ст.) значительно превышает среднесуточные (125/67 мм рт.ст.) и дневные значения (127/70 мм рт.ст.).

Наличие ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка позволяет расценивать имеющиеся различия как проявления эффекта «белого халата» у больной АГ, а не как «гипертонию белого халата».

Ниже перечислены показания для проведения суточного мониторирования АД.

- Подозрение на «гипертонию белого халата» у больных с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний.
- Выраженная вариабельность АД, зарегистрированная при нескольких визитах.
- АГ, резистентная к лекарственной терапии.
- Существенные различия между домашним и офисным АД.
- Симптомы, которые позволяют заподозрить наличие эпизодов гипотонии.
- АГ на рабочем месте.

Оценка взаимосвязи жалоб больной с уровнем артериального давления

Данные самоконтроля АД свидетельствуют об относительно низком уровне АД в 14 ч (116/54 мм рт.ст.). Проведение суточного мониторирования АД подтверждает взаимосвязь между эпизодами относительной гипотонии и субъективными жалобами у больной: эпизоды низкого АД и жалобы зарегистрированы приблизительно через 5–6 ч после приёма антигипертензивного ЛС.

Оценка эффективности антигипертензивной терапии и целевое артериальное давление

Нормальные значения АД по результатам самоконтроля и суточного мониторирования АД свидетельствуют о контролируемой АГ у пациентки, несмотря на повышенный уровень офисного АД.

Целевой уровень АД на приёме у врача составляет менее 140/90 мм рт.ст., однако вследствие наличия эффекта «белого халата», в данной ситуации целесообразно ориентироваться на уровень домашнего АД.

Уровень АД в домашних условиях, как правило, ниже, чем на приёме у врача. Нормальным домашним АД, соответствующим офисному АД 140/90 мм рт.ст., считают 135/85 мм рт.ст. Для некоторых групп пациентов (больные сахарным диабетом, почечной недостаточностью, беременные) рекомендуют достигать более низких значений домашнего АД.

Коррекция антигипертензивной терапии

Принимая во внимание взаимосвязь субъективных жалоб больной с эпизодами низкого АД, нормальные значения АД при самоконтроле и суточном мониторировании, целесообразно рассмотреть возможность снижения дозы принимаемого антигипертензивного ЛС. Для оценки сохранения контроля АД при изменении режима терапии целесообразно продолжить самоконтроль АД в течение не менее 2 нед (табл. 1).

Таблица 1. Режимы самоконтроля АД

Этап наблюдения	Режим
Диагностика АГ	Двукратное измерение АД утром (в 6–9 ч) и вечером (в 18–21 ч) в течение 7 сут
Лечение	Двукратное измерение АД утром (в 6–9 ч) и вечером (в 18–21 ч) в течение 7 сут 1 раз в 3 мес. Утренние измерения проводят до приёма ЛС. При изменении терапии продолжительность самоконтроля АД увеличивают до 2 нед
Длительное наблюдение	При контролируемой АГ двукратное измерение АД утром (в 6–9 ч) и вечером (в 18–21 ч) 1 день в неделю

Ниже приведены рекомендации по выполнению самостоятельного измерения АД в домашних условиях, с которыми следует ознакомить пациента.

- Измерение АД выполняют на одной и той же руке, сидя, с опорой спины, ноги не должны быть скрещены.
- Не следует измерять АД сразу после значительной физической нагрузки, после курения или употребления кофе. Перед измерением АД необходимо отдохнуть в положении сидя 5–10 минут.
- Манжету накладывают на обнаженное плечо, плотно, но не очень туго.
- Во время измерения АД предплечье руки должно полностью опираться о горизонтальную поверхность (стол), середина манжетки должна находиться на уровне сердца.

- Нельзя разговаривать во время измерения АД.
- Каждый раз выполняйте по 2 измерения АД с интервалом 1 мин.
- Запишите показания прибора в дневник самоконтроля АД.
- Проконсультируйтесь с врачом, подходит ли Вам размер манжетки, которой Вы пользуетесь.
- Регулярно меняйте источник питания в электронном приборе.
- Не реже 1 раза в год проверяйте точность Вашего аппарата.
- Если у Вас возникли вопросы, касающиеся измерения АД дома, задайте их вашему лечащему врачу.

Необходимые терапевтические меры

Следует снизить дозу амлодипина до 5 мг 1 раз в сутки и продолжить контролировать АГ (домашнее АД менее 135/85 мм рт.ст.).

Диагностическое заключение

Гипертоническая болезнь II стадии. Изолированная систолическая АГ. Гипертрофия левого желудочка. Эффект «белого халата». Риск 3 (высокий).

Индивидуальный фармакотерапевтический режим

Немедикаментозное лечение заключается в следующем.

- Умеренные физические нагрузки.
- Ограничение употребления поваренной соли до 6 г/сут.
- Употребление пищи с адекватным содержанием ионов калия (свежие овощи и фрукты).

В качестве лекарственной терапии продолжают приём амлодипина в дозе 5 мг 1 раз в сутки утром с проведением самоконтроля АД (двукратное измерение АД в 8 ч до приёма амлодипина, в 14 ч и 22 ч в течение 2 нед). Результаты записывают в дневник.

Следующий визит назначают через 2 нед. Необходимо оценить результаты самоконтроля АД.

Практические выводы

Эффект «белого халата» затрудняет оценку эффективности антигипертензивной терапии на основании офисного измерения АД и может быть причиной неоправданного повышения дозировки антигипертензивных ЛС.

Самоконтроль АД — информативный метод оценки амбулаторного АД и уточнения его уровня при подозрении на эпизоды гипотонии на фоне антигипертензивной терапии.

При подтверждении эффекта «белого халата» с использованием самоконтроля и суточного мониторирования АД в случае оценки эффективности антигипертензивной терапии целесообразно ориентироваться на показатели домашнего АД.

Резюме

Женщина 68 лет, с леченной АГ. Результаты клинического и домашнего измерения АД, суточного мониторирования АД свидетельствуют о наличии эффекта «белого халата», что требует выбора оптимального метода измерения АД.

Оценка и коррекция сердечно-сосудистого риска у больного с артериальной гипертензией и начальными признаками поражения почек

Цели разбора

- Обучить навыкам выявления и оценке ранних маркёров поражения почек в соответствии с современными рекомендациями по ведению больных с АГ.
- Обсудить изменения в современных рекомендациях относительно поражения почек при АГ
- Познакомиться с особенностями тактики ведения и выбора антигипертензивных ЛС у пациентов с АГ и поражением почек.
- Получить представление о микроальбуминурии как о маркёре раннего кардиоренального риска.
- Разработать индивидуальный план лечения больного на основании индивидуального профиля факторов сердечно-сосудистого риска.

Жалобы и анамнез

Мужчина 52 лет, главный бухгалтер. Предъявляет жалобы на снижение работоспособности, быструю утомляемость, изредка на головные боли и плохой сон. Страдает АГ в течение 2 лет, лекарственной терапии не получает. Курит 20 сигарет в сутки, употребляет 100 мл крепких алкогольных напитков в неделю. У пациента низкая физическая активность, употребляет пищу с высоким содержанием жиров, углеводов.

Наследственный анамнез: отец страдал АГ и гиперлипидемией, умер от инфаркта миокарда в 53 года. Родные брат (58 лет) и сестра (46 лет) больны АГ.

Физикальное обследование

У больного индекс массы тела равен 34,4 кг/м^2, окружность талии — 106 см. АД в положении сидя составило 174/102 мм рт.ст., ЧСС — 82 удара в мин.

Лабораторно-инструментальные исследования

Общий анализ мочи: относительная плотность 1,018, белок и глюкоза не обнаружены, лейкоциты — 0—1 в поле зрения. Отношение альбумин/креатинин в суточной моче с интервалом в 1 нед составило 48 мг/ммоль, 39 мг/ммоль, 41 мг/моль. При биохимическом анализе крови концентрация глюкозы была равна 5,66 ммоль/л, креатинина — 115 мкмоль/л,

мочевой кислоты — 550 мколь/л, ионов натрия — 140 ммоль/л, калия — 3,9 ммоль/л, холестерина — 7,78 ммоль/л, ЛПВП — 0,87 моль/л, ЛПНП — 5,17 ммоль/л, триглицеридов — 3,37 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта, составила 98,8 мл в мин.

При осмотре глазного дна выявлена ретинопатия I–II степени. На ЭКГ: синусовый ритм с частотой 76 ударов в мин; сумма зубца *S* в отведении V_1 и зубца *R* в отведения V_5 (один из критериев Соколова–Лайона) равна 28 мм. При ЭхоКГ индекс массы миокарда левого желудочка составил 114 г/м². По данным УЗИ размеры почек обычные, контуры ровные.

Вопросы для самостоятельной работы

- Какие факторы риска имеются у больного?
- Имеются ли признаки поражения органов-мишеней?
- Нарушена ли функция почек?
- Каков риск развития сердечно-сосудистых осложнений?
- Показана ли безотлагательная антигипертензивная терапия?
- Имеются ли специальные показания, установленные или возможные противопоказания, влияющие на выбор антигипертензивного ЛС?
- Возможно ли начало лечения с комбинированной терапии?
- Какие показатели следует контролировать после начала антигипертензивной терапии?
- Каковы целевые уровни АД и ЛПНП?
- Имеются ли показания для назначения статинов и ацетилсалициловой кислоты?

Множественные факторы риска

Пациент имеет множественные факторы риска ИБС. К неустранимым факторам риска относят наследственный анамнез (у отца был инфаркт миокарда в возрасте 53 лет). Потенциально коррегируемые факторы: АГ, курение, абдоминальное ожирение и дислипидемия.

Поражение органов-мишеней

У пациента обнаружено поражение органов-мишеней: микроальбуминурия, небольшое повышение концентрации креатинина в крови (признаки нарушения функций почек).

Оценка функций почек у больного АГ включает исследование содержания креатинина в крови, подсчёт скорости клубочковой фильтрации (табл. 2), обнаружение протеинурии. При возможности (при наличии сахарного диабета — обязательно) следует оценить экскрецию альбумина с мочой. В современных рекомендациях по АГ незначительное повышение концентрации креатинина в крови (у мужчин до 115–133 мкмоль/л, у женщин до 104–124 мкмоль/л) и микроальбуминурия отнесены к признакам поражения органов-мишеней.

Таблица 2. Диагностическое значение СКФ

Состояние почек	СКФ, мл/мин
Норма	У мужчин 88–128, у женщин 97–137
Гиперфильтрация	140 и более
Доклиническая почечная дисфункция	60–80
Степени ХПН	
Лёгкая	30–60
Умеренная	10–29
Тяжелая	5–10
Терминальная	Менее 5

Микроальбуминурия — ранний маркёр нарушения функций почек при АГ, предсказывающий развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности, расцениваемый как признак поражения органов-мишеней. Увеличение экскреции альбумина свидетельствует о нарушении целостности почечного барьера. Существуют различные методы оценки микроальбуминурии (табл. 3).

Таблица 3. Методы оценки и диагностические критерии микроальбуминурии

Показатель	Норма	Микроальбуминурия	Протеинурия
Концентрация альбумина в средней порции мочи	1,5–20 мг/л	20–200 мг/л	Более 200 мг/л
Суточная экскреция альбумина с мочой	Менее 30 мкг/сутки	30–300 мкг/сутки	Более 300 мкг/сутки
Отношение альбумин/креатинин в произвольной порции мочи	Мужчины 2,5–25,0 мг/моль Женщины 3,5–25,0 мг/моль	Мужчины более 25,0 мг/моль Женщины более 25,0 мг/моль	
Скорость экскреции альбумина с мочой	Менее 20 мкг/мин	20–200 мкг/мин	Более 200 мкг/мин

На экскрецию альбуминов с мочой влияет ряд факторов: возраст, курение, масса тела, наличие нарушений углеводного и жирового обмена, уровень АД, физическая нагрузка, наличие инфекции мочевыводящих путей. Диагностическое значение имеет обнаружение микроальбуминурии не менее чем в двух из трёх последовательных анализов мочи, выполненных за 3–6 мес.

Повышение концентрации мочевой кислоты более 416 мкмоль/л, нередко наблюдаемое у больных АГ, не получающих лечения, коррелирует с тяжестью нефросклероза.

Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Новшеством в Европейских и Российских рекомендациях по АГ служит оценка риска по системе SCORE. Эта система, в отличие от Фремингемской, отражает 10-летний риск развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания, а не риск развития ИБС. Факторы, учитываемые при расчете риска по критериям SCORE, следующие: возраст, пол, курение, систолическое АД, концентрация холестерина в крови (см. главу 3 «Профилактика ишемической болезни сердца»).

Пациент, учитывая 2 степень АГ и наличие поражения органов-мишеней, имеет высокий риск развития смертельного сердечно-сосудистого осложнения. По системе SCORE 10-летний риск развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания у больного составляет более 8% (очень высокий).

Необходимость лекарственной терапии

При нелеченной АГ 2 степени, учитывая наличие поражения органовмишеней, необходимо агрессивно контролировать АД. Пациент не получает антигипертензивной терапии, несмотря на высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выбор антигипертензивного препарата

Выбор антигипертензивной терапии следует проводить с учётом наличия микроальбуминурии, незначительного повышения концентрации креатинина в крови, нарушений липидного обмена, гиперурикемии, т.е. следует назначить антигипертензивный препарат с нефропротективным действием, без влияния на углеводный и жировой обмен.

Влияние на дислипидемию

Для коррекции дислипидемии, учитывая высокий 10-летний риск развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания и уровень ЛПНП более 3,0 ммоль/л, пациенту, наряду с гиполипидемической диетой, показано назначение гиполипидемических ЛС, в первую очередь статинов (табл. 4).

Антиагрегантная терапия

Антиагрегантная терапия, в особенности низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, позволяет снизить риск инфаркта миокарда и инсульта у больных АГ с высоким риском. Наибольшую степень снижения риска наблюдают у пациентов с повышением концентрации креатинина в крови более 115 ммоль/л.

Цели терапевтического лечения

Главную цель лечения — максимальное снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности — достигают при следующих условиях.

Таблица 4. Рекомендации ВНОК по назначению гиполипидемической терапии и целевым значениям ЛПНП

Группа пациентов	Уровень ЛПНП для назначения немедикаментозной терапии	Уровень ЛПНП для назначения ЛС	Целевой уровень ЛПНП
0–1 фактор риска	Более 3,5 ммоль/л	Более 4,0 ммоль/л	Менее 3,0 ммоль/л
Более 2 факторов риска, 10-летний фатальный риск SCORE менее 5%	Более 3,0 ммоль/л	Более 3,5 ммоль/л	Менее 3,0 ммоль/л
ИБС или её эквиваленты, 10-летний фатальный риск SCORE более 5%	Более 2,5 ммоль/л	Более 3,0 ммоль/л	Менее 2,5 ммоль/л

- Контроль АГ (целевое АД менее 130/80 мм рт.ст.).
- Замедление прогрессирования или регресс микроальбуминурии: уменьшение отношения альбумины/креатинин в суточной моче менее 2,5 мг/моль.
- Контроль дислипидемии: целевой уровень ЛПНП менее 2,5 ммоль/л.
- Снижение массы тела.
- Отказ от курения.
- Увеличение физической активности.

Терапевтические альтернативы

Показанием, определяющим выбор антигипертензивного ЛС у пациента, служит наличие хронической недиабетической нефропатии, а ограничениями — гиперурикемия и дислипидемия.

- Препараты выбора у больного АГ с микроальбуминурией — ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, поскольку они обладают нефропротективным действием (повышают почечный кровоток и снижают экскрецию белка), метаболически нейтральны, положительно влияют на структурные изменения сердца и сосудов.
- Учитывая исходный (174/102 мм рт.ст.) уровень АД, превышающий целевые значения более чем на 20/10 мм рт.ст., лечение целесообразно начать с комбинации антигипертензивных ЛС. Оптимальной комбинацией служит ингибитор АПФ (антагонист рецепторов к ангиотензину II) и блокатор медленных кальциевых каналов. Альтернативой может быть назначение ингибитора АПФ (антагониста рецепторов к ангиотензину II) и диуретика.
- Применение диуретиков в режиме монотерапии у пациента нежелательно, поскольку данная группа ЛС неблагоприятно влияет на содержание мочевой кислоты в крови.

- Начинать терапию с блокаторов β-адренорецепторов не следует, так как они отрицательно влияют на липидный обмен.
- Для коррекции дислипидемии, учитывая высокий 10-летний риск развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания и уровень ЛПНП, показано назначение статинов.
- Больному АГ старше 50 лет с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска и высоким уровнем исходного АД показаны низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (70–125 мг/сут). Учитывая риск внутричерепных кровоизлияний, препарат может быть назначен при достижении уровня АД менее 140/90 мм рт.ст.

Индивидуальный фармакотерапевтический режим

К немедикаментозным мероприятиям относят следующие.

- Снижение массы тела.
- Низкая физическая активность — важный предсказатель сердечно-сосудистых осложнений, независимо от уровня АД и других факторов риска. Учитывая малоподвижный образ жизни, пациенту следует рекомендовать регулярные умеренные аэробные физические нагрузки. Изометрические нагрузки, такие как поднятие тяжестей, могут способствовать повышению АД.
- Пациента следует мотивировать на отказ от курения. Отказ от курения служит мерой изменения образа жизни, которая способствует снижению риска сердечно-сосудистых и других заболеваний, включая инсульт и ИБС. Принимая во внимание наличие микроальбуминурии, в данном случае отказ от курения особенно важен.
- Больному необходимо изменить диету.
  - Снизить употребления поваренной соли, поскольку её ограничение до 80–100 ммоль/сут (4,7–5,7 г/сут) при изначальном уровне в 180 ммоль/сут (10,5 г/сут) приводит к среднему снижению АД на 4–6 мм рт.ст., а также усиливает антигипертензивный эффект лекарственной терапии.
  - Показано увеличить долю в рационе фруктов и овощей, продуктов, богатых ионами калия, магния, кальция, а снизить — жиров, прежде всего насыщенных. Такая диета оказывает положительное влияние на имеющиеся факторы риска и снижает АД.

Из лекарственных средств больному назначают следующие.

- Комбинированная терапия: рамиприл в дозе 10 мг/сут и пролонгированная форма верапамила в дозе 240 мг/сут. Рамиприл может вызывать сухой кашель, а также повышать содержание креатинина и ионов калия в крови, поэтому через 2 нед проводят контроль их концентрации. При приёме верапамила возможно развитие запоров.
- Аторвастатин в дозе 10 мг/сут для лечения дислипидемии с возможным увеличением дозы для достижения целевых значений ЛПНП менее 2,5 ммоль/л. ЛС лучше принимать на ночь, так как в это время синтез

холестерина максимальный. На фоне терапии возможно повышение активности АЛТ, АСТ. Объясняют пациенту, что при появлении мышечных болей ему следует обратиться к врачу.

- При достижении уровня АД менее 150/90 мм рт.ст. с целью профилактики тромботических осложнений следует начать принимать ацетилсалициловую кислоту в дозе 70—125 мг/сут.

Информация для пациента

Необходимо провести беседу с пациентом и предоставить письменную информацию о риске развития ИБС и её осложнений, целевых уровнях АД и других имеющихся факторах риска, рекомендуемой диете, физической активности, отказе от курения, лекарственной терапии.

Пациенту рекомендуют выполнить следующее.

- Необходимо отказаться от курения и употребления алкоголя.
- Следует придерживаться здорового питания, употреблять по крайней мере 5 порций овощей или фруктов ежедневно. Советуют увеличить долю зерновых продуктов (крупы, хлеб, макаронные изделия, рис), картофеля и бобовых (горох, фасоль) в рационе; по крайней мере дважды в неделю есть рыбу (сельдь, макрель, лосось, тунец). Рекомендуют сократить употребление мяса до двух раз в неделю, исключить из рациона крекеры, белый хлеб, выпечку, копчёности, продукты быстрого приготовления. Для приготовления пищи предпочтительнее использовать постное мясо (индейка, баранина), оливковое и рапсовое масло, избегать маргарина. Время от времени желательно включать в рацион орехи, небольшие количества молочных продуктов с пониженным содержанием жира. Следует недосаливать пищу во время приготовления.
- Рекомендуют постепенно увеличивать физическую нагрузку. Примеры ежедневной физической нагрузки умеренной интенсивности приведены ниже.
  - Быстрая ходьба 30 мин (около 3 км).
  - Подъём по лестнице 15 мин.
  - Езда на велосипеде 30 мин (8 км).
  - Бег 15 мин (2,5 км).
  - Плавание 20 мин.

Практические выводы

- Микроальбуминурия — чувствительный и ранний маркёр нарушений функций почек и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
- Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II — препараты выбора в лечении АГ при наличии ранних признаков поражения почек: микроальбуминурии, незначительного повышения содержания креатинина в крови.
- При уровне АД, превышающем целевые значения более чем на 20/10 мм рт.ст., можно начинать лечение с комбинации двух ЛС.

Резюме

Мужчина 52 лет с нелеченной АГ 2 степени имеет высокий сердечно-сосудистый риск, связанный с наличием лабораторных признаков начальных нарушений функций почек. Необходимо подобрать антигипертензивную терапию с доказанным нефропротективным действием.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абсцесс лёгкого I-466
Алтеплаза I-389
Альвеолит фиброзирующий I-487
– идиопатический I-487
– *токсический* I-493
– экзогенный I-490
Амилоидоз
– ЖКТ I-594
– печени I-595
– сердца I-594
Аневризма
– аорты I-699
–– расслаивающая I-700
– левого желудочка I-398
Анемия
– апластическая II-354
– B12-дефицитная II-336
– гемолитическая II-340
–– аутоиммунная II-340
–– наследственная II-346, II-347, II-350
– Дайемонда–Блекфэна II-357
– железодефицитная II-333
– мегалобластная II-336
– при ХПН I-628
– фолиеводефицитная II-339
Аномалия Эбштайна I-556
Антациды II-29
Аорта
– аневризма I-699
–– расслаивающая I-700
– коарктация I-547
– стеноз устья врождённый I-550
Аортит сифилитический I-701
Аортоартериит неспецифический II-242
Аплазия парциальная красноклеточная II-357
Аритмии I-630
Артериит
– височный II-247
– гигантоклеточный II-247
Артерия лёгочная, стеноз I-553
Артрит
– подагрический
–– острый II-316
–– хронический II-316
– псориатический II-296
– реактивный II-291
– ревматоидный II-162
–– проявления II-167
Астма
– бронхиальная
–– *аллергическая* I-386
–– аспириновая I-400, II-477
–– аутоиммунная I-399
–– дизовариальная I-397
–– дисгормональная I-396
–– и беременность I-412
–– интермиттирующая I-387
–– инфекционно-зависимая I-394
–– неаллергическая I-386
–– нервно-психическая I-398
–– персистирующая I-387
–– профессиональная I-400
–– холинергическая I-398
–– эпизодическая I-387
– сердечная I-568
Атерогенез I-336
Атеросклероз I-335
– при ХПН I-628
– стадии I-336

Аферез холестерина ЛПНП I-345
Ахалазия кардии II-14

Б

Беременность
– и антибактериальная терапия I-589
– и бронхиальная астма I-412
– и гломерулонефрит I-578
– и пиелонефрит I-580, I-581, I-591
– и тератогенность ЛС I-413
Биопсия
– почки пункционная I-568
– слизистой оболочки I-596
– трансторакальная I-503
– эндобронхиальная I-390
Блокада
– атриовентрикулярная I-654
– левой ножки пучка Гиса
–– ветвей I-660
–– полная I-659
– правой ножки пучка Гиса полная I-658
– синоатриальная I-641
Болезнь
– Берже I-559, I-565
– Вакеза II-378
– Вильсона–Коновалова II-116
– гастроэзофагеальная рефлюксная II-3
– дивертикулярная II-83
– желчнокаменная II-140
– Крона II-70
– лёгких хроническая
обструктивная I-423
– лекарственная II-471, II-474
– Менетрие II-23
– Минковского–Шоффара II-346
– печени
–– алкогольная II-107
–– жировая II-113
– почек ишемическая I-546
– сердца ишемическая I-346
– Стила взрослых II-169
– Такаясу II-242
– Толочинова–Роже I-533
– Уиппла II-62
– фон Виллебранда II-411
– Хаммана–Рича I-488
– Херманского–Пудлака II-409
– язвенная желудка и двенадцати-
перстной кишки II-32
Боль(и)
– в грудной клетке
– в спине при спондилите
анкилозирующем II-277
– при дискинезии желчевыводящих
путей II-137
– при панкреатите II-146
– при холецистите II-131
– при язвенной болезни
–– поздние II-35
–– ранние II-35
Брадикардия синусовая I-639
Бронхит острый I-375
Бронхоспазм I-507
Бронхоэктазы I-458

В

Васкулит(ы)
– геморрагический II-270
– системные II-241
ВИЧ-инфекция II-488
Волчанка
– подострая красная кожная II-199
– системная красная II-191
–– лекарственная II-476
–– неонатальная II-199
Выпот перикардиальный I-489

Г

Гангрена лёгкого I-466
Гастрит хронический II-19
– атрофический II-21
– аутоиммунный II-21
– гигантский
гипертрофический II-23
– гранулематозный II-22
– лимфоцитарный II-22
– неатрофический II-20
– реактивный II-21
– хеликобактерный II-20
– химический II-21
– эозинофильный II-22

Гемартроз II-412
Гемобластозы II-360
Гемоглобинурия пароксизмальная
– холодовая II-341
– ночная II-343
Гемодиализ I-620, I-635
Гемофилия II-411
Гемохроматоз наследственный II-118
Гепатит
– острый алкогольный II-110
– хронический
–– аутоиммунный II-105
–– вирусный II-99
Гидроперикард I-489
Гиперлипидемии I-338
Гипертензия
– лёгочная I-680
– артериальная I-412
–– вторичная
––– вазоренальная I-423, I-448
––– лекарственная I-426
––– при заболеваниях щитовидной железы I-425
––– при злоупотреблении алкоголем I-426, I-449
––– при первичном гиперальдостеронизме I-425
––– при феохромоцитоме I-424
––– ренопаренхиматозная I-422, I-447
–– измерение артериального давления I-420
–– органы-мишени I-413
–– офисная I-428
–– рефрактерная I-443
–– стратификация риска I-417
–– у пожилых I-427
Гиперхолестеринемия
– вторичная I-340
– первичная I-339
Гипотеза
– липидная I-337
– моноклональная I-338
– повреждения эндотелия I-338
Гипотензия артериальная I-454
– ночная I-457
– ортостатическая I-456
– постпрандиальная I-456
– при стрессе I-457
– эссенциальная I-457
Гликозиды сердечные, интоксикация I-587
Гломерулонефрит
– быстропрогрессирующий I-539
– и беременность I-578
– мезагиопролиферативный I-556
– мезангиокапиллярный I-560, I-565, I-574
– мезангиопролиферативный I-559, I-564, I-574
– мембрано-пролиферативный I-560, I-565, I-574
– мембранозный I-556, I-560, I-565, I-574
– мембранопролиферативный I-556
– острый
–– постстрептококковый I-530
–– при злоупотреблении алкоголем I-537
–– при укусах ядовитых насекомых I-537
– с минимальными изменениями I-556, I-560, I-565, I-575
– терминальный I-564
– фибриллярно-иммунотактоидный I-557, I-561, I-566, I-576
– фибропластический I-562, I-576
– хронический I-555
Гломерулосклероз фокально-сегментарный I-557, I-561, I-565, I-575
Гранулёма
– Ашоффа–Талалаева II-152
– лица срединная II-265
Гранулематоз Вегенера II-261

Д

Дерматит эритематозный в виде бабочки II-195
Дерматомиозит II-230
Дефект
– межжелудочковой перегородки I-533
– межпредсердной перегородки I-540
Деформация
– по типу бутоньерки II-166

– по типу лорнетки II-167
– по типу шеи лебедя II-167
Децеребрация II-517
Диализ
– гемодиализ I-620
– кишечный I-636
– перитонеальный I-620
Диарея II-67
Дивертикул II-82
Дивертикулёз II-83
Дивертикулит II-83
Диета
– аглютеновая II-428
– гиполипидемическая II-437
– при артериальной гипертензии II-434
– при бронхиальной астме гипоаллергенная II-421
– при гломерулонефритах II-432
– при ожирении II-443
– при заболеваниях желчевыводящих путей II-430
– при сахарном диабете II-441
– при хроническом гепатите II-425
Дизурия I-582
Дискинезии желчевыводящих путей II-136
Дислипидемии I-338
Диспепсия
– неязвенная II-54
– функциональная II-54
Диссоциация атриовентрикулярная I-660
Дистония
– вегето-сосудистая I-463
– нейроциркуляторная I-463
Дистрофия печени жировая II-110
Дренаж по Сельдингеру I-511
Дуга сенильная I-340
Дыхание Куссмауля I-629, II-518

З

Заболевания мышц воспалительные II-230
Зона Шоффара II-146
Зондирование фракционное дуоденальное II-37, II-138

И

Ингалятор дозируемый I-406
Ингибитор(ы)
– АПФ I-572
– ГМГ-КоАредуктазы I-342
– лактамаз I-586
– ФНО II-290, II-187
Индекс
– гистологической активности гепатита II-103
– массы тела I-405, I-407, II-450
Инсулинорезистентность II-457
Инфаркт миокарда I-376
– и аневризма левого желудочка I-398
– и нарушения проводимости I-396
– и нарушения ритма I-396
– и недостаточность митрального клапана I-395
– и перикардит I-399
– и псевдоаневризма левого желудочка I-398, I-399
– и разрыв межжелудочковой перегородки I-395
– и тромбоэмболии I-397
– кардиогенный шок I-392
– осложнения I-391
– правого желудочка I-390
– с зубцом Q I-382, I-383
– сывороточные маркёры I-385
Инфекция ВИЧ II-488
Исследование функции внешнего дыхания I-426
Ишемия миокарда безболевая I-400

К

Кардиомиопатия I-596
– алкогольная I-605
– гипертрофическая I-607
– дилатационная I-598
– рестриктивная I-617
Катетер
– Суона–Ганца I-514
– Тенкхоффа I-620
Кислота никотиновая I-342

Киста Бейкера II-167
Классификация
– TNM рака I-497
– абсцессов лёгких I-467
– амилоидоза I-592
– артериита гигантоклеточного II-248
– артита ревматоидного II-164
– болезни
–– гастроэзофагельной рефлюксной II-3
–– желчнокаменной II-140
–– Такаясу II-242
– бронхиальной астмы I-386
– бронхоэктазов I-458
– васкулитов системных II-241
– ВИЧ-инфекции II-492
– внутригрудного саркоидоза I-517
– волчанки системной красной II-194
– гемобластозов парапротеинемических II-396
– гепатитов хронических II-98
– гломерулонефритов I-529
– гранулематоза Вегенера II-263
– деструктивных пневмонитов I-466
– желудочковых экстрасистол по Лауну I-663
– желчнокаменной болезни II-140
– кардиомиопатий I-597
– лейкозов острых II-362
– лимфогранулематоза II-392
– лимфом II-381
– миеломы множественной II-396
– нарушений сознания II-509
– нефрита волчаночного II-197
– ожирения II-450
– остеоартроза II-304
– острого бронхита I-375
– острой почечной недостаточности I-608
– острой ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца II-153
– острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда I-391
– перикардита I-487
– пиелонефрита I-579
– плеврита I-477
– пневмоний I-433
– побочных эффектов ЛС II-473
– приобретённых пороков сердца I-498
– рака
–– желудка II-42, II-47
–– лёгкого I-496
– сердечной недостаточности I-566
–– хронической I-571
– синдрома антифосфолипидного II-209
– склеродермии системной II-217
– спондилита анкилозирующего II-276
– спондилоартропатий II-275
– тератогенности ЛС I-413
– хронического холецистита II-129
– хронического гастрита II-19
– хронического гломерулонефрита
–– клиническая I-555
–– морфологическая I-556
– хронической обструктивной болезни лёгких I-423
– хронической почечной недостаточности I-623
– хронической сердечной недостаточности I-571
– эмфиземы лёгких I-416
– язвенного колита II-77
– язвенной болезни II-33
Клетки
– LE II-193
– Березовского–Штернберга II-392
– Пирогова–Лангханса I-523
Клиренс
– кортикостероидов I-396
– креатинина I-616
Коагулопатии II-410
Коарктация аорты I-547
Колика
– жёлчная II-141
– печёночная II-141
Колит
– псевдомембранозный II-87, II-482
– язвенный II-77
Кольцо
– Кайзера–Флейшера II-117
– фон Вальдейера–Пирогова II-393
Кома(ы) II-513
– алкогольная II-528

Контрактура Дюпюитрена II-108
Контрпульсация
внутриаортальная I-394
Криз
– гипертонический I-633, I-449
– склеродермический почечный II-222
Кристаллы
– билирубината II-133
– уратов I-611, I-614
– холестерина I-337, II-133
– Шарко–Лейдена I-392
Критерии
– диагностические
–– артрита II-172
–– АФС II-211
–– бронхиальной астмы I-391, I-401
–– дерматомиозита II-235
–– инфаркта миокарда I-381, I-382
–– инфекционного эндокардита I-480
–– миеломы II-399
–– остеоартроза II-307
–– острой ревматической
лихорадки II-157
–– системной красной волчанки II-201
–– смерти II-521
–– спондилита II-285
–– спондилоартропатий II-276
–– тромбангиита II-260
–– функциональной диспепсии II-55
–– эмфиземы лёгких I-401, I-420
– классификационные
–– артериита гигантоклеточного II-250
–– артериита Такаясу II-245
–– гранулематоза Вегенера II-265
–– полиартериита узелкового II-254
–– пурпуры Шенляйна–Геноха II-273
Ксантелазма I-340
Ксантома I-340

Л

Лёгкое
– абсцесс I-466
– гангрена I-466
– опухоли I-496
– отёк I-568
– птицевода I-491
– сотовое I-489
– сыровара I-491
– фермера I-490
Лейкоз
– острый II-360
–– лимфобластный II-368, II-370
–– нелимфобластный II-371, II-373
– хронический II-374
Лептин II-448
Ливедо сетчатое II-195, II-211
Лимфогранулематоз II-392
Лимфома(ы)
– MALT II-386, II-387
– агрессивная II-388
– диффузная В-клеточная II-390
– фолликулярная II-382
– Ходжкина II-392
– экстранодальная из клеток
маргинальной зоны II-386
– низкой степени
злокачественности II-382
Линия Эллиса–Дамуазо–
Соколова I-480
Липиды крови I-335
Липопротеины I-335
– высокой плотности I-335
– низкой плотности I-335
– очень низкой плотности I-335
Литотрипсия ударноволновая II-144
Лихорадка острая ревматическая II-151

М

Мальабсорбция II-65
Маркёры
– инфаркта миокарда I-385
– сывороточные гепатита **B** II-102
Метастаз
– Вирхова I-500, II-46
– Шнитцлера II-46
Методы
– выявления *H. pylori* II-26
– исследования секреторной функции
желудка II-37
Миелолейкоз хронический II-374
Миелома множественная II-395
– Бенс-Джонса II-396

Миозит
– при злокачественных новообразованиях II-239
– при системных заболеваниях соединительной ткани II-239
– с включениями II-239
Миокард
– гибернирующий I-378
– оглушённый I-378
– ремоделирование I-392
Миокардит I-596, I-622
Мононуклеоз инфекционный II-400

Н

Нарушения сознания II-509
Недостаточность
– антитрипсина I-417, I-422
– аортальная I-522
–– острая I-528
– глюкокортикоидная I-396
– дисахаридазная II-61
– дыхательная острая I-507
– клапана лёгочной артерии I-532
– митральная I-395, I-508
–– острая I-516
– почечная
–– *острая I-608*
––– постренальная I-609
––– пренальная I-609
––– ренальная I-609
–– хроническая I-623
– сердечная I-566
–– левожелудочковая I-566
–– острая I-567
–– правожелудочковая I-566
–– систолическая I-593
–– хроническая I-570
– трёхстворчатого клапана I-530
Нефрит тубулуинтерстициальный при подагре II-317
Нефропатия(и)
– IgA I-559, I-565
– аналгетическая II-486
– ВИЧ-ассоциированная II-500
– миеломная II-397
– острая обструктивная II-317
– сосудистые I-546
– тубулоинтерстициальные I-600
– уратная I-614, I-622
Никтурия I-627

О

Обморок I-460
– нейрогенный I-461
Ожирение II-447
Опухоль(и)
– крови II-360
– печени II-129
– пищевода II-16
– лёгкого I-496
– Пэнкоста I-500, I-505
Остеоартроз II-302
Остеопороз II-464
Отёк лёгких I-568
Отравление
– веществами прижигающего действия II-533
– метанолом II-530
– наркотическими анальгетиками II-537
– окисью углерода II-547
– острое II-524
– снотворными средствами и транквилизаторами II-538
– суррогатами алкоголя II-530
– фосфорорганическими и карбаматными соединениями II-540
– этанолом II-527
– этиленгликолем II-531

П

Панкреатит хронический II-145
Папиллит некротический I-582
Парасистолия желудочковая I-664
Пентада Фалло I-540
Перегородка
– межжелудочковая, дефект I-533
– межпредсердная, дефект I-540
Перелом
– позвонка II-464
– шейки бедренной кости II-464

Пересадка
– лёгких I-684
– печени I-598, I-618
– почки I-598, I-637
– сердца I-592
Периартериит узелковый II-252
Перикардит I-399, I-486
– констриктивный I-494
– сухой I-487
– экссудативный I-489
Период Венкебаха I-641, I-656
Печень
– болезнь жировая II-113
– опухоли II-129
– поражение лекарственное II-120
– цирроз II-121
–– алкогольный II-111
Пиелонефрит I-579
– и беременность I-580, I-581, I-591
Пикфлоуметрия I-392, I-427
Пиоторакс I-485
Пищевод
– Бэрретта II-12
– опухоли II-16
Плеврит I-477
– выпотной I-480
– гнойный I-485
– сухой I-479
Пневмония I-433
– аспирационная I-448
– атипичная I-446
– внебольничная I-446
– внутрибольничная I-446
– пневмоцистная при ВИЧ-инфекции II-494
– при иммунодефиците I-448
Пневмоторакс
– закрытый I-509
– клапанный I-510
– открытый I-509
– спонтанный I-509
Подагра II-312
Показатель Тиффно I-426
Полиангиит
– микроскопический II-268
– узелковый II-252
Полиартериит
– микроскопический II-268
– узелковый II-252
Полимиозит II-230
Полиурия I-627
Полицитемия истинная II-378
Пороки сердца
– врождённые I-533
– клапанные I-498
– приобретённые I-498
– сложные I-532
Порфирии II-358
Предсердий
– трепетание I-653
– фибрилляция I-645
Препараты противовоспалительные нестероидные II-175, II-289
Признаки злоупотребления алкоголем II-108
Приступ Морганьи–Адамса–Стокса I-657
Проба
– Квейма I-523
– Ривальта I-481
– Хартманна II-344
– Хема II-344
Пролапс митрального клапана I-560
Проток артериальный открытый I-544
Псевдоаневризма левого желудочка I-398
Пункция плевральная I-485
Пурпура
– тромботическая тромбоцитопеническая II-407
– тромбоцитопеническая идиопатическая II-406
– Шенляйна–Геноха II-270
Пятна
– Джейнуэя I-478
– Рота I-477

Р

Разрыв
– межжелудочковой перегородки I-395
– сосочковых мышц I-396
Рак
– желудка II-42
– кишки толстой II-88
Реактиваторы холинэстеразы II-546

Рефлекс
– Бабински II-519
– окуловестибулярный II-516
– окулоцефалический II-516
– роговичный II-516
– Эйлера–Лилиестрандта I-681
Ритм
– синусовый I-639
– ускоренный идиовентрикулярный I-664

С

Саркоидоз I-517
Саркома Капоши II-501
Сердце
– врождённые пороки I-533
– лёгочное I-685
–– и ХОБЛ I-687
–– острое I-687
–– хроническое I-687
– недостаточность I-566
– панцирное I-496
– пороки врождённые I-533
Симптом(ы)
– барабанных палочек I-688
– Воробьёва–Поттенджера I-480
– Георгиевского–Мюсси II-132
– глаз кролика II-108
– глаз куклы II-516
– головы Медузы II-123
– Готтрона II-232
– Грекова–Ортнера II-132
– Дежардена II-147
– долларовой бумажки II-108
– Кера II-132
– Куссмауля I-390, I-491, I-495
– лицо хомячка II-108
– Мейо-Робсона II-147
– Мерфи II-132
– ниши II-36
– перемежающей хромоты языка II-249
– пляски корней лёгких I-543
– тревоги при функциональной диспепсии II-56
– Тужилина II-146
– указующего перста II-36
– френикус II-147
– Ходсона I-584
– часовых стёкол I-688
Синдром
– CREST II-218
– TAR II-409, II-410
– Айзенменгера I-535
– Альстрема–Хальгрена II-448
– антисинтетазный II-232, II-234
– антифосфолипидный II-208
– Барде–Бидля II-448
– Барттера I-602
– Бернара–Сулье II-409
– Бругада I-668
– Вискотта–Олдрича II-409
– влажных лёгких I-512
– Вольффа–Паркинсона–Уайта I-669
– воспалительно-интоксикационный II-132, II-142
– гемолитико-уремический II-407
– геморрагический II-403
– гепато-ренальный II-124
– гипервязкости II-398
– Гительмана I-602
– Гудпасчера I-539, II-265
– Де Тони–Дебре–Фанкони I-601
– Джервелла и Ланге–Нильсена I-674
– диссеминированного внутрисосудистого свёртывания II-414
– диспептический II-132, II-142
– Дресслера I-400
– дуги аорты II-244
– избыточного размножения бактерий II-63
– коронарный острый I-363
– Коэна II-448
– Лайелла II-477
– Лауна–Ганонга–Левина I-670
– Макиафавы–Микели II-343
– мальабсорбции II-65
– Махайма I-670
– Мая–Хегглина II-410
– менингеальный II-517
– метаболический II-457
– мочевой I-567
– нарушенного всасывания II-65
– недостаточности печёночно-клеточной II-125, II-127
– нефротический I-563

– ночного апноэ II-460
– печёночно-лёгочный II-125
– постинфарктный I-400
– постназального затёка I-383
– Прадер–Вилли II-447
– приобретённого иммунодефицита II-488
– раздражённого кишечника II-91
– респираторного дистресса I-512
– Романо–Уорда I-674
– слабости синусового узла I-642
– Снеддона II-210
– Стивенса–Джонсона II-476
– суставной
–– при остеоартрозе II-305
–– при острой ревматической лихорадке II-154
–– при ревматоидном артрите II-166
–– при системной красной волчанке II-196
– Тибьержа–Вейссенбаха II-220
– туннельный запястный I-595
– удлинённого интервала QT I-673
– Уильямса I-550
– Фелти II-169
– Хорнера I-500, II-521
– Хортона II-247
– Шёгрена II-169
– шокового лёгкого I-512
– Эванса II-211
Синкопе I-460
Склеродермия системная II-215
Смерть
– внезапная сердечная I-347
– мозга II-520
Сознания
– *изменения* II-509
– нарушения II-509
– угнетения II-509
Состояние синкопальное I-460
Спейсер I-406
Спирали Куршманна I-392
Спондилит анкилозирующий II-276
Спондилоартропатии II-275
Средства
– аноректические II-452
– антиаритмические I-632
– антибактериальные I-586
–– при инфекционном эндокардите I-481
–– при пневмонии I-451
– антигиперлипидемические I-341, I-342
– антигипертензивные I-432
– антисекреторные II-29
– противовирусные II-104
– противовоспалительные
–– базисные II-179
–– нестероидные II-175, II-289
Статины I-342
Статус
– аллергологический I-391
– астматический I-387, I-400
Стеатогепатит
– алкогольный II-110
– неалкогольный II-113
Стеноз
– аортального клапана I-516
– аортальный I-516
– лёгочной артерии I-553
– митрального клапана I-500
–– относительный I-505
– трёхстворчатого клапана I-529
– трикуспидальный I-529
– устья аорты I-550
– устья лёгочной артерии I-532
Стенокардия
– напряжения
– нестабильная I-366
Стентирование I-362
Стрептокиназа I-389
Сыпь гелиотропная II-232

Т

Талассемии II-351
Тампонада сердца I-490
– острая I-491
– подострая I-491
Тахикардия
– желудочковая
–– пароксизмальная I-665
–– *типа пируэт* I-666
– непароксизмальная АВ-узловая I-644

– пароксизмальная наджелудочковая I-643
– предсердная многофокусная I-644
– синусовая I-639
Терапия
– антибактериальная I-586, II-135
–– и беременность I-589
– антипаразитарная II-136
– иммуносупрессивная I-570
– тромболитическая I-389
– эрадикационная *H. pylori* II-40
Тест
– дыхательный II-27
– разъединительный II-521
– с бронходилататором I-426
– Шиллинга II-67
– Ширмера II-171
Тетрада Фалло I-537
Типы кровоточивости II-403
Тофус II-316
Транссудат I-479
Тревоги симптомы
–– при синдроме раздражённого кишечника II-94
–– при функциональной диспепсии II-56
Трепетание
– желудочков I-667
– предсердий I-653
Триада
– аспириновая II-477
– Фалло I-539
Триглицериды I-336
Тромбангиит облитерирующий II-258
Тромбастения Глянцманна II-409
Тромбоцитопатии II-414
Тромбоцитопения(и) II-404
– при ДВС-синдроме II-405
– при приёме ЛС II-406
Тромбоэмболия лёгочной артерии I-691
Туберкулёма I-504

У

Узелки
– Бушара II-306
– Гебердена II-306
– Ослера I-477
– ревматические II-156
– ревматоидные II-164, II-167
Урокиназа I-390

Ф

Фактор
– антиядерный (антинуклеарный) II-200
– некроза опухоли II-163
– ревматоидный II-170
– фон Виллебранда II-411
Факторы риска
– астмы I-388
– ВИЧ-инфекции II-489
– деструктивных пневмонитов I-467
– ИБС I-403
– острого бронхита I-375
– переломов II-465
– рака II-88
– тромбоза глубоких вен нижних конечностей I-691
Феномен Рейно II-219
Фибрилляция
– желудочков I-667
– предсердий I-645
Формула
– коррекции ацидоза I-631
– Фридволда I-341
– Харриса–Бенедикта II-443
Фотосенсибилизация II-195

Х

Хиломикроны I-335
Холелитолизис чрескожно-транспечёночный II-144
Холестерин
– ЛПВП и риск развития ИБС I-335
Холецистит хронический бескаменный II-129
Хондропротекторы II-310
Хорея
– малая II-155
– ревматическая II-155
– Сиденгама II-155

Ц

Целиакия II-58
Цирроз печени II-121
–– алкогольный II-111
–– билиарный II-126

Ш

Шкала
– оценки угнетения сознания II-511
– тяжести отравлений II-525
Шок кардиогенный I-392, I-570
Шум трения перикарда I-399, I-488
Шунтирование коронарное I-362

Э

Эзофагит II-13
– инфекционный II-13
– лекарственный II-14
Экссудат I-479
Экстрасистолия
– желудочковая I-661
–– классификация по Лауну I-663
– наджелудочковая I-642
Электрокардиостимуляция I-675
Эмпиема
– жёлчного пузыря II-132
– плевры I-485
Эндокардит
– инфекционный I-473
– фибропластический Лёффлера I-619
Энтеропатия
глютенчувствительная II-58
Энцефалопатия печёночная II-128
Эритема
– аннулярная II-156
– кольцевидная II-156
– ладонная II-108
– узловатая I-520, II-475
Эритремия II-378

Учебное издание

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Том 2

Под редакцией акад. РАМН Н.А. Мухина,
акад. РАМН В.С. Моисеева, акад. РАМН А.И. Мартынова

Подписано в печать 28.10.08. Формат 60×90 /16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 37 п. л.
Тираж 3000 экз. Заказ № 3029.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,
тел. (495) 921-39-07, факс. (499) 246-39-47,
e-mail: info@geotar.ru, htt: // www.geotar.ru

Отпечатано в ОАО «Рыбинский Дом печати»
152901, Ярославская обл., г. Рыбинск, ул. Чкалова, 8

ISBN 978-5-9704-1064-6

Книги издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
УЧЕБНИКИ для студентов медицинских вузов

Наименование	Цена, руб*	Цена с учетом доставки, (предоплата)*	Цена с учетом доставки, (наложен. платеж)*
Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией. Под ред. В.С. Моисеева, 2008 г., 832 стр., переплет	1035	1050	1154
Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним. 2-е издание Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С., 2008 г., 160 стр., обложка	184	223	245
Инфекционные болезни и эпидемиология. 2-е изд. Покровский В.И.и др., 2008 г., 814 стр., переплет	782	870	956
Клиническая фармакология + CD. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Г. Кукеса, 2008 г., 1056 стр., переплет	1093	1138	1248
Основы фармакологии. Харкевич Д.А., 2008 г., 720 стр., переплет	920	1004	1103
Оториноларингология + CD. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А., 2008 г., 656 стр., переплет	978	1027	1125
Патология (в 2-х томах) + CD. Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, 2008 г., 1000 стр., переплет	1725	1831	2009
Патофизиология + CD. 4-е изд. перераб. и доп. Литвицкий. П.Ф., 2008 г., 496 стр., переплет	743	803	879
Пропедевтика внутренних болезней + CD. 2-е изд. Мухин Н.А., Моисеев В.С., 2008 г., 848 стр., переплет	890	948	1039
Пропедевтика детских болезней + CD. Под ред. Н.А. Геппе, 2008 г., 464 стр., переплет	748	803	879
Фармакология. 10-е изд. Харкевич Д.А., 2008 г., 752 стр., переплет	920	1004	1103
Хирургические болезни + CD. В 2-х томах. Савельев В.С. и др., 2008 г., 1008 стр., переплет	1467	1579	1731
Эндокринология. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2008 г., 432 стр., переплет	748	804	883

Полный ассортимент книг ИГ «ГЭОТАР-Медиа» и Издательства «Литтерра» на сайте: www.medknigaservis.ru

* Цена указана по состоянию на 10.09.2008 г. В дальнейшем возможно изменение цен с учетом инфляции.

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Для приобретения книг необходимо:

— заполнить бланк заказа разборчивым почерком и отправить
по почте: 119146, Москва, а/я 25,
ООО ТД «Медкнигасервис»,
по факсу: (495) 228-09-74, (499) 246-39-47 или
по электронной почте: bookpost@geotar.ru.

Также сделать заказ можно
по телефонам: (495) 228-09-74, 921-39-07 или
в интернет-магазине: www.medknigaservis.ru.

БЛАНК ЗАКАЗА

Плательщик: юридическое лицо ☐ физическое лицо ☐
Выберите способ оплаты: наложенный платёж ☐ предоплата ☐
наличными ☐ (по Москве)
Ф.И.О./Полное название организации _____

_____

Ф.И.О. и должность руководителя для оформления договора
(заполняется юр. лицами) _____

_____

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами)_____

_____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

_____

_____

Телефон с кодом города _____факс_____

_____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ: _____

_____

_____