

616/4
В 608

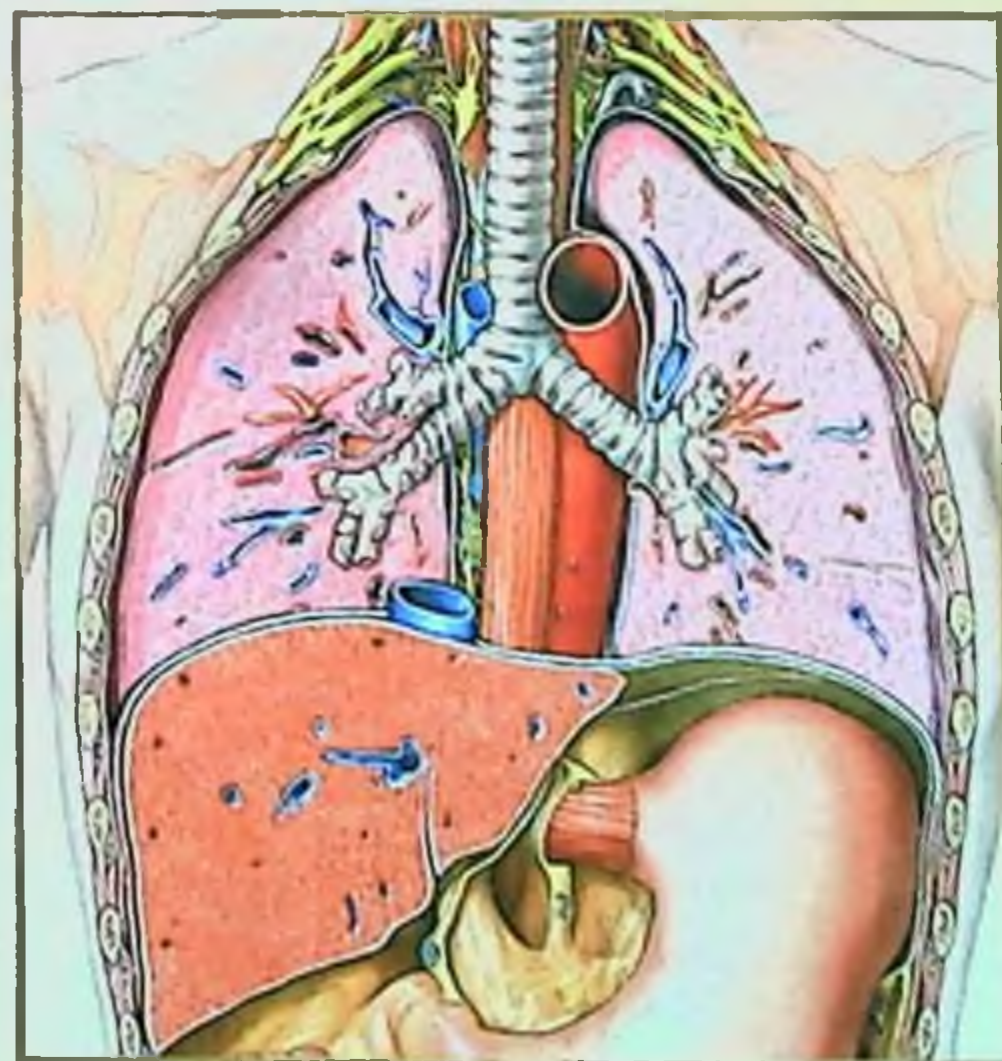
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УЧЕБНИК

Том 2

3-е ИЗДАНИЕ,
ИСПРАВЛЕННОЕ
И ДОПОЛНЕННОЕ

Под редакцией
академика РАН
В.С. Моисеева,
академика РАН
А.И. Мартынова,
академика РАН
Н.А. Мухина



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

**Под редакцией академика РАН В.С. Моисеева,
академика РАН А.И. Мартынова,
академика РАН Н.А. Мухина**

УЧЕБНИК

В ДВУХ ТОМАХ

**3-е ИЗДАНИЕ,
ИСПРАВЛЕННОЕ И ДОПОЛНЕННОЕ**

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальностям 060101.65 «Лечебное дело» и 060103.65 «Педиатрия»

Регистрационный номер рецензии 9 от 24 января 2012 года
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015

616.1/4
B 608

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Под редакцией академика РАН В.С. Моисеева,
академика РАН А.И. Мартынова,
академика РАН Н.А. Мухина

ТОМ 2

Sam DTI
axborot-resurs markazi
317065



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015

УДК 616.1/.4(075)
ББК 54.1я73
В56

В56 **Внутренние болезни** : учебник : в 2 т. / под ред. В. С. Моисеева, А. И. Мартынова, Н. А. Мухина. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — Т. 2. — 896 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-3309-6 (общ.)
ISBN 978-5-9704-3311-9 (т. 2)

В учебнике 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 этих заболеваниях. Отдельные главы посвящены ожирению и метаболическому синдрому, остеопорозу, ВИЧ-инфекции и опасностям лекарственной терапии.

Учебник предназначен студентам медицинских вузов.

УДК 616.1/.4(075)
ББК 54.1я73

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

© Коллектив авторов, 2013

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015

ISBN 978-5-9704-3309-6 (общ.) © ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
ISBN 978-5-9704-3311-9 (т. 2) оформление, 2015

Содержание

Список сокращений и условных обозначений	9
ЧАСТЬ IV. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.....	11
Глава 40. Заболевания пищевода	11
40.1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	11
40.2. Пищевод Бэррета	21
40.3. Эзофагиты.....	22
40.4. Ахалазия кардии	24
40.5. Опухоли пищевода.....	26
Глава 41. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки.....	30
41.1. Хронический гастрит.....	30
41.2. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	46
41.3. Рак желудка	57
41.4. Функциональная диспепсия	71
Глава 42. Заболевания тонкой и толстой кишки.....	76
42.1. Целиакия.....	76
42.2. Дисахаридазная недостаточность.....	79
42.3. Болезнь Уиппла	81
42.4. Синдром избыточного размножения бактерий в тонкой кишке	83
42.5. Синдром нарушенного всасывания	85
42.6. Диарея	88
42.7. Болезнь Крона	91
42.8. Язвенный колит	99
42.9. Дивертикулярная болезнь толстой кишки	106
42.10. Псевдомембранозный колит	112
42.11. Рак толстой кишки	113
42.12. Синдром раздраженного кишечника	116
Глава 43. Заболевания печени, желчного пузыря и поджелудочной железы	124
43.1. Хронический гепатит	124
43.2. Хронический вирусный гепатит.....	125
43.3. Аутоиммунный гепатит.....	133
43.4. Алкогольная болезнь печени	135
43.5. Неалкогольная жировая болезнь печени.....	142
43.6. Болезнь Вильсона–Коновалова	145
43.7. Наследственный гемохроматоз.....	148
43.8. Лекарственные поражения печени	150
43.9. Циррозы печени.....	152
43.10. Первичный билиарный цирроз	156
43.11. Печеночная недостаточность	158
43.12. Опухоли печени	160

43.13. Хронический бескаменный холецистит.....	161
43.14. Дискинезии желчевыводящих путей.....	169
43.15. Желчнокаменная болезнь.....	173
43.16. Хронический панкреатит.....	179
ЧАСТЬ V. РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	184
Глава 44. Острая ревматическая лихорадка	184
Глава 45. Ревматоидный артрит	196
Глава 46. Системная красная волчанка	238
Глава 47. Антифосфолипидный синдром	260
Глава 48. Системная склеродермия	268
Глава 49. Воспалительные заболевания мышц	285
49.1. Дерматомиозит и полимиозит.....	285
49.2. Другие формы воспалительных миопатий.....	295
Глава 50. Системные васкулиты	297
50.1. Неспецифический аортоартериит.....	298
50.2. Гигантоклеточный артериит.....	304
50.3. Узелковый полиартериит.....	309
50.4. Облитерирующий тромбангиит.....	316
50.5. Гранулематоз Вегенера.....	321
50.6. Микроскопический полиангиит	328
50.7. Пурпура Шёнлейна–Геноха.....	331
Глава 51. Спондилоартропатии	337
51.1. Анкилозирующий спондилит.....	338
51.2. Реактивные артриты.....	354
51.3. Псориатический артрит	359
51.4. Энтеропатические артропатии.....	364
Глава 52. Остеоартроз	367
Глава 53. Подагра	377
ЧАСТЬ VI. ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ	390
Глава 54. Нормальный гемопоэз	390
Глава 55. Анемии	400
55.1. Железодефицитные анемии	400
55.2. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК (мегалобластные анемии)	404
55.3. Гемолитические анемии	408
55.4. Апластические анемии.....	425
55.5. Парциальная красноклеточная аплазия	428
55.6. Порфирии	429
Глава 56. Опухоли системы крови	433
56.1. Острые лейкозы	433
56.2. Миелодиспластический синдром.....	450
56.3. Хронические лейкозы	459

56.4. Лимфомы и хронические лимфолейкозы.....	467
56.5. Инфекционный мононуклеоз.....	490
Глава 57. Геморрагические состояния	493
57.1. Тромбоцитопении.....	494
57.2. Тромбоцитопатии	498
57.3. Коагулопатии	502
ЧАСТЬ VII. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ	511
Глава 58. Болезни гипофиза и гипоталамо-гипофизарной области.....	511
Глава 59. Заболевания щитовидной железы.....	533
Глава 60. Заболевания коры надпочечников.....	571
Глава 61. Феохромоцитома.....	595
Глава 62. Заболевания паращитовидных желез и другие гипо- и гиперкальциемические состояния.....	599
ЧАСТЬ VIII. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА	628
Глава 63. Сахарный диабет	628
Глава 64. Метаболический синдром	667
Глава 65. Ожирение	676
Глава 66. Остеопороз	689
ЧАСТЬ IX. ПИТАНИЕ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ.....	698
Глава 67. Диета при бронхиальной астме	699
Глава 68. Диета при хроническом гепатите	703
Глава 69. Аглютеновая диета.....	708
Глава 70. Диета при заболеваниях желчевыводящих путей	711
Глава 71. Диета при остром и хроническом гломерулонефрите	713
Глава 72. Диета при артериальной гипертензии	717
Глава 73. Диета при ишемической болезни сердца.....	722
Глава 74. Диета при сахарном диабете	728
Глава 75. Диета при ожирении	732
ЧАСТЬ X. ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ	738
Глава 76. Нежелательные явления (побочные эффекты) лекарственных препаратов.....	739
Глава 77. Лекарственная болезнь.....	743
ЧАСТЬ XI. ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА.....	759
Глава 78. Инфекция вирусом иммунодефицита человека	759
ЧАСТЬ XII. НЕКОТОРЫЕ НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ	779
Глава 79. Коматозные состояния	779

Глава 80. Смерть мозга	794
Глава 81. Шок и коллапс	796
Глава 82. Острая дыхательная недостаточность	796
Глава 83. Отек легких	797
Глава 84. Общая токсикология	798
Глава 85. Частная токсикология	803
ЧАСТЬ XIII. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ	830
Глава 86. Мукополисахаридозы	831
Глава 87. Сфинголипидозы	837
Глава 88. Гликопротеинозы	857
Глава 89. Другие лизосомные болезни накопления	859
Клинический разбор и его значение в медицинском образовании	864
Предметный указатель	888

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- — торговое наименование лекарственного средства
- ° — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- ⊗ — лекарственное средство аннулировано, т.е. исключено из официального Регистра лекарственных средств

Аг — антиген

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АДГ — антидиуретический гормон

АКТГ — адренокортикотропный гормон

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

АТ — антитело

АФС — антифосфолипидный синдром

аЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

БПВП — базисные противовоспалительные препараты

ВИЧ-инфекция — инфекция вирусом иммунодефицита человека

ГГТП — гаммаглутаматтранспептидаза

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты

ГК — глюкокортикоиды

ГПТ — гиперпаратиреоз

ГР — гормон роста

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИЛ — интерлейкин

ИФА — иммуноферментный анализ

КТ — компьютерная томография

КФК — креатинфосфокиназа

ЛГ — лютеинизирующий гормон

ЛС — лекарственное средство

МДС — миелодиспластический синдром

МНО — Международное нормализованное отношение

МРТ — магнитно-резонансная томография

МЭН — множественная эндокринная неоплазия

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

ОГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест

ОПН — острая почечная недостаточность

ПА — первичный альдостеронизм

ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты

ПНН — первичная недостаточность коры надпочечников

- ПТГ — паратиреоидный гормон
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЩЖ — паращитовидные железы
РА — ревматоидный артрит
РНК — рибонуклеиновая кислота
РФ — ревматоидный фактор
СД — сахарный диабет
СКВ — системная красная волчанка
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
ССС — сердечно-сосудистая система
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФНО — фактор некроза опухоли
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ФЭГДС — фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЩЖ — щитовидная железа
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоКГ — эхокардиография

ЧАСТЬ IV

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Глава 40

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА

40.1. 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 распространенность неизвестна, что связано с большой вариабельностью клинических симптомов — от эпизодически возникающей изжоги до ярких признаков осложненного рефлюкс-эзофагита. Истинная распространенность ГЭРБ значительно выше официальных статистических данных в связи с существующими сложностями применения диагностических методов. Кроме того, менее одной трети 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, проведенные в различных регионах. В Москве, например, на частую изжогу жалуются 34% женщин и 15% мужчин.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно МКБ-10, выделяют 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-Анджелес, 1994) (табл. 40-1; рис. 40-1).

Таблица 40-1. Степени тяжести рефлюкс-эзофагита

Степень тяжести	Характеристика
А	Одно (или более) повреждение слизистой оболочки, имеющее размер менее 5 мм и ограниченное пределами складки слизистой оболочки
В	Одно (или более) повреждение слизистой оболочки, имеющее размер более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки (повреждение не распространяется на область между двумя складками)
С	Одно (или более) повреждение слизистой оболочки, распространяющееся на 2 складки слизистой оболочки и более, но занимающее менее 75% окружности пищевода
D	Одно (или более) повреждение слизистой оболочки, распространяющееся на 75% и более окружности пищевода

К осложнениям ГЭРБ относят:

- пептические стриктуры;
- пищеводные кровотечения;
- пищевод Бэррета.

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

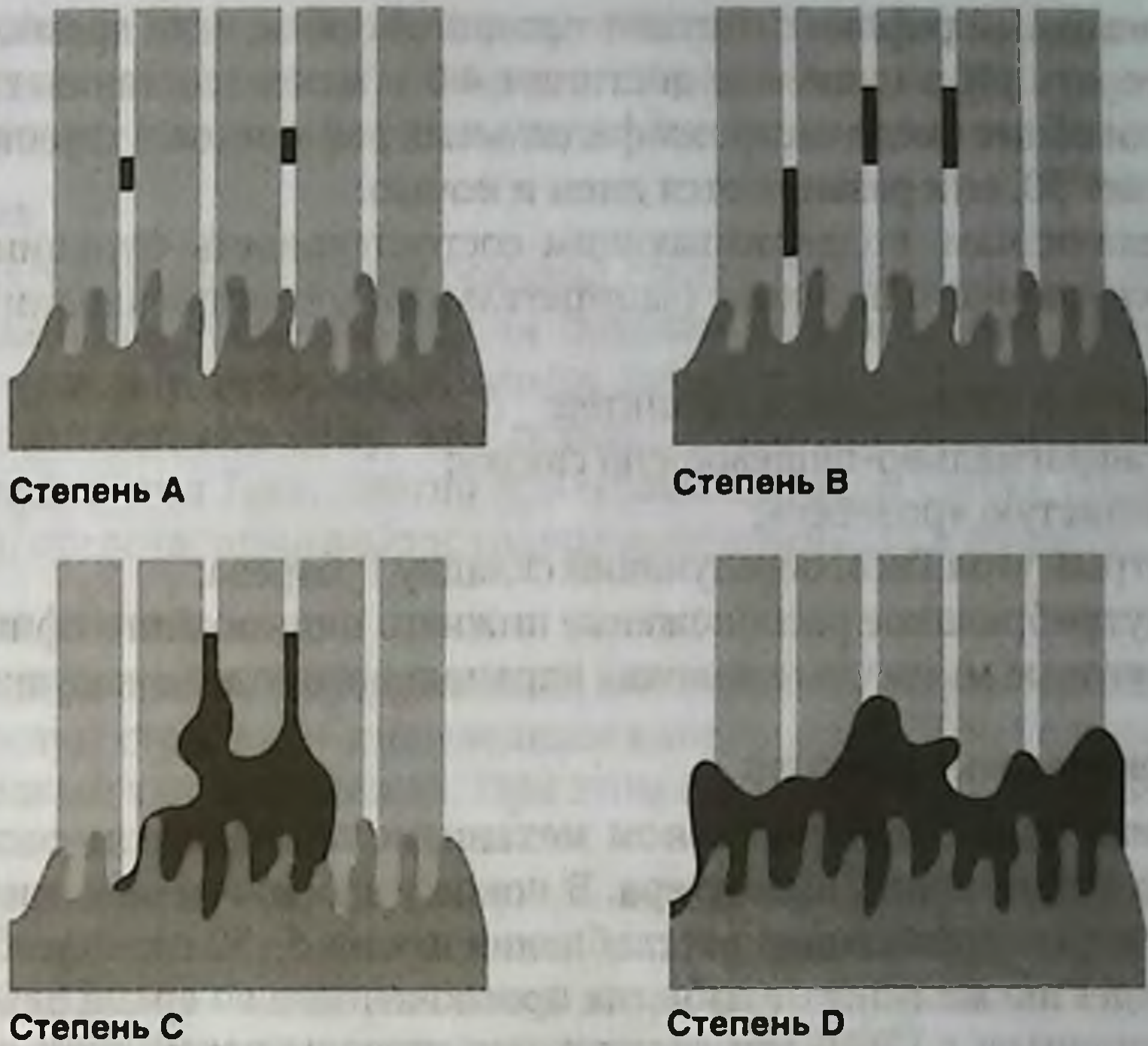


Рис. 40-1. Степени тяжести рефлюкс-эзофагита

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

К причинам развития ГЭРБ относят следующие.

- Ослабление функции антирефлюксного барьера (запирательный механизм 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 желчи.

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 (<5 мин). Этот физиологический процесс, отмечаемый после приема пищи и характеризующийся отсутствием клинических симптомов, незначительной продолжительностью эпизодов, может быть во время сна. Нормальные показатели рН в пищеводе — 5,5–7,0.

Пищеводный рефлюкс считают патологическим, если время, в течение которого рН в пищеводе достигает 4,0 и менее, составляет 1 час в сутки или общее число гастроэзофагеальных рефлюксов в течение суток превышает 50, они развиваются днем и ночью.

К механизмам, поддерживающим состоятельность функции пищевода-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 5–30 с 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. Причины 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 медленных 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:

- первичным снижением давления в нижнем пищеводном сфинктере;
- увеличением числа эпизодов его преходящего расслабления;

- полным или частичным разрушением 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 снабжен эффективным механизмом, устраняющим сдвиги рН 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;
- объемный — 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 презепителиальным, эпителиальным и постэпителиальным факторами.

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Особенность ГЭРБ — отсутствие зависимости выраженности клинических симптомов (изжоги, боли, регургитации) от степени изменений

слизистой оболочки 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);
- внепищеводные (кашель, приступы удушья, одышка, осиплость или охриплость голоса, сухость в горле, слюнотечение, кариес, признаки анемии).

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

Изжога

Своеобразное чувство жжения или тепла различной интенсивности, возникающее за грудиной (в нижней трети пищевода) или в подлопаточной области. Отмечают у 83% больных ГЭРБ. Возникает в результате продолжительного контакта кислого содержимого желудка ($\text{pH} < 4$) со слизистой оболочкой пищевода. Выраженность изжоги не коррелирует с тяжестью эзофагита. Характерно ее усиление при погрешностях в диете, приеме газированных напитков, алкоголя, физическом напряжении, наклонах вперед и в горизонтальном положении.

Отрыжка и срыгивание пищи

На отрыжку жалуются 52% больных. Как правило, она усиливается после еды, приема газированных напитков. Срыгивание пищи, наблюдаемое у некоторых больных, возникает при физической нагрузке и положении, способствующем регургитации. Отрыжка и срыгивание характерны для заболевания с выраженными нарушениями моторной функции пищевода.

За грудиная 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 что купирует боли. Для пищеводных болей характерны связь с приемом пищи, положением тела и купирование их приемом щелочных минеральных вод и антацидов.

Дисфагия

Дисфагия имеет перемежающийся характер, отмечается у 19% больных. Появление стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги свидетельствуют 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 рН 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).

Хромозндоскопия. Позволяет обнаружить мета- и диспластические изменения эпителия пищевода путем нанесения на слизистую оболочку веществ, по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани. Кроме этого можно увидеть пролапс желудочной слизистой оболочки 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 инсuffляцию воздуха.

Суточная рН-метрия пищевода. Наиболее информативный метод диагностики ГЭРБ, особенно незрозивной рефлюксной болезни, позволяющий судить о частоте, продолжительности и выраженности рефлюкса. По сравнению с другими методами [рентгеноскопией, фиброэзофагогастродуоденоскопией (ФЭГДС), исследованием давления нижнего пищеводного сфинктера] 24-часовая рН-метрия имеет высокую чувствительность при выявлении эпизодических рефлюксов

axborot-resurs markazi

3170.65

(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 рН-метрии оценивают по общему времени, в течение которого рН имеет значение менее 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 рН и пищеводного клиренса позволяет выявить рефлюкс до развития эзофагита.

Манометрия. Позволяет выявить 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 Бэррета 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, возникает риск озлокачествления. Специализированный цилиндрический эпителий при этом диагностируют как неполную тонкокишечную метаплазию с наличием бокаловидных клеток.

ОСЛОЖНЕНИЯ

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

Пептические язвы пищевода. Наблюдаются 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, причем сильное кровотечение отмечают у половины из них.

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

Пищевод Бэррета. См. раздел «Пищевод Бэррета».

ЛЕЧЕНИЕ

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

Общие рекомендации

Больному рекомендуют определенный образ жизни и диету.

- 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 приема пищи и не есть на ночь (не позже чем за 3 ч до сна). После приема 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, утятин, свинины, баранины, жирной говядины), алкоголя, напитков, содержащих кофеин (кофе, кока-колы, крепкого чая, шоколада), цитрусовых, томатов, лука, чеснока, жареных блюд. Не принимать лекарств, вызывающих рефлюкс (седативных средств и транквилизаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, β -адреноблокаторов, теофиллина, простагландинов, нитратов).
- Спать с приподнятым изголовьем кровати.
- Отказаться от курения.
- Нормализовать массу тела.

Медикаментозное лечение

Сроки лечения. При неэрозивной рефлюксной болезни — 4–8 нед и не менее 8–12 нед — при рефлюкс-эзофагите с последующей поддержкой

вающей 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 легких форм ГЭРБ.

Антацидные и антисекреторные препараты. Цель антисекреторной терапии — уменьшить повреждающее действие кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода при желудочно-пищеводном рефлюксе. Антациды эффективны 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 сутки 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 алгинат. Он образует пенную антацидную взвесь, плавающую на поверхности желудочного содержимого, и, попадая в пищевод в случае желудочно-пищеводного рефлюкса, дает лечебный эффект.

Блокаторы H_2 -рецепторов. 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, при возникновении осложнений (стриктуры пищевода, повторных кровотечений, пищевода Бэррета). Особенно часто показания к операции возникают при сочетании ГЭРБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

ПРОГНОЗ

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

40.2. ПИЩЕВОД БЭРРЕТА

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

Пищевод Бэррета с кишечной метаплазией формируется примерно у 10–20% лиц, страдающих ГЭРБ. Вероятность развития аденокарциномы при пищеводе Бэррета составляет 1 случай на 200–400 пациентов в год.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Преобладание среди больных мужчин европеоидной расы свидетельствует в пользу генетической предрасположенности к развитию пищевода Бэррета. Замещение многослойного плоского эпителия однослойным цилиндрическим считается результатом извращения физиологической регенерации в слизистой оболочке пищевода, которая развивается под воздействием агрессивной среды при желудочно-пищеводном рефлюксе.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Не отличается от таковой при ГЭРБ. В связи с этим необходимо исключение пищевода Бэррета у любого пациента с длительным (>5 лет) анамнезом ГЭРБ.

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 4 точек по окружности пищевода (4-квadrантная биопсия) через каждые 2 см от пищеводно-желудочного перехода до зубчатой линии. При отсутствии дисплазии исследование повторяют каждые 2–3 года.

ЛЕЧЕНИЕ

К методам лечения пищевода Бэррета относятся:

- лекарственная терапия ингибиторами протонного насоса в стандартной или удвоенной дозе (пожизненно);
- антирефлюксная хирургия;
- эндоскопические методы (мультиполярная электрокоагуляция метаплазированной слизистой оболочки, фотодинамическая терапия, лазерная деструкция, коагуляция аргоновой плазмой, эндоскопическая резекция слизистой оболочки).

При выявлении дисплазии низкой степени проводят ЭГДС с биопсией (4-квadrантную через каждый 1 см) один раз в 6 мес. При отсутствии прогрессирования дисплазии контрольные гистологические исследования повторяют ежегодно.

Если выявляют дисплазию высокой степени, проводят ЭГДС с биопсией (4-квadrантную через каждый 1 см) один раз в 3–6 мес и решают вопрос об эндоскопическом методе лечения или хирургическом вмешательстве.

40.3. 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 чаще возникают у лиц с иммунодефицитами. Эзофагиты подразделяют на вирусные (чаще их вызывают вирус

простого герпеса и цитомегаловирус), бактериальные (обусловлены *Mycobacterium tuberculosis* и бактериями рода *Lactobacillus*) и грибковые (чаще вызываемые грибами рода *Candida*).

Вирусный эзофагит. Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса, часто сопровождается высыпаниями 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, отек слизистой оболочки, налеты, 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 прием внутрь противогрибковых препаратов (кетоконазола, флуконазола).

Пациентам с гранулоцитопенией в связи с высоким риском диссеминации грибковой инфекции назначают амфотерицин В внутривенно.

Лекарственный эзофагит

Наиболее часто лекарственный эзофагит вызывают антибиотики (доксциклин, тетрациклин и др.), НПВС, 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 приема внутрь лекарственного препарата. Эндоскопически для лекарственных поражений пищевода характерно наличие одной или нескольких отдельно расположенных язв на неизменной слизистой оболочке. В краях язв нередко обнаруживают частицы лекарственного препарата.

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

40.4. АХАЛАЗИЯ КАРДИИ

Ахалазия (от греч. *a* — отрицание, *chalsis* — «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, распространенность которого составляет 0,001–0,002%. Большинство пациентов — люди 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 неясна. 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 приеме твердой пищи, затем постепенно присоединяется дисфагия при употреблении жидкости. В некоторых случаях дисфагия носит ремиттирующий характер. Как следствие, больным требуется значительно больше времени для приема

пищи. Для того чтобы ускорить опорожнение пищевода, пациенты нередко прибегают к определенным приемам, 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 (веретено- или S-образное) расширение пищевода с сужением в дистальном отделе (симптом «мышинного 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 подозрительных участков слизистой оболочки.

Манометрически при ахалазии кардии выявляют гипертонус нижнего пищеводного сфинктера, отсутствие его рефлексорного 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 исследования с биопсией.

ЛЕЧЕНИЕ

Основной метод лечения ахалазии кардии — кардиодилатация (расширение кардиального отверстия желудка с помощью резинового баллона, в который под давлением нагнетается воздух или вода, 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.

В последние годы получила распространение эндоскопическая кардиомиотомия.

Нитраты пролонгированного действия и блокаторы кальциевых каналов снижают давление в области нижнего пищеводного сфинктера и улучшают опорожнение пищевода, но не являются полноценной заменой кардиодилатации. Для профилактики сопутствующего эзофагита назначают антацидные и обволакивающие средства.

Больные ахалазией кардии должны состоять на диспансерном учете у гастроэнтеролога. Им показано проведение рентгенологического и эндоскопического исследований пищевода не реже одного раза в год.

ПРОГНОЗ

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

40.5. 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 50–70 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Международная классификация рака пищевода соответствует принятым критериям TNM-классификации рака (*Tumor* — первичная опухоль, *Nodus* — поражение регионарных лимфатических узлов, *Metastasis* — отдаленные 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 тилез [наследственно-обусловленный гиперкератоз ладоней и подошв с высоким (95%) риском развития рака пищевода в возрасте старше 65 лет];

Риск развития аденокарциномы повышен при пищеводе Бэррета.

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 приеме 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 слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности.

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

Ее 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

На ранних стадиях лечение 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 распространенный 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 5-летней выживаемости пациентов после 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. Они чаще образуются в средней и особенно нижней трети пищевода и, как правило, протекают бессимптомно.

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

Глава 41

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

41.1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Судить об истинной распространенности 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 страдают 50–80% всего взрослого населения. С возрастом его распространенность увеличивается.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация хронического гастрита представлена в табл. 41-1.

Таблица 41-1. Международная классификация гастрита (1996)

Тип гастрита	Синонимы	Этиологические факторы
Неатрофический	Тип В, поверхностный, гиперсекреторный	<i>H. pylori</i> и другие факторы
Атрофический	Тип А, ассоциированный с пернициозной анемией	Аутоиммунные нарушения
Особые формы		
Химический	Тип С, реактивный, рефлюкс-гастрит	Химические раздражители, желчь, НПВС
Радиационный		Ионизирующее излучение
Лимфоцитарный	Гастрит, ассоциированный с целиакией	Идиопатический, иммунные механизмы, глютен, <i>H. pylori</i>

Оконгание табл. 41-1

Тип гастрита	Синонимы	Этиологические факторы
Неинфекционный гранулематозный	Изолированный гранулематоз	Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический
Эозинофильный	Пищевая аллергия, другие аллергены	Аллергический
Другие инфекционные		Бактерии (кроме <i>H. pylori</i>), 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:

- обсемененности *H. pylori*;
- активности воспаления;
- атрофии;
- кишечной метаплазии.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

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

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 хроническим гастритом и пептической язвой. В ноябре 2005 г. за открытие и изучение роли *H. pylori* Дж. Уоррен и Б. Маршалл получили Нобелевскую премию в области медицины. *H. pylori* — основная причина развития хронического гастрита. Инфицирование происходит фекально-оральным и орально-оральным путем. Распространению инфекции способствуют неблагоприятные социально-экономические условия. В развитых странах *H. pylori* выявляют у 30–40% населения, причем инфицирование происходит преимущественно в детском, подростковом, а также в молодом возрасте (до 20 лет). В развивающихся странах инфицированность *H. pylori* значительно выше (до 90%). Из-

вестно несколько факторов вирулентности, позволяющих *H. pylori* заселять организм хозяина, а затем персистировать в нем.

- 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 мочевины, содержащуюся в желудочном соке, что повышает рН 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.
- Выработка токсинов является важным механизмом патогенного воздействия *H. pylori*. Выделены штаммы *H. pylori*, имеющие гены, экспрессирующие цитотоксины (белок) — CagA (cagA Ia-фенотип), вакуолизирующий цитотоксин — VagA (vagA Ib-фенотип) или оба белка одновременно (фенотип I). Установлен мультигенный локус, «островок патогенности» — cag PAI (*the cag Pathogenicity Island*), который определяет вирулентность *H. pylori*.
- *H. pylori* запускают каскад иммунных реакций, сопровождаемых 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. В настоящее время в прогрессировании гастрита важную роль отводят не только вирулентности *H. pylori*, но и генетическим особенностям ответа макроорганизма на инфекцию. Генетическая склонность к высокой продукции ИЛ-1 β приводит к развитию хеликобактерассоциированной атрофии слизистой оболочки тела желудка, что считают фактором риска развития рака.
- У больных, инфицированных *H. pylori*, повышаются концентрация гастрина (пептидного гормона, секретируемого антрального G-клетками и стимулирующего желудочную секрецию) в сыворотке крови и образование пепсиногена (вырабатывается главными

клетками фундальных желез 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 желез и ахлоргидрии. Это, в свою очередь, вызывает постоянную стимуляцию G-клеток и гипергастринемию (>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 желчи и панкреатических ферментов или длительным приемом НПВС.

- Химический гастрит часто наблюдают в культуре резецированного желудка, после ваготомии, при врожденной или приобретенной недостаточности привратника, хроническом нарушении проходимости двенадцатиперстной кишки. Развитие этой формы хронического гастрита связано с попаданием в желудок содержимого двенадцатиперстной кишки (панкреатических ферментов, желчных 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 отеку и нарушению кровотока с развитием кровоизлияний и эрозий.
- Развитие хронического гастрита при длительном приеме НПВС 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 нее 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. Наблюдаются 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

Гранулемы в желудке находят у 10% больных саркоидозом, 7% пациентов с болезнью Крона, а также при туберкулезе, микозах, инородных телах в желудке.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В большинстве существующих патоморфологических классификаций выделяют 2 основные формы хронического гастрита:

- неатрофический (поверхностный), протекающий без атрофии желез;
- атрофический.

Отдельно рассматривают морфологические изменения при особых формах гастритов.

- При хроническом неатрофическом (хеликобактерном) гастрите процесс чаще локализован в антральном отделе желудка. Клетки эпителия уплощаются, границы между ними становятся нечеткими, ядра смещаются к поверхности, окрашиваются неравномерно. В клетках эпителия находят вакуоли. Воспалительные изменения проявляются субэпителиальным отеком 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 желез слизистой оболочки желудка. Оставши-

еся железы укорачиваются, уменьшается количество главных и обкладочных клеток. Одновременно возникают воспалительная инфильтрация, гиперплазия интрамуральной лимфоидной ткани и фиброз. На ранней стадии заболевания атрофия выражена резко 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, отеке и пролиферации гладкомышечных клеток на фоне умеренного воспаления. Основным признаком 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 утолщенные складки, узелки, эрозии, локализующиеся в основном в теле желудка.
- Эозинофильный гастрит характеризуется выраженной инфильтрацией эозинофилами слизистой оболочки и других слоев стенки желудка, ее отеком и полнокровием. Чаще поражается антральный отдел.
- Гранулематозный гастрит характеризуется наличием в собственной пластинке слизистой оболочки эпителиоидно-клеточных гранул, в которых иногда выявляют гигантские многоядерные клетки.
- Основным морфологическим признаком гигантского гипертрофического гастрита (болезни Менетрие) — гигантские складки слизистой оболочки, напоминающие извилины головного мозга. При гистологическом исследовании обнаруживают резко утолщенную за счет углубления ямок слизистую оболочку. Ямки выглядят извитыми, расширенными, в их просвете часто обнаруживают слизь. Вокруг расширенных ямок можно видеть разрастание тяжелой гладких мышц. Эти изменения могут быть как очаговыми, так и диффузными. Эпителий может быть уплощен, с признаками кишечной метаплазии. Обнаруживают кисты различных размеров. Происходит абсолютное и относительное уменьшение количества главных и обкладочных клеток с замещением их слизепroduцирующими 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 диспепсического синдромов:
 - болевой синдром обычно напоминает таковой при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (боли в надчревной и околопупочной областях, 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 ее соблюдении;
 - диспепсический 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 приема пищи; рвота с примесью желчи, приносящая облегчение; похудение.
- Наиболее частый симптом гигантского гипертрофического гастрита — боли в надчревной области различной интенсивности, по характеру чаще ноющие. Они возникают после приема 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 отеки, 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 ее 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, кроме осмотра слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, позволяет получить биопсийный материал для морфологического и гистологического исследований 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 5 биоптатов (по 2 из антрального и фундального отделов и 1 из области угла желудка).

- **Неатрофический (поверхностный) гастрит.** Слизистая оболочка блестящая (иногда с налетом фибрина), отечная, гиперемизированная, возможны кровоизлияния.
- **Атрофический гастрит.** Слизистая оболочка истончена, бледно-серого цвета, с просвечивающимися кровеносными сосудами, рельеф сглажен. При умеренной атрофии более широкие участки незначительно истонченной 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 гиперемизирована, отечна. В желудке значительное количество желчи. 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 признаках кишечной метаплазии показано проведение ежегодных эндоскопических исследований с биопсией.

Исследование секреторной функции желудка. Исследование секреторной функции желудка проводят методом фракционного желудочного зондирования или интрагастральной рН-метрии (табл. 41-2, 41-3) с применением парентеральных раздражителей (гистамина, пентагастрина).

Таблица 41-2. Показатели внутрижелудочной рН-метрии антрального отдела желудка

Кислотообразующая функция	рН, базальная секреция	рН, после стимуляции
Компенсация ощелачивания в антральном отделе	5,0 и выше	6,0 и выше
Снижение ощелачивающей функции антрального отдела		4,0–5,9
Субкомпенсация ощелачивания в антральном отделе	2,0–4,9	2,0–3,9
Декомпенсация ощелачивания в антральном отделе	<2,0	<2,0

Таблица 41-3. Показатели внутрижелудочной рН-метрии тела желудка

Кислотообразующая функция	рН, базальная секреция	рН, после стимуляции
Гиперацидность	1,5 и ниже	1,2 и ниже
Нормоацидность, непрерывное кислотообразование	1,6–2,0	1,21–2,0
Гипоацидность	2,1–5,9	2,1–3,0
Субацидное 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 2 группы: инвазивные и неинвазивные. ПЦР-диагностику можно осуществлять как в биоптатах слизистой оболочки желудка (инвазивно), так и в фекалиях больного (неинвазивно).

- **Инвазивные методы.** 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, высевают на селективную питательную среду и выращивают в микроаэрофильных условиях 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 видны в гистологических препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином или импрегнированных серебром по Уортину–Старри. Хорошие результаты дает люминесцентная микроскопия мазков, окрашенных акридиновым оранжевым. Для полноценной морфологической диагностики необходимо исследование нескольких биоптатов. Степень обсемененности оценивают количественно:

- ♦ 0 — бактерии в препарате отсутствуют;
- ♦ 1 — слабая обсемененность (до 20 микробных тел в поле зрения);
- ♦ 2 — умеренная обсемененность (от 20 до 50 микробных тел в поле зрения);
- ♦ 3 — выраженная обсемененность (>50 микробных тел в поле зрения);

- ◇ Иммуногистохимический метод с применением моноклональных АТ и комплекса «авидин–биотин–пероксидаза» (используемые АТ избирательно окрашивают только *H. pylori*) высокой чувствительностью обладает.
- Биохимический метод (уреазный тест). Биоптат слизистой оболочки желудка инкубируют в жидкой или гелеобразной среде, содержащей мочевины, в присутствии индикатора. При наличии в биоптате *H. pylori* образующаяся уреазы превращает мочевины в аммиак, что изменяет рН среды и, следовательно, цвет индикатора.
- **Неинвазивные методы.** Применяют серологические исследования (обнаружение АТ к *H. pylori* и др.) и дыхательный тест.
 - Серологические исследования. Наиболее информативны для выявления 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 исследование, 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 принимает внутрь раствор, содержащий меченую ^{13}C или ^{14}C мочевины. В присутствии *H. pylori* фермент расщепляет мочевины, в результате чего выдыхаемый воздух содержит CO_2 с меченым изотопом углерода (^{13}C или ^{14}C), уровень которого и определяют методом масс-спектропии или с помощью сцинтилляционного счетчика. Дыхательный тест позволяет эффективно диагностировать эрадикацию. В норме содержание стабилизированного изотопа ^{13}C или ^{14}C не превышает 1% общего количества углекислого газа в выдыхаемом воздухе. В настоящее время

дыхательный тест как неинвазивный становится основным, особенно для оценки проведенной эрадикации.

- В клиническую практику входит метод определения *H. pylori* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в кале.

Для подтверждения успешности эрадикационной терапии необходимо проводить контроль не ранее 4–6-й недели после завершения лечения. Диагностику эрадикации осуществляют как минимум двумя диагностическими методами:

- гистологическим или цитологическим методом обнаруживают *H. pylori*;
- уреазным или дыхательным тестом определяют жизнедеятельность микроба.

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 гастрит диагностируют эндоскопически и морфологически уже в молодом возрасте, когда есть соответствующая симптоматика, выставляют диагноз хронического гастрита с синдромом функциональной диспепсии.

Хронический атрофический гастрит необходимо дифференцировать от язвенной болезни желудка со сниженной секреторной функцией, доброкачественных и злокачественных опухолей 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 измененных 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 определенный диетический ре-

жим, 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 (соленые, копченые 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, нежирное мясо и рыбу, овощи и фрукты, соки, кофе. Диету назначают на период обострения болезни. После наступления ремиссии больным рекомендуют полноценное питание с исключением трудноперевариваемых продуктов (жира, сметаны, сливок), а также продуктов, вызывающих брожение (цельное молоко, свежие изделия из теста, виноград и др.).

Медикаментозное лечение

Хронический неатрофический гастрит

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

Антисекреторная терапия. Выделяют 5 основных групп препаратов, влияющих на желудочную секрецию.

- Антациды (табл. 41-4) 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. 41-5. Антациды целесообразно назначать через 1–2 ч после еды 3–4 раза в сутки и перед сном.
- Неселективные м-холиноблокаторы (атропин, платифиллин, метоциния йодид) обладают незначительным антисекреторным эффектом, действие непродолжительно, нередко возникают побочные реакции (сухость во рту, тахикардия, запор, нарушение мочеиспускания, повышение внутриглазного давления и др.), поэтому в настоящее время их применяют крайне редко.

- Селективный м-холиноблокатор бускопан, в терапевтических дозах обладающий меньшим атропиноподобным эффектом, назначают внутрь по 10–20 мг 3–5 раз.
- Из блокаторов H_2 -рецепторов гистамина наиболее часто применяют ранитидин (150 мг 2 раза в сутки внутрь или внутримышечно) и фамотидин (20 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно). При назначении блокаторов H_2 -рецепторов следует иметь в виду, что через 2–3 нед их эффективность снижается, и в этом случае надо или увеличивать дозу, или отменять препарат.
- Ингибиторы H^+ -, K^+ -зависимой АТФазы (ингибиторы протонного насоса) — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол — оказывают выраженное 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.

Таблица 41-4. Антациды

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

Таблица 41-5. Сравнительная характеристика скорости наступления и продолжительности действия эффекта антацидов

Вещество	Антацидный эффект	
	скорость наступления	продолжительность действия
Натрия гидрокарбонат	Быстрая	Короткая
Кальция карбонат	Быстрая	Средняя
Магния гидроксид	Быстрая	Средняя
Алюминия фосфат	Медленная	Длительная

Препараты, защищающие (обволакивающие) слизистую оболочку

- Сукральфат связывает изолецитин, пепсин и желчные 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 су-кральфату. Кроме того, он обладает способностью угнетать жизне-недеятельность *H. pylori*, благодаря чему его используют в лечении этой инфекции вместе с антибиотиками и метронидазолом. Препара-т назначают по 0,24 г 2 раза в сутки (утром и вечером, за 30 мин до еды). Не рекомендуют сочетать висмута трикалия дицитрат с ан-тацидами. Препарат хорошо переносится, но для предупреждения токсического действия висмута на ЦНС и печень продолжитель-ность 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 (хлористоводородная кислота + пепсин, бетаин + пепсин. Препара-ты противопоказаны при наличии эрозий слизистой оболочки).
- Заместительная терапия при снижении экскреторной функции поджелудочной железы (ферментные препараты, например, кре-он^а, панцитрат^а, мезим-форте^а).
- Лечение витамин В₁₂-дефицитной анемии (см. главу «Анемии»).
- Фитотерапия. Назначают растительные средства, оказывающие противовоспалительное действие: настой из листьев подорожни-ка, ромашки, мяты, зверобоя, валерианы (1 столовая ложка на стакан воды) по $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ 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 0,5–1,0 г 3 раза в сутки.
- Препараты, улучшающие трофику тканей и усиливающие репара-тивные процессы: никотиновая кислота (1% раствор внутривенно 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 В₁^а, В₂^а, фо-лиевая кислота.
- Блокаторы центральных и периферических дофаминовых рецеп-торов при болях и выраженных диспепсических явлениях (см. ниже, в подразделе «Химический (реактивный) гастрит»).
- В соответствии с рекомендациями Маастрихтского соглашения III (2005), атрофический гастрит рассматривают как показание к эрадикационной терапии (см. раздел «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки»).

Химический (реактивный) гастрит

Лечение направлено на нормализацию моторики ЖКТ и связывание желчных 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. Основные побочные эффекты метоклопрамида: головная боль, бессонница, слабость, импотенция, гинекомастия, экстрапирамидные расстройства. Домперидон не проникает через гематоэнцефалический барьер и практически лишен побочных действий. Итоприд (ганатон[®]) — новый препарат с комбинированным механизмом действия: антагонист дофаминовых рецепторов и блокатор ацетилхолинэстеразы. Он оказывает противорвотное действие, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение.
- Для защиты слизистой оболочки желудка от желчных 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 или ингибиторы H^+ -, K^+ -зависимой АТФазы. При резистентной к лечению гипопроteinемии, 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 сохраненной и повышенной

секреторной функцией желудка показаны гидрокарбонатные минеральные воды через 2–3 ч после еды (на курортах в Боржоми, Железноводске, Джермуке, Арзни, Миргороде). При хроническом атрофическом гастрите с секреторной недостаточностью показаны хлоридные, натриевые, гидрокарбонатно-хлоридные минеральные воды за 15–20 мин до еды (на курортах в Ессентуки, Трускавце, Моршине, Старой Руссе). Минеральную воду пьют в теплом виде, без газа.

ПРОГНОЗ

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

41.2. ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — хроническое рецидивирующее заболевание, характерный признак которого в период 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 распространенности 2-е место после ИБС. В России заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в 2001 г. составила 157,6 случая на 100 000 населения. Чаще болеют мужчины, преимущественно до 50 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Расширенная клиническая классификация язвенной болезни приведена в табл. 41-6.

Таблица 41-6. Классификация язвенной болезни

По этиологии
Ассоциированная с <i>H. pylori</i>
Не ассоциированная с <i>H. pylori</i>

Продолжение табл. 41-6

По локализации
Язвы желудка: <ul style="list-style-type: none"> - кардиального и субкардиального отделов; - тела; - антрального отдела; - пилорического канала Язвы двенадцатиперстной кишки: <ul style="list-style-type: none"> - 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, диаметром 0,5–1,0 см Большие, диаметром 1,1–2,9 см Гигантские, диаметром 3 см и более — для язв желудка, более 2 см — для язв двенадцатиперстной кишки
По клиническому течению
Атипичные: <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> - с редкими обострениями (1 раз в 2–3 года и реже); - ежегодными обострениями; - частыми обострениями (2 раза в год и чаще)
По стадии заболевания
Обострение Ремиссия: <ul style="list-style-type: none"> - клиническая; - анатомическая; - эпителизация; - рубцевание (стадии красного и белого рубца) Функциональная

Оконгание табл. 41-6

По наличию осложнений

Кровотечение
Пенетрация
Перфорация
Стенозирование
Малигнизация

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Наследственная предрасположенность занимает важнейшее место. Без определенной наследственной предрасположенности трудно представить возникновение язвенной болезни. Однако наследуется не само заболевание, а установлен ряд генетических факторов, наличие которых предрасполагает к возникновению язвенной болезни. Наследственно обусловленное увеличение массы обкладочных клеток, их гиперчувствительность к гастрину, повышение образования пепсиногена-1 и расстройство гастродуоденальной моторики способствуют повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. К снижению резистентности слизистой оболочки приводят дефицит фукомукопротеидов слизи и недостаточность выработки секретируемого IgA, выполняющих защитную функцию, 0(1) группа крови, неспособность секретировать агглютиногены крови АВ в желудок, врожденная неполноценность артериальной сети, снабжающей кровью слизистую оболочку желудка (преимущественно малую кривизну) и луковицу двенадцатиперстной кишки.

Реализуется наследственная предрасположенность при неблагоприятных воздействиях: психоэмоциональных стрессах, грубых погрешностях в питании, вредных привычках (курении, злоупотреблении алкоголем, избыточном потреблении кофе), при неконтролируемом приеме НПВС. Безусловно, к факторам риска следует относить инфекцию *H. pylori*.

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 раз-

меров и глубины, секреторной функции желудка, возраста больного. Основной симптом — боли. Они, как правило, имеют четкий ритм возникновения, связь с приемом пищи, периодичность. По отношению ко времени, прошедшему после приема 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 приема пищи.
- Поздние боли возникают через 1,5–2 ч после приема 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 приема 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 интенсивная — у молодых);
- наличия осложнений.

Боли обычно купируются после приема антисекреторных препаратов. Локализация болей зависит от расположения язвенного дефекта. 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

нее, напоминающие таковые при стенокардии. При внедуоденальных 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 дуоденального 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, становясь поводом для постановки диагноза хронического холецистита, ИБС, остеохондроза грудного и поясничного отделов позвоночника.

Иногда появление иррадирующих болей связано с развитием осложнений.

- При пенетрации язвы в поджелудочную железу возможны упорные боли в поясничной области.
- При пенетрации язвы в печеночно-двенадцатиперстную связку боли иррадируют в правую половину грудной клетки.
- При пенетрации в желудочно-селезеночную связку боли иррадируют 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. Обнаружить язвенный дефект можно 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 («рельеф-ниша»). Маленькие «ниши» рентгенологически неразличимы. Форма контурной «ниши» может быть округлой, овальной, щелевидной, линейной, остроконечной или неправильной. Контурные малых язв обычно ровные и четкие. В больших язвах очертания становятся неровными из-за развития

грануляционной ткани, скопления слизи, сгустков крови. У основания «ниши» видны маленькие выемки, соответствующие отеку и инфильтрации слизистой оболочки у краев 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 натошак, 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 дуоденогастральный рефлюкс.

- ФЭГДС — наиболее информативный метод (язву обнаруживают в 98% случаев), позволяющий не только обнаружить язвенный дефект и контролировать его заживление, но и провести гистологическую оценку изменений слизистой оболочки желудка, исключить малигнизацию. Язва в стадии обострения чаще всего округлая. Дно язвы покрыто фибринозным налетом и окрашено чаще в желтый цвет. Слизистая оболочка вокруг язвы гиперемирована, отечна. Края язвы обычно высокие, ровные, вокруг язвы формируется воспалительный вал. Для заживающей язвы характерны уменьшение гиперемии, сглаживание воспалительного вала, язва становится менее глубокой, дно очищается и покрывается грануляциями. По результатам биопсии краев и дна язвы подтверждают процесс заживления. Изменения в виде лейкоцитарной инфильтрации сохраняются длительное время после восстановления целостности слизистой оболочки.

Выявление *Helicobacter pylori*. При ФЭГДС получают биоптаты слизистой оболочки желудка с последующим выявлением *H. pylori* (подробнее см. в разделе «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 рН-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 к введению гистамина применяют синтетический аналог гастрин — пентагастрин в дозе 6 мкг/кг, который практически не вызывает побочных эффектов.
- Определение рН содержимого различных отделов желудка и двенадцатиперстной кишки проводят с помощью многоканального рН-зонда. Обычные показатели рН в желудке — 1,3–1,7. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки они обычно снижены до 0,9–1,0. Удобно использовать рН-метрию для оценки воздействия ЛС на процесс секреции соляной кислоты.
 - Беззондовые (неинвазивные) методы (десмоидную пробу, ацидотест) применяют редко, поскольку они не обладают достаточной чувствительностью и дают существенные погрешности в результатах.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика язв желудка и двенадцатиперстной кишки представлена в табл. 41-7. Диагностика доброкачественных и малигнизированных язв желудка основана на результатах цитологического и гистологического исследований биопсийного материала.

Таблица 41-7. Дифференциальная диагностика желудочных и дуоденальных язв

Признаки	Язвы двенадцатиперстной кишки	Язвы желудка
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

Окончание табл. 41-7

Признаки	Язвы двенадцатиперстной кишки	Язвы желудка
Масса тела	Стабильная	Обычно снижается
Фиброэзофагогастро-дуоденоскопия	Показана только для подтверждения диагноза	Повторяют после 5–6 нед лечения для подтверждения рубцевания язвы
Биопсия	Не проводят или проводят в целях выявления <i>H. pylori</i>	Необходима множественная биопсия

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. 41-8).

Таблица 41-8. Основные виды симптоматических язв желудка

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

Симптоматические язвы, как правило, острые, множественные, поверхностные, протекают со стертой клинической картиной, часто осложняются кровотечениями. Они быстро заживают при устранении вызвавшей их причины (чаще всего после прекращения приема ЛС, особенно НПВС; табл. 41-9).

Таблица 41-9. Дифференциальная диагностика между пептической и симптоматическими (индуцированными приемом нестероидных противовоспалительных средств) язвами

	НПВС-индуцированные язвы	Пептическая язва
Этиология	Повреждающее действие НПВС на слизистую оболочку желудка	<i>H. pylori</i> либо мультифакторные

Оконгание табл. 41-9

	НПВС-индуцированные язвы	Пептическая язва
Локализация	Преобладает поражение желудка	Поражается преимущественно двенадцатиперстная кишка
Патогенез	Снижение местных защитных свойств слизистой оболочки вследствие нарушения синтеза простагландинов	Дисбаланс защитных и агрессивных факторов
Симптомы	Чаще бессимптомные	Боль, диспепсия
Возраст	Чаще пожилой	Молодой или средний
Эндоскопические признаки	Одно повреждение или более, окружающая слизистая оболочка не изменена	Единичный дефект, окружающая слизистая оболочка с признаками воспаления
Терапевтический подход	Экзогенные простагландины	Эрадикация <i>H. pylori</i> , подавление секреции соляной кислоты

Примечание. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Дифференциальная диагностика доброкачественных и малигнизированных язв желудка основывается на результатах цитологического и гистологического исследований биопсийного материала.

ЛЕЧЕНИЕ

Больных с обострением неосложненной язвенной болезни можно лечить амбулаторно. Госпитализации подлежат больные:

- с впервые выявленной язвой желудка;
- осложненным и часто рецидивирующим течением;
- выраженным болевым симптомом, не купирующимся при амбулаторном лечении;
- язвенной болезнью, развившейся на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний.

Диетотерапия

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

Медикаментозное лечение

Язвенная болезнь, ассоциированная с *H. pylori*. Около 95% случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 87% язвенной

болезни желудка ассоциированы с *H. pylori*. В соответствии с рекомендациями Маастрихтского соглашения III (2005) лечение язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, подразумевает проведение эрадикационной (то есть направленной на уничтожение микроорганизмов) терапии. Современная схема эрадикационной терапии должна удовлетворять следующим требованиям:

- уничтожению *H. pylori* не менее чем в 80% случаев;
- возникновению побочных эффектов, обуславливающих прекращение лечения, менее чем в 5% случаев;
- продолжительности курса терапии 10–12 дней.

В качестве терапии рекомендуют использование следующих схем.

- Трехкомпонентную схему, которая включает любой из блокаторов H^+ -, K^+ -зависимой АТФазы (омепразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол) в стандартных дозах в сочетании с 2 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 10 дней. Учитывая высокую распространенность в России штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу, предпочтительно сочетание кларитромицина с амоксициллином. Антисекреторные ЛС обеспечивают оптимальный уровень рН 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^+ -зависимой АТФазы).
- Альтернативой 3-компонентной схемы считают квадротерапию на основе препарата висмута. Она включает блокатор H^+ -, K^+ -зависимой 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. При неэффективности лечения дальнейшую тактику определяют с учетом чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. К антибиотикам резерва относят левофлоксацин, фуразолидон, рифамицин.

При неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки антисекреторную терапию после курса эрадикации не продолжают. При язвенной болезни желудка, а также при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, протекающей на фоне тяжелых 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 2 диагностических методов, причем при использовании методов непосредственного обнаружения бактерий в биоптате слизистой оболочки желудка (бактериологического, морфологического) необходимо исследование 2 образцов из тела желудка и одного — из антрального отдела. Цитологический метод для подтверждения эрадикации неприменим. Дыхательный уреазный тест с изотопом ^{13}C и определение *H. pylori* с помощью ПЦР в кале как неинвазивные признаны основными методами диагностики инфекции *H. pylori*.

Неудачи при 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 удастся, следует определять чувствительность штамма *H. pylori* ко всему спектру используемых антибиотиков. Появление бактерий 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, блокаторы H^+ -, K^+ -зависимой АТФазы — в обычных дозах.

Хирургическое лечение

Абсолютные показания:

- перфорация;
- профузное кровотечение;
- стеноз, сопровождаемый 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 2 подхода к профилактической лекарственной терапии обострений язвенной болезни.

- Непрерывная (в течение месяцев и даже лет) поддерживающая терапия антисекреторным препаратом в половинной дозе (например, омепразолом по 20 мг/сут). Применяют при неэффективности эрадикационной терапии, осложнениях язвенной болезни (кровотечении или перфорации), сопутствующих эрозивно-язвенном рефлюкс-эзофагите и заболеваниях, при которых необходим прием НПВС, у больных старше 60 лет с ежегодно рецидивирующим течением язвенной болезни.
- Профилактическая терапия «по требованию». Подразумевает прием 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 1-го 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 осложненных формах язвенной болезни, особенно при злокачественном перерождении язвы.

41.3. РАК ЖЕЛУДКА

Рак желудка — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия слизистой оболочки желудка. По заболеваемости и смертности в России занимает 2-е место среди злокачественных новообразований (заболеваемость составляет 40 случаев на 100 000 населения). Мужчины болеют примерно в 2 раза чаще женщин. 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, *Nodus* — поражение регионарных лимфатических узлов, *Metastasis* — отдаленные метастазы; табл. 41-10) базируется на определении степени распространения опухолевого процесса. В настоящее время принято отдельно выделять ранний рак желудка (небольшая, диаметром до 3 см опухоль, расположенная 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 5-летняя выживаемость составляет 95%). Эндоскопические классификации рака желудка см. далее, в разделе «Эндоскопическая диагностика». Патоморфологическую классификацию рака желудка см. ниже, в подразделе «Патоморфология».

Таблица 41-10. Международная TNM-классификация рака желудка (4-е изд.)

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 в 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

N_0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N_1 — есть метастазы в перигастральных лимфатических узлах не далее 3 см от края первичной опухоли

N_2 — есть метастазы в перигастральных лимфатических узлах на расстоянии более 3 см от края первичной опухоли или в лимфатических узлах, расположенных вдоль левой желудочной, общей печеночной, селезеночной или чревной артерий

M — отдаленные метастазы

M_x — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M_0 — нет признаков отдаленных метастазов

M_1 — есть отдаленные метастазы

ЭТИОЛОГИЯ

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

Экзогенные факторы

- **Канцерогены.** Выявлена связь курения и частого употребления 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 (рН — 5,0 и выше). Известно, что аскорбиновая кислота — антагонист этих соединений.
- **Инфекция *H. pylori*.** Рак желудка нередко развивается на фоне хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*. Атрофию и дисплазию, возникающих на этом фоне, считают предраковыми заболеваниями. В 1994 г. Международное агентство по исследованию рака при ВОЗ отнесло *H. pylori* к канцерогенам 1-го класса для человека, т.е. канцерогенам, имеющим безусловную связь с возникновением рака желудка.

Эндогенные факторы

- Перенесенная 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 желчи из двенадцатиперстной кишки). Особенно опасна неполная кишечная метаплазия.
- Витамин В₁₂-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 *APQ*) и 18q (локус гена *DCQ*).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Гистоморфология

Основные гистологические формы рака желудка приведены в табл. 41-11. Высокодифференцированные аденокарциномы обычно развиваются медленно и поздно метастазируют. Низкодифференциро-

ванные формы рака желудка более злокачественны: раньше метастазируют, хуже поддаются лечению.

Таблица 41-11. Гистологические формы рака желудка

Дифференцированные формы рака желудка

Аденокарцинома

Папиллярный

Тубулярный

Муцинозный

Перстневидно-клеточный

Недифференцированные раки желудка

Крупноклеточный

Мелкоклеточный

Другие злокачественные опухоли желудка

Неходжкинские лимфомы желудка

Лейомиосаркомы

Редкие злокачественные опухоли желудка

Фибросаркомы

Метастатические карциномы (метастазы рака молочной железы, легкого, меланомы)

Макроморфология

Экзофитные опухоли обычно прорастают 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. Ее размеры очень переменны — 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 темно-коричневым налетом. В кратере язвы можно видеть сгустки крови и тромбированные сосуды. Опухоль резко отграничена от здоровой ткани. Если опухоль расположена 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 variabelьны. Окружающие язву участки инфильтрированы опухолевой тканью, прорастающей во 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 дает метастазы.
- Диффузный фиброзный рак (скирр) по частоте занимает 2-е 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 оболочек — масс, образующихся из содержащих слизь клеток. Стенка желудка значительно утолщена, на разрезе из нее 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 — наиболее частым. Раковые клетки попадают в лимфатические сосуды при их прорастании или из межтканевых промежутков.
- Гематогенным — возможен, если опухоль прорастает в просвет кровеносных сосудов. При этом чаще всего опухолевые клетки попадают в печень.
- Имплацационным метастазированием — при прорастании опухоли серозной оболочки желудка опухолевые клетки смываются

с ее поверхности. Попадая в просвет брюшной полости, они могут оседать на париетальной или висцеральной брюшине.

Наиболее типичные метастазы — Вирхова, Шнитцлера, Крукенберга.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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 беспокоят беспричинный дискомфорт и боли в области эпигастрия. Снижение массы тела отмечают у 80% больных, быстрое насыщение при еде — у 65%, анорексию — у 60%. У 50% больных бывают дисфагия и рвота. Данные, выявляемые при физикальном 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 выраженной опухолевой интоксикации. Лихорадка субфебрильная, но иногда температура тела повышается до 39–40 °С с максимальным подъемом в утренние часы, резистентна к антибиотикам.
- Отечный вариант. Отеки 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 запором или диареей.

Течение рака желудка зависит также от формы роста самой опухоли.

- Экзофитный рак. Прорастает в просвет желудка, дает скудную местную симптоматику. Нередко первым его проявлением бывает кровотечение.
- Эндофитный рак. В течение длительного времени больных беспокоят только нарушения общего состояния (слабость, бледность, анорексия, похудение).

По мере роста опухоли возникают симптомы, зависящие от ее 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 характерны 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 язвенноподобного синдрома — поздними ночными («голодными») болями.

Рентгенологическое исследование. Правильно проведенное 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 ее основания. Опухоль четко отграничена от неизменной 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 ее 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. 41-12.

- 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 определенной степени обусловлено кровоизлияниями и изъязвлениями. При воздействии инструментальном 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% случаев). Чаще опухоли имеют углубление в центре и взбухание по краям.
- Плоский рак виден в виде уплотненного участка слизистой оболочки округлой формы, лишенного типичного рельефа слизистой оболочки, ригидного при воздействии инструментальном.
- Углубленный рак визуально характеризуется четко очерченными плоскими эрозивными полями с неровными краями, расположенными 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 утолщенными ригидными краями, выступающими над поверхностью слизистой оболочки, и неровным дном, глубина которого может быть более 5 мм.

Таблица 41-12. Эндоскопическая классификация раннего рака желудка

I тип – выступающий (*protruded*).
II тип – поверхностный (*superficial*):
– приподнятый (*elevated*);
– плоский (*flat*);
– углубленный (*depressed*).
III тип – вогнутый (*excavated*)

Визуальная диагностика ранних форм рака желудка и их дифференциальная диагностика с доброкачественными полипами и язвами очень трудны. В связи с этим необходимо применять дополнительные методы исследования (биопсию, хромогастроскопию, люминесцентную эндоскопию). Люминесцентная эндоскопия – выявление раннего рака желудка путем 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 накапливать 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. 41-13.

Таблица 41-13. Эндоскопическая классификация развитых форм рака желудка

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

Полиповидный рак. Четко отграниченная экзофитно растущая опухоль с широким основанием. Поверхность опухоли может быть гладкой, бугристой и узловатой. Нередко видны изъязвления разнообразной формы, покрытые некротическим налетом. Чаще опухоли одиночные, реже – множественные и отделены друг от друга участками непораженной слизистой оболочки.

Неинфильтративная раковая язва (блюдцеобразный рак). Имеет вид большой глубокой язвы диаметром 2–4 см, четко отграниченной от

окружающей ткани. Края язвы неровные, подрывные, в виде утолщенного 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 налетом от грязно-серого до темно-коричневого цвета. Отмечается повышенная кровоточивость краев язвы, окружающая слизистая оболочка атрофична.

Инфильтративная раковая язва. Имеет нерезко выраженные края, которые в некоторых местах отсутствуют, и ее 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 грубого рельефа дна. В таких случаях инфильтративная раковая язва представляется в виде нескольких нерезко отграниченных друг от друга дефектов, расположенных на канцерозном массиве. Инфильтративная раковая язва приводит к грубой деформации желудка.

Диффузный инфильтративный рак. При подслизистом росте опухоли ее эндоскопическая диагностика трудна и основывается на косвенных признаках: на ригидности стенки органа в месте поражения, едва уловимой сглаженности рельефа и бледной окраске слизистой оболочки. При вовлечении в процесс слизистой оболочки развивается типичная эндоскопическая картина злокачественного рельефа: пораженный участок несколько выбухает, складки неподвижные, застывшие, плохо расправляются при нагнетании воздуха, снижена или отсутствует перистальтика, слизистая оболочка безжизненная, в ее 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 играют решающую роль в установлении окончательного диагноза рака желудка и его морфологического типа.

Эндосонография. Эндосонография позволяет определить глубину инфильтрации стенки желудка.

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография. При 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 путем их гистологического исследования (биопсии) во время хирургического вмешательства (диагностической лапаротомии и лапароскопии). 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 от язвенной болезни желудка и доброкачественных опухолей желудка (полипов и др.). Во всех случаях только прицельная гастробиопсия позволяет окончательно подтвердить диагноз рака желудка.

Язвенная болезнь желудка. Следующие признаки позволяют заподозрить рак желудка:

- неровность краев язвы с подрывностью одного и возвышением и напозанием другого края;
- неправильная форма (амебоподобная);
- 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 краев язвы;
- основание злокачественного изъязвления ригидно, а складки слизистой оболочки конвергируют к одному из краев.

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

Полипы желудка. Полипозный рак желудка имеет значительные размеры (≥ 2 см), широкое основание, переходящее в окружающую слизистую оболочку. На вершшке такого образования могут быть эрозии, кровоизлияния, отек, некроз, т.е. признаки его разрушения. Маленькие размеры полипа, узкое основание, сочность ненарушенной слизистой оболочки обычно свидетельствуют о доброкачественном характере опухоли. Большинство из них — гиперпластические полипы. Однако следует учитывать высокую частоту малигнизации аденоматозных полипов (до 40% случаев). В связи с этим 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 изменен (исключение: ксантома имеет выраженную желтую окраску).

ЛЕЧЕНИЕ

Характер лечения рака желудка жестко 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 остается хирургический. Химио- и лучевую терапию как самостоятельные методы применяют только при противопоказаниях к операции (например, при IV стадии рака желудка). Объем операции выбирают индивидуально, с учетом локализации, распространенности и стадии рака желудка, а также общего состояния больного.

При единичном краевом метастазе в печень или яичник нередко проводят радикальную операцию, несмотря на M_1 (IV стадию). 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 селезенки). Опухоль с желудком, комплексом лимфатических узлов и резецируемые органы удаляют единым блоком.

Радикальные операции сопровождают резекцией большого и малого сальников и расширенной лимфаденэктомией по ходу чревного ствола (С), общей печеночной (Н) и селезеночной (L) артерий, аорты (А). Это определяет объем (радикальность) и, соответственно, название операции. Например: гастрэктомия с лимфаденэктомией — HCLA.

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 одной трети случаев после облучения происходят 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 путем моно- или полихимиотерапии показали определенную 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, митомидин). Химиотерапию проводят курсами с расчетом 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, легких, нервной системы);
- локальным повреждением тканей в месте введения.

При 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 тяжелом 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 объема операции и общего состояния больного. Послеоперационная летальность в среднем составляет 10–17% (табл. 41-14). Отдаленные 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 41-14. Пятилетняя выживаемость при хирургическом лечении рака желудка

Уровни инвазии	Пятилетняя выживаемость, %
Лимфатические узлы интактны	
Поражена опухолью:	
– только слизистая оболочка;	95–85
– желудочная стенка без полного ее прорастания;	52
– вся стенка (прорастание)	8–47
Лимфатические узлы поражены:	
– только регионарные;	17
– других регионов	5

41.4. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Функциональная диспепсия — симптомокомплекс, включающий чувство переполнения после еды, быструю насыщаемость, эпигастральную боль или жжение. Пациенты с одним из перечисленных симптомов (или более) при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических заболеваний, которыми можно было бы объяснить эти проявления, определяются как больные диспепсией. Соответствующие симптомы должны наблюдаться в течение не менее 3 последних месяцев с начала проявления не менее 6 мес перед диагностикой.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В США и Великобритании диспепсические жалобы наблюдают у 26 и 41% населения соответственно. В России распространенность функциональной диспепсии достигает 30–40%. Заболевание чаще наблюдают в молодом возрасте (17–35 лет), в 1,52 раза чаще у женщин.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В 2006 г. Международный консенсус по функциональным гастроинтестинальным расстройствам (Рим III) предложил подразделять функциональные диспепсии на 2 подгруппы (V1a и V1b) с новыми названиями:

- постпрандиальный (индуцированный пищей) дистресс-синдром;
- эпигастральный болевой синдром.

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. Наблюдается у 50% больных функциональной диспепсией;
- нарушение аккомодации желудка — снижение способности проксимального отдела желудка расслабляться после приема пищи под действием нарастающего давления содержимого на его стенки. При нормальной аккомодации после приема пищи происходит увеличение объема 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

Диагностические критерии постпрандиального дистресс-синдрома

Должны включать один (или оба) из нижеследующих.

- Беспокоящее чувство переполнения после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, по крайней мере, несколько раз в неделю.

- Быстрая насыщаемость (сытость), в связи с чем невозможно съесть обычный объем пищи до конца, по меньшей мере, несколько раз в неделю.

Соответствующие симптомы должны наблюдаться в течение не менее 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 мес перед диагностикой.

Подтверждающие критерии:

- могут быть вздутие в верхней части живота, или тошнота после еды, или чрезмерная отрыжка;
- эпигастральный болевой синдром может сопутствовать.

Диагностические критерии синдрома эпигастральной боли

Должны включать все из нижеследующих симптомов:

- боль или жжение, локализованные в эпигастрии, как минимум умеренной интенсивности, с частотой не менее одного раза в неделю;
- периодическую боль;
- отсутствие генерализованной боли или локализующейся в других отделах живота или грудной клетке;
- отсутствие улучшения после дефекации или отхождения газов;
- несоответствие критериям расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди.

Соответствующие симптомы должны наблюдаться в течение не менее 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 мес перед диагностикой.

Подтверждающие критерии:

- боль может быть жгучей, но без ретростернального компонента;
- боль обычно появляется или, наоборот, уменьшается после приема пищи, но может возникать и натощак.

Важную роль при дифференциальной диагностике 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 в целях обнаружения у него более тяжелого заболевания.

Инструментальные и лабораторные исследования

- ФЭГДС позволяет исключить органическую патологию верхних отделов ЖКТ (ГЭРБ, язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, рак желудка).
- УЗИ гепатобилиарной зоны позволяет обнаружить желчнокаменную 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 — брадикастрия, 3,6–9,9 волны в минуту — тахикастрия).
- Гастроудоденальная манометрия с помощью миниатюрных датчиков, вводимых в полость антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, позволяет оценить изменение давления при сокращении стенки желудка.
- Рентгенологическое исследование позволяет выявить стеноз или дилатацию различных отделов пищеварительного тракта, замедленное опорожнение желудка, исключить органическую природу заболевания.
- Биохимические (активность АСТ, АЛТ, 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 приеме пищи, употребление жирной и острой пищи, консервантов, маринадов, копченостей, кофе.
- Исключают курение, употребление алкоголя и газированных напитков.

Медикаментозное лечение

- При эпигастральном болевом синдроме назначают антациды и антисекреторные препараты (блокаторы H_2 -рецепторов — ранитидин по 150 мг 2 раза в сутки, фамотидин по 20 мг 2 раза в сутки;

ингибиторы H^+ -, K^+ -зависимой АТФазы — омепразол, рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки, лансопразол по 30 мг 2 раза в сутки).

- При постпрандиальном дистресс-синдроме применяют прокинетики — домперидон, метоклопрамид.
- Учитывая, что эрадикация *H. pylori* может вызвать устойчивую ремиссию только у небольшой части больных, перед ее проведением следует обсудить с пациентом пользу и риск проведения такого лечения.
- При депрессивных или ипохондрических реакциях необходима рациональная психотерапия, возможно назначение антидепрессантов.

Глава 42

ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ

42.1. ЦЕЛИАКИЯ

Целиакия (глютеночувствительная 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 с наследственной предрасположенностью к этому заболеванию.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

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

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

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

Развитие проявлений заболевания зависит от поступления с пищей глютена. Аглютенная 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 ведет к образованию стабильного белка, состоящего из 33 аминокислотных остатков и обладающего иммуногенной активностью. Этот белок устойчив к ферментам щеточной каемки, что обеспечивает его всасывание в неизменном виде. Тканевая трансглутаминаза 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.

Еще одним возможным механизмом, предположительно необходимым для развития как кишечных, так и системных проявлений целиакии, считают выработку аутоантител к тканевой трансглутаминазе.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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

Классическая картина заболевания характеризуется вздутием живота, диареей, потерей массы тела, задержкой развития, которые появляются у новорожденных при добавлении в детский рацион каш. Дети с нелеченой 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 В₁₂-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 связан 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-го 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 развития аутоиммунных и онкологических заболеваний, связанных 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 1-й 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 ее соблюдение. Они включают определение АТ:

- антиглиадиновых;
- антиретикулиновых;
- антиэндомизиальных;
- антитрансглутаминазных.

Тесты на антиэндомизиальные и антитрансглутаминазные 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 Ag HLA-DQ2 или HLA-DQ8, у лиц с отсутствием этих гаплотипов диагноз целиакии маловероятен.

Дифференциальная диагностика

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 на белки 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 овес (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.

42.2. ДИСАХАРИДАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Дисахаридазы — специфические гликогеназы щеточной 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 распространенный 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. Врожденная алактазия начинает проявляться диареей уже после первого кормления грудным молоком.

Лактазная недостаточность нередко развивается вторично при заболеваниях тонкой кишки с повреждением слизистой оболочки (вирусных гастроэнтеритах, лямблиозе, целиакии, болезни 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, обуславливающий непереносимость сахара, и дефицит трегалазы, вызывающий непереносимость грибов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Повышенное газообразование, вздутие, боли в животе и диарея после приема молока, сахара, грибов позволяют 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 приема лактозы, которая в норме полностью всасывается в тонкой кишке, подтверждает диагноз лактазной недостаточности.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с недостаточностью других дисахаридаз, аллергией на белок коровьего молока, инфекционными

гастроэнтеритами, целиакией, внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, воспалительными заболеваниями кишечника.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение заключается в исключении из пищевого рациона продуктов, содержащих неабсорбируемые дисахариды (молоко и жидкие молочные продукты, сахар и сахаросодержащие продукты или грибы).

42.3. БОЛЕЗНЬ УИППЛА

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

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

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

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель заболевания — грамположительная актиномицета *Tropheryma whipplei*. Ее удалось культивировать в конце XX в., когда микроорганизм был выявлен методом прямой амплификации (РТ-ПЦР) участка 16S-г РНК, выделенной из тканей больного.

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 пораженных органах (селезенке, лимфатических узлах, ЦНС, печени, сердце, легких 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 (супрануклеарная офтальмоплегия, атаксия, судорожные припадки, симптоматика деменции);
- глаз (увеит, кератит, ретинит).

Диагноз подтверждают при исследовании биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки. Однако кишечная симптоматика при болезни Уиппла преобладает не всегда. В таких случаях морфологическое исследование оказывается менее информативным. Диагноз помогает поставить ПЦР, позволяющая обнаружить возбудитель в гистологическом материале слизистой оболочки кишки, лимфатических узлов, синовиальных оболочек и других пораженных тканей, в периферической крови, спинномозговой жидкости.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими причинами синдрома мальабсорбции, саркоидозом, синдромом Рейтера, периодической болезнью, системными васкулитами, инфекционным эндокардитом, а также с заболеваниями, которые сопровождаются инфильтрацией собственной пластинки макрофагами (инфекцией комплексом «*Mycobacterium avium—intracellulare*», гистоплазмозом, макроглобулинемией).

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.

42.4. СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО РАЗМНОЖЕНИЯ БАКТЕРИЙ В ТОНКОЙ КИШКЕ

В содержимом тонкой кишки здоровых людей присутствует небольшое количество грамположительной аэробной микрофлоры ($<10^4$ бактерий в 1 мл в тощей кишке, $<10^5$ в 1 мл в подвздошной кишке). При синдроме избыточного размножения бактерий количество бактерий в тонкой кишке увеличивается преимущественно за счет 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;
 - прием ЛС (ингибиторов H^+ -, K^+ -АТФазы и блокаторов H_2 -рецепторов в высоких дозах).
- Другие причины:
 - хронический панкреатит;
 - иммунодефицитные состояния;
 - цирроз печени;
 - терминальная почечная недостаточность.

ПАТОГЕНЕЗ

Бактериальное обсеменение тонкой кишки вызывает преждевременную деконъюгацию солей первичных желчных кислот. Образующиеся соли вторичных желчных кислот стимулируют секрецию воды и элек-

тролитов в просвет кишки, что приводит к развитию диареи. Снижение в просвете кишки концентрации солей конъюгированных желчных кислот обуславливает нарушение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов, появление жира в кале (стеаторею). 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 поврежденную слизистую оболочку кишки. Уровень фолатов, как правило, в норме или повышен, так как микробная флора участвует в их синтезе. В тяжелых случаях развивается дефицит жирорастворимых витаминов и кальция с соответствующими клиническими синдромами.

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

Для диагностики применяют следующие лабораторно-инструментальные методы.

- Рентгенологическое исследование тонкой кишки позволяет выявить дивертикулы, стриктуры и опухоли.
- 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 служит доказательством избыточного размножения бактерий в тонкой кишке.
- Количественный микробный анализ содержимого тонкой кишки, полученного при ее 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 подтвержденным. 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.

42.5. 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 расщепленные 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 желчных кислот (при обструкции желчевыводящих путей, холестазае, резекции подвздошной кишки). Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы в первую очередь вызывает нарушение всасывания жиров, тогда как недостаток желчных 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 щеточной каемки энтероцитов (например, при дисахаридазной недостаточности). Утрата значительной части всасывательной поверхности кишки влечет тотальную мальабсорбцию всех пищевых составляющих. Врожденные 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. Объем каловых масс при мальабсорбции увеличивается (полифекалия).

- Нарушение переваривания и всасывания жиров является причиной стеатореи.
- Белковая недостаточность манифестирует потерей массы тела, гипопроотеинемией и отеками.
- Нарушение всасывания витаминов и микроэлементов:
 - дефицит железа, реже фолатов и витамина B_{12} приводит к анемии;
 - гиповитаминозы характеризуются изменениями кожи, ее 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 тяжелых 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 тяжелом течении синдрома мальабсорбции прогрессирует кахексия, присоединяются симптомы недостаточности желез внутренней секреции (надпочечников, половых желез), мышечная атрофия, психические нарушения.

Кроме того, при сборе анамнеза следует попытаться выяснить вероятную причину мальабсорбции.

- Важны 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 целиакией.

- Наличие в анамнезе хронического панкреатита, холестаза, лучевой терапии, оперативного вмешательства на органах пищеварения может послужить ключом к выяснению причины мальабсорбции.
- Рецидивирующие очаговые инфекции считают одним из типичных признаков общей вариабельной гипогаммаглобулинемии.

Лабораторные и инструментальные исследования

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 приема внутрь 5 г D-ксилозы определяют ее 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 приема меченого ^{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. Рентгенография тонкой кишки позволяет обнаружить дивертикулы, лимфому, межкишечные анастомозы и др. Эндоскопическое исследование тонкой кишки с биопсией ее проксимальных отделов дает 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.

42.6. ДИАРЕЯ

Диарея — частый (>3 раз в сутки) обильный (>250 г в сутки) кашицеобразный или жидкий стул. Отличительным признаком диареи служит увеличение содержания воды в кале (>85%).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

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

- Секреторную диарею — связана с нарушением активного транспорта воды и электролитов кишечным эпителием. Ее основные причины: энтеротоксигенная бактериальная и вирусная инфекции, прием слабительных и других ЛС (например, фенолфталеина, касторового масла, препаратов сенны), гормонопродуцирующие опухоли (випома, карциноид, мастоцитомы, медуллярный рак щитовидной железы), нарушение всасывания желчных кислот.
- Осмотическую диарею — обусловлена наличием в кишечнике не-всосавшихся осмотически активных веществ, задерживающих воду. Она возникает при приеме солевых слабительных (например, сульфата магния, лактулозы, сорбитола, маннитола, ксилита), а также при любом заболевании, сопровождаемом синдромом мальабсорбции.
- Диарею, связанную с нарушением двигательной активности кишки и ускорением пассажа содержимого, — возникает, например, при синдроме раздраженного кишечника, тиреотоксикозе.
- Воспалительную диарею — обусловлена поступлением в просвет кишечника экссудата, образуемого вследствие воспаления кишечной стенки. Этот вид диареи возникает при энтероинвазивной бактериальной инфекции, воспалительных заболеваниях (болезни Крона, язвенном колите) и злокачественных опухолях кишечника, приеме ЛС (например, НПВС). В большинстве случаев имеет место сочетание различных механизмов развития диареи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

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

- Тонкокишечная секреторная или осмотическая диарея характеризуется меньшей частотой и большим объемом 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 (4–6 нед и более) диарею. 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 (*Lambliа 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.

- Прием 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, гормонопродуцирующие опухоли, колоректальный рак, синдром раздраженного кишечника, прием слабительных и других ЛС.

Лабораторные и инструментальные 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 — свидетельство развития синдрома мальабсорбции.

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

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

где 300 мосм/кг — нормальная осмолярность кала; $2 \times [\text{Na}^+ \text{ (мосм/кг)} + \text{K}^+ \text{ (мосм/кг)}]$ — 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, дивертикулеза, 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 средства из группы антрахинонов (например, препараты сенны), обнаруживают меланоз — темную окраску слизистой оболочки кишки.

Другие методы. Заболевания, сопровождаемые мальабсорбцией, требуют различных дополнительных методов установления диагноза (см. раздел «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 прием внутрь 2–3 л регидратационного раствора, содержащего необходимые электролиты. В тяжелых случаях проводят внутривенную регидратационную терапию.

Антибиотики назначают только при энтероинвазивных инфекциях, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом, больных пожилого возраста, при тяжелых 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. в соответствующих разделах.

42.7. БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона — хроническое заболевание, характеризующееся гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением различных отделов ЖКТ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность болезни Крона в различных странах составляет 9–199 на 100 000 населения, заболеваемость — 5–10 случаев на 100 000 населения в год. Заболевание чаще встречается в индустриально развитых странах, у городского населения. У женщин болезнь Крона развивается несколько чаще. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–30 лет.

Изолированное поражение подвздошной кишки наблюдают в 35%, толстой кишки — в 20%, подвздошной и толстой — в 45% случаев.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология неизвестна, к факторам риска развития заболевания принято относить наследственную предрасположенность, иммунологические нарушения и воздействие факторов внешней среды. Примерно в 20% случаев болезнь Крона обнаруживают у ближайших родственников пациента. Конкордантность у монозиготных близнецов при болезни Крона составляет 44–50%. Первый участок генома, определяющий генетическую предрасположенность к болезни Крона, названный IBD1 (*Inflammatory Bowel Disease*), был обнаружен в области перичентромера хромосомы 16q12. Затем были выявлены другие участки генома, ассоциируемые с воспалительными заболеваниями кишечника в хромосомах 12q (IBD2), 6p (IBD3), 14q (IBD4), 19q (IBD5), 5q (IBD6). Было установлено, что мутации NOD2/CARD15 гена в этой области играют важную роль в развитии воспаления в ответ на бактериальные антигены, активируя ядерный фактор κВ (NF-κВ), который регулирует экспрессию большинства провоспалительных цитокинов. Мутации NOD2/CARD15 определяют развитие 20–27% 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 2 раза.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Общие проявления. Для всех форм болезни Крона (независимо от локализации процесса) характерны диарея, боли в животе, снижение массы тела (часто обусловленное сопутствующей анорексией) и лихорадка в сочетании со слабостью, повышенной утомляемостью и анорексией.

- Диарея при поражении подвздошной кишки обусловлена воспалением, нарушением всасывания солей желчных кислот, повышенной секрецией ионов и воды в толстой кишке (хологенная диарея), избыточным размножением бактерий в тонкой кишке. 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 приема пищи, 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 приема пищи. Синдром мальабсорбции (снижение массы тела, анемия, задержка роста у детей, гипопропротеинемия, отеки) развивается редко, только при распространенном процессе в тонкой кишке или в результате ее резекции. При локализации процесса в дистальной части подвздошной кишки может развиваться 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 приема пищи или перед дефекацией, усиливаются при движениях, дефекации, очистительной клизме, обычно локализуются 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 запору.

Внекишечные проявления болезни Крона. Включают следующие синдромы:

- связанные с активностью процесса — артриты, афтозный стоматит, узловатую эритему, гангренозную пиодермию, 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, анемию, нарушения свертываемости крови и т.д.

Для определения выраженности патологического процесса и тактики лечения рекомендуют использовать индекс активности болезни Крона по Бесту (табл. 42-1).

Таблица 42-1. Индекс активности болезни Крона по Бесту

Симптом	Коэффициент умножения
Количество 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; тяжелое — 3; крайне тяжелое — 4)	—
Внекишечные симптомы (артрит, узловатая эритема, афтозный стоматит, свищи, повышение температуры тела более 37,5 °С, гангренозная пиодермия, увеит, ирит, анальные трещины, анальные свищи, абсцессы)	—
Необходимость симптоматического лечения по поводу диареи (нет — 0; да — 1)	—
Наличие участка резистентности при пальпации живота (нет — 0; сомнительно — 2; достоверно — 5)	—
Показатели гематокрита (женщины — 42, мужчины — 47)	—
Масса тела (1 — масса тела пациента/нормальная масса тела)	100
Сумма	

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

Лабораторные исследования

Изменения в анализе крови неспецифичны: обычно определяют анемию, увеличение СОЭ, гипопроотеинемию, электролитные нарушения, снижение концентрации фолиевой кислоты, витаминов В₁₂ 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–,5% всех случаев болезни Крона, причем 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 неизменной слизистой оболочке, поскольку у 20% больных при гистологическом исследовании определяют гранулемы.
- 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, перенесших операцию, провести 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 патогномичные признаки болезни Крона, поэтому для диагностики важно выявление макроскопических изменений:
 - начальный период заболевания характеризуется скудными эндоскопическими данными: тусклой слизистой оболочкой, на ее фоне видны эрозии по типу афт, окруженные 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 или трещин образуются рубцы, что приводит к формированию стеноза.
- Рентгенологическое исследование тонкой кишки. Наиболее информативным считают введение бариевой взвеси за дуоденоеюнальную складку. Выявляют стриктуры, псевдодивертикулы,

свищи, дилатацию, деформацию купола слепой кишки, язвы различных размеров, между которыми выступают сохранившиеся участки слизистой оболочки (симптом «булыжной мостовой»), контуры пораженного сегмента кишки в виде щелевидных выступов (щелевидные изъязвления), сужение просвета кишки (симптом «шнура»), укорочение измененных 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.

- Селективную ангиографию брыжеечных сосудов. Наряду с изменениями интрамуральной сосудистой сети выявляют изменения брыжеечной части сосудов.
- УЗИ и КТ. Проводят преимущественно для выявления абсцессов и параректальных поражений.
- Фистулографию. Показана при наличии наружных свищей.

Дифференциальная диагностика

Необходимо исключить язвенный колит (см. раздел «Язвенный колит»), поражение ЖКТ туберкулезной этиологии, ишемический колит, болезнь Уиппла (см. раздел «Болезнь Уиппла»), дивертикулез кишечника (см. раздел «Дивертикулярная болезнь толстой кишки»), псевдомембранозный колит (см. раздел «Псевдомембранозный колит»), актиномикоз, иерсиниоз, лимфогранулематоз, первичный амилоидоз, острый аппендицит, хронический энтерит.

ОСЛОЖНЕНИЯ

- Стриктуры клинически проявляются схваткообразными болями в животе, запором, развитием частичной, 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 грубой растительной клетчатки, молока при его непереносимости. Калорийность пищи можно повысить за счет жидких питательных растворов, белковых препаратов, содержащих цельный белок и лишенных лактозы и растительной клетчатки, специальных рационов, включающих гидролизованный протеин, также лишенных лактозы и клетчатки. При стриктурах или повторных обструкциях следует избегать приема грубой и газообразующей пищи. При диарее необходимо увеличить количество растительной клетчатки, ограничить прием жиров.

Медикаментозное лечение

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 4 г/сут. Поддерживающая доза месалазина после достижения клинической ремиссии составляет до 1 г/сут. При поражении нисходящего отдела ободочной кишки и прямой кишки возможно применение месалазина в клизмах по 2 г/сут в 2 введения.
- ГК применяют при выраженной активности процесса, тяжелом и среднетяжелом 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 тяжелом те-

- чении 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 2,5–5,0 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 терминальном отделе подвздошной кишки. Показан при болезни Крона легкой и средней степени тяжести с локализацией в подвздошной и/или восходящей кишке. Препарат назначают по 3 мг 3 раза в день, что соответствует примерно 40 мг преднизолона.
 - Иммунодепрессанты применяют при длительной терапии ГК в целях уменьшения дозы последних (до 2,5–5,0 мг/сут для преднизолона), для поддержания ремиссии при хронически активном течении заболевания, при лечении наружных и внутренних свищей. Азатиоприн назначают в дозе 2,0–2,5 мг/кг в день, при его непереносимости — метотрексат в дозе 25 мг/нед внутримышечно в течение 16 нед.
 - При среднетяжелом, тяжелом, резистентном течении, фистулообразующей форме процесса показано использование инфликсимаба (химерных моноклональных АТ к ФНО). Курс лечения состоит из троекратного внутривенного введения препарата в дозе 5 мг/кг для достижения ремиссии с последующими введениями на 2-й и 6-й неделе, далее каждые 8 нед для поддержания ремиссии.
 - Антибактериальные препараты показаны при гнойных осложнениях, развитии высокой лихорадки на фоне проводимой терапии, для профилактики рецидивов после резекции терминального отдела подвздошной кишки. Применяют полусинтетические пенициллины (обычно в течение ≤ 2 нед), метронидазол по 1,0–1,5 г/сут, ципрофлоксацин — по 1 г/сут.
 - Симптоматическое лечение. Для купирования диареи применяют смектит диоктаэдрический. 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, тяжелые 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 двуствольной илео- или колостомы при крайне тяжелом 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 протяженности);
- реконструктивно-восстановительные.

ПРОГНОЗ

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

42.8. ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность язвенного колита в разных странах составляет 21–268 на 100 000 населения, заболеваемость — 5–15 на 100 000 населения в год. 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. 42-2, а определение степени тяжести заболевания — в табл. 42-3.

Таблица 42-2. 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
Легкое течение. Течение средней тяжести. Тяжелое течение
По ответу на терапию ГК*
ГК-резистентность. ГК-зависимость

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

Таблица 42-3. Степени тяжести язвенного колита по Трулав

Признак	Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота стула, в сутки	≤4	5–6	>6
Ректальное кровотечение	Незначительное	Выраженное	Резко выраженное
Температура тела	Нормальная	Субфебрильная лихорадка	38 °С и более в течение 2 дней из 4
ЧСС	Нормальная	<90 в минуту	>90 в минуту
Гемоглобин, г/л	>111	105–111	<105
СОЭ, мм/ч	<26	26–30	>30

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология неизвестна. Предполагается наследственная предрасположенность, при которой бактерии, вирусы, особенности питания, им-

мунные реакции могут запускать воспалительный процесс. Существует наследственная предрасположенность к заболеванию (семейные случаи): среди ближайших родственников язвенный колит возникает в 10 раз чаще, чем в общей популяции. Конкордантность по язвенному колиту у монозиготных близнецов существенно ниже, чем по болезни Крона (6–14%). Существуют данные о связи заболевания с HLA-DR2 (в особенности с подтипом DRB1*1502 и с аллелями DRB1*0103 и DRB1*12).

В сыворотке больных часто обнаруживают ($\approx 70\%$) перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA).

Риск развития язвенного колита у курящих в 2 раза меньше, чем у некурящих.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для язвенного колита характерны следующие симптомы:

- диарея с примесью крови и слизи;
- боли в животе;
- тенезмы;
- лихорадка.

Возможны также снижение аппетита, тошнота и рвота, снижение массы тела, анемия, слабость, водно-электролитные нарушения различной степени. Начало заболевания может быть постепенным или острым.

- Особенно тяжело протекает фульминантная форма язвенного колита, которая почти всегда сопровождается тотальным поражением толстой кишки, развитием серьезных осложнений (токсической дилатации толстой кишки, перфорации) 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 тяжелых 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 $\frac{2}{3}$ больных. Их локализация зависит от протяженности 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 приемами пищи и болями в животе утрачивается, так как угасает гастроколитический рефлекс, при котором вслед за приемом 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);
- различные поражения кожи (чаще развивается узловатая эритема), которые необходимо дифференцировать от лекарственного дерматита вследствие приема сульфасалазина;
- эписклерит, увеит, иридоциклит;
- артриты (с преимущественным поражением крупных суставов);
- анкилозирующий спондилит, саркоилеит.

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

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

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные и инструментальные исследования

Тяжелые формы заболевания сопровождаются повышением СОЭ, лейкоцитоз выявляют редко. Часто развивается анемия. Вследствие длительной диареи развиваются гипонатриемия, гипохлоремия, гипоальбуминемия. При рентгенологическом исследовании обнаруживают типичную картину сглаженности или отсутствия гаустр (симптом «водопроводной трубы»; рис. 42-1). При колоноскопии обнаруживают отсутствие сосудистого рисунка, зернистость, гиперемию и отек слизистой оболочки, наличие контактной кровоточивости и/или эрозий и язв, множественные псевдополипы.

Дифференциальная диагностика

Язвенный колит дифференцируют от инфекционных поражений кишечника, ишемического колита, болезни 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 гемосидеринсодержащих макрофагов при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки.



Рис. 42-1. Рентгенологическая картина при язвенном колите

- Наибольшие трудности могут возникнуть при дифференциальной диагностике язвенного колита с болезнью Крона при локализации в толстой кишке (табл. 42-4).

Таблица 42-4. Дифференциальная диагностика неспецифического язвенного колита с болезнью 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
Гистологические		
Распространение поражения	Слизистая оболочка	Все слои стенки (трансмуральное)
Клеточные инфильтраты	Полиморфноядерные	Лимфоцитарные
Железы	Нарушены	Нормальные
Уменьшение бокаловидных клеток	Часто (при активности процесса)	Отсутствует
Гранулемы	Отсутствуют	Присутствуют, имеют диагностическое значение
Рентгенологические		
Распространение	Диффузное	Локализованное
Симметричность	Присутствует	Отсутствует
Язвы	Поверхностные	Глубокие
Стриктуры	Очень редко	Часто
Свищи	Отсутствуют	Часто

ЛЕЧЕНИЕ

Диетотерапия

Диета механически щадящая с повышенным содержанием легкоусвояемых белков. Овощи и фрукты не рекомендуются. При фульминантном течении необходимо парентеральное питание.

Медикаментозное лечение

Базисными считают 2 группы препаратов: производные 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин) и ГК (системные — преднизолон, гидрокортизон и местные — будесонид).

- При легких и среднетяжелых формах средняя доза сульфасалазина и месалазина — 3–4 г/сут. После достижения эффекта дозу снижают. Поддерживающую дозу (1–2 г/сут) принимают длительно (до 2 лет). Предпочтительнее месалазин ввиду меньшего количества побочных эффектов (особенно при длительном приеме). Препараты принимают внутрь и/или применяют их местно (в свечах и микроклизмах) при проктите и проктосигмоидите.
- При тяжелом течении или отсутствии эффекта от производных 5-аминосалициловой кислоты назначают ГК — преднизолон внутрь 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 прием внутрь. В зависимости от ответа на терапию 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 тяжелом течении также используют циклоспорин (2–4 мг/кг массы тела в сутки внутривенно в течение 1–2 нед, затем 5 мг/кг внутрь).

Эффективность инфликсимаба при язвенном колите продолжают изучать.

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 тяжелой 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);
- восстановительно-реконструктивными (наложение подвздошно-прямокишечного или подвздошно-сигмовидного анастомоза «конец в конец»).

ПРОГНОЗ

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

42.9. ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ

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

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

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В развитых странах дивертикулез толстой кишки выявляют у 5% лиц 40 лет, у 30% — 60 лет и у 50% и более — 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 дивертикулезом 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 распространенной грыжевой теории, причиной образования дивертикулов является слабость соединительнотканых структур кишечной стенки, возникающая 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 врожденной предрасположенности состоит в том, что дивертикулы возникают вследствие местного дефекта развития стенки полого органа. Существуют сообщения о семейных случаях дивертикулеза 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 ее 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 (приобретенные) дивертикулы толстой кишки.

Известны факторы, способствующие прогрессированию дивертикулярной болезни толстой кишки:

- Длительная, многолетняя недостаточность пищевых волокон в рационе.
- Уменьшение объема 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, сопровождаемая 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 нем выше.

Наследственную обусловленность дивертикулов у жителей стран Азии позволяет предполагать их частое развитие в молодом возрасте и в правых отделах толстой кишки. Распространенность дивертикулеза 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 врожденных и приобретенных 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;
 - отдаленному 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 дивертикулез:

- бессимптомный;
- с клиническими проявлениями;
- с осложненным течением.

В зависимости от локализации поражения выделяют дивертикулез:

- тонкой кишки;
- толстой кишки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Дивертикулез тонкой кишки у большинства больных протекает бессимптомно и диагностируется случайно при эндоскопическом или рентгенологическом исследовании.

Иногда больные предъявляют неспецифические жалобы на нарушения стула, метеоризм или боли в животе.

При дивертикулезе толстой кишки могут развиваться осложнения.

- Дивертикулит возникает примерно у 25% пациентов и проявляется следующими симптомами:
 - остро возникшей болью и напряжением мышц передней брюшной стенки (преимущественно в левом нижнем квадранте живота);
 - при прогрессировании заболевания — повышением температуры тела, появлением озноба;
 - анорексией, тошнотой, рвотой, нарушениями стула (диареей или запором);
 - при распространении воспалительного процесса с дивертикула на окружающие ткани — формированием болезненного плотного малоподвижного инфильтрата в брюшной полости и кишечной непроходимостью;
 - при вовлечении в процесс мочевого пузыря — возникновением дизурии.
- При перфорации дивертикула в брюшную полость развивается разлитой перитонит, 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.

- Серьезное кровотечение возникает у 3–5% больных и нередко служит единственным проявлением заболевания. В 70–80% случаев кровотечение прекращается спонтанно.
- Кишечная непроходимость при дивертикулезе чаще бывает обтурационной и возникает из-за воспалительного инфильтрата, сдавливающего кишку, спаечного процесса, приводящего к деформации кишки и ее 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 воспаление: 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 значимым диагностическим исследованием при дивертикулезе 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 дивертикулеза — 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 от синдрома раздраженного кишечника, рака толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, гемангиом толстой кишки, ишемического или инфекционного колита, лекарственных язвенно-некротических поражений толстой кишки, различных гинекологических и урологических заболеваний, внематочной беременности.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

- Наиболее важный метод лечения дивертикулеза толстой кишки — диета с высоким содержанием пищевых волокон (прием отрубей, добавок с пищевыми волокнами), которая предотвращает образование дивертикулов, оказывает лечебное действие, предотвращает развитие осложнений.
- При дивертикулите легкого течения назначают диету с низким содержанием пищевых волокон и антибиотики, спектр действия которых распространяется на аэробную грамотрицательную и анаэробную флору (например, метронидазол в комбинации с ципрофлоксацином или триметоприм с сульфаметоксазолом).
- При более серьезном течении заболевания больного следует госпитализировать в хирургический стационар. Ему назначают голод, антибиотики, действующие на грамотрицательные и аэробные микробы, парентеральную терапию водно-электролитными растворами. При отсутствии эффекта от консервативной терапии проводят хирургическое лечение.

Хирургическое лечение

Оперативное лечение необходимо при следующих ситуациях:

- при перфорации дивертикула в брюшную полость;
- кишечной непроходимости;
- профузном кровотечении;
- наличии свищей;
- рецидивирующем дивертикулите, осложненном формированием абсцессов.

ПРОГНОЗ

Прогноз в большинстве случаев благоприятный. У 33% пациентов заболевание приобретает рецидивирующий воспалительный характер. Повторные кровотечения возникают у 22–38% пациентов.

ПРОФИЛАКТИКА

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

42.10. ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Диарея развивается у 2–26% лиц, получавших антибиотикотерапию, у 10–30% из них 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 приеме 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 тяжелых случаях диарея становится очень частой, сопровождается высокой лихорадкой, обезвоживанием, гипотензией, в фекалиях появляется кровь.

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

Установить диагноз позволяют следующие методы.

- Бактериологическое исследование фекалий в целях выявления *C. difficile*.
- ИФА на предмет обнаружения токсинов А и В в кале.

Дифференциальная диагностика

Проводят с другими диареями, вызванными приемом антибактериальных ЛС, воспалительными заболеваниями кишечника.

ЛЕЧЕНИЕ

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

42.11. РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В мире рак толстой кишки занимает 3-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, 4-е место — в структуре смертности от них. Высокие показатели смертности от рака толстой кишки зарегистрированы в странах Северной Америки и Европы, низкие — в странах Азии и особенно Африки. В России в структуре смертности от злокачественных опухолей рак толстой кишки занимает 3-е место у мужчин (после рака легкого и рака желудка) и 2-е место среди женщин (после рака молочной железы). Заболевание наблюдают преимущественно у пожилых людей (риск развития рака толстой кишки у лиц 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 служат стимуляторами канцерогенеза. Кроме того, жиры стимулируют образование в толстой кишке фекалентанов — веществ, обладающих мутагенным действием. В процессе переработки жиров в кишечнике образуются фекальные стеролы, некоторые из них 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 угнетают развитие опухолей [естественные антиоксиданты (витамины С, Е, β-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 менее 23 кг/м².
- Язвенный колит и болезнь Крона (риск развития рака толстой кишки у 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 существующих 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 высоко-, низко- и недифференцированную (анапластическую) аденокарциному.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы рака толстой кишки неспецифичны и зависят от размеров и локализации опухоли. Наиболее часто опухоль расположена в левых отделах толстой кишки [прямой кишке (60%), сигмовидной кишке (20%), нисходящей ободочной кишке, селезеночном изгибе]. Реже рак толстой кишки развивается в правых отделах (слепой кишке, восходящей ободочной кишке, печеночном изгибе). Большинство пациентов обращаются к врачу в связи с изменением стула (запором, диареей либо их чередованием), выделением крови во время акта дефекации, изменением формы каловых масс.

- Запор чаще возникает при поражении левой половины толстой кишки. Чередование запора 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 печеночного изгиба).

ДИАГНОСТИКА

- Ректальное пальцевое исследование в большинстве случаев позволяет обнаружить 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 рекомендуют проводить всем больным с кишечным кровотечением (для обнаружения его источника), полипами, с отягощенным семейным анамнезом.
- Ирригоскопия позволяет выявить такие признаки рака толстой кишки, как дефекты наполнения неправильной формы (при экзофитных опухолях), ригидность стенки кишки (при ее 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 проводят резекцию кишки с одномоментным удалением регионарных лимфатических узлов и одиночных печеночных и легочных 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 распространенности опухоли и ее гистологического типа. При высокодифференцированных опухолях прогноз более благоприятный, чем при низкодифференцированных.

42.12. СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Синдром раздраженного кишечника — функциональное заболевание, для которого характерна устойчивая совокупность кишечных симптомов при отсутствии симптомов тревоги и органических заболеваний. В соответствии с Римскими критериями II, синдром раздраженного кишечника диагностируют при болях и/или дискомфорте 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 раздраженного кишечника — широко распространенное заболевание. Его симптомы встречаются у 14–30% всего населения. За врачебной помощью обращается только одна треть 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 30–40 лет, возможность развития синдрома раздраженного кишечника после 60 лет сомнительна.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Пусковой фактор, повлекший нарушение функций толстой кишки, удается выявить не во всех случаях.

- В развитии заболевания большое значение имеют тип личности (истерические, агрессивные реакции, депрессия, навязчивость, канцерофобия, ипохондрические проявления), психоэмоциональные стрессовые факторы, приводящие к изменению порога чувствительности висцеральных рецепторов стенки кишки и влияющие на двигательную функцию кишечника.
- Важную роль играют нарушения двигательной функции кишечника. У больных с синдромом раздраженного кишечника обнаруживают расстройства базальной двигательной функции кишечника, неадекватное ее усиление после приема пищи и нейрогуморальной стимуляции.
- У большинства больных с синдромом раздраженного кишечника определяют снижение порога болевой чувствительности кишки (висцеральную гипералгезию). Условием формирования повышенной висцеральной чувствительности могут быть predisposing факторы (перенесенные кишечные инфекции, психоэмоциональный стресс и т.д.)

Нарушения моторики кишечника при синдроме раздраженного кишечника могут возникать как по гипер-, так и по гиподинамическому типу, причем 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 раздраженного 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 печеночного и селезеночного углов)

с иррадиацией в соответствующие половины грудной клетки. Возникновение болей связано с приемом 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 раздраженного 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 приемом 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 3 варианта течения синдрома раздраженного 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 раздраженного кишечника считают отсутствие симптомов в ночное время.

ДИАГНОСТИКА

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 наполнение и опорожнение кишечника, чередование спастически сокращенных 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 раздраженного кишечника от воспалительных поражений кишечника.
- УЗИ органов брюшной полости позволяет исключить желчнокаменную болезнь, кисты и кальцинаты в поджелудочной железе, объемные образования.
- ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки проводят для исключения целиакии.

Синдром раздраженного кишечника диагностируют методом исключения. Предварительный диагноз ставят 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;
- рак 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 раздраженного кишечника следует поставить под сомнение.

Дифференциальная диагностика

Синдром раздраженного кишечника необходимо дифференцировать от стриктур кишечника различного происхождения (в результате воспалительных заболеваний кишечника, в исходе дивертикулита, ишемического генеза и др.), новообразований толстой кишки, побочных эффектов ЛС (опиатов, блокаторов медленных кальциевых каналов, диуретиков, анестетиков, миорелаксантов, холиноблокаторов), эндокринных расстройств (гипотиреоза, гиперпаратиреоза). Кроме того, симптомы, напоминающие синдром раздраженного кишечника, возможны при физиологических состояниях у женщин (беременности, климаксе), при 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 исключить:
 - 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, желчных кислот и др.), злоупотребление слабительными средствами;
 - 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, энтеропатию, ассоциированную с ВИЧ-инфекцией, эндокринную опухоль ЖКТ, аллергическую гастроэнтеропатию 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 раздраженного 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 серьезной органической патологией. Нужно объяснить больному, что с помощью несложных психологических приемов он способен контролировать возникновение проявлений заболевания (например, не допускать чувства гнева, поскольку последний вызывает у пациентов с синдромом раздраженного 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 и брокколи), бобовые, алкоголь. Употребление газированных напитков и прием напитков через соломинку, использование жевательной резинки приводят к аэрофагии и могут провоцировать развитие симптоматики.
 - Больным с запором 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 большого количества кофеина, фруктозы, сорбитола и слабительных средств (в том числе растительного происхождения, входящих во многие биологические добавки к пище).

Медикаментозное лечение

- Болевой синдром при синдроме раздраженного 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 приеме 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 запоре и неэффективности обогащения рациона растительными волокнами применяют мягкие осмотические слабительные, например, лактулозу в дозе 30–50 мл/сут либо подорожника се-

менную кожуру по 2–6 пакетиков в день. Препараты на основе сенны, фенолфталеина следует исключить, поскольку они могут вызвать усиление симптоматики. При неэффективности указанных ЛС дополнительно назначают прокинетики.

- Для уменьшения выраженности метеоризма применяют симетикон по 2 капсулы 3 раза в день.

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 выраженности болевого синдрома, однако улучшают качество жизни. Лечение проводят совместно с психотерапевтом.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

43.1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Термином «хронический гепатит» объединена группа заболеваний печени, которые вызваны различными причинами, характеризуются различной степенью выраженности печеночного 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 постменопаузы.

Распространенность хронического алкогольного гепатита неизвестна.

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 В.
- Хронический вирусный гепатит С.
- Хронический вирусный гепатит D.
- Аутоиммунный гепатит.
- Хронический вирусный гепатит неуточненной 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 ученые 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.

43.2. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ

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

ЭТИОЛОГИЯ

Как уже указывалось выше, наиболее часто хронический вирусный гепатит вызывается вирусами гепатитов В, С, D. Вирусы гепатита ха-

рактируются 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 герпес-группы (Эпштейна–Барр, простого герпеса, цитомегаловируса) в развитии хронического гепатита не доказано.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вирус гепатита В — причина хронического гепатита, который развивается у 1–5% взрослых. Ежегодно в мире от заболеваний печени, обусловленных вирусом гепатита В, умирает около 1 млн человек. Число инфицированных 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 развивается в результате инфицирования 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 гепатитов В и D (когда оба вируса одновременно попадают в организм);
- 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 гепатитов 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 иммуноопосредованным лизисом инфицированных гепатоцитов, экспрессирующих вирусные Аг на своей поверхности. Сила и степень выраженности иммунного ответа зависят 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 печеночно-клеточному раку.

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

Установление факта возможной внепеченочной репликации вирусов гепатита способствовало пониманию патогенеза многосистемности поражения при хроническом вирусном гепатите. Хронический вирусный гепатит — не только инфекционное заболевание печени, но и системная вирусная инфекция. Выделяют 2 патогенетических механизма развития внепеченочных поражений при хронических вирусных гепатитах:

- иммунокомплексный — обуславливает развитие васкулитов в результате повреждающего действия циркулирующих иммунных комплексов, содержащих Аг вируса и АТ к ним;
- цитотоксический — обусловлен 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 печеночно-клеточного 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, кровоподтеков 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 внепеченочные поражения. В ряде случаев внепеченочные проявления заболевания могут задолго опережать признаки поражения печени и, таким образом, затруднять диагностику болезни. При хроническом гепатите В могут развиваться узелковый полиартериит и хронический гломерулонефрит, а при хроническом гепатите С — артралгии, артриты, сосудистая пурпура и мезангиокапиллярный нефрит, обусловленные смешанной криоглобулинемией. Криоглобулины — циркулирующие иммунные комплексы, 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 тяжелое из них — мезангиокапиллярный нефрит.

В последние годы обсуждают роль вируса гепатита С в развитии опухолей, в частности, В-клеточной лимфомы. Криоглобулинемия — фактор риска развития злокачественной лимфопролиферации. Кроме того, при хроническом вирусном гепатите описано развитие сухого кератоконъюнктивита (синдрома Шёгрена), синдрома Рейно, миокардита, полимиозита, красного плоского лишая, поздней кожной порфирии и других внепеченочных проявлений.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные и инструментальные исследования

- Основные лабораторные изменения при хроническом вирусном гепатите связаны с развитием цитолитического синдрома. Он проявляется повышением активности печеночных 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 в сыворотке крови. Значимое увеличение концентрации α -фетопротеина в сыворотке крови (>100 мкг/л при норме 0–10 мкг/л) может указывать на развитие печеночно-клеточного 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 маркеры хронического гепатита В представлены ниже.
- HB_sAg — основной скрининговый маркер вируса гепатита В, сохранение его в крови более 6 мес указывает на хронизацию инфекционного процесса.
 - HB_eAg — маркер репликации вируса, который присутствует почти у всех ДНК-позитивных больных, за исключением лиц, инфицированных штаммами вируса гепатита В с мутациями в области *pge-C/C* промотора.
 - 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 перенесенном заболевании, либо о хронической инфекции.
 - ДНК вируса гепатита В — основной показатель репликации вируса. В настоящее время выделяют 8 основных генотипов вируса гепатита В (А, В, С, D, Е, F, G, H), которые имеют различное географическое распределение и могут определять течение и прогноз болезни. Последние достижения молекулярной биологии выявили значительную подверженность ге-

нома вируса гепатита В мутациям, что связано, прежде всего, с высокой скоростью репликации вируса. Одна из наиболее распространенных мутаций генома вируса гепатита В приводит к нарушению синтеза HB_eAg и развитию HB_eAg -негативной формы хронического гепатита В.

- При хроническом гепатите С 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 С и множество подтипов. Наиболее часто в России, Европе и США обнаруживают 1, 2 и 3-й генотипы. Определение генотипа необходимо проводить в целях 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 воспаления и выраженности фиброза в печени. Кроме того, в ряде случаев обнаруживают прямые тканевые признаки хронического гепатита В («матово-стекловидные» гепатоциты, которые содержат HB_sAg) и косвенные признаки хронического гепатита С (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 предложил Р.Г. Кноделль в 1981 г. В настоящее время существует ряд подобных методик, адаптированных для хронического вирусного гепатита, в частности, шкала METAVIR (табл. 43-1, 43-2).

Таблица 43-1. Индекс гистологической активности по шкале METAVIR

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

Окончание табл. 43-1

«Ступенчатый» некроз, баллы	Дольковый некроз, баллы	Индекс гистологической активности (А)
2 (умеренный)	0 или 1	2
2	2	3 (высокая)
3 (тяжелый)	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 43-2. 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 терминальных стадий — цирроза печени и его осложнений. Критерии успешного лечения:

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

Этиологией хронического вирусного гепатита определяется 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 НВ_ЕAg-положительном варианте лечение проводят в течение 4–6 мес, при НВ_ЕAg-негативном — 12 мес. Эффективность лечения составляет 15–35%. Кроме того, в последние годы применяют пегилированные формы α -интерферона (пегинтерферон- α -2а в дозе 180 мкг/нед

и пегинтерферон- α -2b в дозе 1,5 мг/кг), которые вводят подкожно раз в неделю в течение 12 мес;

- нуклеозидные аналоги — препараты с прямым противовирусным действием, которые подавляют репликацию вируса: ламивудин в дозе 100 мг/сут, телбивудин в дозе 600 мг/сут или энтекавир в дозе 0,5 мг/сут внутрь. Длительность лечения при HB_EAg -позитивном гепатите В — до наступления сероконверсии HB_EAg (исчезновения HB_EAg и появления *anti*- HB_E) и затем еще в течение 6–12 мес, при HB_EAg -негативном гепатите В — длительная терапия (≥ 2 –3 лет).
- При хроническом гепатите С стандартом лечения служит комбинация пролонгированной формы интерферона — пегинтерферон- α , 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 года и более. Эффективность лечения составляет менее 15%.

Лечение α -интерфероном сопровождается нежелательными явлениями (гриппоподобным синдромом, кожной сыпью, астенией, цитопенией, депрессией, аутоиммунными нарушениями), большинство из которых имеет преходящий характер и разрешается при отмене препарата. Основное нежелательное явление при приеме 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 синдроме холестаза в сочетании с противовирусными препаратами можно применять урсодезоксихолевую кислоту 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 дополнительных факторах, повреждающих печень (коинфекциях другими вирусами, злоупотреблении алкоголем, иммуносупрессиях, стеатозах 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 печеночно-клеточного рака. На стадии декомпенсированного цирроза печени (асцита, печеночной энцефалопатии, желудочно-кишечного кровотечения, печеночной недостаточности) 5-летняя выживаемость без трансплантации печени не превышает 15–20%. Успешная противовирусная терапия (особенно на стадии хронического гепатита) снижает риск развития цирроза печени и осложнений.

43.3. АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость аутоиммунным гепатитом в разных регионах мира варьирует от 1,9 до 16,9 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 печеночно-почечным микросомам);
- III типа (АТ к растворимому печеночному 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 aminотрансфераз (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 счет IgG), гиперпротеинемии и различных аутоантител.

ЛЕЧЕНИЕ

Иммуносупрессия — основной метод лечения аутоиммунного гепатита.

- Монотерапию преднизолоном проводят у беременных или женщин, планирующих беременность, а также при тяжелой цитопении.
- Сочетание преднизолона и азатиоприна предпочтительно у женщин в период постменопаузы, у больных 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 ее наступления в течение первых 3 лет лечения постоянно возрастает. В этот период наблюдают улучшение состояния у большинства больных (в 87% случаев). Нередко необходим пожизненный прием поддерживающих доз иммунодепрессивных ЛС.

При тяжелых, резистентных к лечению иммунодепрессантами случаях аутоиммунного гепатита, а также при далеко зашедших (декомпенсированном циррозе 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 3-летняя выживаемость без лечения составляет 50%, а 10-летняя — 10%. Прогноз при менее высокой активности аминотрансфераз благоприятнее: 15-летняя выживаемость превышает 80%, а риск развития цирроза печени составляет менее 50%.

43.4. АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

В структуре причин хронического диффузного поражения печени алкоголь занимает 3-е место, уступая только вирусам гепатитов В и С. Заболевания печени, обусловленные приемом алкоголя и объединенные термином «алкогольная болезнь печени», представлены ниже.

- Алкогольный стеатоз (алкогольная жировая печень).
- Алкогольный фиброз.
- Алкогольный гепатит (острый и хронический).
- Алкогольный цирроз печени.
- Печеночно-клеточный 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 серьезное 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, туберкулез и злоупотребление 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 (то есть с основными белками цитоскелета гепатоцита), гемоглобином, альбумином, трансферрином, коллагеном I и II типа, цитохромом P-450. 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 Ag 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 И ДИАГНОСТИКА

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, отечное 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. 43-3.

Таблица 43-3. Признаки хронического злоупотребления алкоголем

Симптом, синдром, нозология	
Общие	Усталость, общее недомогание; гипервентиляция; гипергидроз; изменение массы тела; запах алкоголя изо рта; одутловатое, отечное лицо с телеангиэктазиями на щеках, носу, подбородке; рубцы, ожоги, татуировки, телеангиэктазии, гинекомастия, контрактуры Дюпюитрена
Желудочно-кишечный тракт	Пищеводный рефлюкс, эрозивный эзофагит, язвенная болезнь, гастрит, гепатомегалия, панкреатит, желчно-каменная болезнь
Сердечно-сосудистая и дыхательная системы	Миокардиодистрофия, аритмии, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, легочные инфекции
Нервная система	Головная боль, расстройства памяти, тремор рук, полинейропатия, мышечные боли и атрофии, припадки, эпилепсия, печеночная энцефалопатия
Костная система	Переломы, остеопороз
Мочевыделительная система	Нефрит, мочевая инфекция, сексуальные расстройства
Метаболические нарушения	Нарушения углеводного и пуринового обмена
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 ожирении и значительной гепатомегалии предположение о систематическом употреблении алкоголя становится обоснованным, особенно если есть лабораторные признаки висцеральных поражений, характерные для злоупотребления алкоголем.

Лабораторные признаки висцеральных поражений алкогольной этиологии.

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

- Увеличение IgA в сыворотке.
- Гиперурикемия.

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

Выделяют следующие (алкогольиндуцированные) поражения.

- Алкогольную болезнь печени (стеатоз, фиброз, гепатит, цирроз, печеночно-клеточный 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.
- Связанную с алкоголем АГ.
- Алкогольную подагру.

Суждение об алкогольной природе заболевания основывается на ряде диагностических признаков.

- Указания на злоупотребление алкоголем или наличии признаков хронического злоупотребления алкоголем.
- Значительной гепатомегалии.
- Превалирующем повышении активности АСТ и ГГТП над активностью АЛТ.
- Быстром улучшении клинических признаков заболевания при воздержании от приема алкоголя.

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

Алкогольный стеатоз

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

Больные жалуются на тошноту и рвоту по утрам (обусловлены эзофагитом), дискомфорт в животе (в связи с хроническим панкреатитом). Основным клиническим признаком алкогольного стеатоза — гепатомега-

лия. При пальпации печень плотная и безболезненная. При лабораторных исследованиях обнаруживают лишь незначительное повышение активности ГГТП в сыворотке крови. Диагноз уточняют 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, диспепсическими жалобами, лихорадкой (табл. 43-4). 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 43-4. 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
Артериальная гипертензия	9

Лабораторные признаки острого алкогольного гепатита.

- Нейтрофильный лейкоцитоз (описаны случаи лейкомоидной реакции с повышением количества лейкоцитов до $100 \times 10^9 / \text{л}$ и более).
- Умеренная анемия, макроцитоз.

- Увеличение СОЭ до 20–80 мм/ч.
- Соотношение активности АСТ/АЛТ более 2 и значительное повышение уровня ГГТП в сыворотке крови.
- Гипербилирубинемия, гиперлипидемия, снижение протромбинового индекса.

Причины летального исхода при остром алкогольном гепатите:

- печеночная кома (56% всех случаев);
- желудочно-кишечное кровотечение (31%);
- гепаторенальный синдром (28%);
- инфекции (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 приема алкоголя.

Алкогольный цирроз печени

Алкогольный цирроз печени развивается у 8–25% лиц, злоупотребляющих алкоголем. Клинические симптомы заболевания неспецифичны и приведены в табл. 43-5. Часто формируются портальная гипертензия (проявляющаяся варикозным расширением вен пищевода, желудка, верхних геморроидальных вен, асцитом, спонтанным бактериальным перитонитом), печеночная 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 приема алкоголя. Смерть больных от алкогольного цирроза печени обычно обусловлена кровотечением из варикозно расширенных вен, инфекцией или развитием гепаторенального синдрома.

Таблица 43-5. Клинические проявления алкогольного цирроза печени

Пораженный орган	Клинические проявления
Кожный покров	Одутловатое, отечное лицо с телеангиэктазиями на щеках, носу, подбородке; инъекция сосудов склеры и конъюнктивы; гигантский паротит; контрактура Дюпюитрена; ладонная эритема; «сосудистые звездочки» в воротниковой зоне; симптом «барабанных палочек»
Дыхательная система	Артериовенозное и портопультмональное шунтирование крови

Оконгание табл. 43-5

Пораженный орган	Клинические проявления
Сердечно-сосудистая система	Аритмии, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, связанная с приемом алкоголя
Желудочно-кишечный тракт	Желтуха, асцит, панкреатит, варикозное расширение вен пищевода, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная 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 приема алкоголя. При алкогольном стеатозе отказ от алкоголя может привести к полному обратному развитию поражения печени.

Большое 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.

Медикаментозное лечение

- При тяжелом течении острого алкогольного гепатита назначают преднизолон в дозе 40 мг/сут в течение 20–30 дней. ГК подавляют иммунные реакции, участвующие в развитии алкогольного гепатита, путем торможения образования цитокинов. При остром алкогольном гепатите низкой степени активности или при осложнениях (сепсисе, кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода, язвенном поражении ЖКТ) ГК обычно не назначают.

- Показана эффективность пентоксифиллина — неселективного ингибитора фосфодиэстеразы, ингибирующего также продукцию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) — ключевого провоспалительного фермента в цитоксиновом каскаде алкогольиндуцированного повреждения печени.
- При полинейропатиях в лечение включают препараты магния и витамина В₆.
- Отчетливое улучшение клинико-биохимических показателей и гистологической картины в печени отмечают при применении урсодезоксихолевой кислоты. Этот препарат оказывает противовоспалительное действие, влияет на апоптоз гепатоцитов, обладает антифибротическим и антиоксидантным эффектами, улучшает регенерацию печени. Лечение урсодезоксихолевой кислотой в дозе 15 мг/(кг \times сут) в течение 4–24 нед отчетливо 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 трех основных факторов.

- Прекращения злоупотребления алкоголем.
- Тяжести поражения печени.
- Наличия 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.

43.5. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени — заболевание, признаком которого является 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 гепатоток-

сичных дозах, при наличии сходных с алкогольной болезнью печени гистологических признаков (стеатоза, лейкоцитарной инфильтрации в центрлобулярной зоне).

Клиническая значимость стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита стала очевидной после 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 2-го типа;
 - гиперлипидемия.
- Вторичная неалкогольная жировая болезнь печени:
 - пищевые факторы (парентеральное питание, быстрое похудение, 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, дислиппротеинемия);
 - другие причины (воспалительные заболевания толстой кишки, дивертикулез тонкой кишки 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/м² 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 счет подавления их окисления. Инсулинорезистентность повышает липолиз, приводит к нарушению углеводного обмена, гиперинсулинемии и влияет на функцию митохондрий, способствуя апоптозу гепатоцитов. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия приводят к накоплению триглицеридов и других липидов в гепатоцитах.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Заболевание развивается в возрасте 40–60 лет, чаще у женщин, хотя есть сообщения об обнаружении неалкогольной жировой болезни печени у детей и лиц молодого возраста. У большинства больных заболевание протекает незаметно и в момент выявления клинически четко не проявляется. Часть больных отмечают повышенную утомляемость, неопределенную боль или ощущение тяжести в правом подреберье. У большинства пациентов при осмотре удается 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 различие 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 тяжелое течение заболевания.

Инструментальные исследования

- При УЗИ органов брюшной полости 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:

- наличием признаков хронического злоупотребления алкоголем;
 - выраженной гепатомегалией;
- повышением активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови в 5–7 раз, соотношением АСТ/АЛТ более 1, значительным (в 10–20 раз) повышением активности ГГТП в сыворотке крови;
 - развитием макроцитоза в период обострения заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

У больных неалкогольной жировой болезнью печени проводят адекватную коррекцию ожирения, сахарного диабета 2-го 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 в крови (фибраты, статины и др.), не влияют на содержание жира в печени. Имеются данные об улучшении функций печени при приеме урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с витамином Е.

43.6. БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость составляет 1 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 3-полипептида А ТС7В 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 ее экскрецию в желчь. 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, развиваются 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 с повреждения канальцев в рамках синдрома Фанкони).

Проявления болезни Вильсона–Коновалова

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

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

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

ДИАГНОСТИКА

При классической триаде признаков [поражении печени, неврологических нарушениях и кольце Кайзера–Флейшера (отложении меди в роговице глаза)] и сниженной концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови ($<1,3$ ммоль/л) диагностика заболевания не вызывает затруднений. Однако у 15–25% пациентов уровень церулоплазмينا в сыворотке 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 потребоваться определение суточной экскреции меди с мочой, которая повышена практически у всех больных.

Дифференциальная диагностика

Болезнь Вильсона–Коновалова следует исключать у всех лиц моложе 35 лет с хроническим заболеванием печени, 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 (дефицитом α_1 -антитрипсина, вирусным, алкогольным и особенно аутоиммунным гепатитом).

ЛЕЧЕНИЕ

Основа лечения болезни Вильсона–Коновалова — пожизненный прием пенициллина, который образует с медью комплексные соединения и выводит ее 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 приема пищи. При достижении клинического эффекта для уменьшения риска развития нежелательных явлений (поражения почек, кожи, кровеносной системы, волчаночноподобного синдрома) дозу можно снизить до поддерживающей (500–750 мг/сут).

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

При фульминантной печеночной недостаточности и тяжелом 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 тяжелых осложнений цирроза печени, возможно полное обратное развитие всех признаков заболевания. Продолжительность жизни в этом случае не уменьшается. При хорошей переносимости и соблюдении режима лечения пенициллинами возможно прекращение прогрессирования болезни даже на стадии декомпенсированного цирроза печени.

43.7. 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 на 100 000 населения. 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 (кровопускания, менструации и беременность) уменьшают запасы железа и задерживают развитие заболевания. 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 выявляют, как правило, у мужчин среднего возраста. У женщин симптомы заболевания развиваются реже и в более старшем возрасте (после 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. 43-6).

Таблица 43-6. Основные клинические проявления наследственного гемохроматоза

Пораженный орган	Клинические проявления
Кожа	Гиперпигментация вследствие меланодермии
Суставы	Артриты и/или артралгии
Сердце	Нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность
Поджелудочная железа	Сахарный диабет
Печень	Гепатит, цирроз, печеночно-клеточный рак
Половые органы	Эректильная дисфункция, снижение либидо, бесплодие, аменорея

Ниже представлены диагностические критерии наследственного гемохроматоза.

- Обнаружение признаков перегрузки организма железом:
 - насыщение трансферрина железом более 50–55%;
 - концентрация ферритина в сыворотке крови более 200 мкг/л у женщин и более 300 мкг/л у мужчин;
 - содержание железа в ткани печени более 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 легкого дефицита железа, который определяют по следующим показателям:

- концентрации гемоглобина в крови менее 110 г/л;
- уменьшению среднего корпускулярного объема эритроцитов менее 80;
- насыщению трансферрина железом менее 20%.

В дальнейшем частоту кровопусканй определяют по содержанию ферритина в сыворотке крови (≤ 50 мкг/л). Кровопускания проводят пожизненно, как правило, достаточно одного раза в месяц. Комплексообразующие ЛС (дефероксамин) применяют только при невозможности проведения кровопусканй.

ПРОГНОЗ

Без лечения болезнь неуклонно прогрессирует, и больные погибают от осложнений цирроза печени (кровоотечения из варикозно расширенных вен пищевода, рака печени и других осложнений) 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 таковой здоровых лиц.

43.8. 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 приеме препарата в терапевтической дозе варьирует от 1:1000 до 1:100 000 среди лиц, принимающих препарат. При этом наблюдают достаточно тяжелые 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, обуслов-

ленные идиосинক্রазией к ЛС, которые возникают независимо от дозы. Поражение печени может быть вызвано иммуноаллергическими (галотан, фенитоин, сульфаметоксазол) или аутоиммунными (метилдопа, нитрофурантоин, ловастатин) реакциями. 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, вальпроевая кислоты).
- 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, дозы и длительности приема и варьирует от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ) до фульминантного гепатита с быстрым летальным исходом. Наряду с признаками поражения печени (астенией, кожным зудом, желтухой, повышением активности печеночных ферментов) могут наблюдаться лихорадка, кожная сыпь, лимфоаденопатия и эозинофилия.

Развитие клинической картины поражения печени на фоне приема 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 урсодезоксихолевую кислоту в дозе 10–15 мг/(кг×сут).
- Иммуноаллергические реакции служат показанием к назначению преднизолона в дозе 20–30 мг/сут.
- При отравлении парацетамолом как можно быстрее вводят его антидот — ацетилцистеин.

43.9. 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. Существует 3 его основных морфологических варианта:

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

ЭТИОЛОГИЯ

Среди основных этиологических факторов цирроза печени выделяют инфицирование вирусами гепатита, злоупотребление алкоголем, метаболические нарушения и аутоиммунные заболевания (табл. 43-7).

Таблица 43-7. Этиологические факторы цирроза печени

Вирусы гепатитов В, С и D
Алкоголь
Метаболические нарушения: – гемохроматоз; – болезнь Вильсона–Коновалова; – дефицит α_1 -антитрипсина; – мукополисахаридозы
Аутоиммунные заболевания: – аутоиммунный гепатит; – первичный билиарный цирроз; – первичный склерозирующий холангит
Нарушения венозного оттока из печени: – синдром Бадда–Киари; – веноокклюзионная болезнь ЛС
Криптогенный цирроз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ

Клиническую картину и течение цирроза печени определяют, как правило, этиологические факторы и активность печеночного процесса. К ранним симптомам относят повышенную утомляемость, различные диспепсические проявления (тошноту, вздутие живота, метеоризм), увеличение селезенки, отечность лодыжек, кожные «сосудистые звездочки». При декомпенсации цирроза печени наблюдают частые носовые

кровотечения и спонтанные кровоподтеки, снижение массы тела за счет 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 центр-лобулярной зоне. Дополнительное значение имеют повышение кровотока в связи с гипердинамическим типом кровообращения при циррозе печени и развитие артериальной вазодилатации в органах брюшной и грудной полостей. Основные проявления портальной гипертензии — спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода и кардии желудка, прямой кишки, увеличение диаметра портальной и селезеночной вен, в ряде случаев — пупочной вены с ее 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 aminотрансфераз (АСТ, как правило, выше АЛТ) и билирубина (преимущественно прямой фракции) в сыворотке 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 селезенки, расширение диаметра воротной и селезеночной 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 церулоплазмينا и меди, экскреции меди с мочой, обследование у окулиста на наличие кольца Кайзера–Флейшера.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Выделяют несколько основных осложнений цирроза печени, приводящих к летальному исходу (табл. 43-8).

Таблица 43-8. Основные осложнения цирроза печени

Осложнения	Диагностика	Лечение
Асцит	Выявление жидкости в брюшной полости при осмотре и УЗИ органов брюшной полости	Ограничение соли, диуретическая терапия, наложение сосудистых шунтов
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, прием лактулозы и кишечных антибиотиков, сифонные клизмы, улучшение метаболических процессов в ЦНС (орнитин, флумазенил, аминокислоты с разветвленной цепью)
Печеночная недостаточность	Желтуха, печеночный запах изо рта, спонтанные кровоподтеки и кровотечения, спутанность сознания, кома, снижение концентрации альбумина, активности холинэстеразы, протромбинового индекса, холестерина	Переливание альбумина, свежзамороженной плазмы; трансплантация печени

Оконзание табл. 43-8

Осложнения	Диагностика	Лечение
Печеночно-почечный синдром	Прогрессирующая олигурия и нарастание креатинина в сыворотке при отсутствии органического поражения почек	Вазоактивные препараты (терлипрессин и др.); трансплантация печени
Печеночно-клеточный рак	Прогрессирующее ухудшение состояния, лихорадка, желтуха; повышение уровня α -фетопротейна и обнаружение очаговых образований в печени с помощью УЗИ и КТ	По возможности — резекция печени

Гепаторенальный синдром

Гепаторенальный синдром — состояние, развивающееся у больных декомпенсированным циррозом печени, асцитом. Характеризуется быстро- (I тип) или медленно- (II тип) развивающейся почечной недостаточностью (азотемией, олиг- и анурией, гипонатриемией) при отсутствии органического поражения почек. Факторы, способствующие развитию гепаторенального синдрома: эпизоды бактериальных инфекций, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, парацентез с удалением большого объема 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.

Печеночно-легочный синдром

Характерны функциональные изменения сосудов малого круга кровообращения (открытие легочных артериовенозных шунтов) с развитием гипоксемии у пациентов с циррозом печени, синдромом портальной гипертензии. Клинически печеночно-легочный синдром проявляется одышкой и цианозом при отсутствии данных о заболевании легких или сердца; уменьшением одышки и гипоксии в горизонтальном положении больного (платипноэ) и нарастанием гипоксемии в положении стоя (ортодеоксия).

Синдром печеночной недостаточности

Характерно нарушение детоксицирующей и синтетической функций печени. При нарушении детоксицирующей функции развивается пече-

ночная 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, профилактике и лечении его осложнений.

Для оценки прогноза больных циррозом печени разработана шкала, основанная на анализе ряда клинических и лабораторных показателей (табл. 43-9).

Таблица 43-9. Шкала градации цирроза печени по Чайлду

Класс	Билирубин, мг/дл	Альбумин, г/дл	Протромбиновое время, с	Печеночная энцефалопатия, стадия	Асцит
A	<2	>3,5	1-4	Нет	Нет
B	2-3	2,8-3,5	4-6	I-II	Умеренный
C	>3	<2,8	>6	III-IV	Напряженный

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, кровопускании при гемохроматозе, лечении пеницилламином при болезни Вильсона–Коновалова). На стадии декомпенсированного поражения печени радикальным лечением считают трансплантацию печени.

43.10. ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

Первичный билиарный цирроз — аутоиммунное прогрессирующее холестатическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим негнойным деструктивным воспалением междольковых и септальных желчных 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 желчных протоков (синдром «исчезающих» протоков) приводят к накоплению желчных кислот и их повреждающему действию на гепатоциты.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ

Раннее клиническое проявление заболевания — прогрессирующий, мучительный кожный зуд, сочетающийся с лабораторными признаками холестаза (повышением 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 2-го типа (их определяют у 95% больных первичным билиарным циррозом) и морфологических признаков гранулематозного воспаления междольковых и септальных желчных протоков.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение заключается в приеме урсодезоксихолиевой кислоты пожизненно в дозе 15 мг/кг. Этот препарат способствует замедлению прогрессирования заболевания (особенно на ранней стадии). Урсодезоксихолевая кислота блокирует действие эндогенных токсичных желчных кислот вследствие конкуренции за участки связывания желчных кислот в тонкой кишке и прямого защитного действия на гепатоциты. Кроме того, она снижает экспрессию Аг HLA I и II класса на гепатоцитах и клетках эпителия желчных путей. Для лечения кожного зуда применяют также фенobarбитал 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.

43.11. ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Синдром печеночной 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 печеночной недостаточности, выделяют энцефалопатию, геморрагический синдром и прогрессирующую желтуху (табл. 43-10).

Таблица 43-10. Синдром печеночной недостаточности

Клинические признаки	Лабораторные признаки
Печеночная энцефалопатия	Гипераммониемия
Отечно-асцитический синдром	Гипопротеинемия за счет гипоальбуминемии
Геморрагический синдром	Снижение протромбинового индекса, нарастание протромбинового времени, увеличение частичного тромбопластинового времени
Прогрессирующая желтуха	Гипербилирубинемия Снижение активности холинэстеразы в сыворотке крови
Печеночный запах изо рта	Гипохолестеринемия Гипогликемия

Печеночная энцефалопатия

Печеночная 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 печеночной энцефалопатии относят инверсию сна, нарушение речи и почерка, снижение памяти. При осмотре обнаруживают тремор рук, промахивание при выполнении пальценосовой пробы, в тяжелых случаях — спутанность сознания и кому. При развитии печеночной энцефалопатии при циррозе печени удается, как правило, выявить факторы, спровоцировавшие ее 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 объема циркулирующей крови раствором альбумина).
- Употребление алкоголя.
- Инфекции (спонтанный бактериальный перитонит, бронхолегочные инфекции, инфекции мочевыводящих путей).
- Наложение портокавальных анастомозов.
- Избыточное употребление белков.
- Хирургические вмешательства по поводу интеркуррентных заболеваний.
- Запор (длительный).

Геморрагический синдром

Манифестирует развитием спонтанных кровоподтеков, синяков, в тяжелых случаях — желудочно-кишечных кровотечений. Обусловлен нарушением синтеза факторов свертывания в печени.

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

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение печеночной недостаточности заключается в устранении этиологического фактора, вызвавшего поражение печени. Кроме того,

проводят профилактику и лечение кровотечений (переливание свежезамороженной плазмы), инфекционных осложнений (антибиотикотерапия), печеночной энцефалопатии. При тяжелой печеночной недостаточности обсуждают возможность трансплантации печени.

43.12. ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

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

ЭТИОЛОГИЯ

В настоящее время выделяют следующие этиологические факторы печеночно-клеточного рака.

- Вирусы гепатитов В и С.
- Злоупотребление алкоголем.
- Прием продуктов с высоким содержанием афлатоксина.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Печеночно-клеточный рак, особенно у больных хроническими заболеваниями печени, развивается, как правило, на фоне цирроза печени и характеризуется прогрессирующим нарастанием общей слабости, похудением, анорексией, лихорадкой, гепатомегалией, болями в правом подреберье, эпизодами гипогликемии. К фатальным осложнениям печеночно-клеточного рака относят тромбоз портальной вены и разрыв опухолевого узла с кровотечением в брюшную полость и развитием картины острого живота.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

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

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективность как радикальных (резекция печени и ортотопическая трансплантация печени), так и консервативных (трансартериаль-

ная эмболизация и чрескожные инъекции в опухоль этанола) методов лечения неудовлетворительная и зависит от размеров опухоли.

ПРОГНОЗ

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

43.13. ХРОНИЧЕСКИЙ БЕСКАМЕННЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Хронический холецистит — воспалительное заболевание стенки желчного пузыря, сочетающееся с моторно-тоническими нарушениями желчевыводящей системы, одно из наиболее распространенных заболеваний ЖКТ. Заболеваемость составляет 6–7 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. 43-11.

Таблица 43-11. Классификация бескаменного хронического холецистита

Степень тяжести
Легкое течение (обострения 1–2 раза в год). Средней тяжести (обострения 3 раза в год и более). Тяжелое течение (обострения 1–2 раза в месяц и чаще)
Фазы процесса
Обострение. Стихающее обострение. Ремиссия
Функциональное состояние желчного пузыря и желчных путей
Дискинезия желчных путей по гипертоническо-гиперкинетическому типу. Дискинезия желчных путей по гипотоническо-гипокинетическому типу. Без дискинезии желчных путей. Отключенный желчный пузырь

ЭТИОЛОГИЯ

Хронический холецистит обычно обусловлен условно патогенной микрофлорой: эшерихиями, стрептококками, стафилококками, реже — протеом, синегнойной палочкой, энтерококком. Иногда наблюдают

хронические холециститы, обусловленные патогенной бактериальной микрофлорой (шигеллами, сальмонеллами), вирусной и протозойной инфекцией. Микроорганизмы проникают в желчный пузырь гематогенным, лимфогенным и контактным (чаще всего из кишечника) путями. Причиной воспаления желчного пузыря может быть инвазия паразитов. Поражение желчных путей встречается при лямблиозе, описторхозе, фасциолезе, стронгилоидозе, аскаридозе и в ряде случаев может быть причиной частичной обструкции общего желчного протока и холангиогенного абсцесса (аскаридоза), холангита (фасциолеза), выраженной дисфункции желчных путей (лямблиоза).

Важным предрасполагающим фактором развития хронического холецистита считают нарушение оттока желчи и ее застой. Заболевание обычно возникает на фоне желчнокаменной болезни или дискинезии желчевыводящих путей (см. раздел «Дискинезии желчевыводящих путей»). С другой стороны, хронический воспалительный процесс в желчном 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 приемами пищи, обильная еда на ночь с предпочтением мясных, острых, жирных блюд вызывают спазм сфинктера Одди, стаз желчи. Избыток мучных и сладких продуктов, рыбы, яиц, недостаток клетчатки вызывают снижение рН желчи и нарушение ее 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 желчного пузыря. При дальнейшем прогрессировании патологического процесса воспаление распространяется на подслизистый и мышечный слои стенки желчного пузыря, где развиваются инфильтраты, соединительнотканые 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 тяжелых случаях в стенке желчного пузыря образуются мелкие абсцессы, очаги некроза, изъязвления, ко-

торые могут вызвать его перфорацию или развитие эмпиемы. Гангренозная форма (развивается редко) возникает при анаэробной инфекции и приводит к гнилостной деструкции стенок желчного пузыря.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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

Болевой синдром

Болевой синдром — основной в клинической картине хронического холецистита. Боль локализуется в правом подреберье, реже — в эпигастриальной области, иррадирует в правую лопатку, ключицу, плечо, реже — в левое подреберье.

- Возникновение боли и ее усиление обычно связаны с нарушением диеты (употреблением 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 желчного 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 желчного 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 Керра — болезненность при надавливании в проекции желчного пузыря;
 - симптом Мерфи — резкое усиление болезненности при пальпации желчного пузыря на вдохе;
 - симптом Грекова–Ортнера — болезненность в зоне желчного пузыря при поколачивании по реберной дуге справа;

- симптом Георгиевского–Мюсси — болезненность при надавливании на правый диафрагмальный нерв между ножками грудиноключично-сосцевидной мышцы.

Диспепсический синдром

Диспепсический 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 желчного пузыря рвота уменьшает боль и чувство тяжести в правом подреберье. При гипертонической дискинезии рвота вызывает усиление боли. В рвотных массах, как правило, обнаруживают примесь желчи. Чем значительнее застойные явления, тем больше желчи 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 тела, сопровождаемая выраженным потоотделением потливостью, сильным ознобом, всегда является следствием гнойного воспаления (эмпиемы желчного пузыря, абсцесса 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 желчи из-за скопления слизи, эпителия или паразитов в общем желчном протоке или при развившемся холангите.

Атипичные формы хронического холецистита

Атипичные формы хронического холецистита наблюдаются у $\frac{1}{3}$ больных.

- Кардиалгическая форма характеризуется длительными тупыми болями в области сердца, возникающими после обильной еды, нередко в положении лежа. Могут быть аритмии, чаще типа экстрасистол. 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 легкие затруднения при прохождении пищи по пищеводу.
- Кишечная форма проявляется малоинтенсивной, нечетко локализованной болью по всему животу, его вздутием, склонностью к запору.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

В анализе крови в фазе обострения часто обнаруживают увеличение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, эозинофилию. При осложненных формах в сыворотке крови могут увеличиваться уровни билирубина, холестерина, трансаминаз. О выраженности воспалительного процесса в желчном пузыре можно судить по результатам исследования желчи, полученной при дуоденальном зондировании. При воспалении желчь 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 желчи может косвенно указывать на паразитарную инвазию. Большое количество кристаллов холестерина, билирубината кальция свидетельствует о снижении стабильности коллоидного раствора желчи и предрасположенности к холестазу и последующему камнеобразованию. Бактериологическое исследование всех порций желчи позволяет установить этиологию воспалительного процесса и чувствительность микрофлоры к антибиотикам.

Инструментальные исследования

Чаще всего используют УЗИ и рентгенологические методы исследования.

- При рентгенологическом исследовании обнаруживают многочисленные признаки функциональных или морфологических изменений желчного пузыря или других органов пищеварения. При контрастном исследовании желчного пузыря (холецистографии, холангиографии) можно выявить нарушение концентрационной способности (при внутривенной холецистохолангиографии накопление препарата длится >90 мин), нарушение двигательной

функции (замедление опорожнения), деформацию (неровность контуров желчного 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 желчного пузыря и желчных протоков предложен радиорентгенохромодиагностический метод. Суть его заключается в том, что одновременно с многокомпонентным зондированием и радиоизотопным исследованием выполняют холецистографию. Сопоставление результатов позволяет судить об изменениях положения, формы, величины и структуры тени желчного пузыря.
- Основным методом диагностики холецистита — УЗИ — позволяет не только установить отсутствие конкрементов, но и оценить сократительную способность и состояние стенки желчного пузыря (о хроническом холецистите свидетельствует ее утолщение >4 мм). При хроническом холецистите часто определяют утолщение и склерозирование стенки желчного 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 ее причин проводят эндоскопическую ретроградную панкреатикохолангиографию.

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 отделение. При угрозе развития деструктивного холецистита, при сильном болевом синдроме, возникшем впервые, больных госпитализируют в хирургическое отделение. При легком течении заболевания лечение проводят амбулаторно.

Диета

Диета должна способствовать предупреждению застоя желчи в желчном 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 желчь, повышают сократительную способность желчного пузыря. При достаточном количестве белка и растительных жиров в диете повышается холатохолестериновый индекс и, таким образом, уменьшается литогенность желчи.

Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия определяется фазой заболевания, выраженностью клинических проявлений (в первую очередь, болевого и диспепсического синдромов), характером дискинезии. Проводят комплексную терапию 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 желчном пузыре. Выбор препарата зависит от вида возбудителя, выявленного при посеве желчи, его чувствительности к антибактериальному препарату, а также способности антибактериального препарата проникать в желчь и накапливаться в ней. Продолжительность лечения антибиотиками — 7–10 дней. При необходимости после 3-дневного перерыва лечение можно повторить. Антибактериальные препараты желательно сочетать с желчегонными, обладающими в

том числе 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 желчь антибактериальные средства можно разделить на 3 группы:

- проникающие в желчь 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 ч), линкомицин (внутри 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 желчь в достаточно высоких концентрациях: бензилпенициллин (внутримышечно по 500 000 ЕД 6 раз в сутки), феноксиметилпенициллин (по 0,25 г 6 раз в сутки до еды), тетрациклин (по 0,25 г 4 раза в сутки);
- проникающие в желчь в слабых концентрациях: 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 в дозе 2 г однократно.
- При описторхозе, фасциолезе, клонорхозе: празиквантел (индивидуальный режим дозирования с учетом возбудителя).
- При стронгилоидозе, трихоцефалезе, 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 «Дискинезии желчевыводящих путей»).

Хирургическое лечение

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

ОСЛОЖНЕНИЯ

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

ПРОГНОЗ

Прогноз при адекватном лечении обострений удовлетворительный. Трудоспособность сохранена. Необходимость в оперативном лечении возникает редко.

43.14. ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Дискинезии желчевыводящих путей — функциональные расстройства билиарного тракта, представляющие собой комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров и проявляющихся нарушениями оттока желчи из общего желчного протока и желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Принято выделять 2 типа расстройств:

- дисфункцию желчного пузыря;
- дисфункцию сфинктера Одди.

Различают первичные и вторичные дисфункциональные расстройства.

- Первичные нарушения могут быть связаны с первичным уменьшением мышечной массы желчного пузыря или сфинктера Одди.
- Вторичные дисфункциональные нарушения наблюдают:
 - при гормональных расстройствах (беременности, предменструальном синдроме, сахарном диабете, заболеваниях щитовидной и паращитовидной желез, применении гормональных препаратов);
 - заболеваниях печени (остром и хроническом гепатите, циррозе печени);
 - 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 желчного пузыря

Главный симптом дисфункции желчного пузыря — билиарный тип болевого синдрома. Болевой синдром — результат внезапного повышения давления в желчном пузыре после погрешностей в диете, психоэмоционального напряжения. Боль возникает или усиливается через 1 ч и более после приема пищи. Многие больные отмечают ощущение боли в области сердца, сердцебиение. Боль может иррадиировать в правую лопатку, плечо. Иногда приступы сопровождаются тошнотой, рвотой, нарушением функции кишечника (запором). Нередко у таких больных отмечают вазомоторный (гипотонию, сердцебиение, боли в сердце) и нейровегетативный (повышенную раздражительность, нарушение сна, повышенное потоотделение, 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 желчного пузыря. Болевые симптомы, характерные для холецистита, выражены нерезко или отсутствуют, при этом не наблюдают 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 желчного пузыря и в подложечной области.

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

Для дискинезии желчного пузыря с гипофункцией характерна постоянная тупая, ноющая боль в правом подреберье без четкой иррадиации. Сильные эмоции и прием 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 желчного пузыря.

Дисфункции сфинктера Одди

Дисфункцию сфинктера Одди подразделяют на 4 типа: 3 типа билиарной дисфункции и 1 — панкреатической. К диагностическим признакам дисфункции сфинктера Одди относят приступ болей билиарного типа и 3 лабораторных или инструментальных признака во время приступа:

- повышение активности АСТ и/или ЩФ в сыворотке крови в 2 раза и более при 2 определениях;
- снижение времени выведения контрастных веществ при эндоскопической ретроградной панкреатикохолангиографии более 45 мин;
- расширение общего желчного протока более 12 мм.

Первый тип характеризуется болями и всеми 3 лабораторными или инструментальными признаками; 2-й — болями и 1–2 лабораторно-инструментальными признаками; 3-й — типичными болями без каких-либо объективных нарушений; 4-й — панкреатическим типом болей и повышением активности амилазы или липазы (при умеренных болях гиперферментемия может отсутствовать).

Ультразвуковое исследование

При УЗИ отмечают замедленное опорожнение желчного пузыря или увеличение его размеров. Важный объективный симптом нарушенной моторики желчного 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 желчевыводящих путей необходимо дифференцировать от холецистита, дуоденита, панкреатита (гипотонической формой дискинезии), язвенной болезни (гипертонической формой дискинезии), аднексита. Гиперкинетическую форму дискинезии желчного пузыря необходимо также дифференцировать от приступа стенокардии, инфаркта миокарда (абдоминальной формы), кишечной непроходимости, печеночной колики.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные цели лечения, которое проводят амбулаторно: восстановление тонуса и нормального функционирования желчного пузыря, сфинктерной системы, нормализация тока желчи по билиарным и панкреатическим протокам, синтеза желчи. При гиперфункции билиарного протока рекомендуют овощи, грубую растительную клетчатку (отруби, яблоки, капусту).

Диетотерапия

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

Медикаментозное лечение

Зависит от формы дискинезии желчного 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 желчевыводящих путей: боли в правом подреберье, тошноту, метеоризм. Из миотропных спазмолитиков широко применяют гимекромон, оказывающий избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, а также обладающий холеретическим действием.

При лечении гипофункции желчного пузыря используют средства, усиливающие его моторику, в том числе холеретики. К числу последних относят препараты, содержащие желчь и желчные кислоты (желчь + чеснок + крапивы листья + активированный уголь; желчь + порошок из поджелудочной железы и слизистой оболочки 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 желчного пузыря и сфинктера Одди. При вторичной

дискинезии возможность ее устранения зависит от лечения основного заболевания.

43.15. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Желчнокаменная болезнь — обменное заболевание гепатобилиарной системы, обусловленное нарушением обмена холестерина и/или билирубина и характеризуемое образованием желчных камней в желчном пузыре (холецистолитиаз), общем желчном протоке (холедохолитиаз) или печеночных желчных протоках (внутрипеченочный холелитиаз). Желчнокаменная болезнь — распространенная 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 новорожденных. Мальчики и девочки болеют одинаково часто. В зрелом возрасте у мужчин желчнокаменная болезнь встречается в 3 раза реже, чем у женщин.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Развитие желчнокаменной болезни связывают с сочетанным воздействием 3 факторов:

- нарушением обмена веществ;
- застоем желчи;
- воспалением.

Выделяют 3 стадии желчнокаменной болезни:

I — стадия физико-химических изменений желчи;

II — стадия камненосительства;

III — калькулезный холецистит (острый или хронический).

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

Предпосылкой к образованию камней может быть застой желчи, так как при этом содержание холестерина и билирубина в желчи повышает-

ся в 10–20 раз. К застою приводят дискинезия желчевыводящих путей, анатомические изменения в желчевыводящей системе (перетяжки, рубцы, спайки), врожденные аномалии желчного 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 желчь 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 желчью);
- гиперлипидемия 4-го типа;
- нарушение рационального питания (употребление жирного мяса, яиц, масла и других продуктов, содержащих много холестерина);
- наследственная предрасположенность;
- сахарный диабет;
- прием ЛС (эстрогенов, никотиновой кислоты, которые ингибируют синтез холестерина и повышают его экскрецию в желчь за счет мобилизации из тканей);
- беременность;
- болезнь Крона;
- резекция тонкой кишки (нарушается всасывание желчных кислот из-за уменьшения функциональной поверхности кишечника).

Различают 3 типа камней:

- холестериновые;
- пигментные;
- смешанные.

Камни могут плотно заполнять желчный пузырь. Вследствие длительного давления камня на стенку желчного 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 стадиях физико-химических изменений и камненосительства клинических проявлений желчнокаменной болезни

нет, и камни в желчном пузыре обнаруживают как случайную находку при обследовании по поводу других заболеваний. Основные признаки поражения внепеченочных желчных путей представлены болевым синдромом, включая желчную (печеночную) колику, диспепсическим и воспалительно-интоксикационным синдромами и желтухой.

Камни желчного пузыря, расположенные в «немой» зоне (теле и дне пузыря), не проявляют себя клинически, пока не попадут в шейку пузыря или пузырный проток или пока не присоединится воспаление. В первом случае развивается приступ желчной (печеночной) колики (острый калькулезный холецистит), во втором случае — хронический калькулезный холецистит. Желчная (печеночная) колика обусловлена попаданием конкрементов желчного пузыря в шейку пузыря или пузырный проток и развитием острого калькулезного холецистита.

Желчная (печеночная) колика

Развитие приступа желчной колики провоцируют прием жирной, острой, пряной, копченой 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, области сердца. Интенсивность боли различна — от слабой ноющей до сильной режущей. Болевой синдром связан с перерастяжением стенки желчного пузыря вследствие повышения внутрипузырного давления и спастического сокращения сфинктеров и в меньшей степени с раздражением камнем слизистой оболочки пузыря и протоков.

Желчная колика сопровождается диспепсическим 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 бывают тошнота, рвота горечью. При сочетании с гипо- и атонией желчного пузыря рвота уменьшает боль и чувство тяжести в правом подреберье. При гипертонической дискинезии рвота вызывает усиление боли. В рвотных массах, как правило, обнаруживают примесь желчи.

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 тела, сопровождаемая выраженным потоотделением, сильным ознобом, — всегда следствие гнойного воспаления (эмпиемы желчного пузыря, абсцесса 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 желчного пузыря, положительные болевые симптомы раздраженного желчного пузыря, определяемые при пальпации (см. раздел «Хронический бескаменный холецистит»).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика желчнокаменной болезни и обострения хронического калькулезного холецистита основывается на данных анамнеза, жалобах, данных объективного осмотра, результатах лабораторных и инструментальных исследований.

Холецистография и УЗИ желчного пузыря. Наблюдают типичную картину наличия конкрементов.

При развитии желтухи наиболее информативны УЗИ, чреспеченочная холангиография и эндоскопическая ретроградная панкреатикохолангиография. Эти методы позволяют уточнить состояние панкреатического и билиарного протоков, обнаружить конкременты, опухоли холедохопанкреатической зоны и другие причины холестаза.

При подозрении на деструктивные формы хронического калькулезного холецистита проводят лапароскопию.

Дифференциальная диагностика

Приступы желчной колики следует дифференцировать от острых болей другого происхождения (почечной колики, заболеваний кишечника, острого аппендицита). При почечной колике боли иррадируют в паховую область, промежность, бедро, в момент приступа наблюдается поллакиурия. Хронический калькулезный холецистит часто дифференцируют от язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, панкреатита.

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 легких.

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 во многом зависит от стадии заболевания.

Диетотерапия

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

Медикаментозное лечение

Больным с холестериновыми конкрементами проводят лекарственное растворение камней с помощью препаратов урсодезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот.

Лекарственное растворение камней можно проводить, если диаметр камней — не более 10–15 мм, желчный пузырь наполнен камнями не более чем на треть, сохранены функция желчного пузыря и проходимость общего желчного и пузырного протоков. Доза хенодезоксихолевой кислоты — 15 мг/кг в день, а урсодезоксихолевую кислоту назначают в дозе 10 мг/кг в день. Лечение проводят под контролем УЗИ (1 раз в 6 мес). После растворения камней рекомендуют постоянный прием препаратов в уменьшенной дозе ($\frac{1}{3}$ суточной дозы на ночь).

Литотрипсия

Ударно-волновая 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 желчного пузыря. Эти волны дробят желчные камни на мелкие (4–8 мм) части. Экстракорпоральную литотрипсию проводят пациентам с холестериновыми камнями при единичном конкременте диаметром не более 3 см (или не более 3 конкрементов диаметром < 1 см), сохраненной сократительной функции желчного пузыря и отсутствии в анамнезе рецидивирующей лихорадки, холестаза и желтухи. За 2 нед до литотрипсии назначают препараты урсодезоксихолевой кислоты, прием которых продолжают до полного растворения фрагментов. Результат контролируют с помощью УЗИ.

Противопоказания к экстракорпоральной литотрипсии:

- большие размеры конкрементов, их кальцификация;
- непроходимость пузырного протока;
- нарушение функций желчного пузыря;
- нарушение свертываемости крови (гипокоагуляция).

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

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (холецистэктомию, лапароскопическую холецистэктомию) проводят:

- при осложненном течении хронического калькулезного холецистита (при развитии механической желтухи, флегмонозного или гангренозного калькулезного холецистита);
- наличии противопоказаний к растворению и дроблению камней;
- отсутствии эффекта от других методов лечения.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Самое распространенное осложнение желчнокаменной болезни — обтурация камнем общего желчного или печеночного желчного 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 желчного пузыря. Длительное пребывание крупных конкрементов в желчном пузыре или желчных протоках приводит к образованию пролежня их стенок и перфорации

желчного пузыря с развитием желчного перитонита или образованием внутренних билиодигестивных (пузырно-кишечного и холедоходуоденального) свищей. На фоне длительного калькулезного холецистита может развиваться рак желчного пузыря.

Длительное течение калькулезного холецистита осложняется хроническим панкреатитом, дисбактериозом кишечника. Склероз желчного пузыря также следует рассматривать как осложнение хронического калькулезного холецистита.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от многих факторов. Лекарственное растворение камней возможно примерно в 15–20% случаев желчнокаменной болезни.

43.16. 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 кальцинатов.

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 у женщин) причина развития хронического панкреатита — заболевания желчевыводящей системы (дискинезии, холециститы, желчнокаменная болезнь). Среди других причин развития хронического панкреатита отмечают заболевания зоны большого дуоденального сосочка, воздействие токсических веществ (растворителей), лекарств (азатиоприна, гидрохлоротиазида, фуросемида, меркаптопурина, метилдопы, эстрогенов, сульфаниламидов, тетрациклина, НПВС), гиперлипидемия. Развитие хронического панкреатита возможно при гиперпаратиреозе, травмах поджелудочной железы.

ПАТОГЕНЕЗ

Основным патогенетическим механизмом развития хронического панкреатита считают активацию собственных ферментов (трипсиноге-

на, химотрипсиногена, проэластазы и фосфолипазы А) поджелудочной железы с последующим поражением ее ткани. Это приводит к развитию отека, коагуляционного некроза и фиброза ткани поджелудочной железы. В результате гибели ацинарных клеток и обструкции внутрипанкреатических протоков происходит внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Вследствие поражения островков Лангерганса развивается сахарный диабет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина хронического панкреатита складывается из болевого и диспепсического 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 приема пищи (особенно обильной, острой, жареной, жирной), усиливается в положении лежа на спине и ослабевает в положении сидя при небольшом наклоне туловища вперед. Возможна иррадиация болей в область сердца, левую лопатку, левое плечо (имитируют стенокардию), а иногда и в левую подвздошную область.

Диспепсический синдром характеризуется отрыжкой, изжогой, тошнотой.

Экзокринная недостаточность

Для экзокринной недостаточности поджелудочной железы характерны нарушение процессов кишечного пищеварения и всасывания, развитие избыточного размножения бактерий в тонкой кишке. В результате у больных развиваются диарея, стеаторея, метеоризм, боли в животе, отрыжка, тошнота, эпизодическая рвота, потеря аппетита, похудение, позднее присоединяются симптомы, характерные для полигиповитаминоза.

Эндокринная недостаточность

Примерно у одной трети больных обнаруживают расстройства углеводного обмена, у половины из них наблюдают клинические признаки сахарного диабета, имеющего следующие особенности течения:

- склонность к гипогликемии;
- потребность в низких дозах инсулина;
- редкое развитие кетоацидоза;
- сосудистые и другие осложнения.

При объективном обследовании 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 удается только при кистозных 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, признаки Гротта и Кача.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Используют для выявления воспалительного процесса в поджелудочной железе, оценки его активности и определения степени нарушения экзокринной и эндокринной функций 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 кале. Изменяются показатели панкреатической секреции при исследовании содержимого двенадцатиперстной кишки до и после стимуляции секретинном, панкреозиминном.

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 исследования

Направлены на визуализацию изменений поджелудочной железы, зоны большого сосочка двенадцатиперстной кишки, крупных желчных протоков, главного панкреатического протока.

Дифференциальная диагностика

Хронический панкреатит необходимо дифференцировать:

- от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- хронического холецистита;
- хронических энтерита и колита;
- хронического абдоминального ишемического синдрома;
- рака поджелудочной железы.

ЛЕЧЕНИЕ

В период обострения больные хроническим панкреатитом нуждаются в госпитализации, постоянном наблюдении с контролем гемодинамических и биохимических (концентрации 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 (альбумином, протеином, глюкозой*), что способствует уменьшению интоксикации, болевого синдрома и предупреждает развитие гиповолемического шока. Затем больного переводят на пероральное питание. Прием 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 развиваться 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 желчного протока, двенадцатиперстной кишки, тромбозу селезеночной вены, выпоту в плевральную, перикардальную 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 после начала заболевания до 10 лет при полном отказе от употребления алкогольных напитков. Если же они продолжают употреблять алкоголь, половина из них умирают раньше этого срока. Стойкая и длительная ремиссия возможна лишь при регулярной поддерживающей терапии.

ЧАСТЬ V РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Глава 44

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 перекрестной реактивности между Ag стрептококка и Ag 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 перенесенной острой ревматической лихорадки.

Заболеваемость острой ревматической лихорадкой в России составляет 2,7 на 100 000 населения, хроническими ревматическими болезнями сердца — 9,7 на 100 000 населения, в том числе ревматическими пороками сердца — 6,7 на 100 000 населения. Заболеваемость хроническими ревматическими болезнями сердца составляет 28 случаев на 100 000 детского контингента и 226 на 100 000 взрослого населения. Преимущественно заболевают лица в возрасте 7–15 лет. Половой диморфизм четко не прослеживается.

ЭТИОЛОГИЯ

β-Гемолитический стрептококк

Острая ревматическая лихорадка развивается через 2–4 нед после перенесенной 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 распространенность 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 участвует несколько механизмов. Определенную роль может играть прямое токсическое повреждение компонентов миокарда кардиотропными ферментами β-гемолитического стрептококка группы А. Однако основное значение придают развитию клеточного и гуморального иммунных ответов на различные Аг стрептококка. Синтезируемые противострептококковые АТ перекрестно реагируют с Аг миокарда (феномен молекулярной мимикрии), а также с цитоплазматическими Аг нервной ткани, локализуемыми в субталамической и каудальной зонах головного мозга (преимущественно в полосатом теле). Кроме того, М-протеин обладает свойствами суперантигена — вызывает сильную активацию Т- 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 4 стадии патологического процесса в соединительной ткани:

- стадию мукоидного набухания;
- стадию фибриноидного некроза (необратимой фазы дезорганизации соединительной ткани);

- стадию пролиферативных реакций, при которой происходит образование гранулем Ашоффа–Талалаева в результате некроза тканей сердца и пролиферации клеток соединительной ткани;
- стадию склероза.

Ревматическая гранулема состоит из крупных, неправильной формы базофильных клеток, гигантских многоядерных клеток миоцитарного происхождения с эозинофильной цитоплазмой, а также лимфоидных, плазматических клеток. Гранулемы обычно расположены в миокарде, эндокарде, периваскулярной соединительной ткани сердца. В настоящее время гранулемы встречаются 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. 44-1).

Таблица 44-1. 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, IIА, IIБ, III). По классификации NYHA, см. главу «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 (болей в грудной клетке, одышки, сердцебиения 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, перенесших 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 перенесенной 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 счет синовита и поражения околоуставных 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. Основопологающим 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, приглушенности тонов сердца, шума трения перикарда, нарушений проводимости и т.д. Однако изолированное поражение сердца по типу миоперикардита при отсутствии вальвулита нехарактерно для острой ревматической лихорадки, и в этих случаях требуется дифференциальная диагностика с кардитами иной этиологии.

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 доплеровского режима.

Важнейшая особенность кардита во время первой атаки острой ревматической лихорадки — четкая положительная динамика его клинических проявлений под влиянием активной противоревматической терапии.

В подавляющем большинстве случаев на фоне лечения происходят нормализация ЧСС, восстановление звучности тонов, уменьшение интенсивности систолического и диастолического шумов, сокращение границ сердца, исчезновение симптомов недостаточности кровообращения.

Социальная значимость острой ревматической лихорадки определяется приобретенными 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 формируются недостаточность аортального клапана, митральный стеноз и сочетанный митрально-аортальный порок сердца (подробнее см. в главе «Приобретенные пороки сердца»). Примерно у 7–10% детей после перенесенного кардита формируется пролапс митрального клапана.

У подростков, перенесших первую атаку острой ревматической лихорадки, пороки сердца диагностируют в одной трети случаев. У взрослых пациентов данный показатель составляет 39–45%, причем максимальная частота возникновения ревматических пороков сердца (>75%) наблюдается в течение первых трех лет от начала болезни. У больных,

перенесших 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). Ее диагностируют в 6–30% случаев, преимущественно у детей, реже у подростков через 1–2 мес после перенесенной острой стрептококковой инфекции. Чаще поражаются девочки и девушки. Клиническая картина малой хорей включает различные сочетания следующих синдромов:

- хореические гиперкинезы, т.е. непроизвольные подергивания конечностей и мимической мускулатуры, сопровождаемые нарушением почерка, невнятность речи, неловкостью движений;
- мышечную гипотонию (вплоть до дряблости мышц с имитацией параличей);
- расстройства статики и координации (неспособность выполнить координационные пробы, например, пальценосовую);
- сосудистую дистонию;
- 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 (кардитом, полиартритом), 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 хорей правомочен только после исключения прочих причин поражения нервной системы.

Кольцевидная эритема

Кольцевидная (анулярная) 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), 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% случаев). 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 остается очень высокой, в силу чего они сохраняют свою диагностическую значимость.

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.

Лабораторные и 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 изменен. 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.

Диагностические критерии

Наибольшее распространение получили диагностические критерии, разработанные почти одновременно отечественным ученым 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. 44-2).

Таблица 44-2. 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 Повышение концентрации СРБ Инструментальные данные Удлинение интервала P-Q(R) Признаки митральной и/или аортальной регургитации при ЭхоКГ в доплеровском 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 (кардита, полиартрита или хореи) часто приводит к гипердиагностике этого заболевания и диктует необходимость дифференциальной диагностики со многими другими заболеваниями.

- При нечеткой связи стрептококковой инфекции с развитием кардита (или ее отсутствии) необходимо исключить другие заболевания сердца, такие как вирусный миокардит (например, вызываемый вирусом Коксаки В), пролапс митрального клапана (особенно при гипермобильном синдроме, характеризуемом избыточной под-

вижностью суставов и других производных соединительной ткани, в том числе хорд клапанного аппарата), инфекционный эндокардит и миксома сердца.

- Ревматический полиартрит — классический пример реактивного артрита. В связи с этим необходимо исключить другие формы реактивных артритов. Определенную помощь может оказать определение Ag HLA-B27, носительство которого нехарактерно 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 необходимы 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 (энцефалит) и кожи (хроническая мигрирующая эритема) характерны для лаймской болезни (клещевого боррелиоза). Возбудитель — спирохета *Borrelia burgdorferi*, передаваемая при укусе клеща. Для дифференциальной диагностики этих заболеваний необходимы тщательный анализ данных анамнеза и проведение серологического исследования 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 (≥ 1 г 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 1,5–4,0 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 бензилпенициллина). В случаях непереносимости препаратов пенициллина показано назначение одного из антибиотиков из групп макролидов или линкозамидов (см. подраздел «Профилактика»).

Патогенетическое лечение

Патогенетическое лечение острой ревматической лихорадки заключается в применении ГК и НПВС. Преднизолон, ранее применяемый 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 НПВС — диклофенак в дозе 100–150 мг/сут в течение 2 мес. Этот 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 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 раза в сутки 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 приема в течение 10 дней. Феноксиметилпенициллин (0,375–0,75 г/сут в зависимости от массы тела) рекомендуют только детям младшего возраста. При непереносимости β -лактамов 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 \times сут) детям и 1,875 г/сут взрослым в 3 приема в течение 10 дней. При неэффективности или непереносимости вышеуказанных препаратов показано лечение линкомицином или клиндамицином в течение 10 дней. Применение тетрациклинов, сульфаниламидов, котримоксазола не рекомендуют ввиду высокой частоты резистентности к ним β -гемолитического стрептококка группы А.

Вторичная профилактика

Вторичная профилактика показана пациентам, перенесшим острую ревматическую лихорадку, в целях предотвращения повторных атак заболевания. Для этого используют пенициллин пролонгированного действия — бензатина бензилпенициллин, применение которого позволяет уменьшить количество 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 >25 кг), для подростков и взрослых — 2,4 млн ЕД внутримышечно 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, отягощенный по острой ревматической лихорадке или хронической ревматической болезни сердца;
- социально-экономический статус и образование больного;
- вероятность стрептококковой инфекции в регионе;
- профессию и место работы больного (риск повышен у школьных учителей, врачей, лиц, работающих в условиях скученности).

Длительность вторичной профилактики должна составлять:

- для лиц, перенесших острую ревматическую лихорадку без кардита (артрита, хореи), — не менее 5 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- в случаях излеченного кардита без формирования порока сердца — не менее 10 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных пороком сердца (в том числе после оперативного лечения) — не менее 10 лет после последней атаки или до 40-летнего возраста (по принципу «что дольше») или пожизненно.

В соответствии с рекомендациями экспертов Европейского кардиологического общества (2009), все пациенты, у которых выполнено протезирование клапана(-ов) сердца или его (их) реконструкция с применением протезного материала (в том числе оперированные по поводу ревматических пороков сердца), входят в группу высокого риска развития инфекционного эндокардита. Этим больным при выполнении различных стоматологических манипуляций, сопровождаемых нарушением целостности слизистой оболочки полости рта, необходимо профилактическое назначение антибиотиков (см. главу «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 45

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) — воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов.

Ревматоидный артрит — одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний, частота которого в популяции составляет 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с ишемической болезнью сердца. Болезнь встречается в 2,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин, однако у пациентов, серопозитивных по ревматоидному фактору (см. ниже), у лиц пожилого возраста эти половые различия менее выражены. При отсутствии эффективной терапии продолжительность жизни у больных РА ниже на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин. При естественном течении РА и даже на фоне стандартной терапии через 20 лет от начала болезни 60–90% пациентов теряют трудоспособность, а одна треть становятся полными инвалидами. У многих пациентов с РА жизненный прогноз столь же неблагоприятен, как и при лимфогранулематозе, сахарном диабете 2-го типа, трехсосудистом поражении коронарных артерий и инсульте.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология ревматоидного артрита неизвестна. В роли артритогенных могут выступать различные факторы: экзогенные (вирусные белки, бактериальные суперантигены и др.), токсические (компоненты табака), эндогенные [коллаген II типа, стрессорные белки (например, белки теплового шока) и др.] и неспецифические (травма, инфекция, аллергены и др.). Среди вирусов наиболее вероятно участие парвовируса В19, вируса Эпштейна–Барр, а также Т-лимфотропного вируса 1-го типа.

Важнейшим фактором риска развития РА является курение, которое ассоциируется с более тяжелым течением заболевания (серопозитивностью по РФ, ревматоидными узлами, быстрым эрозивированием суставов) и обнаружением антител к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП).

Предполагается, что потенциальные этиологические факторы, тесно взаимодействуя с компонентами генетической предрасположенности, принимают не прямое, а опосредованное участие в развитии РА.

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.

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. Это свидетельствует об участии нескольких генов в реализации генетической предрасположенности к заболеванию.

Риск развития РА связан с носительством антигена II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) HLA-DR4 (и -DR1), который включает более 22 аллелей. При изучении индивидуальных аллелей было идентифицировано два, которые наиболее тесно связаны с РА, — DRB1*0401 и DRB1*0404. Характерной особенностью этих аллелей является наличие общей аминокислотной последовательности (лейцин-глутамин-лизин-аргинин-аланин) в третьей гипервариабельной области HLA-DR β -цепей, которая получила название «общий эпитоп» (*Shared Epitope* — SE). Носительство HLA-DRB1*0401 выявляется у 50–61% пациентов с РА (ОР = 5–11), а HLA-DRB1*0404 — у 27–37% (ОР = 5–14). Особый интерес представляют данные, касающиеся связи между общим эпитопом, факторами риска РА и аутоиммунными нарушениями (ревматоидными факторами и антителами к цитруллинированным белкам), характерными для РА. РФ представляет собой аутоантитела, специфически реагирующие с константным участком IgG₁, обнаруживается в сыворотках более чем у 80% страдающих РА, а серопозитивность по РФ указывает на тяжелое течение и неблагоприятный прогноз РА. РФ-содержащие иммунные комплексы обладают выраженным патогенным потенциалом. Особый интерес представляют аЦЦП, синтез которых связан с процессом цитруллирования белков и представляет собой посттрансляционную конверсию аминокислоты аргинина в цитруллин. Поскольку аргинин — положительно заряженная аминокислота, а цитруллин — нейтральная, цитруллирование приводит к изменению структуры и увеличению иммуногенности цитруллинированных белков в отношении аффинности к DR4 и способности индуцировать актива-

цию Т-лимфоцитов. Цитруллинирование — универсальный процесс, связанный с развитием воспаления, а также с факторами внешней среды, в первую очередь, с курением. Сочетание носительства SE и курения существенно увеличивает риск развития РФ-позитивного и особенно аЦЦП-позитивного РА.

Наряду с SE обсуждается роль других генетических факторов, непосредственно не связанных с HLA-DR. К ним относят полиморфизм генов ПАД, белка тирозинфосфатазы N22 (*Protein Tyrosine Phosphatase N22 — PTP N22*), CTLA4.

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 раза чаще у женщин, чем у мужчин, а в более позднем возрасте эти различия нивелируются. У женщин прием пероральных контрацептивов и беременность снижают риск развития заболевания, а в послеродовом периоде, во время кормления грудью (гиперпролактинемия), риск заболеть существенно повышается.

ПАТОГЕНЕЗ

РА — гетерогенное заболевание, в основе которого лежит сложное взаимодействующее влияние генетически детерминированных и приобретенных дефектов нормальных (иммуно-) регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы. Этим определяется многообразие клинических, патологических, иммунологических проявлений, что делает РА более схожим с клинико-иммунологическим синдромом, чем с одной гомогенной болезнью. Суть патологического процесса при РА составляет системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку суставов. Именно развитие прогрессирующего неконтролируемого синовиального воспаления отличают РА от других хронических воспалительных заболеваний человека как ревматической, так и неревматической природы. Развитие РА связано с генетически детерминированным Т-клеточным иммунным ответом против широкого спектра потенциально патогенных (артритогенных) (ауто-) антигенов. Важным компонентом активации Т-клеток считают костимуляцию. Установлено, что для оптимальной активации Т-лимфоцитов требуется как минимум 2 сигнала. Один из них реализуется в процессе взаимодей-

ствия Т-клеточных рецепторов с комплексом «пептид-ГКГ» (главный комплекс гистосовместимости), экспрессирующимся на мембране антигенпрезентирующих клеток (АПК), другой — за счет взаимодействия так называемых костимулирующих рецепторов на Т-клетках и соответствующих лигандов на АПК. Ключевой костимуляторный сигнал обеспечивается за счет взаимодействия CD28 на Т-лимфоцитах и CD80 и CD86 на АПК. При наличии обоих сигналов Т-лимфоциты подвергаются пролиферации и синтезируют цитокины, которые, в свою очередь, активируют другие клетки иммунной системы, в первую очередь макрофаги. При отсутствии костимуляторного сигнала Т-лимфоциты теряют способность эффективно отвечать на антигенные стимулы и подвергаются апоптозу. CTLA4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4*) — высокоаффинный рецептор для CD80 и CD86, связывает эти лиганды с более высокой авидностью, чем CD28. Именно поэтому связывание CTLA4Ig с CD80 и CD86 предотвращает костимулирующий эффект CD28 на Т-лимфоциты (костимулирующий сигнал 2) и таким образом подавляет активацию Т-лимфоцитов.

При РА преобладает тип Th_1 иммунного ответа, характеризующийся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-7, ИЛ-17, ИЛ-18, а также ИЛ-2 и интерферон- γ (ИФН- γ). Важное последствие поляризации иммунного ответа по типу Th_1 — нарушение баланса между синтезом провоспалительных цитокинов и противовоспалительных (типа Th_2). Среди широкого спектра провоспалительных цитокинов центральное место занимают ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, которые индуцируют синтез медиаторов, поддерживающих воспаление и вызывающих деструкцию суставов. Подавление синтеза этих цитокинов с помощью генно-инженерных биологических препаратов (см. ниже) приводит к уменьшению признаков воспаления при различных формах экспериментальных артритов, причем как на ранних, так и на более поздних стадиях ревматоидного артрита у человека.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о фундаментальной роли В-лимфоцитов в регуляции Т-клеточного иммунного ответа при РА. При изучении экспериментального артрита у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (NOD-SCID), развивающимся при переносе синовиальной ткани от пациентов с активным РА, было показано, что В-лимфоциты участвуют в активации CD4⁺-Т-клеток по типу Th_1 в воспаленной синовиальной ткани, выполняя функцию специфических антигенпрезентирующих клеток.

В-клетки, синтезирующие РФ, обладают уникальной способностью взаимодействовать с иммунными комплексами и презентировать широкий спектр аутоантигенов, а активированные В-клетки экспрессируют ко-стимуляторные молекулы (В7 и CD40), необходимые для полноценной активации Т-клеток. Обсуждается эффекторная роль В-клеток в развитии суставной деструкции при РА, которая реализуется за счет синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и лимфотоксина), а также ИЛ-6 и ИЛ-10, которые оказывают дополнительное стимулирующее действие на В-лимфоциты.

В целом основополагающую роль в развитии и прогрессировании РА придают приобретенным дефектам иммунной системы, характеризующимся нарушением способности поддерживать баланс между нормальными механизмами физиологической активации и супрессии воспаления. Этим определяется очень быстрый переход острого воспаления в хроническое.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Суставы. На ранних стадиях строма инфильтрирована CO_4^+ -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 истончен, с глубокими трещинами. Субхондрально обнаруживают множественные эрозии костной ткани. Остеокласты крупные, расположены неравномерно. Деструктивные процессы в кости сочетаются с вращением в зону обызвествления сосудов и паннуса.

Ревматоидный узелок — очаг фибриноидного некроза, окруженный палисадообразно расположенными макрофагами, плазматическими клетками, лимфоцитами, часто с присутствием гигантских многоядерных клеток.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Основной диагноз

- Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8).
- Ревматоидный артрит серонегативный (M06.0).
- Особые клинические формы ревматоидного артрита:
 - синдром Фелти (M05.0);
 - болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (M06.1).
- Ревматоидный артрит вероятный (M05.9, M06.4, M06.9).

Клинические стадии

- Очень ранняя стадия: длительность болезни — менее 6 мес.
- Ранняя стадия: длительность болезни — 6–12 мес.
- Развернутая стадия: длительность болезни — более 1 года при наличии типичной симптоматики РА.
- Поздняя стадия: длительность болезни — 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III–IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений.

Активность болезни

- 0 — ремиссия [*Disease Activity core* (индекс *DAS28* — счет активности болезни) — $<2,6$].
- 1 — низкая ($2,6 < DAS28 < 3,2$).
- 2 — средняя ($DAS28 = 3,2-5,1$).
- 3 — высокая ($DAS28 = >5,1$).

Внесуставные (системные) проявления

- Ревматоидные узелки.
- Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедоангиит).
- Васкулит других органов.
- Невропатия (мононеврит, полиневропатия).
- Плеврит (сухой, выпотный), перикардит (сухой, выпотный).
- Синдром Шёгрена.
- Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки).

Инструментальная характеристика

- Наличие эрозий (с использованием рентгенографии, возможны МРТ, УЗИ):
 - неэрозивный;
 - эрозивный.
- Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру с модификацией):
 - I — околосуставной остеопороз;
 - II — остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;
 - III — признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах;
 - IV — признаки предыдущей стадии + костный анкилоз.

Дополнительная иммунологическая характеристика — аЦЦП

- аЦЦП-позитивный.
- аЦЦП-негативный.

Функциональный класс

- I — полностью сохранены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность.
- II — сохранены самообслуживание и профессиональная деятельность; ограничена непрофессиональная деятельность.
- III — сохранено самообслуживание, ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность.
- IV — ограничены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность.

Осложнения

- Вторичный системный амилоидоз.
- Вторичный артроз.
- Остеопороз (системный).
- Остеонекроз.
- Туннельные синдромы (карпального канала, сдавления локтевого, большеберцового нервов).
- Подвывих в атлanto-аксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника.
- Атеросклеротическое поражение сосудов.

Комментарии

К рубрике «Основной диагноз». Серопозитивность и серонегативность определяют по тесту на ревматоидный фактор, который должен быть проведен с использованием достоверного количественного или полуколичественного теста (латекс-теста, иммуноферментного метода, иммунонефелометрического метода).

К рубрике «Активность болезни». В качестве базового метода оценки активности рекомендуют применять индекс DAS28.

Формула для вычисления DAS28:

$$DAS28 = 0,56\sqrt{ЧБС} + 0,28\sqrt{ЧПС} + 0,70\ln COЭ + 0,014 OOCЗ,$$

где ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные; COЭ — скорость оседания эритроцитов по методу Вестергрена; OOCЗ — общая

оценка больным состояния здоровья в миллиметрах по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале.

Допустимо использование других методов подсчета активности, для которых доказана хорошая сопоставимость с DAS28.

К рубрике «Инструментальная характеристика». Развернутая характеристика рентгенологических стадий.

I стадия. Небольшой околоуставной остеопороз. Единичные кистовидные просветления костной ткани. Незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах.

II стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Единичные эрозии суставных поверхностей (1–4). Небольшие деформации костей.

III стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии суставных поверхностей (5 и более). Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов.

IV стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной (распространенный) остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов. Единичные (множественные) костные анкилозы. Субхондральный остеосклероз. Остеофиты на краях суставных поверхностей.

Описание характеристик для определения функционального класса

- **Самообслуживание:** одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.
- **Непрофессиональная деятельность:** элементы отдыха, досуга, занятия спортом и тому подобное с учетом пола и возраста.
- **Профессиональная деятельность:** работа, учеба, ведение домашнего хозяйства (для домработников) с учетом пола и возраста.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Общие проявления

Характерный признак заболевания — ухудшение общего состояния (ощущение генерализованной слабости, скованности, особенно в утренние часы, артралгии, похудение, субфебрильная температура тела, лимфаденопатия), которое может предшествовать клинически выраженному поражению суставов.

Поражения суставов

Особенности поражения суставов при РА.

- 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 артрит. 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 заболевания 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 повышение температуры кожи над суставами и их отек (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. Ее длительность обычно тесно связана с выраженностью синовита и составляет не менее 1 ч.
- Поражения суставов при ревматоидном артрите можно разделить на 2 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 2 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 суставах) или «шеи лебедя» (переразгибание в проксимальных межфаланговых суставах), деформации по типу «лорнетки».
- Коленные суставы: сгибательная и вальгусная деформации, 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, отек, 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, отека голеностопного сустава (необходимо дифференцировать от тромбоза глубоких вен голени).

Внесуставные (системные) проявления

РА — системное заболевание, поэтому у многих больных возникают различные внесуставные проявления. Некоторые из них наблюдаются уже в дебюте заболевания, и они могут (хотя и очень редко) преобладать в клинической картине болезни. Факторы риска развития системных проявлений: тяжелое поражение суставов, высокие титры ревматоидного фактора, аЦЦП и, вероятно, экспрессия аллеля HLA-DRB1*0401.

Ниже представлены внесуставные проявления РА.

- Ревматоидные узелки (рис. 45-1) обнаруживают у 20–50% больных ревматоидным артритом. Чаще они локализуются поверхностно в местах, подверженных механическому воздействию (в области сумки локтевого отростка и вдоль сухожилий, прикре-



Рис. 45-1. Ревматоидные узелки в области кисти

пляющихся к нему; в области пяточного сухожилия, над мелкими суставами кистей), очень редко — во внутренних органах.

- Поражение легких при аутопсии находят у половины больных ревматоидным артритом. Однако клинически значимую патологию (плеврит; интерстициальный легочный фиброз, неотличимый от идиопатического; облитерирующий бронхиолит; ревматоидные узелки в легких; легочный васкулит) наблюдают реже, обычно у больных с тяжелым серопозитивным ревматоидным артритом. Кроме того, патология легких может быть связана с приемом многих базисных противовоспалительных препаратов (метотрексата, пенициллина, солей золота). В целом легочную недостаточность как причину смерти у больных ревматоидным артритом наблюдают в 2 раза чаще, чем в общей популяции.
- Поражение сердца может быть вызвано развитием васкулита, амилоидоза, вальвулита, образованием узелков. Чаще оно развивается при тяжелом течении заболевания.
- Перикардит (сухой, реже выпотный) имеет наибольшее клиническое значение. Необходимо учитывать, что больные РА 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 исследовании. Нередко наблюдают эписклерит и склерит. Описано развитие склеромалиции, 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. Тяжелое, 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 РА, редко бывает клинически значимым. При биопсии почек можно обнаружить признаки мезангиального гломерулонефрита и (очень редко) мембранозной нефропатии. Иногда наблюдают развитие нефротического синдрома, связанного с вторичным амилоидозом или приемом базисных противовоспалительных препаратов (солей золота, пенициллина). Амилоидоз развивается преимущественно у больных длительно текущим ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью. Характерный признак амилоидоза — развитие стойкой протеинурии позднее нефротического синдрома. Наиболее частое нарушение функций почек (снижение СКФ, появление отеков) связано с длительным приемом НПВС.
- Клинически выраженный системный ревматоидный васкулит относят к числу редких осложнений. 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 тяжелым 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 легких, инфаркты околоногтевого ложа (дигитальный артериит), кожная сыпь, хронические язвы голени. Практически у всех больных выявляют тяжелые общие симптомы и ревматоидные узелки.

Синдром Фелти

Синдром Фелти — симптомокомплекс, развивающийся, как правило, у пациентов с тяжелым серопозитивным ревматоидным артритом и проявляющийся выраженной нейтропенией, спленомегалией, тяжелым поражением суставов, системными проявлениями (васкулитом, невропатией, легочным фиброзом, гепатомегалией, синдромом 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 желез (аутоиммунный эпителиит), часто встречаемое при ревматоидном артрите, реже — при других системных заболеваниях соединительной ткани. В качестве самостоятельной формы выделяют первичный синдром Шёгрена, не связанный с определенным 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, характеризуемое рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом и макулопапулезной сыпью, высокими лабораторными показателями воспаления, отсутствием ревматоидного фактора.

Недифференцированный артрит

У многих пациентов заболевание дебютирует с неспецифического поражения суставов и определяется как недифференцированный артрит (НА). Среди больных НА в течение первого года наблюдения у 30–50% развивается достоверный РА, у 40–55% — спонтанная ремиссия, у остальных сохраняется НА или выявляется другое заболевание. Выделяют следующие клинические варианты НА.

- Олигоартрит крупных суставов (коленных, голеностопных, плечевых, тазобедренных).
- Асимметричный артрит суставов кистей.
- Серонегативный по РФ олигоартрит суставов кистей.
- Мигрирующий нестойкий полиартрит.

ДИАГНОСТИКА**Диагностические критерии**

Для постановки диагноза РА необходимо, по крайней мере, наличие 4 из 7 критериев, предложенных Американской ревматологической ассоциацией в 1987 г. (табл. 45-1). 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 РА более эффективна на ранних стадиях, его диагностику следует осуществлять как можно раньше.

Таблица 45-1. Диагностические критерии ревматоидного артрита

Критерии	Определение
Утренняя скованность	Утренняя скованность (в области суставов или околосуставных тканей), сохраняющаяся не менее 1 ч
Артрит трех суставов и более	Припухание или выпот, установленный в трех суставах и более. Возможно поражение 14 суставов на правых и левых конечностях (пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, запястные, локтевых, коленных и голеностопных)
Артрит суставов кистей	Припухлость одной группы суставов и более следующей локализации: запястья, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые суставы
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
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 пораженных суставах (только остеоартритические изменения не учитываются)

Наиболее характерные проявления в дебюте заболевания:

- боль (при пальпации и движении) и припухлость (связана с выпотом в полость сустава) пораженных суставов;
- ослабление силы сжатия кисти;
- утренняя скованность в суставах (длительность зависит от выраженности синовита);
- ревматоидные узелки (редко).

Разработан алгоритм для ранней диагностики РА. К клиническим проявлениям (длительностью >6 нед), при выявлении которых следует направить пациента на консультацию к ревматологу, относят:

- наличие трех припухших суставов и более;
- поражение пястно-фаланговых или плюснефаланговых суставов (положительный тест поперечного сжатия);
- утренняя скованность более 30 мин.

Значение ранней диагностики

Значение ранней диагностики РА определяется многими обстоятельствами. Субклинически текущий иммунопатологический процесс развивается за много месяцев (или лет) до появления клинически очевидных признаков РА. У условно здоровых людей, в последующем заболевших РА, выявляют различные иммунологические нарушения, характерные для РА (увеличение уровня РФ, СРБ и др.), за несколько месяцев (или лет) до появления первых клинических симптомов заболевания. У двух третей пациентов структурные изменения (эрозии) суставов развиваются очень быстро, уже в течение первых двух лет от момента начала болезни. Предотвращение структурных повреждений в дебюте РА способствует сохранению функциональной активности пациентов в долговременной перспективе. Промежуток времени, в течение которого активная терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) может эффективно подавить прогрессирование поражения суставов (так называемое окно возможности), весьма короткий (несколько месяцев от начала болезни).

Лабораторные исследования

Общий анализ крови. Частые лабораторные признаки РА — реакции организма, связанные с острым воспалением:

- гипохромная анемия;
- повышение СОЭ;
- увеличение СРБ.

Исследование СОЭ и СРБ важно в первую очередь для оценки активности воспаления, прогноза и эффективности терапии. Другие лабораторные изменения, такие как гипергаммаглобулинемия, снижение концентрации белков системы комплемента, тромбоцитоз и эозинофилия, обычно выявляют у пациентов с тяжелым ревматоидным артритом, а нейтропения — при синдроме Фелти. Иногда наблюдают увеличение активности ЩФ и трансаминаз, связанное с активностью заболевания, сопутствующим поражением печени или гепатотоксичностью противоревматических препаратов.

Иммунологические исследования. Среди лабораторных методов наиболее значимым для диагностики ревматоидного артрита считают определение РФ класса IgM, который выявляют у 70–90% больных, и аЦЦП. Высокие титры этих антител коррелируют с тяжестью, быстротой прогрессирования патологического процесса и развитием системных проявлений, но динамика титров не отражает эффективности проводимой терапии. У здоровых лиц пожилого возраста наблюдают повышение частоты выявления РФ, поэтому диагностическая значимость этого теста для диагностики РА в пожилом возрасте снижается. В первые 3 мес заболевания РФ выявляют примерно у 30%, в первые 6 мес — у 60% больных РА, а примерно 12% пациентов (обычно пожилого возраста, чаще мужчины) в течение длительного времени остаются серонегативными. Таким образом, определение РФ не является идеальным методом ранней диагностики ревматоидного артрита. Особое значение имеет определение аЦЦП, которые обладают более высокими, чем РФ, показателями чувствительности и специфичности. Увеличение титров аЦЦП — более специфичный маркер РА, чем РФ. Увеличение титров РФ и аЦЦП позволяют диагностировать РА с более высокими чувствительностью и специфичностью, чем увеличение титров только РФ или только аЦЦП. Определение аЦЦП имеет большое значение для дифференциальной диагностики РА на ранней стадии с другими заболеваниями, протекающими с полиартритом (первичным синдромом Шёгрена, СКВ, инфекцией вирусами гепатитов В и С и др.), для прогнозирования риска прогрессирования недифференцированного артрита в достоверный РА и деструкции суставов у пациентов с ранними проявлениями этого заболевания.

У больных синдромом Шёгрена выявляют высокие титры РФ и антинуклеарных АТ, АТ к Ro/La (см. главу «Системная красная волчанка») и широкому спектру органоспецифических аутоантигенов (париетальным клеткам желудка, щитовидной железы, гладкой мускулатуры, митохон-

дриям 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 РА с другими заболеваниями суставов (остеоартрозом, микрокристаллическим и септическим артритами). Для РА (как и для других воспалительных артритов) характерны снижение вязкости, рыхлый муциновый сгусток, лейкоцитоз ($>6 \times 10^9/\text{л}$) с увеличением числа нейтрофилов (25–90%).

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование суставов кистей и стоп. Имеет определяющее значение для диагностики и оценки прогрессирования РА. Характерных изменений в других суставах (по крайней мере, на ранних стадиях болезни) не наблюдают. Ранние рентгенологические признаки ревматоидного артрита — околоуставной остеопороз и нечеткость контуров суставов (при наличии выпота), выявляемые уже в первые месяцы болезни и коррелирующие с активностью болезни. Более характерно для РА образование эрозий (или узур) на суставных поверхностях. Эрозии сначала образуются в области головок пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов (головка V плюсневой кости) и могут сформироваться даже при отсутствии клинических признаков артрита (рис. 45-2). Иногда развиваются обширные разрушения (остеолиз) суставных поверхностей вплоть до полного исчезновения головок



Рис. 45-2. Рентгенограмма костей кисти (а) и стопы (б) при ревматоидном артрите. Стрелками указаны костные эрозии

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. В сочетании с биопсией синовиального слоя на ранней стадии не позволяет четко дифференцировать РА от других воспалительных заболеваний суставов, однако характер морфологических изменений может иметь определенное прогностическое значение.

Костная денситометрия. Важный метод ранней диагностики остеопороза при РА.

Тест Ширмера. Используют для выявления сухого кератоконъюнктивита, при котором определяют снижение слезоотделения после стимуляции 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 желез, еще до развития клинических проявлений ксеростомии. Лимфоцитарная инфильтрация (более 1 очага, включающего 50 клеток и более) подтверждает диагноз синдрома Шёгрена.

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 затруднений. Основные проблемы в дифференциальной диагностике возникают в дебюте заболевания, особенно при атипичном варианте начала и при отсутствии ревматоидного фактора и аЦЦП.

Существует ряд заболеваний, которые могут начинаться с поражения суставов, напоминающего таковое при ревматоидном артрите. К ним относят острые инфекционные заболевания (грипп, краснуху, инфекцию, вызванную парвовирусом В19, корь, гепатиты, болезнь Лайма, постстрептококковый артрит), серонегативные спондилоартропатии,

микросталлические артриты, остеоартроз, ревматическую полимиалгию, системные васкулиты, опухолевый артрит. Именно 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:

- ухудшением общего самочувствия, артралгией или неэрозивным артритом мелких суставов кистей;
- рецидивирующим паротитом в анамнезе;
- феноменом Рейно в сочетании с выраженными (не соответствующими тяжести клинических проявлений) лабораторными нарушениями в виде гипергаммаглобулинемии, очень высоких титров ревматоидного фактора. Этим больным необходимы специальные стоматологическое и офтальмологическое исследования для исключения дебюта синдрома Шёгрена.

ЛЕЧЕНИЕ

Современная концепция фармакотерапии РА основана на следующих основных принципах.

- Целью лечения считают достижение ремиссии.
- Основа лечения РА — медикаментозная терапия БПВП и при необходимости генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).
- Терапию следует начинать как можно раньше, желательно в течение первых 3 мес от начала болезни.
- Тактика лечения должна быть максимально активной, с изменением (при необходимости) схемы лечения в зависимости от динамики клинических симптомов и лабораторных признаков воспаления.
- При выборе терапии БПВП необходимо учитывать продолжительность болезни и факторы риска неблагоприятного прогноза.

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 РА должен проводить ревматолог.

- Пациента следует информировать о характере заболевания, побочных эффектах применяемых ЛС (пациент должен знать, что при появлении определенных симптомов следует немедленно прекратить прием ЛС и обратиться к врачу).
- Избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (инфекций, стрессов и др.).
- Отказ от курения и приема алкоголя. Курение может играть роль в развитии и прогрессировании РА. Выявлена взаимосвязь между количеством выкуриваемых сигарет и серопозитивностью по ревматоидному фактору, прогрессированием эрозивных изменений суставов, появлением ревматоидных узелков, а также поражением легких (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 необходимы активная профилактика и лечение сопутствующих заболеваний.

Немедикаментозные методы оказывают умеренное и кратковременное обезболивающее действие. Их влияние на прогноз заболевания неизвестно.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Основной механизм действия НПВС заключается в ингибировании синтеза циклооксигеназы — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественницы простагландинов. Установлено существование двух изоформ циклооксигеназы:

- структурного изофермента (циклооксигеназы 1-го типа), регулирующего продукцию простагландинов, участвующих в обеспече-

нии нормальной (физиологической) функциональной активности клеток;

- индуцируемого изофермента (циклооксигеназы 2-го типа), экспрессия которого регулируется провоспалительными цитокинами, участвующими в развитии иммунного ответа и воспаления.

Противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие НПВС связано с их способностью угнетать циклооксигеназу 2-го типа, в то время как наиболее часто встречаемые побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) — с подавлением активности циклооксигеназы 2-го типа. Созданы новые НПВС, преимущественно угнетающие циклооксигеназу 2-го типа (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб), которые обладают такой же эффективностью, как и стандартные НПВС, но меньшей токсичностью, по крайней мере в отношении ЖКТ.

Целью назначения НПВС при РА считают подавление симптомов болезни (боли, скованности, припухлости суставов). НПВС не влияют на показатели воспаления, на течение заболевания и прогрессирование деструкции суставов. Тем не менее НПВС — основное средство симптоматической терапии при РА, их обычно считают препаратами первого ряда при назначении в комплексе с БПВП.

При назначении НПВС пациентам с РА следует руководствоваться следующими основными положениями.

- Лечение НПВС должно обязательно сочетаться с терапией БПВП, поскольку частота развития ремиссии на фоне монотерапии НПВС существенно ниже, чем на фоне лечения любым БПВП.
- В общей популяции больных РА в эквивалентных дозах НПВС достоверно не различаются по эффективности, но отличаются по частоте побочных эффектов. Поскольку эффективность НПВС у отдельных пациентов может существенно варьировать, необходим индивидуальный подбор наиболее эффективного НПВС у каждого пациента.
- При выборе НПВС необходимо учитывать эффективность и переносимость лечения, возможность токсических реакций (табл. 45-2, 45-3), возраст больных, характер сопутствующей патологии, прием других ЛС. Для снижения риска побочных действий НПВС используют в минимально эффективной дозе.

Таблица 45-2. Характеристика нестероидных противовоспалительных средств

Препарат	Доза, мг/сут	Количество приемов в сутки
Ибупрофен	1200-2400	3-4
Кетопрофен	100-400	3-4
Флурбипрофен	100-300	3-4
Напроксен	500-1500	2-3
Диклофенак	75-150	2-3
Индометацин	50-200	2-4
Пироксикам	20-40	1
Лорноксикам	8-16	2
Мелоксикам*	7,5-15,0	1
Ацеклофенак	200	2
Нимесулид*	100-200	1-2
Целекоксиб*	100-400	1-2
Эторикоксиб*	60-120	1

* Селективные НПВС.

Больным с факторами риска развития побочных эффектов [возраст старше 65 лет, тяжелое поражение ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечения, перфорации), сопутствующие заболевания (например, сердечно-сосудистые), прием высоких доз НПВС, одновременный прием нескольких НПВС, прием ГК и антикоагулянтов, инфекция *Helicobacter pylori*] необходимо назначать селективные НПВС (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб) и сочетать их при необходимости с блокаторами протонного насоса. Дозу НПВС следует увеличивать постепенно, оценивать эффект в течение 5-10 дней и лишь при его отсутствии использовать более токсичное НПВС. При обнаружении признаков НПВС-гастропатии необходимо решить вопрос о прерывании лечения НПВС. 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, что альтернативные пути введения НПВС (парентеральный, ректальный) не предохраняют больных от возможности развития гастроэнтерологических побочных эффектов. Следует подчеркнуть, что монотерапия невсасываемыми антацидами (алгелдрат + магния гидроксид) и сукральфатом (препарат, обладающий пленкообразующими

Таблица 45-3. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств

Побочные эффекты	Частота, %	Комментарии
Со стороны пищеварительной системы Желудочно-кишечные: диспепсия: тошнота, рвота, чувство тяжести, боль в эпигастральной области; бессимптомные язвы и эрозии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ; тяжелые осложнения (кровотечение, перфорация, симптоматические язвы)	10-30 10-50	Частая причина прерывания лечения в первые месяцы терапии (8-10%) Не коррелирует с эндоскопическими изменениями и тяжелыми ЖКТ-осложнениями Клиническое значение эндоскопических язв до конца не ясно Локализация: преимущественно антральный отдел желудка 0,5-4% пациентов в год (в зависимости от наличия факторов риска)
Поражение кишечника	1-5	Одна из причин развития железодефицитной анемии (существенно реже возникает при приеме целекоксиба)
Поражение печени: - бессимптомное повышение АЛТ, АСТ, ЩФ; - острый лекарственный гепатит, печеночная недостаточность	1-5 0,01-0,05	Клиническое значение неясно Редкое, но потенциально фатальное осложнение
Поражение пищевода (эрозивный эзофагит, язвы пищевода, кровотечение, стриктура)	<1	Развивается у больных с ГЭРБ
Почечные: - нарушение клубочковой фильтрации; - повышение АД; - сосочковый некроз; - интерстициальный нефрит	1-5 1-10 <1 <1	Любые НПВС, особенно в высоких дозах

Оконгание табл. 45-3

Побочные эффекты	Частота, %	Комментарии
Сердечно-сосудистые: – риск тромбозов; – декомпенсация сердечной недостаточности; – снижение антиагрегантного эффекта АСК	1–5	Любые НПВС в высоких дозах при длительном приеме Ибупрофен
Неврологические: – головная боль; – асептический менингит	1–5 <1 <0,01	Наиболее часто индометацин Ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, напроксен
Кожные: – зуд, кожная сыпь	<1	Реже – мелоксикам
Гематологические: – агранулоцитоз	<1	Наиболее часто фенилбутазон, очень редко индометацин, фенилбутазон
ГЧ (БА, крапивница, пневмонит)	<1	Наиболее часто ацетилсалициловая кислота
Другие: – ототоксичность; – бесплодие у женщин; – стоматит, сиаладенит, кардит, васкулит, панкреатит; сульфонамидная аллергия; – бронхоспазм	<1 <1 <1 <1 <1	Наиболее часто ацетилсалициловая кислота в высоких дозах Наиболее часто фенилбутазон Целекоксиб (назначение препарата противопоказано) С-НПВС реже, чем ацетилсалициловая кислота и Н-НПВС

Примечания. НПВС – нестероидные противовоспалительные средства. Н-НПВС – неселективные НПВС. С-НПВС – селективные НПВС.

и цитопротективными свойствами), хотя и может быть использована для купирования симптомов диспепсии, однако не эффективна как в отношении лечения, так и профилактики НПВС-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 НПВС.

Глюкокортикоиды

Рутинное использование ГК при РА не рекомендуется, назначать ГК должен только врач-ревматолог.

Низкие (менее 10 мг/сут) дозы ГК используют в качестве так называемой «*bridge*»-терапии (от англ. *bridge* — мост), т.е. от момента обращения больного к врачу до того момента, когда начнут действовать базисные противовоспалительные препараты, особенно если НПВС не купируют симптомы. Полагают, что низкие дозы ГК потенцируют антидеструктивный эффект базисных противовоспалительных препаратов. Хотя у больных РА наблюдается склонность к развитию остеопороза независимо от глюкокортикоидной терапии, у пациентов, получающих даже низкие дозы ГК внутрь, отмечают увеличение риска остеопоретических переломов. Это диктует необходимость периодического определения минеральной плотности костной ткани с помощью методов костной денситометрии (примерно один 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 суток), но кратковременного (3–12 нед) подавления активности воспалительного процесса, даже у больных, резистентных к предшествующей терапии. Однако влияние пульс-терапии на прогрессирование поражения суставов не доказано.

Локальная терапия ГК имеет вспомогательное значение. Ее цель — подавление активного синовита в начале болезни и при ее обострениях 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 (БПВП), лечение которыми следует начинать как можно раньше, желательно в пределах первых 3 мес от момента выявления симптомов болезни (табл. 45-4). Раннее назначение БПВП способствует улучшению функций суставов и замедлению прогрессирования их деструкции, позволяет уменьшить потребность в НПВС и ГК (а следовательно, снизить риск развития побочных эффектов, возникающих на фоне лечения этими препаратами), снизить риск инвалидизации, улучшить качество жизни и прогноз. К недостаткам и ограничениям терапии БПВП относят труднопрогнозируемую эффективность и токсичность, невозможность достигнуть длительной ремиссии (при прекращении лечения обычно наступает обострение), побочные реакции (см. табл. 45-4). Именно поэтому необходим тщательный мониторинг (табл. 45-5), а в некоторых случаях — немедленное прерывание лечения. Женщинам детородного возраста, принимающим БПВП, необходима контрацепция.

Динамическое наблюдение за эффективностью и побочными эффектами лечения БПВП должен осуществлять врач-ревматолог и в виде исключения — врач общей практики при консультативной поддержке врача-ревматолога.

Выбор БПВП зависит от длительности заболевания, активности, характера течения заболевания, прогностических факторов и риска развития побочных эффектов (см. табл. 45-4, 45-5). К факторам, указывающим на неблагоприятный прогноз, наличие которых требует более активной терапии БПВП, относят:

- наличие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду в дебюте болезни;
- внесуставные (системные) проявления;
- высокую активность (увеличение СОЭ и СРБ, тромбоцитоз);
- раннее появление и быстрое прогрессирование эрозий в суставах;
- раннее нарушение функций суставов.

Таблица 45-4. Базисные противовоспалительные препараты

Препарат	Время наступления эффекта	Доза	Наиболее частые побочные эффекты
Метотрексат	1-2 мес	Внутрь 7.5-15.0 мг/нед дробно (максимально - 17.5-25 мг/нед); фолиевая кислота - 1-5 мг/сут	Поражение ЖКТ, стоматит, сыпь, алопеция, головная боль, поражение печени, редко миелосупрессия, гиперчувствительный пневмонит
Лефлуномид	1-2 мес	100 мг/сут в течение 3 сут, затем по 20 мг/сут	Поражение ЖКТ и печени, алопеция, кожная сыпь, зуд, дестабилизация артериального давления, редко - миелосупрессия
Гидроксихлорохин	2-6 мес	Внутрь 400 мг/сут (6 мг/кг в сут-ки) в 2 приема после еды	Редко сыпь, кожный зуд, диарея, ретинопатия, нейромиопатия
Сульфасалазин	1-2 мес	Внутрь 0.5 г/сут с постепенным увеличением до 2-3 г/сут в 2 приема после еды	Сыпь, редко миелосупрессия, поражение ЖКТ, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов, олигоспермия
Соли золота (водорастворимые)*	3-6 мес	Вначале в пробной дозе 10 мг внутримышечно, затем 25-50 мг/нед до суммарной дозы 1000 мг, затем 25-50 мг в 2-4 нед	Сыпь, стоматит, миелосупрессия, тромбоцитопения, протеинурия, гиперчувствительный пневмонит
Азатиоприн	2-3 мес	50-100 мг/сут п/о; ВСД - 2.5 мг/кг	Миелосупрессия, редко поражение печени, лихорадка, поражение ЖКТ, инфекции (герпес и др.), развитие опухолей
Пеницилламин	3-6 мес	250-500 мг/сут п/о в 2 приема с постепенным увеличением до 750-1000 мг/сут	Сыпь, кожный зуд, протеинурия, гематурия, цитопения, гиперчувствительный пневмонит, системная красная волчанка, полимиозит, миастения
Циклофосфамид	2-3 мес	Внутрь, 50-100 мг/сут; ВСД - 2.5 мг/кг	Тошнота, аменорея, миелосупрессия, геморрагический цистит, риск инфекции и опухолей

Оконзание табл. 45-4

Препарат	Время наступления эффекта	Доза	Наиболее частые побочные эффекты
Циклоспорин	1–2 мес	<5,0 мг/кг в сутки	Нарушение функций почек, артериальная гипертензия
Инflixимаб	2–4 нед, иногда после 1-й инфузии	Внутривенно в дозе 3 мг/кг, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 нед, затем каждые 8 нед; максимальная доза – 10 мг/кг каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции (в том числе туберкулез и оппортунистические инфекции)
Адалимумаб	2–4 нед, иногда после 1-й инъекции	Подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед	Постинъекционные реакции, инфекции (в том числе туберкулез и оппортунистические инфекции)
Этанерцепт	2–4 нед, иногда после 1-й инъекции	Подкожно в дозе 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю	Постинъекционные реакции, инфекции (в том числе туберкулез и оппортунистические инфекции)
Этанерцепт	2–4 нед (максимум 16 нед), иногда после 2-й инфузии	Внутривенно в дозе 500 или 1000 мг, затем повторно через 2 нед, затем через 24 нед	Постинфузионные реакции, инфекции
Тоцилизумаб	2 нед, иногда после 1-й инфузии	Внутривенно в дозе 8 мг/кг, затем повторно через 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции
Абатацепт	2 нед, иногда после 1-й инфузии	Внутривенно в зависимости от массы тела (<60 кг – 500 мг; 60–100 кг – 750 мг; >100 кг – 10 000 мг) через 2 и 4 нед после первой инфузии, затем каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции

• В настоящее время не зарегистрированы в России.

Таблица 45-5. Рекомендации по динамическому наблюдению за побочными эффектами на фоне лечения противоревматическими препаратами

Препараты	Побочные эффекты, требующие наблюдения	Базовое исследование	Наблюдение в динамике	Лабораторные исследования
НПВС	Поражение ЖКТ, сердечно-сосудистые осложнения, поражение почек	Общий анализ крови, креатинин, АСТ, АЛТ	Черный кал, диспепсические явления, боль в животе, отеки, повышение АД. ЭГДС (у больных с факторами риска через 1-3 мес после начала приема НПВС) или по показаниям. Контроль АД. ЭКГ через 1-3 мес после начала приема	Общий анализ крови 1 раз в год. Печеночные пробы, креатинин (по мере необходимости)
ГК	АГ, гипергликемия	АД, денситометрия у больных с высоким риском остеопороза	АД каждый визит, полиурия, полидипсия, отеки, одышка, нарушения зрения, ожирение	Уровень глюкозы 1 раз в год
Противомаларийные средства	Поражение сетчатки	Не требуется, за исключением больных старше 40 лет с заболеваниями глазами в анамнезе	Нарушения зрения, фundosкопия и поля зрения каждые 6-12 мес	Не требуются
Сульфасалазин	Миелосупрессия	Общий анализ крови, АСТ и АЛТ, креатинин	Признаки миелосупрессии, фотосенсибилизация, сыпь	Общий анализ крови каждые 2-4 нед в течение первых 3 мес, затем каждые 3 мес

Продолжение табл. 45-5

Препараты	Побочные эффекты, требующие наблюдения	Базовое исследование	Наблюдение в динамике	Лабораторные исследования
Метотрексат	Миелосупрессия, печеночный фиброз, легочные инфильтраты или фиброз	Общий анализ крови, рентгеноскопия грудной клетки, маркеры гепатитов В и С (группы с высоким риском), АСТ, АЛТ, ЩФ, альбумин, креатинин	Признаки миелосупрессии, одышка, тошнота/рвота, увеличение лимфатических узлов	Общий анализ крови, тромбоциты, АЛТ, АСТ, альбумин, креатинин (каждые 4–8 нед)
Лефлуномид	Поражение ЖКТ, поражение печени, алопеция, кожный зуд, дестабилизация АД, миелосупрессия (редко)	Общий анализ крови, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, АД	Признаки поражения печени, повышение АД, кожный зуд	Общий анализ крови каждые 2 нед в течение 24 нед, затем каждые 8 нед; АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, АД каждые 8 нед
Препараты золота для парентерального введения	Миелосупрессия, протеинурия	Общий анализ крови и мочи, тромбоциты, креатинин	Признаки миелосупрессии, отеки, 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 (или после каждой 2-й инъекции)
Азатиоприн	Миелосупрессия, гепатотоксичность, лимфопролиферация	Общий анализ крови, тромбоциты, креатинин, АСТ, АЛТ	Признаки миелосупрессии	Общий анализ крови и количества тромбоцитов каждые 1–2 нед, при изменении дозы и каждые 1–3 мес в дальнейшем

Продолжение табл. 45-5

Препараты	Побочные эффекты, требующие наблюдения	Базовое исследование	Наблюдение в динамике	Лабораторные исследования
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
Хлорамбуцил	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, протенинурия, аутоиммунные синдромы	Общий анализ крови, мочи	Признаки миелосупрессии, отеки, 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, печеночные ферменты, калий, мочевиная кислота, креатинин и мочевиная	Увеличение содержания креатинина, мочевины, АГ	АД и креатинин каждые 2 нед первые 3 мес, затем каждый месяц

Продолжение табл. 45-5

Препараты	Побочные эффекты, требующие наблюдения	Базовое исследование	Наблюдение в динамике	Лабораторные исследования
Инфликсимаб	Инфузионные реакции, инфекции (в том числе туберкулез и оппортунистические инфекции)	Общий анализ крови, печеночные ферменты, креатинин, серологические тесты на гепатиты В, С и ВИЧ, рентгенография грудной клетки, реакция Манту	Признаки инфекции	Тщательное наблюдение во время внутривенной инфузии и за постинфузионными реакциями; см. метотрексат. Общий анализ крови, С-реактивный белок, печеночные ферменты, тесты, необходимые для мониторинга сопутствующей терапии БПВП перед каждой инфузией
Адалimumаб	Инъекционные реакции, также см. инфликсимаб	См. инфликсимаб	См. инфликсимаб	Общий анализ крови, С-реактивный белок, печеночные ферменты, тесты, необходимые для мониторинга сопутствующей терапии БПВП через 1 и 3 мес, затем каждые 3 мес
Этанерцепт	Инъекционные реакции, также см. инфликсимаб	См. инфликсимаб	См. инфликсимаб	Общий анализ крови, С-реактивный белок, печеночные ферменты, тесты, необходимые для мониторинга сопутствующей терапии БПВП через 1 и 3 мес, затем каждые 3 мес

Оконгание табл. 45-5

Препараты	Побочные эффекты, требующие наблюдения	Базовое исследование	Наблюдение в динамике	Лабораторные исследования
Этанерцепт	Инфузионные реакции	ЭКГ, общий анализ крови, электрофорез белков сыворотки, IgM, IgA и IgM, рентгенография органов грудной клетки, серологические тесты на гепатиты В, С и ВИЧ	Нет	Тщательное наблюдение во время внутривенной инфузии и за постинфузионными реакциями; см. метотрексат; общий анализ крови каждые 3 мес (для выявления отсроченной нейтропении)
Тоцилизумаб	Инфузионные реакции (крайне редко)	ЭКГ, общий анализ крови, рентгенография органов грудной клетки, серологические тесты на гепатиты В, С и ВИЧ	Нет	Тщательное наблюдение во время внутривенной инфузии и за постинфузионными реакциями; см. метотрексат. Общий анализ крови, печеночные ферменты 1 раз в месяц, профиль липидов 1 раз в 3 мес

Примечания: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; АД — артериальное давление; ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; ГК — глюкокортикоиды; АГ — артериальная гипертензия; БПВП — базисные противовоспалительные препараты.

Рекомендации по выбору терапии ревматоидного артрита в зависимости от активности (вариантов) болезни представлены в табл. 45-5. У больных с низкой активностью без факторов риска неблагоприятного прогноза назначают гидроксихлорохин и сульфасалазин. Назначение сульфасалазина особенно показано больным с серонегативным РА, который иногда трудно отличить от серонегативных спондилоартропатий.

У больных с умеренной (или высокой) активностью, при наличии факторов неблагоприятного прогноза препарат выбора — метотрексат. При использовании низких доз метотрексат обладает противовоспалительным, а не цитотоксическим эффектом. Преимущества метотрексата по сравнению с другими БПВП — относительно быстро развивающееся противовоспалительное действие (рекомендуют проводить быстрое повышение дозы) и более низкая токсичность при длительном применении. Применение метотрексата позволяет существенно улучшить прогноз больных РА и, возможно, увеличить продолжительность жизни. На фоне лечения метотрексатом обязателен прием фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг 1 раз в неделю (не совмещать с приемом метотрексата!).

Пациентам, у которых лечение метотрексатом недостаточно эффективно, противопоказано или развиваются побочные эффекты, рекомендуют назначение лефлуномида, который не уступает по эффективности метотрексату.

На фоне лечения метотрексатом и лефлуномидом абсолютно противопоказан прием алкоголя.

К препаратам второго ряда относят парентеральные соли золота, применение которых рекомендуют пациентам с противопоказаниями к назначению 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 БПВП (главным образом метотрексатом) возможно проведение комбинированной терапии несколькими БПВП. К наиболее хорошо изученным комбинациям относят метотрексат и циклоспорин, метотрексат и лефлуномид и одновременную терапию метотрексатом, сульфасалазином и гидроксихлорохином.

Хотя терапия стандартными БПВП в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, позволяет улучшить непосредственный (купирование симптомов) и отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, в целом результаты лечения РА неудовлетворительны. Терапия стандарт-

ными БПВП имеет определенные ограничения и недостатки. К ним относятся:

- трудности прогнозирования эффективности и токсичности БПВП;
- редкость достижения ремиссии заболевания (даже при раннем назначении лечения);
- развитие обострения после прекращения лечения.

На фоне лечения БПВП деструкция суставов может прогрессировать, несмотря на снижение воспалительной активности заболевания и даже развитие ремиссии. Эти препараты часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения доз, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта. Это явилось серьезным стимулом для совершенствования подходов к фармакотерапии РА, основанных на расшифровке фундаментальных механизмов развития ревматоидного воспаления и современных медицинских технологий. Наиболее существенным достижением ревматологии последнего десятилетия считают внедрение в клиническую практику группы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В отличие от традиционных БПВП и ГК, для которых характерны неспецифические противовоспалительные и/или иммуносупрессивные эффекты, ГИБП характеризуются селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления и представляют собой моноклональные антитела к иммунокомпетентным клеткам и провоспалительным цитокинам, гибридные белковые молекулы, угнетающие активность цитокинов или взаимодействие иммунокомпетентных клеток. В настоящее время зарегистрировано 4 класса ГИБП.

- Ингибиторы ФНО- α :

- инфликсимаб (ремикейд[®]) — химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО- α ;
- адалимумаб (хумира[®]) — полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО- α ;
- этанерсепт — растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из ФНО рецептора с молекулярной массой 75 kD, соединенной с Fc-фрагментом Ig1 человека.

- Анти-В клеточный препарат — этанерцепт (мабтера[®]) — химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов.

- Ингибитор ИЛ-6 рецепторов — тоцилизумаб (актемра[®]) — гуманизированные моноклональные антитела (IgG₁) к мембранной ИЛ-6Р и растворимой формам ИЛ-6Р.

- Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов — абатацепт (оренсия^а) — растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc (СН2 и СН3 области) фрагмента IgG₁.

Ингибиторы ФНО- α (в комбинации с БПВП) — основные ГИБП для лечения РА, они обладают сходными эффективностью и токсичностью. Лечение этими препаратами (в комбинации с метотрексатом) приводит к более быстрому и стойкому подавлению воспаления суставов, чем лечение БПВП (включая метотрексат в оптимальных дозах) в виде монотерапии и комбинированной терапии, и замедлению (или предотвращению) прогрессирования деструкции суставов. Эффективность комбинированной терапии ингибиторами ФНО- α (адалимумабом, этанерцептом) и метотрексатом выше, чем монотерапия ингибиторами ФНО- α . При противопоказаниях к приему метотрексата или его непереносимости ингибиторы ФНО- α можно назначать в комбинации с другими БПВП. У пациентов с первичной неэффективностью ингибиторов ФНО- α целесообразно назначение другого ГИБП.

Показаниями к назначению ингибиторов ФНО- α считают диагноз достоверного РА с умеренной/высокой активностью независимо от длительности заболевания и наличия факторов неблагоприятного прогноза. При этом сохранение умеренной/высокой активности или плохая переносимость терапии, по крайней мере, двумя стандартными БПВП, одним из которых должен быть метотрексат в течение не менее 6 мес (или <6 мес в случае необходимости отмены БПВП из-за развития побочных эффектов, но обычно ≥ 2 мес).

Несмотря на то что комбинированная терапия метотрексатом и ингибиторами ФНО- α высокоэффективна при РА (по сравнению со стандартными БПВП), более 30% пациентов рефрактерны к терапии этим препаратом и менее чем у половины удается достигнуть полной или частичной ремиссии. Это, а также вероятность развития тяжелых побочных эффектов лечения ингибиторами ФНО- α (туберкулез, оппортунистические инфекции и др.) послужили основанием к применению других ГИБП в терапии РА.

Этанерцепт в комбинации с метотрексатом эффективен при тяжелом развернутом РА, резистентном к стандартным БПВП (включая метотрексат и ингибиторы ФНО- α), не уступает по эффективности ингибиторам ФНО- α и подавляет прогрессирование деструкции суставов у пациентов, в том числе с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО- α . Повторные курсы терапии этанерцептом превосходят по эффективности первый курс терапии. У пациентов с первичной неэффективностью ингибиторов

ФНО- α назначение этанерцепта в большей степени подавляет активность воспаления суставов, чем смена ингибиторов ФНО- α . Есть данные об эффективности этанерцепта при ревматоидном васкулите, синдроме Шёгрена и синдроме Фелти. Показанием к назначению ритуксимаба считают подтвержденный РА (критерии ACR, 1987) с умеренной/высокой активностью ($DAS28 \geq 3,2$) независимо от длительности заболевания и наличия факторов неблагоприятного прогноза.

К новым препаратам для лечения РА относят тоцилизумаб, который в комбинации с метотрексатом и другими БПВП активен при тяжелом развернутом РА, резистентном к метотрексату, другим БПВП и ингибиторам ФНО- α . Тоцилизумаб — единственный ГИБП, монотерапия которым более эффективна, чем монотерапия метотрексатом. Клинические признаки улучшения при лечении тоцилизумабом обнаруживаются раньше, чем при использовании других БПВП и ГИБП, нередко после первой инфузии.

Наиболее эффективный метод лечения системного ревматоидного васкулита — интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом (5 мг/кг массы тела в сутки) 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 криоглобулинемии и тяжелых проявлениях васкулита целесообразно проведение плазмафереза в сочетании с пульс-терапией и активной терапией базисными противовоспалительными препаратами и этанерцептом.

У женщин детородного возраста на фоне приема большинства БПВП необходима надежная контрацепция, а в случае наступления беременности или при кормлении грудью лечение БПВП должно быть прекращено.

Общие рекомендации

Рекомендации по ведению пациентов с РА изложены в табл. 45-6.

Ведение пациентов с РА должен осуществлять врач-ревматолог или в виде исключения — врач общей практики при консультативной поддержке врача-ревматолога. При выборе терапии необходимо учитывать факторы риска неблагоприятного прогноза и продолжительность периода между появлением симптомов и началом терапии БПВП. К факторам, указывающим на неблагоприятный прогноз, диктующим необходимость проведения более активной терапии, относят следующие:

- серопозитивность по РФ и аЦЦП в дебюте болезни;
- высокую воспалительную активность:
 - вовлечение многих суставов;
 - наличие внесуставных проявлений;
 - увеличение СОЭ и СРБ;

Таблица 45-6. Рекомендации по выбору терапии ревматоидного артрита в зависимости от активности (вариантов) болезни

Активность (варианты)	Рекомендации
<p>Низкая (легкий) DAS28 < 3,2 Клинико-лабораторная характеристика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - артралгии; - припухлость/болезненность < 5 суставов; - отсутствие внесуставных проявлений; - отсутствие или низкие титры (< 1:80) РФ; - отсутствие аЦЦП; - нормальный или умеренно повышенный уровень СОЭ и СРБ; - отсутствие эрозий в мелких суставах кистей и стоп 	<p>Н-НПВС в полных противовоспалительных дозах (при отсутствии факторов риска). С-НПВС (при факторах риска побочных эффектов со стороны ЖКТ). Гидроксихлорохин или сульфасалазин (при более выраженных признаках активности). Внутрисуставное введение ГК (при необходимости)</p>
<p>Умеренная (умеренно тяжелый) 3,2 < DAS28 < 5,1 Клинико-лабораторная характеристика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - артрит 6-20 суставов; - отсутствие внесуставных проявлений; - умеренные титры РФ; - аЦЦП; - умеренное увеличение СОЭ и СРБ; - остеопения, умеренное сужение суставных щелей и небольшие единичные эрозии в мелких суставах кистей и стоп 	<p>Н-НПВС в полных противовоспалительных дозах (при отсутствии факторов риска). С-НПВС (при наличии факторов риска гастроэнтерологических побочных эффектов). Метотрексат. При противопоказаниях к применению метотрексата - лефлуномид. Внутрисуставное введение ГК (при необходимости). Системное назначение низких доз ГК (при необходимости). При недостаточной эффективности: метотрексат (или другой БПВП) + ингибиторы ФНО-α, этанерцепт, тоцилизумаб или абатацепт</p>

Оконгание табл. 45-6

<p>Высокая (тяжелый) DAS28 > 5.1 Клинико-лабораторная характеристика: – артрит более 20 суставов; – быстрое нарушение функций суставов; – стойкое значительное увеличение СОЭ и СРБ; – высокие титры РФ; – аЦЦП; – внесуставные проявления</p>	<p>Н-НПВС в полных противовоспалительных дозах (при отсутствии факторов риска). С-НПВС (при факторах риска гастроэнтерологических побочных эффектов). Метотрексат в максимально переносимых дозах. При недостаточной эффективности или непереносимости – метотрексат (или другой БПВП) + ГИБП</p>
---	--

Примечания: РФ – ревматоидный фактор; аЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикостероиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; Н-НПВС – неселективные противовоспалительные средства; С-НПВС – селективные нестероидные противовоспалительные средства; ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

- наличие определенных аллелей (*shared* эпитоп) HLA-DR (0101, 0401, 0404/0408, 1402);
- обнаружение эрозий в суставах в дебюте болезни;
- начало заболевания в молодом или пожилом возрасте;
- неудовлетворительные социально-экономические условия жизни.

При продолжительности заболевания более 6 мес терапия должна быть более активной, чем при меньшей длительности болезни. При факторах риска неблагоприятного прогноза препаратом выбора считают метотрексат (начальная доза — 7,5 мг/нед) с быстрым (в течение примерно 3 мес) увеличением дозы до 20–25 мг/нед.

Эффективность терапии оценивают с использованием стандартизованных индексов, таких как критерии улучшения Американской коллегии ревматологов (ACR), динамика индекса DAS28 (рекомендации EULAR) — каждые 3 мес и функциональная способность пациента (HAQ) — каждые 6 мес, прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенографии с использованием методов Шарпа или Ларсена (каждый год).

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Индекс DAS

Индекс DAS (*Disease Activity core* — счет 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;
- количество припухших суставов из 44;
- СОЭ;
- общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале.

Индекс DAS28

Компоненты индекса DAS28 включают:

- количество болезненных суставов из 28 возможных;
- количество припухших суставов из 28 возможных;
- СОЭ;
- общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале.

DAS вычисляют с помощью программируемого калькулятора или компьютера. Используют следующие формулы:

$$DAS-4 \text{ (4 параметра)} = 0,54 \times V \text{ СИР} + 0,065 \times V \text{ ЧПС44} + \\ + 0,330 \times \ln \text{СОЭ} + 0,224;$$

$$DAS28-4 \text{ (4 параметра)} = 0,56 \times V \text{ ЧБС28} + 0,28 \times V \text{ ЧПС28} + \\ + 0,70 \times \ln \text{СОЭ} + 0,014 \times \text{ОСЗ};$$

$$DAS28-3 \text{ (3 параметра)} = 0,56 \times V \text{ ЧБС28} + 0,28 \times V \text{ ЧПС28} + \\ + 0,70 \times \ln \text{СОЭ} \times 1,08 + 0,16;$$

$$DAS28 = (1,072 \times DAS) + 0,94,$$

где СИР — суставной индекс Ричи; ЧПС — число припухших суставов, ЧБС — число болезненных суставов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов, мм/ч; \ln — натуральный логарифм; ОСЗ — общее состояние здоровья по мнению пациента (100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала).

Интерпретация индексов

По индексу *DAS* активность заболевания расценивают как низкую ($DAS < 2,4$), умеренную ($2,4 < DAS < 3,7$) или высокую ($DAS > 3,7$). Индекс *DAS* менее 1,6 соответствует состоянию ремиссии.

По индексу *DAS28* активность заболевания расценивают как низкую ($DAS28 < 3,2$), умеренную ($3,2 < DAS28 < 5,1$) или высокую ($DAS28 > 5,1$).

Индекс *DAS* менее 2,6 соответствует состоянию ремиссии.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения РА оценивают по критериям, предложенным Европейской противоревматической лигой и Американской коллегией ревматологов (табл. 45-7–45-9).

Таблица 45-7. Критерии эффективности терапии ревматоидного артрита Европейской противоревматической лиги (*DAS*)

Исходное значение <i>DAS</i>	Уменьшение <i>DAS</i>		
	>1,2	>0,6<1,2	<0,6
≤2,4	Хороший	Умеренный	Отсутствует
>2,4 и ≤3,7	Умеренный	Умеренный	Отсутствует
>3,7	Умеренный	Отсутствует	Отсутствует

Таблица 45-8. Критерии эффективности терапии ревматоидного артрита Европейской противоревматической лиги (DAS28)

Исходное значение DAS28	Уменьшение DAS28		
	>1,2	>0,6<1,2	<0,6
<3,2	Хороший	Умеренный	Отсутствует
3,2-5,1	Умеренный	Умеренный	Отсутствует
>5,1	Умеренный	Отсутствует	Отсутствует

Таблица 45-9. Критерии эффективности лечения ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов

<p>Количество болезненных суставов*</p> <p>Количество припухших суставов*</p> <p>По крайней мере, 3 из следующих:</p> <p>общая оценка активности (по мнению врача);</p> <p>общая оценка активности (по мнению пациента)**;</p> <p>оценка боли в суставах пациентов;</p> <p>подсчет индекса нетрудоспособности;</p> <p>острофазовые показатели (СОЭ, СРБ).</p> <p>Улучшение первых 2 показателей считают обязательным. ACR20, ACR50, ACR70 указывают на улучшение, по крайней мере, 5 из 7 перечисленных показателей на 20, 50 и 70% соответственно</p>
--

* Выраженность синовита определяют путем подсчета числа болезненных и числа болезненных и припухших суставов.

** Пациент оценивает активность по 10-миллиметровой визуальной аналоговой шкале, крайними точками которой считают «полное отсутствие активности» и «максимально возможная активность».

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка (СКВ) — системное воспалительное (аутоиммунное) заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с продукцией аутоантител и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное поражение тканей и нарушение функции внутренних органов.

Заболеваемость СКВ в популяции составляет примерно 25–50 случаев на 100 000 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 определенного фактора до сих пор не получено. Косвенными подтверждениями этиологической (или триггерной) роли инфекции служат:

- обнаружение у больных СКВ серологических признаков инфицирования вирусом Эпштейна–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 распространенность 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 F1RII-рецепторов (нарушением клиренса иммунных комплексов) и ФНО- α .

СКВ рассматривают как мультифакториальное полигенное заболевание, при котором генетические факторы в большей степени связаны с определенными клинико-иммунологическими вариантами, чем с заболеванием в целом.

ПАТОГЕНЕЗ

Нарушение иммунорегуляции

Патогенез СКВ обусловлен несколькими взаимосвязанными механизмами: поликлональной (В-клеточной), позднее Ag-специфической (Т-клеточной) активацией иммунитета, дефектами апоптоза лимфоцитов и др. О роли Ag-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 перекрестно 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 (синтезом антиядерных АТ), а не клеточными иммунными реакциями. Развитие волчаночного нефрита связано не только с отложением циркулирующих иммунных комплексов (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. главу «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 селезенки у больных СКВ наблюдают характерные периваскулярные концентрические отложения коллагена (феномен «луковичной шелухи»).
- В коже часто наблюдают лишь неспецифическую лимфоцитарную инфильтрацию. В более тяжелых 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 «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, С3-компонент комплемента,

фибрин, несколько реже — IgM и IgA отдельно или в сочетании. Патогномоничным признаком гломерулонефрита волчаночной природы считают внутриэндотелиальные вирусоподобные включения в капиллярах клубочков, напоминающие миксовирусы:

- мезангиальный и мезангиокапиллярный гломерулонефрит (возникают вследствие отложения иммуноглобулинов) считают наиболее частыми поражениями почек при СКВ (10–30%);
 - очаговый пролиферативный гломерулонефрит характеризуется вовлечением лишь сегментов клубочков в 50% клубочков и менее (10–25%);
 - диффузный пролиферативный гломерулонефрит протекает с клеточной пролиферацией большинства сегментов клубочков в 50% клубочков и более (40–60%);
 - мембранозный гломерулонефрит возникает из-за отложения иммуноглобулинов в эпителии и периферических капиллярных петлях без пролиферации клеток клубочков, хотя у части больных встречаются комбинации пролиферативных и мембранозных изменений (10–20%);
 - тубулоинтерстициальный нефрит. Тубулоинтерстициальные поражения могут сочетаться с описанными выше, но изолированно при СКВ не встречаются.
- Для поражения центральной нервной системы (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 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 поч-

ки, 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 антифосфолипидным синдромом (АФС).

Острое течение заболевания характеризуется быстрым развитием мультиорганных проявлений, включая поражение почек и ЦНС, и высокой иммунологической активностью. При подостром течении в дебюте наблюдают конституциональные симптомы, неспецифическое поражение кожи и суставов. Заболевание протекает волнообразно, с периодическим возникновением обострений и развитием полиорганной симптоматики в течение 2–3 лет с момента появления первых симптомов. Для первично-хронического варианта течения свойственно длительное превалирование одного или нескольких симптомов:

- дискоидных высыпаний;
- феномена Рейно;
- артрита;
- судорожного синдрома;
- гематологических нарушений;
- синдрома Шёгрена.

Множественные органые поражения появляются к 5–10-му году болезни. Первично-хронический вариант течения наиболее часто наблюдают при сочетании СКВ и вторичного 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 выделяют 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, наблюдаются общие симптомы заболевания (слабость, похудение, 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 гиперемизированными краями, инфильтрацией, рубцовой атрофией и депигментацией в центре, с закупоркой кожных фолликулов и телеангиэктазиями (локальным расширением капилляров и мелких сосудов, напоминающим по форме звездочку) обычно развиваются при хроническом течении СКВ.
- Эритематозный дерматит. Локализуется на лице, шее, груди (в зоне декольте), в области крупных суставов. Характерно расположение на носу и щеках с образованием фигуры бабочки (эритема на щеках и в области спинки носа; рис. 46-1).
- Фотосенсибилизация — повышение чувствительности кожи к действию солнечного излучения. Выражается обычно появлением характерных для СКВ высыпаний на подвергшихся воздействию солнечного света участках.



Рис. 46-1. Эритематозный дерматит в виде бабочки у больной системной красной волчанкой

- Подострая кожная красная волчанка. Характеризуется распространенными анулярными очагами, образующими полициклические участки на лице, груди, шее, конечностях с телеангиэктазиями и гиперпигментацией, иногда напоминает поражение кожи при псориазе.
- Алоpecia. 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 особенности.

- Артралгии развиваются у 100% больных. Болевые ощущения по интенсивности часто не соответствуют внешним проявлениям.
- При болях в тазобедренных или плечевых суставах следует помнить о возможности развития асептического некроза, связанного как с терапией ГК, так и с поражением сосудов, кровоснабжающих головку бедренной кости (васкулитом, тромбозом на фоне АФС).
- Волчаночный артрит — симметричный (реже асимметричный) неэрозивный полиартрит, чаще всего локализуемый в мелких суставах кистей. Возможно поражение лучезапястных и коленных суставов.
- Хронический волчаночный артрит, сопровождаемый развитием стойких деформаций и контрактур, напоминающих таковые при ревматоидном артрите, связан с поражением связок и сухожилий, а не с эрозивным артритом.

Поражение мышц

Поражение мышц протекает в форме миалгий и/или проксимальной мышечной слабости (как при полимиозите), реже в виде синдрома миастении.

Поражение легких

Поражение легких при СКВ представлено следующими клиническими формами.

- Плевритом, сухим или выпотным, чаще двусторонним, — развивается в 50–80% случаев. При сухом плеврите часто выслушивают шум трения плевры. Плеврит может возникать как изолированно, так и в сочетании с перикардитом.
- Волчаночным пневмонитом — проявляется одышкой, возникающей при незначительных физических нагрузках, болями при дыхании, ослабленным дыханием, незвонкими влажными хрипами в нижних отделах легких. При рентгенологическом исследовании обнаруживают высокое стояние диафрагмы, усиление легочного рисунка, очагово-сетчатую деформацию легочного рисунка в нижних и средних отделах легких — симметричные очаговые тени в сочетании с одно- или двусторонними дисковидными ателектазами.
- Легочной гипертензией — развивается крайне редко, обычно в результате рецидивирующей эмболии легочных 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.
- Экссудативный перикардит развивается приблизительно у 50% больных, главным образом на фоне активности СКВ. Угроза развития тампонады сердца возникает очень редко.
- Миокардит обычно развивается при значительной активности болезни и проявляется нарушениями ритма и проводимости, редко — сердечной недостаточностью.
- Поражение эндокарда сопровождается утолщением створок митрального, реже аортального клапанов, как правило, протекает бессимптомно (обычно обнаруживают только при ЭхоКГ). Гемодинамически значимые пороки сердца развиваются очень редко. В настоящее вре-

мя поражение клапанов сердца рассматривают как характерное проявление АФС (см. главу «Антифосфолипидный синдром»).

- При остром течении СКВ возможно развитие васкулита венечных артерий (коронариита) 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 быстро прогрессирующего гломерулонефрита. По классификации ВОЗ, выделяют следующие морфологические типы волчаночного нефрита (табл. 46-1).

Существует определенная связь между морфологическим классом и клиническими проявлениями волчаночного нефрита (табл. 46-2).

Таблица 46-1. Классификация волчаночного нефрита

Морфологический тип	Характерные изменения
I	Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии
IIА (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 <50% клубочков, субэндотелиальные иммунные депозиты
IV (диффузный пролиферативный)	Пролиферация периферических капиллярных петель с диффузным распределением и вовлечением >50% клубочков, субэндотелиальные иммунные депозиты
V (мембранозный)	Диффузное утолщение базальной мембраны с эпимембранозными и интрамембранозными иммунными депозитами при отсутствии некротических изменений
VI (хронический гломерулосклероз)	Хронический склероз без признаков воспаления и иммунных депозитов

Таблица 42-2. Клинико-морфологические сопоставления при волчаночном гломерулонефрите

Класс нефрита (по классификации ВОЗ)	Морфологические особенности	Клинические проявления
I класс (отсутствие изменений в биоптате)		
IA	Отсутствуют морфологические признаки гломерулярного повреждения при СМ, ИФМ, ЭМ	Отсутствуют изменения в моче, функции почек нормальные, прогноз благоприятный
IB	Отсутствуют изменения при СМ, однако при ИМФ и ЭМ в мезангиуме выявляют единичные мелкие депозиты, при ЭМ в части случаев определяют неравномерное утолщение ГБМ	
II класс (8–30%) (мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит)		
IIA	Электронно-плотные депозиты в мезангиальных зонах, при ИФМ – гранулярные отложения, включающие IgG и C3; канальцевые, интерстициальные и сосудистые изменения незначительные. Небольшое увеличение мезангиума, минимальная пролиферация МК в отдельных клубочках (СМ). Иммунные депозиты в мезангиуме при ИФМ и ЭМ. Расширение мезангиума различной выраженности и умеренная или выраженная пролиферация МК (СМ)	IIA – у одной трети больных минимальные уровни протеинурии, и/или гематурии, и/или цилиндрурин, и/или лейкоцитурин. Функции почек сохранены. Прогноз благоприятный, течение латентное. Трансформация в более тяжелые формы наблюдается редко. ХПН развивается редко
IIB		IIB – минимальные уровни протеинурии, изменения мочевого осадка у большинства больных. Функции почек сохранены у 70–80%

Класс нефрита (по классификации ВОЗ)	Морфологические особенности	Клинические проявления
<p>III класс (фокально-сегментарный пролиферативный гломерулонефрит) (10–25%)</p> <p>IIIА — наличие активных некротизирующих изменений IIIВ — наличие активных некротизирующих и склеротических изменений IIIС — наличие склеротических изменений</p>	<p>Воспалительные изменения затрагивают часть долек (1–2) и <50% клубочков.</p> <p>Активная форма характеризуется фокальной и сегментарной пролиферацией МК, пролиферацией и набуханием ЭК, сужением просвета капилляров. При тяжелых некротизирующих процессах в клубочках имеются фибриноидные изменения, деструкция ГБМ, карioreкис, гематоксилиновые тельца (патомомоничные для активного нефрита), эпителиальные полудулия и нейтрофильная инфильтрация. Проволочные петли встречаются редко. Субэндотелиальные и субэпителиальные депозиты в мезангиуме и вдоль ГБМ при ЭМ, отложение иммунoglobулинов при ИФМ.</p> <p>Неактивная форма характеризуется фокальными и сегментарными склеротическими гломерулярными изменениями в сочетании с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией</p>	<p>Протеинурия >1 г/сут. в 20–30% случаев развивается нефротический синдром.</p> <p>Изменения мочевого осадка носят умеренный характер. Течение характеризуется прогрессированием.</p> <p>Высокий риск развития ХПН, высокая резистентность к иммуносупрессивной терапии</p>
<p>IV класс (диффузный пролиферативный гломерулонефрит) (20–60%)</p>	<p>В патологический процесс вовлечено >50% клубочков, пролиферация МК и ЭК носит глобальный характер. Тенденция к сегментарному распространению некротизирующих изменений. Часто встречаются гематоксилиновые тельца — экстрацеллюлярно или в цитоплазме макрофагов. Обнаруживают утолщение капиллярных стенок, проволочные петли, тромбы в просвете капилляров, полудулия. При ИФМ — иммунные депозиты. У большинства больных выявляют тубулоретиккулярные структуры, напоминающие частицы миксовирусов (ЭМ). Неактивная форма характеризуется наличием гломерулярных склеротических изменений, тубулярной атрофии интерстициального фиброза</p>	<p>Клинические проявления аналогичны таковым при III классе, выраженность коррелирует с активностью нефрита. Нередко развивается артериальная гипертензия. Течение прогрессирующее</p>

Класс нефрита (по классификации ВОЗ)	Морфологические особенности	Клинические проявления
V класс (мембранозный гломерулонефрит) (10–20%)	<p>СМ — диффузное утолщение стенок гломерулярных капилляров, пролиферация МК отсутствует. Характерны диффузное утолщение, пунктирность и «шипики» БМ капилляров клубочков.</p> <p>ИФМ — диффузные гранулярные депозиты, включающие IgG, C3, C1q, IgM, IgA, C4, ЭМ — многочисленные субэпителиальные и интрамембранозные депозиты в гломерулярных капиллярах и мезангиальных зонах; депозиты в виде отпечатков пальцев</p> <p>Те же изменения, что при VA, в сочетании с расширением мезангиального матрикса и пролиферацией МК, маленькими мезангиальными и субэпителиальными депозитами</p>	<p>Протеинурия > 3 г/сут, нефротический синдром, активный мочево осадок. Прогрессирование неуклонное.</p> <p>У 10–50% больных возможно развитие «немного» тромбоза почечных вен.</p> <p>У части больных возможна спонтанная ремиссия. Прогноз хуже при комбинации мембранозного гломерулонефрита с фокально-сегментарными и диффузными изменениями в > 50% клубочков</p>
VI класс (склерозирующий гломерулонефрит)	<p>Диффузные изменения: глобальные и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз</p>	<p>Клинические и лабораторные признаки ХГН различной выраженности</p>

Примечания: СМ — световая микроскопия; ЭМ — электронная микроскопия; ИФМ — иммунофлюоресцентная микроскопия; ГБМ — гломерулярная базальная мембрана; ТБМ — тубулярная базальная мембрана; МК — мезангиальные клетки; ЭК — эндотелиальные клетки.

Поражение желудочно-кишечного тракта

Поражение ЖКТ возможно на всем его протяжении, но редко выходит на первый план в клинической картине болезни. Описано развитие дилатации пищевода и нарушения его моторики, гастропатии (связанной с приемом НПВС), 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 разные 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.
- Поражение черепных нервов (в том числе и зрительных нервов с развитием нарушений зрения).
- Острые нарушения мозгового кровообращения (в том числе инсульты), поперечный миелит (редко), хорей (обычно развивается 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

См. главу «Ревматоидный артрит».

Феномен Рейно

См. главу «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), легких (пневмонит с ателектазами, легочный фиброз), синдром Шёгрена. При лабораторном исследовании АТ к ДНК обнаруживают редко, а АТ к РНК-полимеразе (Ro-Ag) — чаще, чем у больных молодого возраста.
- Неонатальная СКВ может развиваться у новорожденных от матерей, страдающих СКВ, или от здоровых матерей, в сыворотке которых присутствуют АТ к Ro-Ag 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 распространенными фоточувствительными чешуйчатыми папуло-сквамозными (псориазоформными) или анулярными полициклическими бляшками. Антиядерный фактор нередко отсутствует, но со значительной частотой (70%) обнаруживают АТ к РНК-полимеразе.

ДИАГНОСТИКА

Наиболее распространенные критерии диагностики СКВ — критерии Американской ревматологической ассоциации (табл. 46-3).

Таблица 46-3. Критерии диагностики СКВ

Симптом	Характеристика
Эритема на щеках и переносице (люпоидная бабочка)	Фиксированная эритема (плоская или приподнятая), с тенденцией распространения 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 врачом)
Эрозии и язвы в ротовой полости	Изъязвления в полости рта или носоглотки, обычно безболезненные (зарегистрированные врачом)

Окончание табл. 46-3

Симптом	Характеристика
Артрит	Неэрозивный артрит 2 периферических суставов или более, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом
Серозиты	Плеврит: плевральные боли, шум трения плевры и/или наличие плеврального выпота; перикардит, документированный при эхокардиографии, или выслушиваемый врачом шум трения перикарда
Поражение почек	Стойкая протеинурия $>0,5$ г/сут или цилиндры (эритроцитарные, зернистые, смешанные), гематурия
Поражение центральной нервной системы	Судороги при отсутствии приема провоцирующих лекарств или метаболических нарушений (уремии, кетоацидоза, электролитного дисбаланса); психоз при отсутствии приема провоцирующих лекарств или электролитных нарушений
Гематологические нарушения	Лейкопения $<4 \times 10^9$ /л, зарегистрированная 2 раза и более; лимфопения $<1,5 \times 10^9$ /л, зарегистрированная 2 раза и более; тромбоцитопения $<100 \times 10^9$ /л, не связанная с приемом лекарств
Иммунологические нарушения	Антитела к ДНК: антитела к нативной ДНК в повышенном титре; антитела к ядерному антигену Sm; обнаружение антифосфолипидных антител, основанное на повышенном уровне сывороточных IgG или IgM к кардиолипину; обнаружение волчаночного коагулянта
Антиядерные антитела	Повышение их титра, выявленное методом иммунофлюоресценции или сходным методом, при отсутствии приема лекарственных средств, вызывающих волчаночноподобный синдром

Достоверным диагнозом СКВ считают при наличии 4 критериев и более. 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 при 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.

Лабораторные и инструментальные исследования

Многие лабораторные показатели входят в число диагностических критериев СКВ, но патогномоничных лабораторных изменений нет.

Общий анализ крови позволяет обнаружить следующие изменения.

- Увеличение СОЭ — часто развивается при СКВ, но слабо коррелирует с активностью заболевания. СОЭ может быть в пределах нормы у больных с высокой активностью или повышаться в период ремиссии. Необъяснимое увеличение СОЭ может быть обусловлено интеркуррентным инфекционным заболеванием.
- Лейкопению (обычно лимфопению), которую связывают с активностью заболевания.
- Гипохромную анемию — обусловлена хроническим воспалением, скрытым желудочным кровотечением, приемом некоторых ЛС. Аутоиммунную гемолитическую анемию с положительной реакцией Кумбса наблюдают у 10–20% больных.
- Тромбоцитопению — обычно развивается у пациентов с АФС. Очень редко возникает аутоиммунная тромбоцитопения, связанная с синтезом АТ к тромбоцитам.

Общий анализ мочи. Обнаруживают протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, выраженность которых зависит от клинкоморфологического варианта волчаночного нефрита (см. табл. 46-3).

Биохимический анализ крови. Изменения биохимических показателей неспецифичны и определяются тем, какой внутренний орган подвергся наибольшему поражению. Увеличение концентрации СРБ нехарактерно 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 иммунофлюоресценции с использованием криостатных срезов печени лабораторных животных или линий эпителиальных опухолевых клеток человека. Использование клеток человека предпочтительнее, 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 определенным ядерным и цитоплазматическим аутоантигенам используют различные иммунологические методы

(ИФА, радиоиммунологический анализ, иммуноблоттинг, иммунопреципитацию). Выявляют следующие виды АТ:

- АТ к двуспиральной 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 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, легочным 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 неясно.
- У больных 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 агрессивной цитотоксической терапии.

Рентгенография грудной клетки и ЭхоКГ — стандартные методы обследования всех больных для выявления признаков поражения легких и сердца (перикардита, поражения клапанов сердца).

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 (синдромом Шёгрена, первичным АФС, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, лекарственной волчанкой, ранним ревматоидным артритом, ювенильным хроническим артритом, системными васкулитами), инфекционными заболеваниями (лаймборрелиозом, туберкулезом,

вторичным сифилисом, инфекционным мононуклеозом, гепатитом В, ВИЧ-инфекцией), 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 затруднений. Однако и в этих случаях необходимо исключить инфекционное заболевание (особенно клещевой боррелиоз 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 устанавливают 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 проводить вакцинацию, употреблять 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.

Медикаментозное лечение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) применяют для купирования общих симптомов заболевания, мышечно-скелетных проявлений СКВ, умеренно выраженного серозита. Однако у больных СКВ следует применять НПВС с особой осторожностью из-за риска развития необычных побочных эффектов (гепатита, асептического менингита), а также нарушений функций почек и сердечно-сосудистых заболеваний.

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. Особенности применения ГК при СКВ.

- Больным с низкой активностью назначают небольшие дозы ГК (<10 мг/сут).
- Больным с умеренной активностью (обострением артрита, полисерозитом, гемолитической анемией, тромбоцитопенией и др.) назначают средние дозы ГК (<40 мг/сут) в течение 2–4 нед с постепенным снижением до минимальной поддерживающей дозы.
- Абсолютное показание к назначению больших доз ГК (1 мг/кг массы тела в сутки и более) — высокая активность СКВ с быстрым развитием необратимых поражений жизненно важных органов (табл. 46-4).
- Монотерапия большими дозами ГК эффективна у большинства больных мезангиальным гломерулонефритом, у многих больных мембранозным и даже пролиферативным волчаночным гломерулонефритом.
- Длительность приема высоких доз гормонов зависит от клинического эффекта и составляет от 4 до 12 нед (см. табл. 46-4).
- 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 внутривенно капельно в течение не менее 30 мин 3 дня подряд), которая позволяет подавить многие проявления СКВ и в дальнейшем вести больных на меньших дозах ГК. Однако убедительных данных о преимуществах пульс-терапии перед приемом внутрь 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 (остеопороза, инфекции, АГ).
- Перед началом терапии высокими дозами ГК необходимо исключить сопутствующую инфекцию, симулирующую обострение СКВ.

Таблица 46-4. Тяжелые органые проявления системной красной волчанки, при которых необходимо назначение высоких доз глюкокортикоидов

Сердечно-сосудистые Коронарный васкулит Эндокардит Либмана-Сакса Миокардит Тампонада сердца
Гематологические Гемолитическая анемия Нейтропения ($<1 \times 10^9/\text{л}$) Тромбоцитопения ($<50 \times 10^9/\text{л}$) Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Тромбоз (венозный или артериальный)
Неврологические Судороги Кома Инсульт Поперечный миелит Мононевропатия, полиневропатия Оптический неврит Психоз Демиелинизирующий синдром
Мышцы Миозит
Легочные Легочные геморрагии Пневмонит Интерстициальный фиброз
Желудочно-кишечные Васкулит мезентериальных сосудов Панкреатит Почечные Хронический нефрит Быстро прогрессирующий нефрит Нефротический синдром

Окончание табл. 46-4

Кожные Васкулит Диффузная сыпь с изъязвлением
Общие симптомы заболевания Высокая температура тела при отсутствии инфекции

Цитотоксические препараты. Выбор цитотоксических препаратов зависит от особенностей течения, тяжести болезни и эффективности предшествующей терапии.

- При развитии пролиферативного и мембранозного волчаночных нефритов или тяжелого поражения ЦНС (особенно при недостаточной эффективности монотерапии высокими дозами ГК) препаратом выбора считают циклофосфамид. Лечение циклофосфамидом (болюсное введение в дозе 0,5–1,0 г/м² внутривенно 1 раз в месяц в течение ≥ 6 мес, а затем каждые 3 мес в течение 2 лет) в сочетании с приемом ГК внутрь 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 (тромбоцитопению, поражения ЦНС, легочные геморрагии, интерстициальный легочный фиброз, системный васкулит).
- Для лечения менее тяжелых, но резистентных к ГК проявлений или в качестве компонента поддерживающей терапии, позволяющей вести больных на более низких дозах ГК (так называемый стероидосберегающий эффект), используют азатиоприн (1–4 мг/кг массы тела в сутки), метотрексат (15 мг/нед) и циклоспорин (≤5 мг/кг массы тела в сутки).
 - 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 определенной эффективности циклоспорина при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным волчаночным нефритом, и 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 тяжелым больным с быстро нарастающими нарушениями функций жизненно важных органов.

Иммуноглобулины. Есть данные об эффективности у больных СКВ иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения (при тяжелом поражении ЦНС, выраженной тромбоцитопении, присоединении бактериальной инфекции), микофенолата мофетила (в первую очередь, у больных активными формами волчаночного нефрита) и этанерцепта (при критическом течении СКВ, активных формах нефрита и тяжелых формах поражения ЦНС, при мультиорганном тромбозе у больных с катастрофическим АФС).

Гемодиализ. В случае развития 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 остается в 3 раза выше, чем в популяции. В первые годы болезни смертность больных СКВ связана с тяжелым течением заболевания (поражением 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 кардиолипину, наличие других факторов риска тромботических нарушений (АГ, гиперлипидемии, курения, приема пероральных контрацептивов), активность СКВ, быстрая отмена непрямых антикоагулянтов, сочетание высоких титров антифосфолипидных АТ с другими нарушениями свертываемости крови.

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 фосфолипидосвязывающих белков. АФС наиболее часто развивается при СКВ (вторичный АФС) или при отсутствии другого ведущего заболевания (первичный АФС).

Истинная распространенность 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 новорожденных. 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 неизвестны. 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. Есть 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, связывающий-

ся 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 происходят подавление синтеза антикоагулянтных (простаглицина, антитромбина III, аннексина V и др.) и усиление образования прокоагулянтных (тромбоксана, тканевого фактора, фактора активации тромбоцитов и др.) медиаторов, индуцируется активация эндотелия (экспрессия молекул адгезии) и тромбоцитов, происходит дегрануляция нейтрофилов.

АТ к фосфолипидам, выявляемые в сыворотке больных инфекционными заболеваниями, обычно реагируют с фосфолипидами при отсутствии β_2 -гликопротеина I и не обладают вышеописанными свойствами.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клиничко-лабораторные варианты АФС:

- первичный;
- вторичный;
- «катастрофический».

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 классической СКВ в дебюте в дальнейшем на первый план могут выходить признаки АФС.

У некоторых больных АФС может проявляться острой рецидивирующей коагулопатией и васкулопатией, затрагивающей жизненно важные органы и напоминающей синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) или гемолитико-уремический синдром. Это состояние получило название «катастрофический АФС».

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поскольку в основе АФС лежит невоспалительное тромботическое поражение сосудов любых калибра и локализации, спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен.

Венозный тромбоз — самое частое проявление АФС. Тромбы обычно локализованы в глубоких венах нижних конечностей, но нередко бывают в портальной, печеночных, поверхностных венах и др. Характерны повторные тромбоэмболии легочной артерии из глубоких вен нижних конечностей, иногда приводящие к легочной 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, мультиинфарктной 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 (небольшой регургитации, утолщения створок клапанов), до тяжелых пороков сердца (стеноза или недостаточности митрального, реже аортального и трикуспидального клапанов). У некоторых больных быстро развивается тяжелое поражение клапанов с вегетациями, обусловленное тромботическими наложениями, сходное с поражением клапанов при инфекционном эндокардите. Выявление вегетации 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 (псевдокоарктацией) и внутриклубочковым тромбозом. Отмечена связь между гиперпродукцией АТ к фосфолипидам и развитием фиброзно-мышечной дисплазии почечных артерий. Редкое осложнение АФС — тромботическая легочная гипертензия, которая связана как с рецидивирующими тромбозами легочной артерии, так и местным (*in situ*) тромбозом легочных сосудов.

Поражение почек при АФС связано с внутриклубочковым микро-тромбозом и именуется как почечная тромботическая микроангиопатия. Микро-тромбоз клубочков почек считают причиной последующего развития гломерулосклероза, ведущего к нарушению функции органа.

Акушерскую патологию относят к одному из наиболее характерных признаков АФС: привычному невынашиванию беременности, рецидивирующим спонтанным абортам, внутриутробной гибели плода, преэклампсии. Потеря плода может наступать в любые сроки беременности, но чаще во II и III триместре.

Поражение кожи при АФС характеризуется разнообразными клиническими проявлениями (чаще *livedo reticularis*). Реже встречаются кожные язвы, псевдоваскулитные поражения (пурпура, ладонная и подошвенная эритемы, пустулы, гангрена пальцев).

Тромбоцитопения — типичный гематологический признак АФС. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, оно связано с сопутствующим дефектом факторов свертывания 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 при отсутствии АТ — не выше 15%. Раз-

работан 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 распространенность тромботических осложнений в большинстве случаев не зависят от концентрации АТ к фосфолипидам.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики следует использовать предварительные критерии классификации АФС (табл. 47-1).

Таблица 47-1. Критерии диагностики антифосфолипидного синдрома

Клинические критерии	Лабораторные критерии
<p>Сосудистый тромбоз Один эпизод тромбоза сосудов или более, кровоснабжающих любые органы и ткань. За исключением тромбоза поверхностных вен, тромбоз должен быть подтвержден с помощью ангиографии, УЗИ или морфологическим методом. При морфологическом подтверждении признаки тромбоза должны наблюдаться при отсутствии выраженной воспалительной инфильтрации сосудистой стенки</p> <p>Акушерская патология Одна необъяснимая гибель или более морфологически нормального плода до 10-го месяца гестации; 1 случай гибели или более морфологически нормального плода до 34-й недели гестации в связи с выраженной преэклампсией, эклампсией или тяжелой плацентарной недостаточностью; 3 необъяснимых последовательно развивающихся спонтанных аборта и более до 10-й недели гестации при исключении анатомических и гормональных нарушений репродуктивной системы матери или хромосомных нарушений у матери или отца</p>	<p>Антитела к кардиолипину класса IgG или IgM в средних или высоких титрах, определенные, по крайней мере, 2 раза в течение 6 нед с помощью ИФА, позволяющего определять антитела к β_2-гликопротеину</p> <p>Волчаночный антикоагулянт, выявляемый, по крайней мере, 2 раза в течение 6 нед стандартизованным методом, включающим следующие этапы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – удлинение фосфолипидозависимого свертывания крови при использовании скрининговых тестов (АЧТВ, каолинового теста, теста с ядом гадюки Рассела, протромбинового времени, текстаринового времени); – удлинение времени свертывания крови, по данным скрининговых тестов, сохраняется при смешивании с нормальной плазмой без тромбоцитов; – нормализацию времени свертывания крови при добавлении избытка фосфолипидов; – исключение других коагулопатий (ингибиторов фактора VIII или гепарина)

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 новорожденных, в случае некроза кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами и у больных с удлинённым АЧТВ при скрининговом исследовании.

При АФС наблюдают большое количество псевдосиндромов, которые могут имитировать васкулиты, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, рассеянный склероз, гепатит, нефрит и др.

ЛЕЧЕНИЕ

Профилактика и лечение АФС — сложная задача. 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 других факторах риска тромботических нарушений (АГ, гиперлипидемии, курении, приеме оральных контрацептивов), при высокой активности СКВ, быстрой отмене непрямым антикоагулянтов, сочетании высоких титров АТ к фосфолипидам с другими нарушениями свертывания.

Общие рекомендации по ведению больных с АФС представлены в табл. 47-2.

Таблица 47-2. Общие рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у пациентов с антифосфолипидным синдромом

Группа пациентов	Рекомендации
Без клинических признаков антифосфолипидного синдрома, но с высоким уровнем антител к фосфолипидам	Без факторов риска — низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (<100/сут) ± гидроксихлорохин (100–200 мг/сут) (при вторичном антифосфолипидном синдроме)
	При факторах риска — варфарин (МНО <2) ± гидроксихлорохин (100–200 мг/сут)

Окончание табл. 47-2

Группа пациентов	Рекомендации
С венозным тромбозом	Варфарин (МНО — 2–3) ± гидроксихлорохин (100–200 мг/сут)
С артериальным тромбозом	Варфарин (МНО >3) + гидроксихлорохин + ацетилсалициловая кислота в низких дозах (в зависимости от риска рецидивирования тромбозов или кровотечений)
С повторными тромбозами	Варфарин (МНО >3) + гидроксихлорохин ± низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

Кроме этого есть некоторые особенности лечения АФС.

- У больных с высоким уровнем АТ к фосфолипидам в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных без акушерской патологии в анамнезе), ограничиваются назначением небольших доз ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут). В таких случаях необходимо тщательное динамическое наблюдение, 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 (варфарина) и антиагрегантов (низких доз ацетилсалициловой кислоты), которые широко используют для профилактики тромбозов, не связанных с АФС. У больных как вторичным, так и первичным АФС лечение варфарином, поддерживающее МНО на уровне 2–3 (или более), приводит к достоверному снижению частоты рецидивирования тромботических осложнений. Однако использование варфарина связано с высоким 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, характеризуемой 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 ацетилсалици-

ловой кислоты у женщин с привычным невынашиванием беременности позволяет повысить частоту успешных родов примерно в 2–3 раза и существенно превосходит по эффективности терапию ГК.

- 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.

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 пораженных участков.

Системная склеродермия входит в так называемую склеродермическую группу болезней, в которую также включают перекрестные 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 на 100 000 населения. В основном заболевают женщины (в 3 раза чаще, чем мужчины) в возрасте 30–60 лет.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология системной склеродермии неизвестна, но известны следующие факты.

- Некоторые факторы окружающей среды (вирусы, токсины) вызывают повреждение эндотелия сосудов с последующим развитием иммунных реакций, приводящих к еще 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 (блеомицином, триптофаном) или употребления некоторых пищевых продуктов (например, недоброкачественного растительного масла).
- Экспрессия некоторых Аг системы HLA в большей степени связана с синтезом определенных 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-лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, эозинофилов) друг с другом и с компонентами соединительнотканного матрикса.

- На ранних стадиях заболевания в пораженной коже обнаруживают инфильтраты, состоящие из активированных (экспрессирующих Ag 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 типа.
- 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 при 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». Именно 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 (оксида азота, эндотелина-1, простагландина), тромбоцитарных (серотонина, β -тромбоглобулина) медиаторов и нейропептидов (пептида, связанного с геном кальцитонина, вазоактивного интестинального полипептида).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

- Изменения кожи на ранних стадиях представлены умеренной моноцитарной инфильтрацией, более выраженной вокруг мелких сосудов. При электронной микроскопии выявляют признаки синтеза коллагеновых волокон. При синдроме 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 лимфоплазмочитарную инфильтрацию и интерстициальный фиброз.
- Поражение ЖКТ также демонстрирует общие для системной склеродермии патоморфологические закономерности. Изменение пищевода проявляется истончением и изъязвлением слизистой оболочки, более выражено в нижних отделах. В желудке и кишечнике отмечают атрофию слизистой оболочки, фиброз подслизистой оболочки и замещение гладких мышц соединительной тканью.
- В легких преобладают явления интерстициального фиброза. Стенки альвеол утолщены, но могут наблюдаться дегенерация и разрыв перегородок с образованием кистоподобных полостей и очагов буллезной эмфиземы. Изменения сосудов особенно выражены у больных легочной 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 (<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: гиперплазию 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) (табл. 48-1). Кроме того, рационально выделение клинических форм системной склеродермии.

Таблица 48-1. Классификация системной склеродермии

Классифицирующий признак	Варианты
Течение болезни	Острое, подострое, хроническое
Клинические формы	Диффузная, лимитированная, перекрестные синдромы
Стадия	Начальная, генерализованная, терминальная
Степень активности	0, I, II, III
Поражение кожи и сосудов	Плотный отек, индурация, атрофия, гиперпигментация, телеангиэктазии, синдром Рейно, изъязвления
Поражение опорно-двигательного аппарата	Полиартрит (экссудативный, фиброзно-индуративный), контрактуры, полимиозит, кальциноз, остеолит
Поражение сердца	Интерстициальный миокардит, кардиосклероз, порок сердца (чаще недостаточность митрального клапана), перикардит
Поражение легких	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 поражении сердца, легких, почек, опорно-двигательного аппарата рекомендуют указывать их функциональное состояние.

Клинические формы

В рамках системной склеродермии выделяют следующие основные формы заболевания:

- пресклеродермию — феномен Рейно в сочетании с изменением капилляров ложа ногтя, ишемией пальцев и иммунологическими нарушениями, характерными для системной склеродермии;
- диффузную кожную форму — характеризуется симметричным пространственным утолщением кожи дистальных и проксимальных

отделов конечностей, лица, туловища с быстрым прогрессирующим и ранним поражением (в течение первого года) внутренних органов;

- лимитированную кожную форму — проявляется симметричным поражением кожи дистальных отделов конечностей и лица и позднее — внутренних органов, включая особые варианты, такие как CREST-синдром (*Calcinosis, Raynaud, Esophageal, Sclerodactyly, Teleangiectasia* — кальциноз, феномен Рейно, поражения пищевода, склеродактилия, телеангиэктазия), легочная гипертензия и первичный билиарный цирроз;
- склеродермию без склеродермы — поражение внутренних органов и сосудов в сочетании с серологическими нарушениями, характерными для системной склеродермии, но без типичного поражения кожи;
- перекрестный синдром — сочетание симптомов системной склеродермии с признаками других системных заболеваний соединительной ткани.

Варианты течения

Выделяют следующие варианты течения.

- Хроническое течение характеризуется развитием феномена Рейно, который нередко остается единственным признаком заболевания на протяжении нескольких лет. В дальнейшем постепенно возникают поражения кожи и внутренних органов, остеолиз, контрактуры.
- Для подострого течения типична развернутая картина заболевания с поражением кожи, суставов, внутренних органов при слабой выраженности вазомоторных нарушений. Основные проявления: плотный отек кожи с последующей индурацией, рецидивирующий полиартрит (реже полимиозит), поражение сердца, легких.
- 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 (истинную склеродермическую почку).

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 балльной оценкой выраженности клинических проявлений и лабораторных показателей.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Феномен Рейно

Феномен Рейно — симметричный пароксизмальный спазм сосудов, проявляющийся последовательным изменением окраски кожи пальцев (побелением, цианозом, покраснением) и сопровождаемый ощущением напряжения и болезненностью. Феномен Рейно обнаруживают у 90% больных диффузной и у 99% больных лимитированной формой системной склеродермии. Он сопровождается развитием фиброза и язвений 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, сердце, 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 системной склеродермией, а латентное воспаление можно обнаружить даже в нормальной коже. Характерна стадийность поражения кожи — острый воспалительный отек, затем индурация с последующей атрофией.

Начальная стадия, продолжающаяся несколько месяцев, характеризуется плотным отеком 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 (язвам, пустулам, деформации 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 звездочки») 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 подвергаемых травматизации (кончиках пальцев, локтях, коленях) 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 отечность, 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 (склеродактилией и акросклерозом). Нередко происходит остеолиз ногтевых фаланг, проявляющийся укорочением и деформацией пальцев рук и ног.

У некоторых больных обнаруживают проявления полимиозита (проксимальную мышечную 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 — тяжелое 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 по-

сле приема 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 (диареей, похудением).
- Поражение толстой кишки сопровождается формированием дивертикулов, запором (вплоть до частичной кишечной непроходимости).

Поражение легких

Поражение легких часто находят в сочетании с поражением ССС и относят к числу прогностических неблагоприятных проявлений болезни.

- Наиболее распространенные начальные проявления — экспираторная одышка, непродуктивный кашель. Базальный, затем диффузный легочный фиброз (компактного или кистозного типа) развивается чаще и протекает более тяжело при диффузной форме заболевания. У больных легочным фиброзом повышен риск развития рака легких.
- Поражение легочных сосудов развивается обычно при лимитированной форме системной склеродермии и приводит к развитию легочной 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 недостаточность также развивается редко. К другим проявлениям 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 тяжелое 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 Хасимото или фиброзную атрофию, приводящие к развитию гипотиреоза), первичный билиарный цирроз у больных с CREST-синдромом.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики системной склеродермии применяют критерии Американской ревматологической ассоциации.

Диагностические критерии системной склеродермии

- Большие критерии:

- проксимальная склеродерма — симметричные 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 — симметричные утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев;
 - рубцы на кончиках пальцев или потеря вещества кончиков пальцев;
 - двусторонний базальный легочный фиброз — двусторонние сетчатые или линейно-нодулярные тени, наиболее выраженные в базальных участках легких при стандартном рентгенологическом исследовании, могут быть проявления по типу «сотового легкого». Эти изменения не должны быть связаны с первичным поражением легких.

Для подтверждения 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.

Лабораторные инструментальные исследования

Общий анализ крови. Изменения неспецифичны: гипохромная анемия, умеренное повышение СОЭ, лейкоцитоз или лейкопения.

Общий анализ мочи. Можно обнаружить микрогематурию, протеинурию, цилиндрурию, лейкоцитурию. Степень выраженности мочевого синдрома варьирует в зависимости от клинической формы поражения почек.

Биохимический анализ 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, увеличивается риск развития легочного фиброза при системной склеродермии в 17 раз;

- АТ к центромере обнаруживают у 20% больных системной склеродермией (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 легочной 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. 48-1), 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 легких. При тотальном легочном фиброзе находят картину «сотового легкого».

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.



Рис. 48-1. Рентгенограмма кисти системной склеродермии. Остеолиз дистальных фаланг пальцев (L). Кальциноз мягких тканей (C)

Другие исследования. ЭКГ, ЭхоКГ необходимы для детализации поражения сердца и диагностики легочной гипертензии.

Для выявления интерстициального заболевания легких на ранних сроках целесообразно оценить функции легких, провести КТ, бронхоальвеолярный лаваж (при подозрении на альвеолит).

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 2 формы феномена Рейно: первичную и вторичную. Последняя развивается не только при системной склеродермии, но и при многих других заболеваниях 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 (облитерирующем тромбангите, болезни Такаясу, атеросклерозе);
- заболеваниях, сопровождаемых повышением вязкости крови (криоглобулинемии, полицитемии, макроглобулинемии Вальден-стрема);
- туннельных синдромах;
- эндокринной патологии;
- лечении некоторыми ЛС (β -адреноблокаторами, блеомицином, винбластином, клонидином, эрготамином и др.).

При отсутствии этих заболеваний феномен Рейно считают первичным, что 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 выделяют смешанное заболевание соединительной ткани (перекрестный 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:

- профилактику и лечение сосудистых осложнений (в первую очередь, феномена Рейно);
- подавление прогрессирования фиброза;
- воздействие на иммуновоспалительные механизмы системной склеродермии;
- профилактику 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 приема 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 воды.
- В случаях частых и продолжительных эпизодов вазоспазма при первичном феномене Рейно и у больных с вторичным феноменом Рейно необходимо назначение **медикаментозной терапии**. С этой целью применяют сосудорасширяющие препараты и антиагреганты.

– **Сосудорасширяющие препараты**. Наиболее эффективными сосудорасширяющими препаратами считают блокаторы мед-

ленных кальциевых каналов, относящиеся к производным дигидропиридина.

- ◆ Нифедипин — препарат выбора, в дозе 30–60 мг/сут (в 3 или 4 приема) значительно уменьшает частоту, интенсивность, а в некоторых случаях и продолжительность эпизодов вазоспазма, ускоряет заживление дигитальных язв. Нифедипин при приеме в небольших дозах (5–20 мг) под язык за 15–30 мин до воздействия холода предупреждает вазоспазм и повышает кожный кровоток в пальцах. Приблизительно у одной трети больных при лечении нифедипином развиваются побочные эффекты, среди которых наиболее часто встречаются рефлекторная тахикардия, головная боль, головокружение, гиперемия лица и отеки голеней, связанные с системной артериальной гипотензией и негативным хронотропным действием препарата. Применение нифедипина пролонгированного действия уменьшает частоту побочных эффектов при сохранении высокой клинической эффективности.
- ◆ Другие производные дигидропиридина назначают при непереносимости нифедипина:
 - ◆ амлодипин — препарат длительного действия, достоверно снижает частоту и выраженность вазоспастических атак при однократном приеме 5–20 мг препарата. Наиболее частый побочный эффект амлодипина — отек лодыжек, который появляется приблизительно у 50% больных;
 - ◆ исрадипин — снижает частоту и выраженность вазоспазма в суточной дозе 5 мг в 2 приема. 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 противопоказаниях или непереносимости дигидропиридиновых производных применяют сосудорасширяющие препараты других групп:
 - ◆ дилтиазем — блокатор медленных 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 в 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:
 - ◆ алпростадиллом (простагландином E1) — ежедневное внутривенно 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. Алпростадилл также стимулирует репарацию трофических язв конечностей. Терапевтический эффект сохраняется в течение 4–9 мес;
 - ◆ илопростом (синтетическим простаглицлином) — сильным вазодилататором, который подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, повышает деформируемость эритроцитов; при системной склеродермии уменьшает количество и выраженность атак феномена Рейно, ускоряет заживление пальцевых язв. Эффективность илопроста сопоставима с алпростадиллом, 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 внутривенно 100–300 мг в изотоническом растворе натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы.
 - ◇ Низкомолекулярные декстраны (например, реополиглюкин*) — применяют в комплексе с антиагрегантами в виде ежедневных внутривенных инфузий 200–400 мл.
- **Хирургическое лечение** применяют при выраженном феномене Рейно и неэффективности консервативной терапии. С этой целью проводят симпатэктомию пальцев, которая приводит к избавле-

нию 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 (диспепсии, протеинурии, гиперчувствительности, лейкопении, тромбоцитопении, аутоиммунных реакций и др.) препарат отменяют.

Противовоспалительная терапия

ГК (≤ 15 –20 мг/сут в пересчете на дозу преднизолона) показаны при клинических и лабораторных признаках воспалительной и иммунологической активности (миозите, альвеолите, серозите, рефрактерном к терапии НПВС артрите, тендосиновите) на ранней (отечной) 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 массы тела в сутки) 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 в целях профилактики дисфагии рекомендуют частое дробное питание с исключением приема пищи позднее 18 ч. Полезно приподнимать головной конец кровати. В целях лечения дисфагии назначают прокинетики, например, метоклопрамид (10 мг 3–4 раза в сутки). При рефлюкс-эзофагите назначают антисекреторные препараты [ранитидин по 150 мг 2 раза в сутки, омепразол по 20 мг/сут (последний назначают на срок не более 7 дней)]. При развитии грыжи пищеводного отдела диафрагмы показано оперативное лечение.
- При поражении тонкой кишки применяют антибактериальные препараты (ципрофлоксацин, амоксициллин, метронидазол, ван-

комицин). В раннюю стадию поражения назначают прокинетики (метоклопрамид).

Поражение легких. При интерстициальном фиброзе назначают пеницилламин (дозы см. выше), низкие дозы преднизолона и циклофосфамид. Применение этих препаратов не только замедляет прогрессирование фиброза легких, но и положительно влияет на проявления вторичной легочной гипертензии.

Поражение сердца. При сердечной недостаточности проводят соответствующее лечение (см. главу «Сердечная недостаточность»). Следует избегать чрезмерной стимуляции диуреза, ведущей к уменьшению эффективного объема плазмы и провокации почечного криза. Лечение аритмий проводят по общепринятым схемам (см. главу «Аритмии и блокады сердца»).

Поражение почек. При склеродермическом почечном кризе показано раннее (желательно в течение первых 3 дней) назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ): каптоприла в дозе 32,5–50,0 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 рекомендуют прием 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 повысилась, что в первую очередь связано с разработкой методов ведения больных с почечным кризом.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МЫШЦ

Воспалительные заболевания мышц — группа заболеваний, основным проявлением которых является мышечная слабость, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относят:

- идиопатические воспалительные миопатии;
- миопатии, связанные с инфекцией;
- миопатии, связанные с воздействием ЛС и токсинов.

Среди них наиболее важными признают полимиозит и дерматомиозит. Наряду с ними в группу идиопатических миопатий входят:

- ювенильный дерматомиозит;
- миозит, вызванный системным заболеванием соединительной ткани (перекрестный синдром);
- миозит, связанный с опухолями (паранеопластический);
- миозит с внутриклеточными включениями;
- редкие заболевания (оссифицирующий миозит, локализованный, или очаговый, миозит, гигантоклеточный миозит, эозинофильный миозит).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Заболеваемость миозитами колеблется от 0,2 до 1 на 100 000 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.

49.1. ДЕРМАТОМИОЗИТ И ПОЛИМИОЗИТ

ЭТИОЛОГИЯ

Причины возникновения заболевания окончательно 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 Ag главного комплекса гистосовместимости больше связано не с самим заболеванием, а с определенными 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 пораженной 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 определенные 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 отека, гиперплазии, вакуолизации и дегенерации. На поздних стадиях заболевания при полимиозите и дерматомиозите возникают атрофия мышечных фибрилл, фиброз, замещение пораженных 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 (лихорадке, похудением и др.) и миалгиями. В последующем постепенно (в течение нескольких недель) присоединяется прогрессирующая слабость в проксимальных группах мышц. Более медленное (в течение нескольких лет) нарастание мышечной слабости наблюдают чаще у больных миозитом с включениями.

Крайне редко встречается амиопатический дерматомиозит, при котором основным проявлением в течение нескольких лет выступает поражение кожи. У больных антисинтетазным синдромом ранними признаками заболевания могут быть феномен Рейно, полиартралгии или полиартрит, а также одышка, сухой кашель и боль в груди, обусловленные интерстициальным легочным фиброзом.

Развернутая клиническая картина включает следующие проявления.

- Симметричную слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей, а также мышц шеи (больше сгибателей) — ведущий клинический признак заболевания. Приводит к затруднениям при подъеме с низкого стула, посадке в транспорт, умывании и причесывании. Походка становится неуклюжей, ковыляющей, больные не могут подняться без посторонней помощи с низкой поверхности, повернуться в кровати и оторвать голову от подушки. Поражение поперечно-полосатых мышц глотки, гортани и верхней трети пищевода приводит к дисфонии, затруднению глотания (дисфагии). Поражение дистальной мускулатуры возникает редко (в 10% случаев), 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, их отек, однако мышечные атрофии развиваются только у пациентов, длительно страдающих полимиозитом или дерматомиозитом, особенно при отсутствии адекватной терапии. Мышечные гипертрофии при полимиозите и дерматомиозите отсутствуют, они характерны для миодистрофий.
- Поражение кожи — патогномоничный признак дерматомиозита. Кожные проявления включают эритематозную (гелиотропную) сыпь, локализирующуюся на верхних веках, скулах, крыльях носа, в области носогубной складки, в зоне декольте и на верхней части спины, над локтевыми, коленными, пястно-фаланговыми и прок-

симальными 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: шелушение и растрескивание кожи пальцев и ладоней («рука механика» или «рука ремесленника»), гипертрофия кутикулы, околоногтевая эритема, телеангиэктазии. При капилляроскопии сосудов околоногтевого ложа отмечают расширение и дилатацию капиллярных петель (чаще при перекрестном синдроме, реже — при дерматомиозите). Кожный зуд встречается относительно редко и быстро купируется при назначении ГК.

- Поражение суставов — может предшествовать 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 легких — проявляется экспираторной одышкой, которая может быть связана с поражением диафрагмальных мышц, развитием сердечной недостаточности или интеркуррентной легочной инфекцией, токсическим поражением легких, связанным с приемом 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 легочного фиброза, который у некоторых больных определяют только при специальном исследовании. В наиболее тяжелых случаях развивается аспирационная пневмония.

- Поражение сердца — при полимиозите и дерматомиозите в большинстве случаев протекает бессимптомно. Иногда при специальном исследовании 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 пациентов с перекрестным синдромом полимиозита или дерматомиозита с системными заболеваниями соединительной ткани.
- Из других сосудистых нарушений — инфаркты окологтевого ложа, петехии, *livedo reticularis*.
- Поражение почек — наблюдают редко, хотя возможно развитие протеинурии и даже нефротического синдрома. Выраженная миоглобинурия может приводить к ОПН.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики полимиозита или дерматомиозита следует использовать диагностические критерии.

- Поражения 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 фибрилляции).
- Обнаружение АТ к Jo-1.
- Недеструктивный артрит или артралгии.
- Признаки системного воспаления (лихорадка 37 °С и выше, увеличение концентрации СРБ или СОЭ >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 хотя бы 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 затруднения, особенно в дебюте заболевания.

Лабораторные инструментальные исследования

В 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 высокими 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 возрасти до появления клинических признаков обострения полимиозита и дерматомиозита; ее уровень может снижаться до развития клинического улучшения. Иногда у больных активность КФК может быть в пределах нормы, несмотря на тяжелое 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 тяжелой 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 неспецифично для поражения скелетной мускулатуры. У некоторых больных с генерализованной слабостью изолированное увеличение трансаминаз позволяет заподозрить гепатит.

Иммунологические исследования. К миозитспецифическим относят АТ к аминоксилсинтетазам 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 связана с развитием так называемого антисинтетазного синдрома, характеризующегося острым началом, интерстициальным поражением легких, лихорадкой, симметричным артритом, феноменом Рейно, поражением кожи кистей по типу «руки механика».

Игольчатая электромиография. Игольчатая 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 миофибрилл (потенциалы фибрилляции, положительные острые волны) 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, наблюдаются 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, вовлеченной в патологический процесс, но без выраженной атрофии.

Рентгенологическое исследование. Рентгенологические изменения суставов нехарактерны. При рентгенологическом исследовании легких часто выявляют признаки базального пневмосклероза и интерстициального легочного фиброза. Более чувствительным методом считают КТ.

Электрокардиография. Для раннего выявления прогностически неблагоприятных нарушений ритма и проводимости целесообразно проведение суточного мониторирования ЭКГ.

Дифференциальная диагностика

Не только у больных с амиотрофической формой, но и при классической форме дерматомиозита на ранней стадии заболевания в клини-

ческой 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 затруднений. Однако во многих случаях, особенно у пожилых пациентов, необходимо проводить дополнительное исследование для исключения онкологического процесса.

Дифференциальная диагностика полимиозита представляет более сложную проблему. Ее проводят с широким кругом заболеваний, сопровождаемых 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 (мышечную дистрофию Дюшенна, Беккера и др.):
 - врожденные 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 приема 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 ее следует принимать в 3 приема 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 ее следует применять только при быстром прогрессировании дисфагии (из-за риска аспирационной пневмонии) и развитии системных проявлений (миокардита, альвеолита).

При отсутствии положительной динамики на фоне длительного приема 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 приеме внутрь, особенно высоких доз).

Циклоспорин. Есть данные о благоприятном эффекте циклоспорина (в дозе 2,5–3,5 мг/кг массы тела в сутки), в том числе у больных с резистентными к ГК формами полимиозита и дерматомиозита.

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 легочного фиброза. У больных резистентным миозитом доза циклофосфамида составляет в среднем 2 мг/(кг×сут). Иногда резистентность к ГК, метотрексату и азатиоприну удается 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 тяжелым, 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 дифференцированно в зависимости от стадии заболевания. В острую фазу показаны пассивные упражнения и напряжение мышц, в стадию выздоровления — изометрические упражнения, затем изотонические 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, вызванным злокачественными новообразованиями) составляет 90%. В целом выживаемость больных дерматомиозитом и перекрестными 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;
- тяжелое течение миозита (лихорадку, дисфагию, поражение легких, сердца, ЖКТ);
- миозит при злокачественных новообразованиях (5-летняя выживаемость — 50%);
- антисинтетазный синдром.

49.2. 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 (в среднем 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 (обнаруживают при световой микроскопии) и микротубулярные элементы (выявляют при электронной микроскопии). Определенное диагностическое значение имеет электромиография, при которой находят смешанные миопатические и невропатические изменения.

Миозит, вызванный 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 поли-

миозитом или дерматомиозитом. Симптомы миопатии могут превалировать в клинической картине при системной склеродермии, СКВ, ревматоидном артрите, синдроме Шёгрена, системных васкулитах. В целом для перекрестных 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 РМ/ScI (группе полипептидов, которые встречаются у больных с признаками склеродермии и полимиозита). Увеличение активности КФК при перекрестных 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, связанный с опухолями (опухолевый, или паранеопластический), составляет примерно 20% всех случаев воспалительных миопатий. На фоне злокачественных новообразований дерматомиозит развивается чаще, чем полимиозит. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Опухоли могут обнаруживаться до появления признаков миопатий, одновременно 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 васкулитом или кожного некроза, или амиотрофического дерматомиозита увеличивает вероятность опухолевого миозита, а формирование легочного фиброза, появление миозитспецифических аутоантител и других системных проявлений снижает ее. Локализация и тип опухолей не коррелируют с вероятностью развития миозита. Тем не менее опухолевый миозит чаще вызван раком яичника и носоглотки. При подозрении на опухолевый миозит следует провести дополнительное исследование, включающее определение простатоспецифического Аг (у мужчин), СА-125 (Аг опухоли яичника у женщин).

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Системные васкулиты — группа острых и хронических заболеваний с широким спектром клинических проявлений. Важнейший патоморфологический признак системных васкулитов — воспаление сосудистой стенки.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Традиционно используют 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 остается невыясненным.

Большинство современных классификаций системных васкулитов ограничивается перечислением их нозологических форм и учетом калибра пораженных 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 Шёнлейна–Геноха;
- васкулита гиперчувствительности;
- артериита Такаясу;
- гигантоклеточного (височного) артериита.

Следует подчеркнуть, что задачей данного исследования было создание классификационных (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 1992 г. в Чапел-Хилле была разработана номенклатура и приняты определения системных васкулитов. 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 Шёнлейна–Геноха;
 - эссенциальный криоглобулинемический васкулит;
 - кожный лейкоцитокластический васкулит.

50.1. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) — хроническое воспалительное заболевание аорты и ее основных ветвей, реже — ветвей легочной артерии с развитием стеноза или окклюзии пораженных сосудов и ишемии органов и тканей.

Заболеваемость варьирует от 1,2 до 6,3 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. Выражены 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 типы заболевания в зависимости от вовлеченных в патологический процесс сосудов (по данным ангиографического исследования):

- 1-й тип — поражение ветвей дуги аорты;
- 2а тип — поражение восходящего отдела грудной аорты, дуги аорты и ее ветвей;
- 2б тип — поражения, как при типе 2а, и поражение нисходящего отдела грудной аорты;
- 3-й тип — поражение нисходящего отдела грудной аорты, брюшной аорты и/или почечных артерий;
- 4-й тип — поражение брюшной аорты и/или почечных артерий;
- 5-й тип — одновременное поражение, как при типах 2б и 4.

Если в патологический процесс вовлечены легочные или венечные артерии, это указывают дополнительно к типу заболевания.

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.
- 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 ее ветвей, локализацию ишемического синдрома.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина заболевания складывается из общих симптомов и признаков поражения отдельных органов.

- **Общие симптомы болезни.** В дебюте заболевания часто в течение длительного времени бывают лихорадка или увеличение СОЭ. Иногда наблюдают похудение, 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 головного 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, сопровождаемым уплотнением и дилатацией аорты, с последующим формированием недостаточности клапана аорты или аневризмы ее стенки. Развитие сердечной недостаточности происходит на фоне легочной 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 встречаются синдром перемежающейся хромоты верхних конечностей, сопряженный 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 ее ослабление) ниже места окклюзии артерии, систолический

шум над пораженными сосудами (над подключичной артерией, брюшным отделом аорты). При поражении подключичной артерии определяют разницу АД на руках.

- **Поражения почек.** Формируются вследствие стеноза почечной артерии (чаще поражается левая почечная артерия). Возможно развитие гломерулонефрита, тромбоза почечных артерий. Очень редко наблюдают амилоидоз почек.
- **Поражение легких.** Проявляется легочной гипертензией и обычно сочетается с какими-либо из вышеперечисленных симптомов, реже протекает 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.

ДИАГНОСТИКА

В диагностике заболевания помогают классификационные критерии Американской ревматологической ассоциации (1990).

- Возраст до 40 лет.
- Перемежающаяся хромота верхних конечностей — быстрое развитие усталости и ощущение дискомфорта при работе руками.
- Ослабленный пульс 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 ее ветвей, не связанные с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими причинами. Изменения обычно локальные или сегментарные.

Диагноз считают достоверным при наличии 3 критериев и более.

Лабораторные и инструментальные исследования

Общий анализ крови. Отмечают увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи. Без изменений (кроме тех ситуаций, когда развивается гломерулонефрит).

Биохимический анализ крови. Показатели острой фазы воспаления, концентрация которых коррелирует со степенью активности процесса. Ревматоидный фактор, антиядерные АТ, АТ к кардиолипину находят редко.

Аортография и селективная ангиография пораженных сосудов. Наиболее информативные методы диагностики. Выявляют участки стеноза и постстенотического расширения, мешотчатые аневризмы, окклюзии ветвей дуги аорты, различные по локализации и протяженности. Для наглядной визуализации артериальных стенозов применяют УЗИ.

Позитронно-эмиссионная томография. Перспективный неинвазивный метод оценки распространенности и выраженности воспаления в крупных сосудах.

Дифференциальная диагностика

Необходима дифференциальная диагностика со следующими заболеваниями.

- **Врожденными аномалиями сосудистой системы и тромбозами.** Для тромбоза характерно острое начало, возможно наличие тромбов в полости сердца. При тромбозах и врожденных аномалиях сосудов изменения касаются только определенной артерии, а не группы сосудов, отходящих от аорты на близком расстоянии друг от друга.
- **Реноваскулярная АГ.** Развивается не только при неспецифическом 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. В 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 легочной 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

Медикаментозное лечение

Иммуносупрессивная терапия. Обычно назначают преднизолон в дозе 40–60 мг/сут до достижения клинического эффекта (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 (а также при наличии противопоказаний к назначению ГК или развитию серьезных побочных эффектов от их применения) назначают циклофосфамид в дозе 2 мг/(кг×сут). Иммуносупрессивная терапия отчетливо снижает выраженность симптомов неспецифического аортоартериита. При рефрактерных к стандартной терапии случаях продемонстрирована эффективность моноклональных антител к ФНО- α — инфликсимаба (в дозе 3–5 мг/кг в виде внутривенных инфузий по схеме 0–2–6 нед и далее каждые 8 нед).

Антигипертензивное лечение. Обязательный компонент лечения больных реноваскулярной АГ, поскольку ее относят к неблагоприятным прогностическим факторам при неспецифическом аортоартериите. Необходимо помнить, что больным двусторонним стенозом почечных артерий ингибиторы АПФ противопоказаны.

Другие средства. Для профилактики артериального тромбоза некоторые исследователи предлагают назначать антикоагулянты и антиагреганты (чаще всего 75–100 мг/сут ацетилсалициловой кислоты), однако в настоящее время недостаточно наблюдений, однозначно свидетельствующих о целесообразности их применения.

Хирургическое лечение

Хирургические вмешательства выполняют только после купирования активного воспалительного процесса. Характер операции зависит от протяженности 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 неэффективна.
- 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 стенозом почечных артерий и симптоматической АГ.

ПРОГНОЗ

Течение неспецифического аортоартериита в большинстве случаев длительное, многолетнее. Быстро прогрессирующие формы болезни наблюдаются чаще в молодом возрасте (до 20 лет). Развитие осложнений при неспецифическом аортоартериите (АГ, инсульта, ретинопатии, сердечной недостаточности, амилоидоза) существенно снижает продолжительность жизни.

50.2. ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ

Гигантоклеточный артериит (височный артериит, болезнь Хортона) — системный гранулематозный васкулит с преимущественным поражением экстра- и интракраниальных артерий, возникающий у лиц старше 50 лет. Часто сочетается с ревматической полимиалгией, которую рассматривают как одно из проявлений гигантоклеточного артериита.

Заболеваемость составляет от 11,7 до 17 на 100 000 населения. Женщины болеют в 5 раз чаще мужчин.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология неизвестна. Выявлено совпадение пиков заболеваемости гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией с ростом инфекционных болезней, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, парвовирусом В19, *Chlamydia pneumoniae*. Прослежена связь гигантоклеточного артериита с носительством Аг HLA-DR4 и с аллелями HLA-DRB104.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Характерный гистологический признак гигантоклеточного артериита — инфильтрация всех слоев 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

Для клинической картины заболевания характерны следующие проявления.

- 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 пораженной артерии.
 - При поражении поверхностной височной артерии (90–100% случаев) характерна постоянная интенсивная головная боль (как одно-, так и двусторонняя), усиливающаяся при прикосновении к коже головы. Височные артерии выглядят утолщенными, отечными, 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 невротией зрительного нерва, офтальмоплегией, диплопией, потерей зрения в результате окклюзии центральной артерии сетчатки, ишемическим хориоретинитом, иритом, конъюнктивитом, эписклеритом, склеритом.
- Описано поражение аорты и ее ветвей в виде аортита, недостаточности аортального клапана, коронарита с развитием инфаркта миокарда, аневризмы аорты с опасностью расслоения. Аневризма грудного отдела аорты возникает при гигантоклеточном артериите в 17,4 раза, а брюшного отдела — в 2,4 раза чаще, чем в общей популяции.
- Поражение нервной системы представлено мононевритами, полиневротией. Инсульты возникают как следствие поражения артерий мозга.
- Поражение ССС проявляется в виде инфаркта миокарда, расслаивающейся аневризмы аорты.
- Ревматическая полимиалгия встречается у 30% больных гигантоклеточным артериитом 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. Мышечная слабость и атрофия мышц не характерны.

ДИАГНОСТИКА

В диагностике заболевания используют 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, характеризуемый преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками.

Для постановки диагноза необходимы 3 критерия.

Лабораторные и инструментальные исследования

Общий анализ крови. Отмечают нормохромную анемию, лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ более 40 мм/ч, выявляют показатели острой фазы воспаления (С-реактивный белок).

Биопсия 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 выявляют хроническое гранулематозное воспаление с образованием гигантских клеток вблизи эластической мембраны (в 50% случаев) или панартериит с инфильтрацией преимущественно лимфоцитами и мононуклеарными клетками (в 50% случаев). При отрицательных результатах показана биопсия артерии противоположной стороны.

Дуплексная сонография. Применяют для оценки состояния височных и затылочных артерий. Характерным признаком гигантоклеточного артериита является гипоехогенный ореол, видимый в обеих проекциях (гало), а также стеноз или окклюзия.

Позитронно-эмиссионная томография. Для некоторых пациентов (в частности, с субклиническим артериитом или Такаясу-подобным вариантом гигантоклеточного артериита) это единственный метод подтверждения воспаления крупных сосудов.

Артериография височной артерии. Менее информативна, чем биопсия.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику гигантоклеточного артериита проводят с опухолью различной локализации (в том числе головного мозга), невралгией тройничного нерва, глаукомой, старческим амилоидозом, неспецифическим аортоартериитом и другими заболеваниями.

Ревматическую полимиалгию, часто сочетающуюся с гигантоклеточным артериитом, дифференцируют от полимиозита, неспецифического мышечного синдрома при опухолях различной локализации, инфекционных заболеваний, трихинеллеза.

Зрительные расстройства при гигантоклеточном артериите обусловлены артериитом задних ресничных артерий и ветвей глазной артерии, приводящим к острой ишемии зрительного нерва. При исследовании глазного дна обнаруживают отек 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 развиваться в течение 5–7 дней.

Болезнь Такаясу чаще наблюдают у молодых женщин в виде характерного поражения аорты и ее 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 фибромиалгии нехарактерны лихорадка, анемия, резкое увеличение СОЭ.

Мигрень у пожилых людей часто необходимо дифференцировать от гигантоклеточного артериита. 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 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 в дозе 40–60 мг/сут в несколько приемов до нормализации СОЭ и исчезновения симптомов. В последующем

- снижают дозу по 2,5–5,0 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.
 - При отсутствии нарушений зрения или поражения крупных сосудов начальная доза преднизолона может быть меньше — в пределах 20 мг/сут.
 - При тяжелом течении дозу ГК следует увеличить до 60–80 мг/сут или провести пульс-терапию (метилпреднизолоном по 1 г в течение 3 дней внутривенно 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 оценивают индивидуально у каждого больного. Если в течение 6 мес на фоне приема преднизолона в дозе 2,5 мг в сутки клинические проявления заболевания отсутствуют, лечение можно прекращать.
 - Эффективность метотрексата (7,5–15,0 мг/нед) не доказана, однако попытка его назначения оправдана при рецидивирующем течении васкулита.
 - Прием аспирина* (100 мг/сут) снижает риск развития слепоты и цереброваскулярных катастроф.

ПРОГНОЗ

Прогноз, как правило, благоприятный, за исключением случаев развития инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, расслаивающей аневризмы аорты. Считается, что гигантоклеточный артериит не влияет на продолжительность жизни.

50.3. УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ

Узелковый полиартериит (узелковый периартериит, узелковый полиангиит) — заболевание артерий среднего и мелкого калибра, сопровождаемое образованием аневризм и вторичным поражением органов и тканей. Болезнь впервые описали Куссмауль и Мейер в 1866 г. как своеобразное поражение артерий, протекающее одновременно с брайтовой болезнью (острым гломерулонефритом) и быстро прогрессирующим мышечным параличом.

Узелковый полиартериит относится к редким заболеваниям. Заболеваемость колеблется от 0,7 до 6,3 на 100 000 населения. Мужчины болеют в 2,5 раза чаще, средний возраст заболевших — 38–43 года.

ЭТИОЛОГИЯ

Причинами узелкового полиартериита могут быть следующие факторы:

- вирусы гепатитов 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 неясен. При электронной микроскопии в сосудах среднего калибра не удается обнаружить каких-либо патологических изменений. Иммунные отложения в клубочках почек отсутствуют либо их находят в очень ограниченных количествах. Именно поэтому, несмотря на то что у больных узелковым полиартериитом часто обнаруживают циркулирующие иммунные комплексы, нельзя уверенно говорить о связи заболевания с сосудистыми иммунными отложениями. Кроме того, 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 тяжелого 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), артрал-

гии 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 подъема АД вплоть до развития злокачественной гипертензии (очень часто) с быстро прогрессирующей 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 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 печеночной артерии). Могут наблюдаться сильные боли в животе, возможно развитие перитонита вследствие перфорации язв (чаще тонкой кишки), панкреатита, некроза желчного 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. Возможны поражение венечных артерий (стенокардия, инфаркт миокарда), ЦНС, легких (пневмонит), развитие орхита.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз узелкового полиартериита ставят на основании клинических симптомов заболевания и диагностических критериев. Диагностически значимыми клиническими симптомами узелкового полиартериита считают следующие:

- поражение почек;
- вовлечение периферической нервной системы в виде асимметричного двигательного полиневрита;

- абдоминальный синдром, проявляющийся болями в животе, диспепсическими явлениями и нередко осложняющийся перфорацией язв стенки кишки, 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 в сыворотке более 660 ммоль/л или креатинина более 132,5 мкмоль/л, не связанное с дегидратацией или обструкцией мочевыводящих путей.
- Наличие в крови маркеров вируса гепатита В.
- Изменения, обнаруживаемые при ангиографии: 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.

Лабораторные и инструментальные исследования

Проводят следующие лабораторные и инструментальные исследования.

Общий анализ 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 скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При поражении печени преобладают признаки синдрома цитолиза.

Иммунологическое исследование. Проводят на наличие маркеров вирусов гепатита В или С (в том числе методом ИФА), наличие ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита С в сыворотке крови.

Ангиография брыжеечных или почечных артерий. Выявляют аневризмы или сегментарные стенозы.

Биопсия тканей. Один из наиболее достоверных методов диагностики. Вдвое информативнее, если она проведена в участках пораженной кожи или болезненных мышц.

Дифференциальная диагностика

Узелковый полиартериит, прежде всего, следует дифференцировать от других системных заболеваний соединительной ткани.

- Микроскопический полиангиит — некротизирующий васкулит, поражающий капилляры, венулы, артериолы, протекающий с наличием АТ к компонентам цитоплазмы нейтрофилов (АНЦА) в крови. Характерно развитие гломерулонефрита с поздним появлением мягкой АГ и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, а также некротизирующего альвеолита с легочным кровотечением.
- Для гранулематоза Вегенера характерно наличие тканевой деструкции — изъязвлений слизистой оболочки полости носа, перфораций носовой перегородки, распада легочной ткани. Часто обнаруживают АНЦА.
- Ревматоидный васкулит протекает с развитием трофических язв конечностей, полиневропатий. Поставить правильный диагноз помогают оценка суставного синдрома (эрозивный полиартрит с деформациями), обнаружение ревматоидного фактора.
- Инфаркты кожи, напоминающие таковые при узелковом полиартериите, могут возникать в результате эмболии при сепсисе, миксоте левом предсердия. Необходимо исключить сепсис до назначения иммуносупрессивной терапии предполагаемого узелкового полиартериита.
- Сочетание полиневропатии, лихорадки, полиартрита можно обнаружить при лаймской болезни. Следует выяснить эпидемиологический анамнез (укус клеща, пребывание в природно-очаговой местности с мая по сентябрь). Для подтверждения диагноза необходимо обнаружение АТ к боррелиям.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение

К основным группам ЛС, используемым при узелковом полиартериите, относятся ГК и цитостатики (циклофосфамид, азатиоприн), экстракорпоральные методы очищения крови (плазмаферез).

Глюкокортикоиды. Монотерапию ГК не используют для лечения узелкового полиартериита. При репликации вируса гепатита В необходимо сочетать ее с противовирусными препаратами и плазмаферезом, при отсутствии репликации — с циклофосфамидом.

Тактика назначения ГК

- В начале заболевания ГК обычно назначают в несколько приемов в дозе 1 мг/(кг×сут), а затем (через 7–10 дней) при положительной динамике клинических и лабораторных показателей переходят на однократный прием 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 продолжается от одного года до 5 лет.
- Пульс-терапию применяют у больных, рефрактерных к стандартной терапии, а также для индукции ремиссии васкулита и для подавления его обострений (эскалационная терапия).

Циклофосфамид. Препарат выбора при узелковом полиартериите при отсутствии репликации вируса гепатита В.

Тактика лечения.

- 1–2 мг/(кг×сут) внутрь в течение 10–14 дней с последующим снижением дозы 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 по 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 должно быть ниже $3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$, а нейтрофилов — $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$. В начале лечения целесообразно контролировать содержание лейкоцитов через день, а после стабилизации их количества — не реже одного раза в 2 нед.
- По данным литературы, интермиттирующая терапия высокими дозами циклофосфамида (в сочетании с ГК) эффективна и позволяет снизить частоту развития побочных эффектов данного препарата ($500\text{--}700 \text{ мг}/\text{м}^2$ ежемесячно в течение 6–12 мес).
- У пациентов с почечной недостаточностью (креатинин в сыворотке крови — $>500 \text{ мкмоль}/\text{л}$) доза циклофосфамида должна быть снижена на 25–50%.

- Лечение циклофосфамидом после достижения ремиссии следует проводить в течение 1 года и более.
- Длительное лечение циклофосфамидом сопровождается увеличением частоты побочных эффектов (в первую очередь, легочных инфекционных осложнений и рака мочевого пузыря), определяющих высокую инвалидизацию и смертность.

Азатиоприн. Используют для поддержания ремиссии при некротизирующих васкулитах. Этот препарат вызывает побочные эффекты реже, чем циклофосфамид. Оптимальная доза — 1–3 мг/(кгхсут), поддерживающая доза — 50 мг в день.

Плазмаферез

- Основное показание: в составе комбинированной терапии при остром, прогрессирующем течении заболевания, проявляющемся быстро прогрессирующим нефритом (уровень креатинина — >500 мкмоль/л) и тяжелым васкулитом.
- В сочетании с ГК применяют для лечения узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В.
- Применение плазмафереза у больных узелковым полиартериитом при наличии факторов неблагоприятного прогноза не повышает 5-летнюю выживаемость пациентов (по сравнению со стандартной терапией ГК и цитотоксинами).

В настоящее время в большинстве случаев при узелковом полиартериите применяют комбинированную терапию ГК и цитостатиками.

Комбинированная терапия

- Индукционная терапия (4–6 мес): циклофосфамид — 2 мг/(кгхсут) в течение месяца (максимально — 150 мг/сут), снизить дозу на 25 мг, если больному более 60 лет (количество лейкоцитов должно быть $>4 \times 10^9$ /л), в сочетании с преднизолоном в дозе 1 мг/(кгхсут) (максимально — 80 мг/сут), снижать каждую неделю до 10 мг/сут в течение 6 мес.
- Поддерживающая терапия: азатиоприн в дозе 2 мг/(кгхсут) или циклофосфамид в дозе 1 мг/(кгхсут) в сочетании с преднизолоном по 5–10 мг/сут.
- Эскалационная терапия (активное тяжелое заболевание с повышением креатинина >500 мкмоль/л или с легочными геморрагиями): 7–10 процедур плазмафереза в течение 14 дней (удаление плазмы в объеме 60 мл/кг с замещением ее равным объемом 4,5–5% альбумина человека) или пульс-терапия метилпреднизолоном (15 мг/кг

массы тела в сутки), дексаметазоном (2 мг/кг) в течение 3 дней; если возраст больных менее 60 лет, возможно назначение циклофосфамида в дозе 2,5 мг/(кг×сут).

Противовирусные препараты

При наличии маркеров репликации вируса гепатита В показан ламивудин в дозе 100 мг/сут (длительностью до 6 мес) в сочетании с ГК и плазмаферезом.

Кроме того, можно обсуждать назначение новых противовирусных препаратов — энтекавира и адефовира[®].

Препараты интерферона противопоказаны в связи с высоким риском усугубления течения васкулита.

Хирургическое лечение

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 стенки кишки и развитие злокачественной АГ. Однако адекватное лечение значительно улучшает прогноз. При отсутствии лечения узелкового полиартериита 5-летняя выживаемость составляет только 5%, в то время как иммуносупрессивная терапия увеличивает ее до 40%.

50.4. 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% пациентов с патологией сосудов нижних конечностей. Мужчины болеют в 9 раз чаще женщин. Средний возраст заболевших — 30 лет. Среди больных преобладают курильщики.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология заболевания не установлена. У больных облитерирующим тромбангиитом гены *HLA-B5* и *HLA-A9* обнаруживают чаще, чем в общей популяции.

ПАТОГЕНЕЗ

Предполагают, что облитерирующий тромбангиит может быть обусловлен:

- реакцией на компоненты табачного дыма у лиц с определенным фенотипом;
- патологической иммунной реакцией на коллаген I и III типа, 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 возникают пролиферация клеток эндотелия и инфильтрация внутренней оболочки сосудов лимфоцитами, однако внутренняя эластическая мембрана остается 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 пораженных артериях (лучевой, задней большеберцовой, тыльной артерии стопы) значительно ослаблен, в то время как на интактных участках сосудистого русла (плечевой, бедренной, подколенной артериях) не изменен. Цвет кожи меняется в соответствии с положением конечности: высоко поднятая конечность бледнеет, опущенная конечность становится цианотичной. Смена бледности и цианоза в различных положениях конечности помогает исключить воспалительные процессы, при которых кожа не меняет окраску в зависимости от положения. На поздних стадиях присоединяются изъязвления и гангрена, боль может стать продолжительной, усиливается в тепле.

- Феномен Рейно наблюдают у 34–57% больных. К его проявлениям относят приступы вазоспазма, сопровождаемые бледностью и похолоданием пальцев. В промежутках между приступами кисти (стопы) цианотичны (см. главу «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 пораженными 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 напряжен, но признаков раздражения брюшины не находят. По мере развития гангрены кишки повышается температура тела, развивается атония кишечника, появляются симптомы 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.

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 тромбангита устанавливают при наличии большого и двух малых критериев.

Лабораторные и инструментальные исследования

При лабораторных и инструментальных исследованиях обнаруживают следующие изменения.

- Повышение СОЭ, лейкоцитоз, диспротеинемия нехарактерны. Специфические иммунологические маркеры не выделены.
- Биопсия области трофических изменений не всегда позволяет однозначно поставить диагноз.
- Из рентгенологических методов исследования показано проведение ангиографии. 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 «Стенокардия» и «Инфаркт миокарда» в главе «Ишемическая болезнь сердца»).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику облитерирующего тромбангита проводят со следующими заболеваниями.

- Атеросклерозом. 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 проявиться тромбозом, и поэтому при появлении тромбозов у молодых людей следует определять антифосфолипидные АТ.
- Болезнью Бехчета. При болезни Бехчета, а также при опухолях поджелудочной железы может развиваться мигрирующий тромбофлебит. Болезнь Бехчета манифестирует 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.

- Тромбоэмболиями. Для тромбоэмболий (в отличие от облитерирующего тромбангиита) характерна внезапность возникновения. Поскольку источником артериальных тромбоэмболий большого круга кровообращения выступают полости сердца, важно помнить о возможном наличии у больного фибрилляции предсердий, миксомы, эндокардита.
- Другими системными васкулитами с синдромом окклюзии периферических артерий (узелковым полиартериитом, гигантоклеточным артериитом). В отличие от облитерирующего тромбангиита, они сопровождаются высокой воспалительной и иммунологической активностью (см. разделы «Узелковый полиартериит» и «Гигантоклеточный артериит»).

ЛЕЧЕНИЕ

Прекращение курения — важный аспект лечения, поскольку прогрессирование заболевания у лиц, продолжающих курить, неизбежно.

Медикаментозное лечение

Высокоэффективны внутривенные инфузии илопроста (синтетического аналога простаглицлина) в дозе 50 мкг/сут в течение 3–4 нед. Есть данные об эффективности пентоксифиллина, блокаторов медленных 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 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.

50.5. ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера — заболевание из группы системных васкулитов, характеризующееся развитием некротизирующего гранулематозного воспаления и некротизирующего васкулита с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек.

Заболеваемость составляет 4 на 1 млн населения, распространенность — 3 на 100 000 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 микобактериальной (атипичные микобактерии) и вирусной (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр) инфекций 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. В некоторых случаях связь с инфекцией также подтверждается эффективностью 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 (чаще всего, с протеиназой-3). Эти АТ рассматривают как специфический серологический маркер и вероятный патогенетический фактор заболевания. О важном патогенетическом значении клеточных иммунных реакций свидетельствуют гранулематозный характер поражения внутренних органов и наличие активированных Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате почек и легких.

Важную роль в развитии васкулита и гломерулонефрита играют нейтрофилы — основные клетки-мишени для АНЦА. Инфильтрация нейтрофилами клубочков — морфологический признак поражения почек. Ферменты, высвобождаемые при дегрануляции нейтрофилов, способны повреждать базальную мембрану клубочков.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Отличительный патоморфологический признак гранулематоза Вегенера — некротизирующий васкулит артерий и вен мелкого и среднего калибра, сопровождаемый образованием гранул как в стенке сосудов, так и в других тканях.

В типичных случаях наблюдают множественное двустороннее инфильтративное поражение легких 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 гранул в сочетании с васкулитом или без него.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают 3 клинических варианта гранулематоза Вегенера.

- Локальный — поражаются исключительно верхние дыхательные пути (язвенно-некротический ринит, синусит, ларингит). Возможно поражение органа зрения (гранулема глазницы).
- Ограниченный — наряду с поражением верхних дыхательных путей, органа зрения или слуха (отит) отмечают изменения в легких.
- Генерализованный — присоединяется гломерулонефрит, нередко быстро прогрессирующий.

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 95% 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 развиваться деформация

носа (седловидный нос). При дальнейшем прогрессировании процесса присоединяются язвенно-некротические изменения слизистых оболочек глотки, гортани, трахеи.

- Поражение органа слуха в виде отита встречаются у 30–35% больных гранулематозом Вегенера. Это 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 40% 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 легких отмечают у 70% больных, клинические симптомы у половины из них выражены отчетливо: кашель, иногда надсадный, боль в грудной клетке, кровохарканье, одышка. У некоторых пациентов обнаруживают только рентгенологические симптомы. При аускультации выслушивают сухие и влажные хрипы, крепитацию. При КТ легких выявляют изменения в виде единичных или множественных округлых теней с нечеткими контурами, преимущественно в средних и нижних легочных полях. Характерна быстрая положительная динамика рентгенологической картины на фоне лечения иммунодепрессантами. Иногда очаговые изменения могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Для гранулематоза Вегенера типичен быстрый распад инфильтратов с образованием тонкостенных каверн. Множественные инфильтраты расположены 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 65% больных. Оно возникает вслед за язвенно-некротическими изменениями верхних дыхательных путей и распадом инфильтратов в легких. Тем не менее при быстро прогрессирующем варианте нефропатии поражения почек возникают одновременно с изменениями дыхательной системы, причем 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% течение нефропатии фульминантное.

ДИАГНОСТИКА

Американская ассоциация ревматологов в 1990 г. предложила следующие классификационные критерии, которые помогают распознать гранулематоз Вегенера.

- Воспаление слизистой оболочки носа и полости рта, язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа.
- Изменения при рентгенологическом исследовании легких:
 - узелки;
 - инфильтраты;
 - полости.
- Изменения в общем анализе мочи — микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения).
- Обнаружение при биопсии гранулематозного воспаления в стенке артерии или периваскулярном пространстве.

Для постановки диагноза необходимо наличие 2 критериев и более.

Лабораторные и инструментальные исследования

Общий анализ крови. Выявляют увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, нормохромную или гипохромную анемию.

Биохимический анализ крови. Позволяет выявить диспротеинемию (повышение содержания α_2 - и γ -глобулинов), увеличение уровня СРБ, повышение концентрации фибриногена в плазме крови.

Иммунологическое исследование. У 95% больных в период разгара клинических признаков заболевания обнаруживают АНЦА к протеиназе-3 (при локальном варианте болезни АНЦА отсутствуют у 30–70% пациентов).

Биопсия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, тканей глазницы, легкого. Обнаруживают гранулематозное воспаление с наличием типичных гигантских клеток и некротизирующий васкулит. При биопсии почек гранулемы обычно не находят, но выявляют гломерулонефрит и его морфологический вариант.

Рентгенография придаточных пазух носа. Проводят обязательно.

Рентгенография органов грудной клетки. Обнаруживают мягкотканевые образования в легких, часто в центре заметны очаги некроза или полость.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику гранулематоза Вегенера проводят в зависимости от формы болезни.

- При локальной форме — с пансинуситом, отитом, срединной гранулемой лица (носа), опухолями из окружающих тканей, склеромой.
 - Для срединной гранулемы 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 гранулемы с гигантскими клетками, реже выявляют признаки опухоли (например, Т-клеточной лимфомы).
 - При псевдоопухоли глазницы, помимо УЗИ и КТ, большое диагностическое значение имеют результаты биопсии — выявление типичных для гранулематоза Вегенера гистологических изменений.
- Ограниченный вариант гранулематоза Вегенера дифференцируют от пневмонии (стафилококковой этиологии), туберкулеза, опухоли. Для постановки диагноза гранулематоза Вегенера важно наличие поражения верхних дыхательных путей, органов 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 легкого.
- Дифференциальную диагностику генерализованного варианта гранулематоза Вегенера проводят с синдромом Гудпасчера, микроскопическим полиангиитом, гемосидерозом легких и другими системными васкулитами.
 - Синдром Гудпасчера — редкое аутоиммунное заболевание, в клинической картине которого доминируют быстро прогрессирующий гломерулонефрит и поражение легких, осложняющееся кровотечением. Выявляют АТ к базальным мембранам почечных клубочков и легочных альвеол, тогда как АНЦА не обнару-

живают. Поражение верхних дыхательных путей для синдрома Гудпасчера нехарактерно.

- При узелковом полиартериите отсутствуют повреждения вен, гранулемы, АНЦА, деструктивные процессы в легких. В отличие от гранулематоза Вегенера, типична злокачественная АГ. Часто обнаруживают маркеры вирусов гепатитов В и С.
- Синдром Черджа–Стросс сопровождается эозинофилией крови и образованием эозинофильных гранул в тканях. Типично сочетание с бронхиальной астмой. Поражение почек не сопровождается прогрессирующим ухудшением их функций.
- При микроскопическом полиангиите наблюдают некротизирующий альвеолит с кровотечениями и быстро прогрессирующий гломерулонефрит при отсутствии АГ. Образование гранул и распад тканей нехарактерны.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение

В лечении гранулематоза Вегенера используют ГК и цитостатики (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн).

Глюкокортикоиды

- Монотерапию ГК не используют для лечения гранулематоза Вегенера в связи с высокой частотой прогрессирования заболевания.
- Тактика назначения ГК такая же, как и при узелковом полиартериите.

Циклофосфамид

- Препарат выбора при гранулематозе Вегенера.
- Тактика лечения такая же, как и при узелковом полиартериите.

Азатиоприн

- Используют 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/нед.
- В сочетании с ГК применяют для лечения гранулематоза Вегенера без быстро прогрессирующего нефрита и тяжелого поражения легких, как правило, при непереносимости циклофосфамида или для поддержания ремиссии заболевания.

В настоящее время в большинстве случаев применяют комбинированную терапию ГК и цитостатиками.

Комбинированная терапия

Схемы лечения такие же, как и при узелковом полиартериите.

Этанерцепт (моноклональные антитела к CD20-рецептору В-лимфоцитов). В виде 4 инфузий по 375 мг/м² (каждые 1–2 нед) используют при рефрактерных к стандартной терапии вариантах гранулематоза Вегенера или при непереносимости циклофосфида.

Микофенолата мофетил. В дозе 2 г/сут применяют для поддержания ремиссии у больных гранулематозом Вегенера.

Циклоспорин. Иногда используют для поддержания ремиссии при неэффективности других видов терапии гранулематоза Вегенера, но его применение ограничено из-за потенциальной нефротоксичности.

Лефлуномид. Есть отдельные сообщения о положительном клиническом эффекте применения данного препарата в дозе 20–40 мг/сут в сочетании с 10 мг/сут преднизолона для поддержания ремиссии при гранулематозе Вегенера.

Ко-тримоксазол/триметоприм. Существуют данные об использовании ко-тримоксазола/триметоприма (160/800 мг 2 раза в сутки) 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 применяют 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 неэффективно для поддержания ремиссии при генерализованной форме гранулематоза Вегенера.

Хирургическое лечение

Показано при развитии необратимых (периферической гангрены) изменений тканей, субглоточном стенозе при гранулематозе Вегенера (механической дилатации трахеи в сочетании с местным введением ГК).

ПРОГНОЗ

Адекватная иммуносупрессивная терапия значительно улучшает прогноз заболевания: на фоне ее проведения ремиссии достигают у 75% больных, а у 90% наблюдают значительное улучшение.

50.6. 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 легочными капилляритами.

Микроскопическим полиангиитом мужчины болеют в 1,3 раза чаще, 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 вызывают аутоантитела к различным компонентам цитоплазмы нейтрофилов. Установлено, что при микроскопическом полиангиите данные АТ с одинаковой частотой специфичны в отношении сериновой протеиназы-3 (обнаруживают циклоплазматическое свечение) и миелопероксидазы (перинуклеарное свечение). В активную фазу болезни АНЦА выявляют практически у всех больных.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Некротизирующий васкулит при микроскопическом полиангиите носит распространенный характер. Находят поражения многих органов. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в легких, почках и коже. В воспалительном инфильтрате преобладают полиморфноядерные лейкоциты, отсутствуют гранулемы. При иммунофлюоресцентном исследовании клубочков почек не обнаруживают иммунных комплексов или АТ к базальной мембране. В легких 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 гранулемы не обнаруживают.
- У 25% больных наблюдают поражение глаз в виде кератоконъюнктивита и эписклерита; как правило, оно носит обратимый характер. Поражение легких и почек — основные клинические проявления микроскопического полиангиита, определяющие прогноз заболевания.
- Поражение легких возникает у 55–70% больных. Клинические признаки повреждения легких — кашель, боль в грудной клетке. У 70% больных наблюдают кровохарканье, а в 10–15% случаев — развитие фульминантного легочного кровотечения. У большинства больных отмечают быстрое нарастание дыхательной недостаточности по рестриктивному типу. Рентгенологическим методом в легких обнаруживают картину быстро прогрессирующего альвеолита (геморрагического, реже фиброзирующего). Прогноз при развитии фульминантного легочного кровотечения, как правило, неблагоприятный.
- Поражение почек у больных микроскопическим полиангиитом обнаруживают в 90–100% 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. Мягкая или умеренная АГ развивается у половины больных через год после появления первых признаков нефропатии. Особенность гломерулонефрита при микроскопическом полиангиите (по сравнению с другими некротизирующими васкулитами) — высокая частота быстро прогрессирующих форм. К клиническим особенностям быстро прогрессирующего нефрита при микроско-

пическом полиангиите относят острую почечную недостаточность (ОПН), формирующуюся 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, легочной 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;
- заболеваниями, проявляющимися легочно-почечным синдромом:
 - синдромом Гудпасчера;
 - синдромом Черджа–Стросс;
 - болезнью Шёнлейна–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 гранул 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) характерны бронхиальная астма, эозинофильные инфильтраты в органах и тканях, невысокая частота обнаружения АНЦА (в 10–15% случаев).

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения микроскопического полиангиита используют высокие дозы ГК (1 мг/кг в пересчете на преднизолон) и пульс-терапию циклофосфамидом (1000 мг внутривенно) каждые 10–12 дней, обычно в сочетании с приемом цитостатиков внутрь. По мере стихания острых явлений переходят на прием препаратов внутрь. Плазмаферез проводят

у больных почечной недостаточностью (креатинин — >500 мкмоль/л) при подготовке к гемодиализу или при легочном 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 серьезный: по данным некоторых исследователей, 5-летняя выживаемость у больных микроскопическим полиангиитом с поражением почек составила 55%. К признакам неблагоприятного прогноза относят:

- возраст старше 50 лет;
- концентрацию креатинина в сыворотке крови более 500 мкмоль/л;
- олигурию;
- высокую протеинурию;
- отсутствие адекватного лечения.

50.7. БОЛЕЗНЬ ШЁНЛЕЙНА-ГЕНОХА

Болезнь Шёнлейна–Геноха — геморрагический васкулит, характеризуемый отложением в стенках мелких сосудов иммунных комплексов, содержащих АТ класса IgA, с характерными симметричными геморрагическими высыпаниями, артритом, абдоминальным синдромом и гломерулонефритом.

Заболеваемость составляет 14 на 100 000 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 циркулирующими иммунными комплексами. В состав иммунных комплексов, оседающих на стенках мелких сосудов, входят АТ класса IgA, компонент компле-

мента С3, пропердин. Фиксация иммунных комплексов на стенках сосудов вызывает активацию системы комплемента и внутрисосудистое свертывание крови. Тромбообразование приводит к нарушению микроциркуляции. Повышение проницаемости пораженной сосудистой стенки обуславливает развитие геморрагического синдрома. Наиболее часто отмечают вовлечение сосудов почек, брыжейки и кожи.

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 болезни Шёнлейна–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 «пальпируемая пурпура». При надавливании пятна не исчезают;
 - сыпь проходит через 2–3 сут;
 - типичная локализация сыпи — нижние конечности, ягодицы, разгибательная поверхность предплечий, плеч, область пораженных 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, отечность и ограничение их функций. Обычно артрит сочетается с миалгией и отеком 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 диспепсических расстройств (тошноты, рвоты, диареи). Боли в животе связаны с повышенной проницаемостью сосудов и пропотеванием плазмы из сосудов в стенку кишки. У половины больных развивается желудочно-кишечное кровотечение. Перфорация кишки 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 ее 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.

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 приема пищи, признаки кишечного кровотечения.
- Гранулоцитарная инфильтрация стенок артерий и вен (при исследовании материала, полученного при биопсии).

Диагноз считают достоверным при наличии 2 критериев и более.

Лабораторные и инструментальные исследования

Специфических лабораторных маркеров болезни Шёнлейна–Геноха нет.

Общий анализ крови. Выявляют умеренный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Содержание тромбоцитов в норме.

Общий анализ мочи. Выявляют гематурию, протеинурию.

Иммунологическое исследование. Увеличение титра антистрептолизина О обнаруживают у 30% детей.

Анализ кала на скрытую кровь. Необходимо проводить при абдоминальном синдроме.

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.

Ирригография. Обращают внимание на большие дефекты наполнения, напоминающие рентгенологическую картину болезни Крона или опухоли.

Эндоскопическое исследование. При абдоминальном синдроме помогает выявить геморрагический или эрозивный дуоденит, эрозии в желудке, тонкой или толстой кишке.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить прежде всего со следующими заболеваниями.

- С тромбоцитопенической пурпурой. Проявляется петехиальными высыпаниями и кровоточивостью. Отмечают низкое содержание тромбоцитов в крови.
- ДВС-синдромом. В отличие от последнего, при болезни Шёнлейна–Геноха отсутствует фаза гипокоагуляции.
- Тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Протекает с тромбоцитопенией, фрагментацией эритроцитов, гемолизом, развитием ОПН. Тромбоцитопения и гемолиз не характерны для болезни Шёнлейна–Геноха.
- Сывороточной болезнью. Возникает через 7–12 дней после введения чужеродной сыворотки и проявляется развитием крапивницы (реже — пурпуры), артритов или околосоуставной отечности, лихорадки, отеков, болей в животе и диареи. В редких случаях возника-

ет гломерулонефрит. Обнаруживают АТ класса IgE в повышенных концентрациях, в то время как наличие депозитов АТ класса IgA нехарактерно.

- Гипергаммаглобулинемической пурпурой. Проявляется рецидивирующим высыпанием мелкой пальпируемой пурпуры на коже дистальных отделов нижних конечностей. После исчезновения этих высыпаний на их месте остаются пигментированные пятна. Выявляют повышенное содержание IgG. Гипергаммаглобулинемическая пурпура может сопутствовать синдрому Шёгрена, СКВ, инфекционному эндокардиту.
- Криоглобулинемией. Помимо геморрагических высыпаний, характерно наличие кожных проявлений в виде *livedo reticularis*, акроцианоза 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 легком течении заболевания (кожном и суставном синдромах) рекомендуют назначение сульфасалазина в дозе 1–2 г/сут в среднем на 6 мес, иногда применяют НПВС (ибупрофен, индометацин) или парацетамол. Абдоминальный синдром — показание к назначению преднизолона внутрь в дозе 0,5–1,0 мг/(кг×сут) в течение 2 нед с последующим снижением, при тяжелом течении абдоминального синдрома рекомендуют внутривенное введение преднизолона в дозе 500–1000 мг в течение 3 последовательных дней (пульс-терапию). При лечении тяжелого почечного синдрома монотерапия ГК малоэффективна. При нефротическом синдроме или быстро прогрессирующем гломерулонефрите глюкокортикоиды комбинируют с циклофосфамидом, иногда оправданно добавление к иммуносупрессивной терапии низкомолекулярных гепаринов. Встречаются сообщения о благоприятных результатах внутривенного введения иммуноглобулина для лечения гломерулонефрита при болезни Шёнлейна–Геноха. В ряде случаев положительный эффект оказывают повторные сеансы плазмафереза. К сожалению, широко ис-

пользуемые в настоящее время антиагрегантные, антикоагулянтные, сосудокрепляющие препараты в большинстве случаев неэффективны и не оказывают никакого влияния на отдаленный прогноз. Также не оправдано широкое назначение НПВС (особенно опасно при абдоминальном синдроме).

ПРОГНОЗ

Прогноз благоприятный, заболевание разрешается в течение 2–4 нед. Хроническое течение процесса возникает при почечном синдроме 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.
- Гематурию с протеинурией более 1 г/сут.
- Нефротический синдром с почечной недостаточностью и обнаружение гломерулонефрита с полулуниями при биопсии почек.

Глава 51

СПОНДИЛОАРТРОПАТИИ

Спондилоартриты — большая группа воспалительных ревматических заболеваний, объединенных на основании:

- общих клинических признаков (воспалительная боль в спине, сакроилиит, спондилит, моно- или асимметричный олигоартрит, энтезиты, воспалительные изменения со стороны глаз, кишечника, урогенитального тракта, кожи);
- генетических особенностей (высокая частота выявления антигена гистосовместимости HLA-B27).

Центральную позицию в этой группе занимает идиопатический/первичный анкилозирующий спондилит (спондилоартрит) — болезнь Бехтерева. Это воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, при котором обязательно поражаются крестцово-подвздошные суставы и позвоночник. К другим заболеваниям данной группы относят реактивный артрит, псориатический артрит, артриты, связанные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, а также недифференцированный спондилоартрит.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Истинная распространённость спондилоартритов в популяции неизвестна. Это связано с отсутствием общепринятых диагностических критериев некоторых заболеваний этой группы, а также нередко с малосимптомным течением болезни (особенно у женщин). Поскольку носительство Аг HLA-B27 существенно (примерно в 50 раз) увеличивает риск развития спондилоартритов, эти заболевания чаще возникают в тех популяциях, где более широко распространено носительство HLA-B27.

КЛАССИФИКАЦИЯ

К заболеваниям этой группы относят:

- анкилозирующий спондилит;
- псориатический артрит;
- реактивный (или постинфекционный) артрит (включая синдром Рейтера);

- артриты при воспалительных заболеваниях кишечника (при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона);
- острый передний увеит;
- недифференцированный спондилоартрит;
- некоторые другие заболевания и синдромы, охарактеризованные менее подробно.

ДИАГНОСТИКА

Поскольку во многих случаях четкая диагностика определенного заболевания невозможна, Международное общество по изучению спондилоартритов (*Assessment of SpondyloArthritis international Society – ASAS*) в 2009 г. разработало новые классификационные критерии диагноза аксиального и периферического спондилоартрита (табл. 51-1). Преимущество новых критериев состоит в возможности ранней, дорентгеновской диагностики спондилоартритов. Созданы 2 варианта критериев аксиального спондилоартрита. Один из них базируется на визуализационных признаках сакроилиита (МРТ или рентгенография), а другой – на выявлении HLA-B27 и клинических проявлений, характерных для всей группы спондилоартритов.

Согласно данным критериям, у пациента не старше 45 лет с воспалительными болями в нижней части спины или позвоночнике диагноз аксиального спондилоартрита может быть поставлен при признаках сакроилиита на рентгенографии или МРТ и одного признака спондилоартритов. При отсутствии сакроилиита диагноз аксиального спондилоартрита может быть установлен на основании наличия HLA-B27 и 2 признаков спондилоартритов и более. Чувствительность этих критериев составила 82,9%, специфичность – 84,4%.

Критерии периферического спондилоартрита созданы на основе какого-либо ведущего клинического признака – артрита или дактилита или энтезита плюс не менее 1 признака спондилоартрита из следующих: увеит, псориаз, болезнь Крона/язвенный колит, предшествующая инфекция, HLA-B27, сакроилиит по данным МРТ или рентгенографии или не менее 2 других признаков спондилоартрита: артрит, энтезит, дактилит, воспалительная боль в спине (когда-либо), семейный анамнез спондилоартрита (см. табл. 51-1). Чувствительность – 75%, специфичность – 82,2%.

51.1. АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) – воспалительное заболевание позвоночника неизвестной этиологии, относящееся к группе спондилоартритов.

Распространенность анкилозирующего спондилита широко варьирует и в основном зависит от частоты встречаемости Ag HLA-B27 — от 0,15% в Финляндии до 1,4% в Норвегии (среди взрослого населения). Распространенность анкилозирующего спондилита в России, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в 1988 г., составляет от 0,01 до 0,09%. Заболевание начинается преимущественно в 20–30 лет, у мужчин встречается 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 спондилоартритов (псориатического артрита, реактивного артрита).
- Анкилозирующий спондилит, связанный с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Один из постоянных клинических признаков 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 51-1. Классификационные критерии аксиального спондилоартрита (ASAS, 2009)

<p>Вариант 1. Сакроилиит по данным визуализации плюс ≥ 1 признака спондилоартрита</p>	<p>Вариант 2. Наличие HLA-B27 плюс ≥ 2 других признаков спондилоартрита</p>
<p>Признаки спондилоартрита: воспалительная боль в спине; артрит; энтезит (в области пяток); увеит; дактилит; псориаз; болезнь Крона/неспецифический язвенный колит; хороший эффект НПВС; спондилоартриты у членов семьи; HLA-B27; повышение СРБ</p>	<p>Сакроилиит по данным визуализации: активное (острое) воспаление по данным МРТ, с высокой степенью вероятности указывающее на сакроилиит, характерный для спондилоартритов, или определенный сакроилиит по данным рентгенографии, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита</p>

Классификационные критерии ASAS для периферического спондилоартрита (ASAS, 2009)	
Артрит или энтезит или дактилит плюс	
<p>≥1 признака спондилоартрита:</p> <ul style="list-style-type: none"> увеит; псориаз; болезнь Крона/язвенный колит; предшествующая инфекция; HLA-B27; сакроилиит по данным МРТ или рентгенографии 	<p>≥2 других признаков спондилоартрита:</p> <ul style="list-style-type: none"> артрит; энтезит; дактилит; воспалительная боль в спине (когда-либо); спондилоартрит в семейном анамнезе

Поражение позвоночника

Поражение позвоночника проявляется воспалительными болями, скованностью и нарушениями функций.

- Боли в нижней части спины (поясничной области, крестца, области крестцово-подвздошных суставов) воспалительного характера характерны для анкилозирующего спондилита. Диагноз устанавливают при наличии любых четырех признаков из следующих:
 - возраст начала менее 40 лет;
 - постепенное начало;
 - улучшение после физических упражнений;
 - отсутствие улучшения в покое;
 - ночная боль (с улучшением при пробуждении).
- Боли в области крестца и ягодичной области (сакроилиит), могут иррадиировать в проксимальные отделы бедер. Интенсивность болевого синдрома бывает различной и заметно уменьшается при приеме НПВС. Боли в поясничном отделе позвоночника постепенно приводят к ограничениям движений в поясничном отделе позвоночника, причем в первую очередь в латеральных проекциях. 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 могут сопровождаться утренней скованностью, которая уменьшается при движениях.
- 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), 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 спондилоартритах: в основном воспаляются крупные суставы ног (тазобедренные, коленные, голеностопные, таранно-пяточные), характерны несимметричный моноартрит и олигоартрит. Возможно воспаление отдельных суставов пальцев стоп, изредка приводящее к деструктивным изменениям, напоминающим ревматоидный артрит. Часто поражаются височно-нижнечелюстные суставы. В зависимости от возраста больного клиническая картина имеет определенные особенности.

- Артрит при анкилозирующем спондилите у взрослых чаще не продолжительный, но может быть стойким, плохо поддаваться терапии и составлять главную проблему заболевания. 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 наблюдаются 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 (мест 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, общую 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 одновременно. В случае своевременного полноценного лечения прогноз при увеите благоприятный, однако возможны серьезные 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, характеризуемое 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 легких 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 в области позвоночника;
- эффективность применения НПВС в максимальной дозе;
- скорость прогрессирования функциональных и рентгенологических изменений позвоночника.

Для оценки активности болезни используют вопросник, называемый индексом BASDAI (табл. 51-2). По мнению экспертов в области анкилозирующего спондилита, о высокой активности заболевания свидетельствует величина индекса BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index* — индекс активности анкилозирующего спондилита), равная 4 или более.

Значима для оценки активности спондилита степень выраженности ночных болей в позвоночнике, которую определяют с помощью числовой ранговой шкалы (ЧРШ) 0–10.

Для оценки функциональных нарушений при анкилозирующем спондилите применяют индекс BASFI (табл. 51-3).

Для оценки функциональных изменений используют индекс BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* — функциональный индекс анкилозирующего спондилита) (см. табл. 51-3).

Таблица 51-2. Вопросы, используемые для определения индекса BASDAI (числовая ранговая шкала 0–10)

- 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? (0–2 ч)

Расчет индекса BASDAI

- Рассчитайте среднее значение для вопросов 5 и 6.
- Рассчитайте сумму значений для вопросов 1–4 и прибавьте ранее полученное среднее значение для вопросов 5 и 6.
- Разделите результат на 5

Примечание. Для расчета индекса BASDAI используют 6 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. Для ответа на каждый вопрос предлагают числовую ранговую шкалу 0–10. Ее левая крайняя точка (0) соответствует отсутствию данного признака, а правая крайняя точка (10) – крайней степени выраженности признака (для последнего вопроса о длительности скованности – 2 ч и более). Пациент должен ответить на каждый вопрос, выразив свой ответ пометкой соответствующей цифры.

Таблица 51-3. Вопросы, используемые для определения индекса BASFI (числовая ранговая шкала 0–10)

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 мин, 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 числовая ранговая шкала 0–10. Левая крайняя точка (0) соответствует возможности выполнить определенный вид деятельности без затруднений. Правая крайняя точка (10) соответствует полной неспособности совершить данную деятельность. Пациент отвечает на каждый вопрос, отмечая цифру, которая соответствует степени нарушений данной функции. Врач вычисляет сумму и среднюю величину индекса BASFI (максимальное значение составляет 100).

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные инструментальные исследования

Специфических лабораторных показателей, имеющих диагностическую значимость, при анкилозирующем спондилите не найдено.

- У 90–95% пациентов европеоидной расы с анкилозирующим спондилитом определяют ген *HLA-B27*.
- Выявление *HLA-B27* особенно помогает для установления диагноза анкилозирующего спондилита на ранней стадии, когда некоторые клинические предпосылки позволяют заподозрить 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. При анкилозирующем спондилите могут развиваться анемия и тромбоцитоз.
- Существенное значение в диагностике сакроилиита при анкилозирующем спондилите принадлежит рентгенографии и МРТ.
 - Первые изменения всегда формируются в области крестцово-подвздошных сочленений. В случае подозрения на анкилозирующий спондилит обязательно выполняют рентгенограмму таза в передне-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 распространенного субхондрального остеосклероза. Эти изменения должны быть 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 двусторонние и симметричные изменения.
 - Рентгенологическая диагностика сакроилиита на ранних стадиях, а также в детском и подростковом возрасте нередко вызывает затруднения. В этих случаях применяют МРТ крестцово-подвздошных суставов. У пациентов с относительно большой давностью клинических проявлений при сомнении в отношении

сакроилиита показано проведение рентгеновской КТ крестцово-подвздошных суставов (у взрослых).

- На рентгенографии позвоночника изменения обычно выявляют только спустя несколько 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 дугоотростчатых суставов с оссификацией их капсул. Распространенная оссификация указанных структур создает картину «бамбуковой палки». При анкилозирующем спондилите могут также возникать очаговые или распространенные 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 еще не видны при рентгенографии.
- Для оценки рентгенологических изменений при анкилозирующем спондилите применяют индекс BASRI (табл. 51-4).

Таблица 51-4. Индекс BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Index* – радиологический индекс анкилозирующего спондилита)

Градация	Описание
Крестцово-подвздошные 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	Умеренный или выраженный сакроилиит с эрозиями, склерозом, расширением, сужением или частичным анкилозом суставов

Окончание табл. 51-4

Градация	Описание
4 – значительные изменения Тазобедренные суставы (BASRI-hips: 0 – норма, 1 – подозрение*, 2 – минимальные изменения*, 3 – умеренные изменения, 4 – значительные изменения)	Значительные изменения с полным анкилозом сустава** Нет изменений Возможные изменения (локальное сужение суставной щели) Определенное сужение щели, ширина суставной щели по всей окружности составляет 2 мм и более Сужение по всему периметру щели составляет <2 мм, соприкосновение сочленяющихся костей на протяжении <2 см Деформация головки бедренной кости или соприкосновение сочленяющихся костей на протяжении 2 см и более

Позвоночник (BASRI-spine*, оценивают передне-заднюю проекцию поясничного и боковую проекцию шейного отделов)**

0 – норма	Нет изменений
1 – подозрение	Подозрение, но явных изменений нет
2 – минимальные изменения	Любое количество эрозий, квадратизация, склероз плюс 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: эрозий, остеофитов, протрузии.

** От англ. *hip* – «бедро».

*** От англ. *spine* – «позвоночный столб». BASRI-spine – сумма изменений крестцово-подвздошных 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).

Диагностические критерии

Для установления диагноза анкилозирующего спондилита применяют так называемые Нью-Йоркские модифицированные критерии (табл. 51-5). Их чувствительность и специфичность составляют соответственно 83 и 98%.

Таблица 51-5. Нью-Йоркские модифицированные критерии анкилозирующего спондилита

Клинический критерий	Рентгенологический критерий
<p>Боли в нижней части спины продолжительностью ≥ 3 мес, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое</p> <p>Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях (табл. 51-6)</p> <p>Уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (для пола и возраста; см. табл. 51-6)</p>	<p>Двусторонний сакроилиит (стадии II–IV)*</p> <p>Односторонний сакроилиит (стадии III–IV)</p>

* К I стадии сакроилиита относят подозрения на наличие изменений, ко II — наличие эрозий и склероза, к III — наличие эрозий, склероза и частичного анкилоза, к IV — полный анкилоз.

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 спондилита в ранние сроки, так как достоверные изменения крестцово-подвздошных суставов (см. табл. 51-6) выявляют, как правило, только через несколько месяцев после начала заболевания.

Таблица 51-6. Оценка подвижности поясничного и грудного отделов позвоночника, используемая в диагностических критериях анкилозирующего спондилита

Оценка	Методика проведения
<p>Оценка подвижности поясничного отдела в сагиттальной плоскости (тест Шобера)</p> <p>Оценка подвижности поясничного отдела во фронтальной плоскости</p> <p>Оценка дыхательной экскурсии грудной клетки</p>	<p>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</p> <p>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.</p> <p>Различие между окружностью грудной клетки (на уровне четвертого межреберья) на максимальных вдохе и выдохе. Норма (у взрослых): мужчины — >6 см, женщины — >5 см</p>

Для ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита (и спондилоартритов в целом) предложены новые классификационные критерии спондилоартритов (см. табл. 51-1). Рекомендуют целенаправленное обследование молодых пациентов с болями воспалительного характера в нижней части спины. Таких пациентов расспрашивают и обследуют в отношении клинических признаков, характерных для спондилоартритов (в том числе в прошлом):

- болей в пятках (энтезита);
- дактилита (воспаления сухожилий пальца стопы или кисти с диффузным отеком и гиперемией, пальца в виде сосиски);
- увеита;
- случаев спондилоартритов в семье;
- болезни Крона;
- перемежающихся болей в ягодицах;
- псориаза;
- асимметричного артрита преимущественно нижних конечностей;
- положительного эффекта от приема НПВС;
- повышения 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 1 или 2 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 — <2%). Выявление HLA-B27 (вероятность анкилозирующего спондилита 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 такую вероятность (до 15% и менее).

Дифференциальная диагностика

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, особенностям ограничений движений в позвоночнике. При невоспалительном поражении позвоночника боли обычно усиливаются при движениях, 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 — результаты МРТ позвоночника.
- У детей и подростков анкилозирующий спондилит могут имитировать болезнь Шейерманна–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 туберкулеза и других бактериальных инфекций.
- Анкилозирующий спондилит могут напоминать отдельные клинические и рентгенологические проявления болезни Педжета (деформирующий остоз), болезни Форестье (идиопатический диффузный гиперостоз скелета), гипопаратиреоза, аксиальной остеомалации, флюороза, врожденного или приобретенного 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, 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 пораже-

ние 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, необходима бывает дифференциальная диагностика с другими заболеваниями суставов. С этой целью можно использовать новые классификационные критерии спондилоартритов, предложенные ASAS в 2009 г. (см. табл. 51-2).

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 функций 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. Каждый день 1–2 раза 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 (для поддержания пра-

вильной осанки) и устройства постели (жесткое основание и подушка небольших размеров), отказу от курения, проведению ежегодной вакцинации от гриппа.

В случае значительных нарушений функций периферических суставов, а также при резко выраженном шейном или грудном кифозе возможно хирургическое лечение.

Немедикаментозное лечение, как правило, проводят в сочетании с лекарственным.

Медикаментозное лечение

Нестероидные противовоспалительные препараты. В целях уменьшения болей и скованности в позвоночнике назначают НПВС. 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 прием НПВС в течение суток с учетом индивидуальных особенностей ритма болей и скованности пациента. Нередко требуется отдельный прием препарата на ночь. Противовоспалительный эффект НПВС при анкилозирующем спондилите реализуется в течение 1–2 нед. Для оценки переносимости избранного препарата требуется около 1 мес. В случае эффективности и хорошей переносимости НПВС при анкилозирующем спондилите применяются длительно, в индивидуально подобранных дозах. Предварительные результаты свидетельствуют о замедлении прогрессирования заболевания при длительном приеме НПВС. При недостаточной эффективности избранного препарата (в полной дозе) показан переход на другой препарат из этой же группы. Селективные НПВС (целекоксиб, мелоксикам, эторикоксиб), оценивавшиеся при анкилозирующем спондилите, по эффективности не превосходят традиционные неселективные НПВС, 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 введении в крестцово-подвздошные суставы.

У больных с высокой активностью анкилозирующего спондилита, выраженными болями в позвоночнике, плохо купирующимися НПВС, может быть получен быстрый положительный эффект при внутривен-

ном введении больших доз метилпреднизолона. Оптимальный режим этого вида терапии при анкилозирующем спондилите не разработан. Переносимость данного метода лечения удовлетворительная, серьезные побочные действия возникают редко. Однако, как правило, эффект неустойчив, его длительность редко превышает 4 нед. Есть сообщения об эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном при торпидном течении переднего увеита.

Прием 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. У больных стойким периферическим артритом при недостаточной эффективности указанной терапии и стойком сохранении высокой активности заболевания показано применение сульфасалазина. 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 неясно.

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. Адалимумаб применяют по 40 мг подкожно 2 раза в месяц. Этанерцепт вводят подкожно по 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг раз в неделю.

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 показали открытые исследования, у отдельных больных удается получить улучшение при назначении метотрексата (в дозе 7,5–10,0 мг/нед) в течение 3–6 мес. Однако результаты двух проведенных 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 моложе 30 лет с хроническими болями и скованностью в нижней части спины, которые имеют факторы риска развития анкилозирующего спондилита (например, острый односторонний передний увеит в анамнезе или наличие 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 плохую переносимость НПВС;
- развитие амилоидоза.

51.2. РЕАКТИВНЫЕ АРТРИТЫ

Реактивные артриты — воспалительные заболевания суставов, развивающиеся после определенных инфекций (чаще всего мочевыводящих 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, остеоит, поражение слизистых оболочек. Сочетание артрита с уретритом и конъюнктивитом получило название синдрома Рейтера.

ЭТИОЛОГИЯ

К этиологическим агентам относят микроорганизмы, вызывающие урогенительную (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*), кишечную (*Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia* и др.), легочную (*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 отчетливый, 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. Вначале в результате заражения развивается локальное инфекционное воспаление мочевыводящих путей или кишечника, которое в большинстве случаев заканчивается выздоровлением. Только у некоторых больных процесс переходит во вторую (острую) фазу, характеризуемую 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, сакроилиита 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 артритов), а энтезит, развитие которого в конечном счете 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 «Ревматоидный артрит»).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют урогенный и энтерогенный реактивные артриты, а также острый (<6 мес), затяжной (от 6 до 12 мес) и хронический (>12 мес). Некоторые авторы выделяют рецидивирующий вариант реактивного артрита.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина реактивных артритов однотипна, не зависит 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 ее 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 легкой 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 вовлечены 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 интер-

валов между обострениями варьируют. У больных с урогенной формой реактивного артрита наблюдают более высокую частоту рецидивов, чем с постэнтероколитической формой заболевания.

Энтезопатии. Характерно развитие энтезитов и/или тендосиновитов (ахиллодинии, подошвенного фасциита) с выраженными болями, затрудняющими ходьбу.

Поражение кожи и слизистых оболочек

Часто возникают безболезненные эрозии слизистой оболочки полости рта, половых органов (кольцевидный балантит). Кератодермия (рис. 51-1) — типичное поражение кожи, напоминающее псориазные бляшки, сопровождаемые обильным шелушением. Поражение ногтей (ониходистрофию) и кожи (кератодермические псориазиформные высыпания на туловище) трудно отличить от псориазных.

Системные проявления

Наиболее частое системное проявление — поражения глаз, варьирующие от легкого преходящего конъюнктивита до тяжело протекающего увеита. У половины больных наблюдают поражение почек в виде легкой протеинурии, микрогематурии и асептической пиурии. Очень редко развиваются гломерулонефрит и IgA-нефропатия. ССС поражается редко, чаще в виде умеренного перикардита и миокардита, проявляющегося нарушениями ритма и проводимости. Очень редко при тяжелом рецидивирующем течении развиваются аортит и аортальная недостаточность. Изменения со стороны нервной системы проявляются радикулитом, периферическим невритом, энцефалопатией.



Рис. 51-1. Кератодермия при реактивном артрите

Лабораторные и инструментальные исследования

- **Общий анализ крови.** В острую фазу обнаруживают лейкоцитоз ($10-15 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($400-600 \times 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ и уровня С-реактивного белка. В хроническую фазу наблюдают умеренную нормохромную нормоцитарную анемию, отражающую развитие хронического воспаления.
- **Общий анализ мочи.** Определенное 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. Ассоциируется с развитием сакроилиита, спондилита, ирита, аортита.
- **Синовиальная жидкость.** Имеет воспалительный характер, характеризуется низкой вязкостью, плохим образованием муцинового сгустка, лейкоцитозом ($5000-10\,000$ в 1 мм^3) с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов, увеличением белка и комплемента. В отличие от септического артрита, выраженное снижение концентрации глюкозы нехарактерно.
- **Культуральное выделение возбудителя из соскоба мочеиспускательного канала или шейки матки.** Оптимальный метод выявления хламидийной инфекции. 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%.
- **Рентгенологическое исследование.** При хроническом течении синдрома Рейтера и у носителей HLA-B27 в 40–60% случаев выявляют рентгенологические признаки сакроилиита (обычно одностороннего, менее выраженного, чем при анкилозирующем спондилите) с очень редким прогрессированием. Поражения 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 (асимметричного моноолигоартрита суставов нижних конечностей), предшествующей инфекции (достоверных клинических признаков диареи или уретрита в течение 4 нед до развития артрита), желательно подтвержденной лабораторными методами. К важным дополнительным признакам относят боли в пятках или другие признаки энтезита, а также дактилит или другие кожно-слизистые проявления. Определенное 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 затруднений. Однако склонность хламидийного воспаления мочевыводящих 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, лаймборрелиоз).

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 1 года. Рецидивы часто связаны с повторным инфицированием. Хронический артрит развивается у 20–50% больных, чаще при наличии полной триады Рейтера в дебюте. Однако тяжелое нарушение трудоспособности развивается не более чем у 15% больных. Наиболее тяжелое течение имеет реактивный артрит, развивающийся у ВИЧ-инфицированных пациентов. Смертность при хронических реактивных артритах может быть связана с развитием амилоидоза или тяжелого поражения сердца.

51.3. ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Псориатический артрит — артрит, сопутствующий псориазу, имеющий черты ревматоидного артрита и серонегативных спондилоартропатий.

Псориазом страдают примерно 0,1% населения. Поражение суставов развивается у 5–7% больных псориазом, но среди пациентов с тяжелым 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 однояйцевых близнецов в отношении псориазического артрита достигает 70% и существенно выше, чем при ревматоидном артрите (30%). По данным семейно-генетических исследований, у кровных родственников больных риск заболеть псориазом или псориазическим артритом в 50 раз выше, чем в общей популяции. Патогенез псориазического 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 псориазическом 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 псориази-

ческими изменениями ногтей. Иногда артрит развивается после травмы, что ведет к неправильному диагнозу посттравматического артрита.

Условно выделяют 3 формы псориатического артрита.

- Асимметричный 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 (тендосиновитом и артритом 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 при 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 остеолита конечных фаланг и головок пястных костей кистей, реже стоп. Это редкое, но очень характерное проявление псориатического артрита. В результате остеолита развивается характерная «телескопическая» деформация пальцев и всей кисти («рука с лорнетом»).
- Поражение осевого скелета (5%) — спондилит, сакроилиит 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 сакроилиита (обычно асимметричного) выявляют у одной трети больных псориатическим артритом. Связь между развитием спондилита и сакроилиита нередко отсутствует. У больных с HLA-B27 и поздним псориазом возможны быстрое

прогрессирование спондилита и сакроилиита, развитие ирита, редко — периферического артрита. Полагают, что в этом случае речь идет о сочетании 2 болезней — псориаза и анкилозирующего спондилита, а не о псориатическом артрите.

При любой из этих форм могут быть обнаружены 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 (ахиллодинии, подошвенного фасциита). У одной трети больных развиваются конъюнктивит, изредка увеит, аортальная недостаточность, легочный фиброз.

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.
- Одновременное поражение 3 суставов одного пальца.
- В семейном анамнезе — наличие псориаза.
- Кожные псориатические высыпания или поражение ногтей.
- При рентгенографии крестцово-подвздошных сочленений — признаки двустороннего сакроилиита 2-й стадии или одностороннего сакроилиита 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.

Лабораторные и 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 артриту присущи некоторые особенности:
 - асимметричное поражение суставов;
 - отсутствие околосуставной остеопении;
 - поражение дистальных межфаланговых суставов;
 - акроостеолиз, концевое сужение фаланг, чашкообразная деформация проксимальной части фаланг («карандаш в колпачке»);
 - асимметричный костный анкилоз, остеолиз.

Сакроилиит 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.

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. Предвестники неблагоприятного прогноза:

- начало заболевания в молодом (особенно детском) возрасте;
- носительство Ag HLA-DR-3, HLA-DR-4;
- наличие тяжелого псориаза;
- множественное поражение суставов.

При наличии этих признаков необходимо раннее назначение агрессивной противовоспалительной терапии.

51.4. ЭНТЕРОПАТИЧЕСКИЕ АРТРОПАТИИ

Энтеропатические артропатии — поражения суставов воспалительного характера, связанные с заболеваниями толстой и тонкой кишки, такими как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, инфекционный энтерит, болезнь Уиппла, состояние после операций на тонкой кишке, глютенная энтеропатия.

Периферический артрит развивается у 10–20% пациентов с 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, развиваются сакроилит 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 НПВС, позволяющее уменьшить интенсивность боли и скованности. Наиболее эффективны индометацин и диклофенак. Прием индометацина на ночь (в дозе 75 мг) позволяет уменьшить выраженность ночных болей и утренней скованности. Появились данные об эффективности селективных НПВС — мелоксикама и целекоксиба. Следует помнить, что при энтеропатических артритах НПВС могут вызывать обострение диспепсических симптомов.

Глюкокортикоиды

При поражении периферических суставов и энтезитах определенный 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

Определенный 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 С-реактивного белка), особенно при энтеропатическом артрите. Реже по тем же показаниям применяют азатиоприн (в дозе 1–2 мг/кг массы тела в сутки), метотрексат (в дозе 7,5–15,0 мг/нед). Есть 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 НПВС 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 (*Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis* — синовит, акне, пустулы, гиперостоз, остеит) определенной 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 1,5–5,0 мг/кг массы тела в сутки). 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, резистентным 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 мес. Через 1–3 мес необходимы повторные бактериологические исследования. Обязательно обследование и лечение полового партнера.

- Антибиотики тетрациклинового ряда: доксициклин по 100 мг/сут.
- Азитромицин в дозе 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 (>3 мес) лечения антибиотиками на течение реактивного хламидийного артрита не доказано, а при постэнтероколитическом реактивном артрите антибиотики, как правило, неэффективны.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение применяют для коррекции тяжелых 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 52

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», подчеркивающий 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 две основные группы.

- Немодифицируемые: женский пол, дефекты гена коллагена типа II, врожденные заболевания костей и суставов.
- Потенциально модифицируемые: избыточная масса тела, дефицит эстрогенов в постменопаузе у женщин, приобретенные 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, обращенные в полость суставов. При остеоартрозе нарушаются важнейшие функции хрящевой ткани — адаптация сустава к механической нагрузке путем сжатия хряща при нагрузке и восстанов-

ления его формы при ее 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 ее идеальной молекулой для противодействия нагрузке на сустав.

Хондроциты — клетки, обеспечивающие нормальное течение обменных процессов в хряще за счет 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 синтазы оксида азота (фермента, регулирующего 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, неотличимых 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 желтый) 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 ведет 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 счет 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);
- вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний (табл. 52-1).

Таблица 52-1. Классификация остеоартроза

Первичный (идиопатический)	Локализованный (поражение <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 Врожденные, приобретенные, эндемические заболевания Метаболические болезни — Охроноз — Гемохроматоз — Болезнь Вильсона-Коновалова — Болезнь Гоше Эндокринопатии — Акромегалия — Гиперпаратиреоз — Сахарный диабет — Гипотиреоз Болезнь отложения кальция (фосфата кальция, гидроксиапатита) Невропатии Другие заболевания (аваскулярный некроз, ревматоидный артрит, болезнь Педжета и др.)

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 объемов суставов.

Ведущий клинический признак остеоартроза — боль в области пораженного сустава (или суставов). Причины суставных болей многочисленны. Они не связаны с поражением собственно хряща (он лишен нервных окончаний), а определяются психоэмоциональными факторами и повреждением:

- костей — остеофиты, инфаркты, увеличение давления в субхондральных участках кости и костномозговом канале;
- суставов — воспаление синовиальной оболочки и растяжение капсулы сустава;
- околоуставных тканей — повреждение связок, мышечный спазм, бурсит.

Характер болей разнообразный, но, как правило, механический, т.е. боли усиливаются при физической активности и ослабевают в покое.

О воспалительном компоненте в происхождении болей могут свидетельствовать внезапное, без видимых причин их усиление, появление ночных болей, утренней скованности (чувство вязкости геля в пораженном 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 определенные клинические особенности.

- При поражении коленного сустава боли возникают при ходьбе (особенно при спуске с лестницы), локализуясь в передней и внутренней частях коленного сустава и усиливающиеся при сгибании. У 30–50% больных развиваются деформация коленного сустава с отклонением его кнаружи (*genu valgum*), 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, возникающих вследствие нарушения конгруэнтности суставных поверхностей, ограничения подвижности в суставе или блокады «суставной мышью» (фрагментом суставного хряща, свободно лежащего в суставной полости).
- Увеличение объема суставов чаще происходит за счет пролиферативных изменений (остеофитов), но может быть и следствием отека 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 возникают редко, но могут появляться при развитии вторичного синовита.

В отличие от воспалительных заболеваний суставов, внесуставные проявления при остеоартрозе не наблюдаются.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные и инструментальные исследования

Применяют следующие лабораторные и 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 ее незначительное помутнение, повышение вязкости, количество лейкоцитов менее 2000 в мм³, нейтрофилов — менее 25%.
- Рентгенологическое исследование — наиболее достоверный метод диагностики остеоартроза.
 - Тазобедренные суставы — выявляют неравномерное сужение суставной щели, остеофиты по наружному, а позднее и по внутреннему краю вертлужной впадины и по периферии головки бедренной кости, признаки остеосклероза (уплотнение верхней части вертлужной впадины).
 - Коленные суставы — выявляют 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).

Диагностические критерии

При постановке диагноза необходимо руководствоваться разработанными Американской коллегией ревматологов (1990) диагностическими критериями (табл. 52-2).

Таблица 52-2. Критерии диагностики остеоартроза

Локализация поражения	Клинические, лабораторные, рентгенологические критерии
Коленные суставы	Боли, крепитация, утренняя скованность продолжительностью <30 мин и возраст >38 лет, или боли, утренняя скованность продолжительностью <30 мин и увеличение объема сустава, или боли и увеличение объема сустава. Чувствительность — 89%. Специфичность — 88%
Коленные суставы	Боли и остеофиты, или боли, изменения синовиальной жидкости, характерные для остеоартроза, утренняя скованность продолжительностью <30 мин и крепитация, или боли, возраст <40 лет, утренняя скованность продолжительностью <30 мин, крепитация. Чувствительность — 94%. Специфичность — 88%
Суставы кисти	Боли, скованность в кистях, увеличение объема 2 или более из 10 выбранных суставов кистей*, отек <3 ПФС и увеличение объема 2 или более ДМФС, или боли, скованность в кистях, увеличение объема 2 из 10 выбранных суставов кистей*, отек <3 ПФС и деформации 2 и более из 10 выбранных суставов кистей. Чувствительность — 92%. Специфичность — 98%
Тазобедренные суставы	Боли и остеофиты, или боли, СОЭ <20 мм/ч и сужение суставной щели. Чувствительность — 91%. Специфичность 89%.

* Билатеральное поражение 2 и 3 ДМФС, 2 и 3 ПМФС и 1 ПЗС.

Примечания: ДМФС — дистальные межфаланговые суставы; ПМФС — проксимальные межфаланговые суставы; ПЗС — пястно-запястные суставы.

Диагностика остеоартроза в подавляющем большинстве случаев не вызывает больших затруднений. 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 дифференциации первичного остеоартроза от вторичного, связанного с метаболическими и другими заболеваниями. Наконец, рентгенологические признаки остеоартроза обнаруживаются с очень высокой частотой, особенно у лиц пожилого возраста, при отсутствии клинических признаков заболевания. Именно поэтому при

постановке окончательного диагноза необходимы всесторонняя оценка клинических проявлений и проведение при необходимости дополнительных исследований для выявления истинных причин болей в суставах.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение остеоартроза до сих пор остается сложной и нерешенной проблемой. Задачи лечения:

- замедление прогрессирования процесса;
- уменьшение выраженности боли и воспаления;
- снижение риска обострений и поражения новых суставов;
- улучшение качества жизни и предотвращение инвалидизации.

Однако до сих пор лечение остеоартроза остается в основном симптоматическим, направленным на подавление боли. Для этого используют широкий комплекс нефармакологических и фармакологических методов, ни один из которых нельзя признать универсальным. Их применение основано на тех же принципах, что и при других хронических заболеваниях. При выборе метода лечения у конкретного больного следует учитывать ряд факторов, зависящих от свойств самих ЛС, особенностей больных (возраста, выраженности симптомов, быстроты прогрессирования, наличия воспалительного компонента, характера сопутствующих заболеваний и их фармакотерапии).

Поскольку тучность и нарушение мышечного тонуса — факторы риска возникновения и прогрессирования остеоартроза, нормализацию массы тела и укрепление мышц относят к важнейшим направлениям лечения. Установлено, что снижение массы тела уже само по себе ведет к уменьшению выраженности болевого синдрома не только в нагрузочных, но и в мелких суставах кистей. Для этого рекомендуют специальные диеты и комплексы физических упражнений (аэробные, двигательные, силовые). Определенным анальгетическим эффектом обладают физиотерапевтические методы (холодовые процедуры, чрескожная электростимуляция и др.).

Для уменьшения болей в суставах используют ненаркотические анальгетики центрального действия (парацетамол), НПВС и так называемые хондропротекторы (хондроитина сульфат, глюкозамин и комбинированные препараты, содержащие хондроитина сульфат и глюкозамин).

У больных с умеренными непостоянными болями без признаков воспаления можно ограничиться периодическим приемом слабых аналь-

гетиков (парацетамола в дозе ≤ 4 г/сут, а у пожилых — ≤ 2 г/сут). Его преимуществом перед НПВС считают меньшую вероятность развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

У больных с выраженными постоянными болями, часто связанными не только с механическими факторами, но и с воспалением, препаратами выбора считают НПВС. Все современные НПВС 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 остеоартрозом нередко эффективны более низкие дозы НПВС, 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 рекомендуют в связи с возможными тяжелыми побочными эффектами (особенно у пожилых больных) и лекарственными взаимодействиями (например, с антигипертензивными препаратами — β -адреноблокаторами, мочегонными средствами). Кроме того, индометацин обладает хондродеструктивным действием, и его прием может способствовать прогрессированию дегенеративного процесса в хряще. У больных пожилого возраста с факторами риска НПВС-гастропатии (язвенным анамнезом, сопутствующими заболеваниями и др.) необходимо применять более безопасные препараты. К ним относят селективные НПВС — мелоксикам (в дозе 7,5 мг/сут), нимесулид (в дозе 200 мг/сут), а также целекоксиб (по 100–200 мг/сут). Определенное вспомогательное значение имеет местная терапия НПВС (мазями, кремами, гелями).

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 НПВС и парацетамолом. Применение трамадола оправдано при наличии противопоказаний к назначению оптимальных доз НПВС.

Весьма эффективными препаратами для симптоматической (а возможно, и патогенетической) терапии остеоартроза считают естественные компоненты суставного хряща — хондроитина сульфат и глюкозамин.

Лечение хондроитина сульфатом (в дозе 1000–1500 мг/сут в 2–3 приема) приводит к достоверному уменьшению выраженности болей в суставах, позволяет снизить дозу НПВС. Больные хорошо переносят терапию. 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 хондроитина сульфат и глюкозамин, на прогрессирование остеоартроза, длительность и периодичность курсов требует 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. Количество инъекций в течение года не более 3. При поражении тазобедренного сустава внутрисуставное введение ГК не рекомендуют.

Больным с тяжелым инвалидизирующим поражением коленных и особенно тазобедренных суставов показано хирургическое лечение (артроскопические операции, эндопротезирование суставов).

ПРОФИЛАКТИКА

Методы лекарственной профилактики остеоартроза 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, тромбоз) развиваются не более чем у 5% больных.

Глава 53

ПОДАГРА

Подагра — заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризуемое повышением содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемией) и отложением кристаллов моноурата натрия в суставных и/или околоуставных тканях, почках и других органах.

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризуемое отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

Ранее за гиперурикемию принимался уровень мочевой кислоты выше 420 мкмоль/л, основываясь на точке супернасыщения сыворотки уратами, при которой начинают образовываться кристаллы моноурата натрия. В настоящее время все национальные общества ревматологов, Европейская антиревматическая лига и Американский ревматологический колледж рекомендуют считать гиперурикемией уровень мочевой кислоты выше 360 мкмоль/л (6 мг/дл). Это основано на исследованиях, показавших 4-кратный рост риска развития подагры у мужчин и 17-кратный — у женщин при уровне мочевой кислоты в сыворотке крови выше указанных значений.

Выявления гиперурикемии недостаточно для установления диагноза, так как лишь 10% лиц с гиперурикемией страдают подагрой, и для подтверждения диагноза требуется обнаружение кристаллов моноурата натрия.

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. Распространенность гиперурикемии в популяции колеблется от 4 до 12% с существенной тенденцией к увеличению с возрастом. Подагрой страдают от 0,1 до 1% населения. Большинство больных (80–90%) — лица среднего или старшего возраста с предшествующей в течение 20–30 лет бессимптомной гиперурикемией. Мужчины болеют подагрой в 20 раз чаще. До менопаузы женщины заболевают редко, возможно, за счет воздействия эстрогенов на экскрецию мочевой кислоты. Редко наблюдают острый приступ подагры у подростков.

ЭТИОЛОГИЯ

Облигатным фактором риска развития подагры считают стойкую гиперурикемию, т.е. повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

Накопление избыточного количества мочевой кислоты в крови может быть обусловлено либо ее высокой продукцией (повышен синтез эндогенных пуринов), либо низкой экскрецией, чаще сочетанием этих механизмов. Различают первичную и вторичную подагру. К вторичной относят подагру, развившуюся при назначении различных ЛС.

Причины гиперурикемии:

- ожирение;
- артериальная гипертензия;
- лекарственные препараты;
- генетические дефекты, приводящие к гиперпродукции или гипоекскреции уратов;
- другие сопутствующие болезни;
- алкоголизм.

В настоящее время термин «вторичная подагра» используют лишь для обозначения индуцированной лекарственными средствами или посттрансплантационной подагры.

Гиперпродукция мочевой кислоты

Источники мочевой кислоты — пуриновые основания аденин и гуанин. Выделяют 2 вида гиперпродукции мочевой кислоты.

- **Первичную гиперпродукцию.** Связана с дефектами ферментативной системы синтеза мочевой кислоты. К настоящему времени выявлены 2 таких дефекта: недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы и повышение активности рибозофосфат-пирофосфокиназы. Эти ферменты контролируются генами, сцепленными с X-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.
- **Вторичную гиперпродукцию.** Обусловлена повышенным распадом клеток при гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, противоопухолевой химиотерапии, а также характерна для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Гиперурикемия часто со-

путствует 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 4 этапа:

- фильтрацию в клубочках;
- реабсорбцию 95% профильтрованной мочевой кислоты;
- секрецию в проксимальных канальцах;
- 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 связаны, прежде всего, с нарушением работы уратных транспортеров и мутаций в кодирующих их генов. Также могут быть индуцированы кристаллизацией уратов в почках на фоне повышения их выделения (>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, варфарина, аминофиллина, diaзепам, дифенгидрамина (димедрола*), допамина, витаминов B₁₂ и C, свинца. Известны эпидемические вспышки «свинцовой подагры», вызванные интоксикацией металлом при использовании свинцовых красок, употреблении суррогатов алкоголя, содержащих этот элемент, и др.

ПАТОГЕНЕЗ

Отложения кристаллов моноурата натрия

Перенасыщение плазмы крови уратами возникает при концентрации мочевой кислоты свыше 0,42 ммоль/л, однако кристаллизация мочевой кислоты не всегда происходит после превышения данного уровня мочевой кислоты, вероятно, в силу противодействия неидентифицированной растворяющей способности плазмы. При понижении температуры кристаллизация облегчается, поэтому отложения кристаллов моноурата натрия формируются, прежде всего, в зонах со слабым кровоснабжением (связках, хрящах).

Острый подагрический артрит

Патогенез острого подагрического артрита представлен на рис. 53-1. В результате перенасыщения сыворотки крови мочевой кислотой, а так-

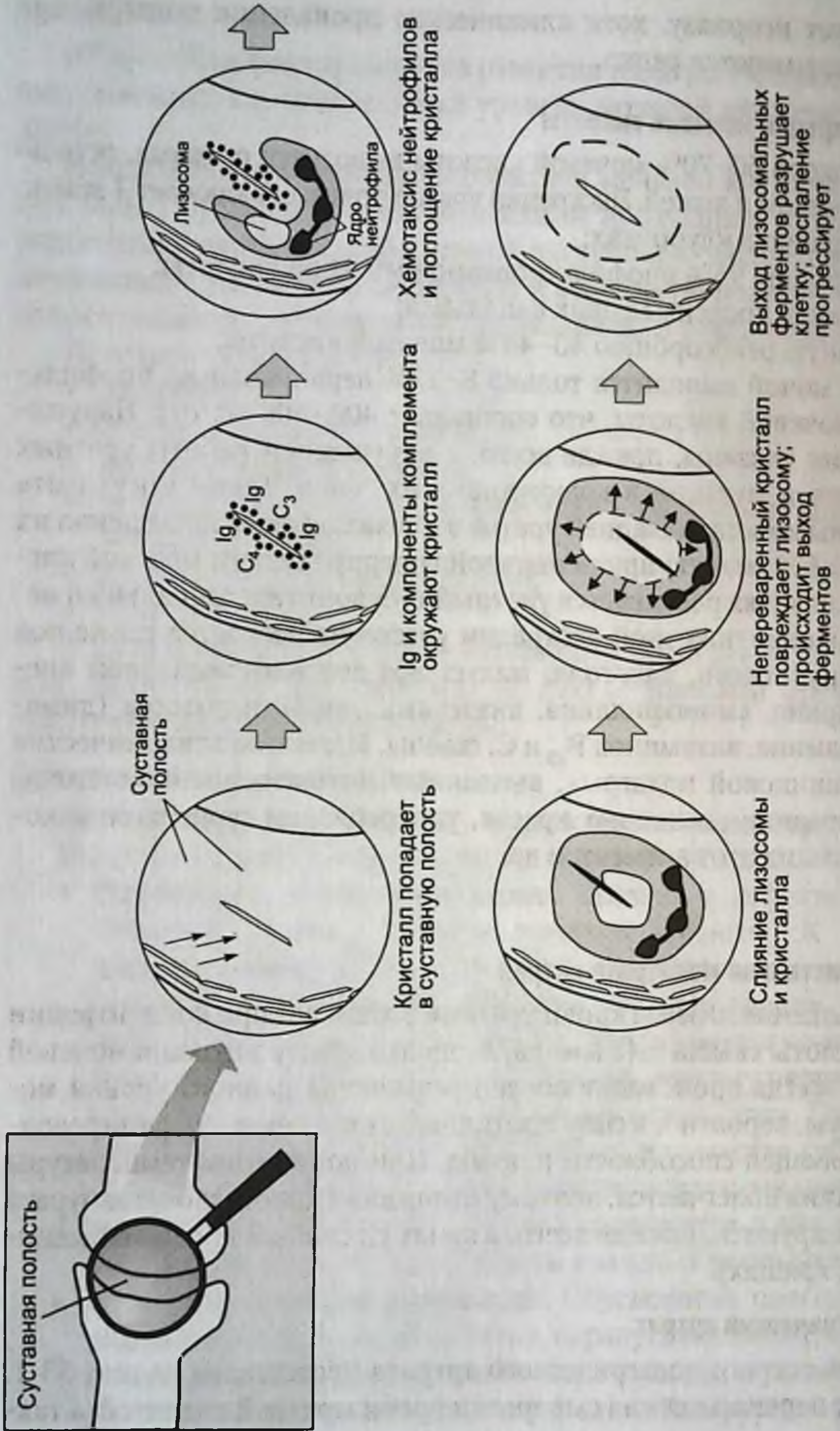


Рис. 53-1. Патогенез острого подагрического артрита.

же под действием ряда факторов, стимулирующих кристаллообразование, образуются кристаллы моноурата натрия.

Кристаллы моноурата натрия при отсутствии антигиперурикемической терапии являются постоянным феноменом и определяются в синовиальной жидкости независимо от стадии и периода болезни. Под влиянием ряда провоцирующих факторов (травмы, снижения температуры в суставе, изменения концентрации мочевой кислоты в крови или синовиальной жидкости) могут стимулировать начало острого артрита. Синовиальные клетки продуцируют цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , выполняющие роль хемоаттрактантов для нейтрофилов. Иммуноглобулины и компоненты комплемента опсонизируют ураты, стимулируя фагоцитарную активность нейтрофилов.

Поражение почек

При рН мочи более 7,0 мочевая кислота полностью диссоциирует, при нейтральных значениях — диссоциирует наполовину, а при рН менее 5,0 — практически не диссоциирует. При выделении более 1100 мг/сут мочевой кислоты уролитиаз развивается у 50% больных. Кроме того, кристаллы моноурата натрия способны откладываться в интерстициальной ткани почек и вызывать интерстициальный подагрический нефрит, приводящий к развитию вторичной АГ.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Кристаллы моноурата натрия выявляются в суставах в различные периоды болезни, при отсутствии антигиперурикемической терапии — постоянно. В суставах во время острого подагрического приступа кристаллы моноуратов натрия выявляют в виде микротофусов. Тофусы в тканях представляют собой отложения кристаллов моноурата натрия, окруженные 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 кристаллов моноурата натрия, а в просвете собирательных трубочек — в виде мочевой кислоты. Возможны атрофические изменения в канальцах почек, отложение липофусцина в эпителии канальцев.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина подагры складывается из поражения суставов, образования 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 (то есть 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). Обычно происходит поражение одного сустава нижних конечностей, причем у 80% больных вовлечен I плюснефаланговый сустав. Реже отмечают воспаление коленных и локтевых суставов. Дистальные межфаланговые суставы кистей 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 отеком и болезненностью. Воспаление может перейти и на окружающие мягкие ткани, формируя клиническую картину воспаления подкожной клетчатки или флебита. Тяжелые случаи сопровождаются повышением температуры тела. Обычная продолжительность приступа — несколько дней, реже — недель. После приступа деформаций сустава не возникает. Однако по мере прогрессирования болезни при частых артритах и образовании тофусов суставы в основном деформируются. 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 антигиперурикемической терапии, каждая последу-

ющая атака протекает тяжелее, межприступный период укорачивается. У некоторых пациентов быстро, практически без ремиссий развивается хронический подагрический артрит, чаще на фоне почечной недостаточности.

Хронический подагрический артрит

Хронический подагрический артрит (хроническая тофусная подагра) возникает при отсутствии лечения. Он характеризуется образованием тофусов — скоплений кристаллов моноурата натрия, окруженных 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, внутрикостно и внутрипочечно, 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 изъязвление кожи над тофусами со спонтанным выделением содержимого в виде пастообразной белой массы.

Раннее появление тофусов наблюдается при выраженной гиперурикемии: при некоторых формах ювенильной подагры, у принимающих диуретики женщин пожилого возраста, при миелопролиферативных и некоторых заболеваниях почек.

Поражение почек

Поражение почек может возникать 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 мочекислоней нефропатии (блокаде канальцев кристаллами уратов) может развиваться ренальный вариант ОПН.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные и инструментальные исследования

Общий анализ крови. Во время острых приступов обнаруживают лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ.

Биохимический анализ крови. Находят повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, однако во время приступа уровень мочевой кислоты может быть снижен.

Исследование экскреции мочевой кислоты. Проводят при подозрении на семейную подагру у молодых пациентов. Определяют объем суточной мочи, рН, концентрацию мочевой кислоты и креатинина в моче и сыворотке крови. В норме выделяется 300–600 мг/сут мочевой кислоты.

Анализ синовиальной жидкости, полученной из пораженного сустава. Обнаруживают увеличение содержания лейкоцитов до $10-60 \times 10^9$ /л с преобладанием нейтрофилов. Диагностическое значение имеет обнаружение игольчатых кристаллов моноурата натрия, расположенных как вне-, так и внутриклеточно и двоякопреломляющих свет при исследовании с помощью поляризационного микроскопа.

Рентгенограмма суставов. Выявляют внутрикостные кистовидные образования различных размеров, обусловленные отложением кристаллов моноурата натрия и также представляющие из себя тофусы. Образования являются рентгенонегативными и поэтому получили название симптома «пробойника». Наблюдаются чаще в поздней стадии болезни, поэтому их диагностическое значение невелико.

В содержимом тофусов обнаруживают кристаллы моноурата натрия. При гистологическом исследовании ткани тофусов не следует фиксировать образцы формалином во избежание растворения кристаллов.

Описанные рентгенологические изменения обнаруживают наиболее часто в суставах стоп (прежде всего в суставах больших пальцев), а также кистей рук.

Классификационные критерии

Для постановки диагноза применяют классификационные критерии, разработанные Wallace et al.

- 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:
 - более одной атаки острого артрита в анамнезе;
 - воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни;
 - моноартрит;

- гиперемия кожи над пораженным суставом;
- припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе;
- одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава;
- одностороннее поражение суставов стопы;
- подозрение на тофусы;
- гиперурикемия;
- асимметричный отек суставов;
- субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография);
- отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

Для постановки диагноза критерии А и Б являются самостоятельными.

Дифференциальная диагностика

- Один из вариантов болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция — псевдоподагра, которая получила свое название в силу внешнего сходства с подагрой. Дифференциальная диагностика основана на выявлении кристаллов методом поляризационной микроскопии: кристаллы моноурата натрия игольчатые, обладают свойством двойного лучепреломления. Кристаллы пирофосфата кальция клинообразной формы и не обладают свойством двойного лучепреломления. Окраска на кальций увеличивает чувствительность поляризационной микроскопии.
- В ряде случаев подагра имитирует клиническую картину остеоартроза, псориатического или ревматоидного артрита, поэтому исследование синовиальной жидкости с помощью поляризационной микроскопии относят к необходимым элементам дифференциальной диагностики артритов.

ЛЕЧЕНИЕ

Общие рекомендации

- Обучение пациентов:
 - устранение факторов риска обострения артрита (снижение массы тела, отказ от приема алкоголя);
 - детальная информация о характере клинических проявлений при остром подагрическом артрите и последствия неконтролируемой гиперурикемии;
 - необходимость быстрого купирования острого подагрического артрита (постоянно при себе иметь эффективное НПВС);
 - 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, различна.

Лечение острого подагрического артрита

Для купирования острого приступа подагры используют НПВС, колхицин и ГК (локально и системно).

Лечение следует начинать как можно раньше, предпочтительнее в течение 24 ч от начала артрита.

Нестероидные противовоспалительные препараты. При отсутствии противопоказаний средством выбора считают НПВС в полных терапевтических дозах [индометацин (по 25–50 мг 4 раза в день), напроксен (по 500 мг 2 раза в день), диклофенак (по 25–50 мг 4 раза в день), нимесулид (по 100 мг 2 раза в день)].

- Различий эффективности между НПВС не установлено.
- НПВС более эффективны, чем колхицин, у пациентов с длительно текущим острым артритом.
- При наличии у пациентов факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний не рекомендуют применять селективные НПВС из-за увеличения риска сосудистых осложнений.

Колхицин. Применение высоких доз приводит к побочным эффектам (диарее, тошноте). В связи с этим описанную ранее тактику дозирования колхицина [0,5–0,6 мг внутрь каждый час до купирования артрита или появления побочных эффектов либо до достижения максимально допустимой суточной дозы (6 мг) или в 1-й день — 3 мг (по 1 мг 3 раза после приема пищи), на 2-й день — 2 мг (по 1 мг утром и вечером), а затем по 1 мг/сут] в настоящее время практически не применяют.

- Колхицин не следует назначать пациентам с тяжелым поражением почек, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, поскольку увеличивается риск тяжелых побочных эффектов.
- Потенциальные показания — неэффективность НПВС или наличие противопоказаний к их назначению.
- Для профилактики обострений артрита в начале антигиперурикемической терапии — по 0,5–1,5 мг/сут (пациентам пожилого возраста и с почечной недостаточностью следует назначать минимально эффективную дозу колхицина).

- Комбинированная терапия колхицином и НПВС не имеет преимуществ перед монотерапией НПВС.
- Внутривенное введение колхицина в настоящее время не применяют из-за крайне тяжелых, вплоть до летальных, реакций.

Глюкокортикоиды. Применяют при противопоказаниях к назначению НПВС 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 (1,5–6,0 мг).
- При множественном поражении суставов — системное назначение ГК:
 - преднизолона — по 40–60 мг внутрь в первый день с последующим снижением дозы по 5 мг в каждый последующий день;
 - триамцинолона — по 60 мг внутримышечно или метилпреднизолона в дозе 50–150 мг внутривенно, при необходимости введение повторить через 24 ч.

Антигиперурикемическая терапия. Эффективно предотвращает рецидивирование подагрического артрита и развитие осложнений, связанных с неконтролируемой гиперурикемией.

- На фоне лечения следует поддерживать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови на уровне менее 360 мкмоль/л.
- Антигиперурикемическую терапию проводят в течение всей жизни.
- Не следует начинать антигиперурикемическую терапию во время острой атаки артрита до полного ее купирования (если приступ артрита развился на фоне приема антигиперурикемических ЛС, лечение следует продолжить).
- Необходимо рассмотреть вопрос о возможности использования колхицина или НПВС для профилактики обострения артрита в начале антигиперурикемической терапии.
- Показания:
 - учащение приступов до 4 и более в год;
 - хроническая тофусная подагра.
- Противопоказания:
 - бессимптомная гиперурикемия (за исключением пациентов с гиперурикемией на фоне химиотерапии злокачественных новообразований);
 - нефролитиаз (не следует применять урикозурические агенты).

- Эффективность антигиперурикемической терапии определяется нормализацией уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, уменьшением частоты приступов подагры, рассасыванием тофусов, отсутствием прогрессирования уролитиаза.

Аллопуринол. Абсолютные показания к назначению 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 более 780 мкмоль/л у мужчин и более 600 мкмоль/л у женщин, больных подагрой;
- суточная экскреция мочевой кислоты — более 1100 мг;
- проведение цитотоксической терапии или рентгенотерапии при лимфопролиферативных опухолях.

Рекомендации

- Для профилактики острых приступов артрита и тяжелых 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% исходного в течение 1-го мес.
- Эффективная доза аллопуринола колеблется в широких пределах (от 100 до 900 мг/сут и более).
- Аллопуринол в дозе более 300 мг/сут назначают в несколько приемов.
- При подборе дозы аллопуринола следует учитывать клиренс креатинина (при снижении клиренса <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 тяжелых — в 5% случаев), поэтому следует проводить под строгим контролем.

ПРОГНОЗ

Прогноз благоприятен при ранней диагностике и адекватном лечении. Прогностически неблагоприятными факторами считают:

- развитие заболевания у лиц моложе 30 лет;
- стойкую гиперурикемию более 0,6 ммоль/л;
- стойкую гиперурикозурию более 1100 мг/сут;
- наличие мочекаменной болезни в сочетании с инфекцией мочевыводящих путей;
- нефропатию, особенно при сахарном диабете и АГ.

ЧАСТЬ VI ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ

Глава 54 НОРМАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ

Кроветворение (гемопоз) — тонко регулируемый процесс последовательных дифференцировок родоначальных клеток, проводящий к образованию зрелых клеток крови всех восьми линий:

- миелоидных:
 - эритроциты;
 - базофильные, эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты;
 - мегакариоциты;
 - моноциты — макрофаги;
- лимфоидных:
 - Т-лимфоциты;
 - В-лимфоциты.

КРОВЕТВОРНЫЕ ОРГАНЫ

Кроветворные клетки образуются в органах кроветворения, которые подразделяют:

- на эмбриональные (желточный мешок, эмбриональная печень, селезенка и костный мозг);
- взрослые (костный мозг, селезенка, 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 относят:

- эндотелиальные клетки;
- адвентициальные клетки;
- ретикулярные клетки (фибробласты костного мозга);

- макрофаги;
- жировые клетки;
- остеокласты;
- остециты.

Внеклеточный матрикс представлен набором нерастворимых белков (гликозаминогликанов, протеогликанов, фибронектина, гликопротеинов), коллагеновыми и эластиновыми волокнами, в сети которых расположены тяжи кроветворных клеток и основное вещество кости. Способность кроветворных клеток узнавать клетки стромы и распределяться там (хоуминг) обусловлена молекулами клеточной адгезии, интегринами и непосредственными клеточными контактами. Это свойство клеток проявляется при трансплантации костного мозга: 85% введенных внутривенно клеток попадает в костный мозг, масса которого составляет 6% массы тела. Оставшиеся 15% распределяются между печенью, легкими, селезенкой 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 селезенке, лимфатических узлах и пейеровых бляшках (В-лимфоциты).

Селезенка морфологически состоит из двух отделов — красной и белой пульпы. В красной пульпе происходит депонирование и разрушение эритроцитов. Большинство макрофагов красной пульпы фагоцитируют разрушенные эритроциты 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 происходят 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 маркеры Т-хелперов и Т-супрессоров и мигрирует через мозговое вещество тимуса во вторичные лимфоидные органы (селезенку, лимфатические узлы).

С возрастом происходит инволюция тимуса, однако он никогда не замещается жировой тканью полностью и в нем продолжается выработка гуморальных факторов. Лимфопоэтическую функцию принимают на себя клетки Лангерганса в коже и брыжеечные лимфоидные клеточные скопления.

Лимфатические узлы — основа формирования иммунного ответа. В синусах лимфатических узлов макрофаги, захватив антиген, презентуют его В-лимфоцитам, непосредственно осуществляющим иммунный ответ. Субкапсулярная зона лимфатических узлов 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 тонкой кишки, аналогичны лимфоидным фолликулам селезенки 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 еще 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 «стволовость», единственным критерием принадлежности клеток к стволу остается пролиферативный потенциал, достаточный для мультилинейного восстановления кроветворения после депрессии собственно кроветворения.

Время определения молекулярных основ биологии стволовых клеток еще не пришло, и составить более или менее ясную картину оркестровки генов в ходе кроветворных дифференцировок пока не удастся.

В нижних этажах кроветворного дерева изменений очень немного. Помимо восьми ранее известных линий кроветворных дифференцировок, выделены еще новые:

- естественные киллеры (клетки, участвующие в природном иммунитете, в том числе и против злокачественных клеток);
- профессиональные антигенпрезентирующие дендритные клетки.

В настоящее время различают 11–12 линий дифференцировки кроветворных клеток.

Схема кроветворения (рис. 54-1) начинается с единственного члена отдела тотипотентных предшественников — эмбриональной стволовой клетки. Эта клетка способна к образованию клеток всех тканей организма. Эмбриональные стволовые клетки 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 еще далеко, уже сейчас целесообразно поместить этот предшественник на вершину кроветворной иерархии.

Собственно кроветворение начинается с клеток стволового отдела. Популяция стволовых кроветворных клеток (СКК) немногочисленна 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, разделенных четкими границами.

Отдел стволовых клеток включает предшественников, способных к мультипотентным дифференцировкам по всем линиям кроветворных клеток и обладающих высоким пролиферативным потенциалом. Этот отдел пока включает 3 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 селезенке *in vivo* или в полутвердых средах *in vitro*, при трансплантации начинают образовывать миелоидные клетки только через 8 мес, а лимфоидные — только после 10 мес. Неясно, участвуют ли вообще про-СКК в нормальном кроветворении или существуют в качестве резерва для особых ситуаций.

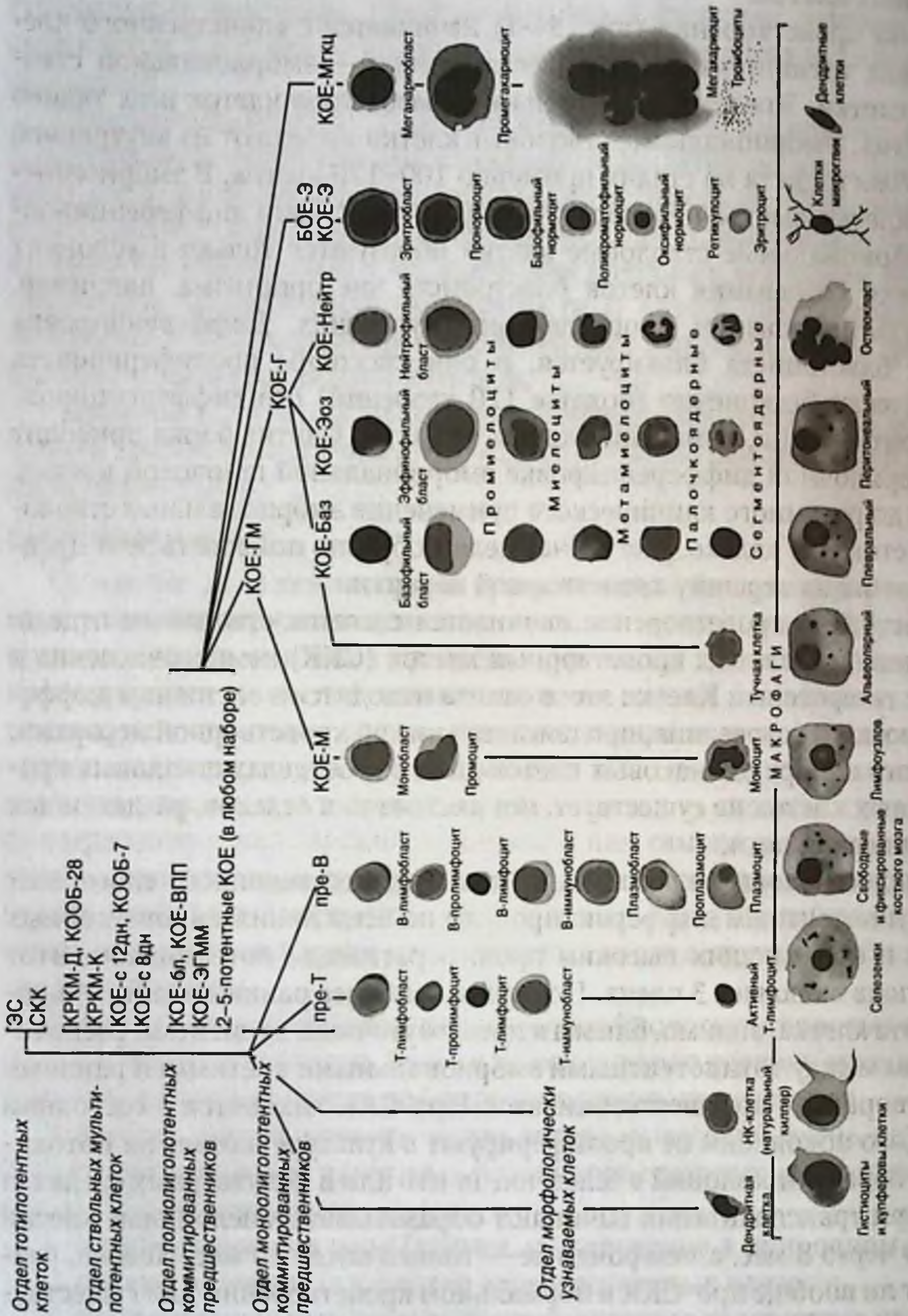


Рис. 54-1. Схема кроветворения: ЭС — эмбриональная стволовая клетка; СКК — стволовая клетка; СКК — колониобразующая единица

Второй член стволового отдела — клетка, способная длительно репулировать облученное животное (ДР-СКК). Главная ее 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 вторично-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 репулировать облученное животное (КР-СКК). Ее отличие от ДР-СКК только количественное: она способна полностью мультилинейно репулировать облученный организм, однако эффект кратковременный, и через 4–6 нед ее кроветворные способности истощаются.

Очень близок к клеткам стволового отдела мультипотентный предшественник (МКП): эти клетки не способны 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 дифференцировки 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 2 популяции предшественников:

- общий лимфоидный предшественник (ОЛП) — способен только к лимфоидным дифференцировкам без промежуточных стадий;
- общий миелоидный предшественник (ОМП) — дифференцируется только по миелоидным направлениям.

Они неспособны 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-моноцитарную колониобразующую единицу, из которой дифференцируются монопотентные предшественники:
 - моноцитарная колониобразующая единица;
 - гранулоцитарная колониобразующая единица;

– общий предшественник эритроцитов и мегакариоцитов, который дает 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 еще 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. 54-2).



Рис. 54-2. Схема дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки

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 (МАРС — *Multipotent Adult Progenitor Cells*).

Основные данные о существовании мезенхимальной стволовой клетки и ее физиологическом значении были получены *in vivo* при имплантации фрагментов костного мозга, например, под капсулу почки. В этих условиях мезенхимальные стволовые клетки строят кроветворное микроокружение заново — образуются 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 считают ее способность к миграции с повторным заселением кроветворных территорий (инстинкт «дома»). Именно эта ее способность позволила использовать внутривенную трансплантацию стволовых кроветворных клеток. И в этом отношении мезенхимальная стволовая клетка существенно отличается от стволовой кроветворной клетки: она неспособна 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 — еще одно веское доказательство 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, 2 стромальных предшественника:

- мезенхимальная стволовая клетка — исходная мультипотентная клетка, способная к повторному переносу микроокружения, т.е. обладающая «самоподдержанием»;
- индуцибельный предшественник стромы — более зрелый мультипотентный элемент, который отвечает на индукционные влияния и при стимуляции (переносе в облученный 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 происходят очень медленно, так как они имеют длительный жизненный цикл. Хотя строма постоянно перестраивается, интенсивность перестройки не идет ни в какое сравнение с темпом кроветворения. Например, для замены скелета у человека требуется около 10 лет. Представленная картина только намечает линии стромальных дифференцировок. Неизвестно, существуют ли олигомонопотентные стромальные предшественники и сколько клеточных элементов располагается 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 стромы можно ограничить двумя функциями:

- механической (образование скелета);
- кроветворной (создание кроветворного микроокружения).

Основная его роль заключается в осуществлении регулирующих влияний. В этом «доме» есть 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 клинической практике мезенхимальной стволовой клетки только начато. Применение ее обычно требует создания искусственных трехмерных структур из биodeградированных материалов или двухмерных пленок. Существующие 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 (костном мозге) линии дифференцировок стволовой кроветворной клетки и мезенхимальной стволовой клетки никогда не перекрываются.

55.1. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Железодефицитная анемия (ЖДА) — 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 распространенное 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 ее резекции;
- потерями железа при обильных менструациях, кровотечениях из ЖКТ (например, на фоне приема НПВС, при язвенном колите, геморрое), геморрагических синдромах, глистной инвазии, изолированном легочном гемосидерозе, телеангиэктазиях, гемоглобинурии и пр. Кроме того, дефицитом железа часто сопровождаются некоторые физиологические (беременность, лактация, период активного роста) и патологические (ХПН) состояния.

Патогенез железодефицитной анемии определяется 3 основными звеньями:

- нарушением синтеза гемоглобина в результате уменьшения запасов железа;
- генерализованными нарушениями пролиферации клеток;
- укорочением продолжительности жизни эритроцитов (последнее наблюдают преимущественно при тяжелом 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, лед) 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. 55-1.

Таблица 55-1. Дифференциальная диагностика железодефицитных состояний

Показатель	ЖДА	Хронические заболевания	Талассемия		Сидеробластная анемия
			большая	малая	
Гемоглобин, г/л	40-120	80-130	20-70	90-140	60-100
Средний эритроцитарный объем, фл	53-93	70-95	48-72	56-75	77-104
Содержание гемоглобина в эритроцитах, г/л	22-31	26-36	26-362	29-33	25-32
Анизоцитоз, пойкилоцитоз	+++	+	+++	+	+++
Базофильная зернистость	-	-	+++	++	++
Мишеневидные эритроциты	±	±	0-37%	+++	±, +++
Изменение формы эритроцитов	±	±	-	-	+++

ЛЕЧЕНИЕ

Попытки компенсировать 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 препараты железа сульфата (в таблетках или в виде сиропа). При индивидуальной непереносимости железа сульфата применяют препараты железа глюконата и фумарата. Доза 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% 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, запор. При выраженных побочных эффектах назначают 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:

- при отсутствии эффекта адекватной терапии пероральными препаратами железа или наличие противопоказаний к их применению (например, они могут ухудшить течение язвенного колита);
- невозможности соблюдения пациентом режима приема и дозирования препарата;
- невозможности корригировать потери железа с помощью пероральных препаратов (потери железа превышают возможный эффект терапии, например, при врожденных телеангиэктазиях);
- нарушении всасывания железа в кишечнике;
- невозможности 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.

55.2. 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 измененной 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 происходят избыточный синтез, накопление гемоглобина и увеличение размеров цитоплазмы.

Нарушение синтеза ДНК с формированием характерной мегалобластной картины в красном костном мозге чаще всего связано 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 витамин 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 Хасимото, болезни Аддисона, микседеме и др. У перенесших тотальную гастрэктомию пациентов витамин B_{12} -дефицитная анемия развивается через 5–8 лет и более после операции (до этого гемопоз происходит за счет 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 (тяжелом хроническом энтерите, терминальном илеите, дивертикулезе 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, p);
- пернициозная анемия ювенильная с относительной недостаточностью всасывания витамина B_{12} и протеинурией (*261100, синдром Иммурслунда–Грасбека, 10p12.1, MGA1, p);
- врожденная пернициозная анемия (*261000, хромосома 11, мутация гена *GIF*, p).

Коферментные формы витамина B_{12} (метилкобаламин и дезоксиаденозинкобаламин) участвуют в переносе метильных групп (трансметилировании) 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 «Фолиеводефицитная анемия»). Вследствие недостаточного синтеза метионина также нарушается образование компонентов миелина, что обуславливает 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 (слабости, повышенной утомляемости, сердцебиении при физической нагрузке) и постановкой диагноза в среднем проходит не менее 15 мес.

При тяжелой анемии кожные покровы приобретают лимонно-желтый оттенок, на них появляются участки гипер- и гипопигментации, напоминающие витилиго. Иктеричность склер возникает редко.

У 50% больных дефицитом витамина B_{12} в дебюте заболевания наблюдаются болезненность языка, появление на нем участков воспаления и атрофии сосочков. В 65% случаев пациенты жалуются на снижение

аппетита, иногда — на чувство дискомфорта в эпигастральной области. Желудочная секреция, как правило, снижена, возможна стойкая ахлоргидрия. Иногда отмечают незначительное увеличение селезенки 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), характеризуемый 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 (диаметром >12 мкм) мегалоцитами, выраженный пойкилоцитоз, лейкопению, гиперсегментацию ядер нейтрофилов, тромбоцитопению. В сыворотке крови повышена концентрация непрямого билирубина (за счет 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 отсутствовать.

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 (инвазии широким лентецом, хронического энтерита и т.п.). Следует помнить, что у больных пернициозной анемией повышен риск развития рака желудка.

Клетки красного ряда, очень напоминающие мегалобласты, могут появляться при остром эритробластном лейкозе, причем, как и при витамине B_{12} -дефицитной анемии, также возможны легкая желтушность кожных покровов, лейко- и тромбоцитопения. Однако при остром эритробластном лейкозе отсутствуют выраженные анизо- и пойкилоцитоз.

в красном костном мозге наряду с мегалобластоподобными клетками в большом количестве обнаруживают бластные клетки, кроме того, лечение витамином В₁₂ 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 ее 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 приеме противосудорожных препаратов (фенобарбитала, фенитоина).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Дефицит фолиевой кислоты может быть связан:

- с ее 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 так-

же 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. Именно 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 В₁₂. 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 ее назначения по 5–15 мг/сут внутрь (указанная доза 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.

55.3. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии связаны с усиленным разрушением эритроцитов. При любых гемолитических анемиях в крови повышается концентрация продуктов распада эритроцитов — билирубина или сво-

бодного гемоглобина. Другой важный признак — значительное увеличение в крови количества ретикулоцитов за счет 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, характеризующихся усиленным разрушением эритроцитов под воздействием аутоантител.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аутоиммунные гемолитические анемии — наиболее частая причина гемолиза. Заболеваемость составляет 1 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 селезенке, а при аутоиммунной гемолитической анемии с холодowymi АТ гемолиз преимущественно внутрисосудистый, опосредованный системой комплемента. Кроме того, существуют двухфазные гемолизины (фиксация АТ на эритроцитах происходит при низкой температуре, а гемолиз — при последующем повышении температуры тела до 37 °С), обуславливающие развитие пароксизмальной холодной гемоглобинурии.

- Тепловые антиэритроцитарные АТ могут образовываться при многих заболеваниях — вирусных инфекциях (гепатитах, инфекциях цитомегаловирусом, инфекционном мононуклеозе, краснухе), хроническом лимфолейкозе, лимфомах, злокачественных опухолях, аутоиммунных болезнях (например, СКВ), иммунодефицитных состояниях, а также при приеме некоторых ЛС — метилдопы, пенициллинов, сульфаниламидов. Риск развития аутоиммунных гемолитических анемий повышен у пациентов с HLA-B7 (при приеме метилдопы гемолиз развивается у 60% носителей этого фенотипа, а в остальной популяции — не более чем у 20%).

- Развитие аутоиммунной гемолитической анемии с холодowymi АТ возможно при микоплазменной инфекции, инфекционном мононуклеозе, инфекции цитомегаловирусом, паротите, сифилисе, малярии, инфекционном эндокардите и иммунокомплексной патологии.
- Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия — относительно редкое заболевание, на нее 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 врожденном сифилисе, однако в редких случаях она может развиваться при кори, паротите, инфекционном мононуклеозе.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Течение аутоиммунного гемолиза, связанного с наличием тепловых АТ, очень вариабельно — от незначительного, выявляемого только по уменьшению 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%, отеки — у 6%. Возможен цианоз губ, крыльев носа, ушей, связанный с внутрисосудистой агглютинацией эритроцитов и нарушением микроциркуляции.

Идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия с холодowymi 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 темно-коричневой или черной 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 $1,0 \times 10^{12}$ /л). Концентрация билирубина повышается до 45 ммоль/л в основном за счет 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 ее 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/м² в сутки 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 тяжелых осложнений терапии ГК и после получения доказательств усиленной секвестрации эритроцитов в селезенке (сцинтиграфия с ⁵¹Cr).

Цитостатики назначают при непереносимости больших доз преднизолона и невозможности спленэктомии. Чаще всего применяют азатиоприн или циклофосфамид в сочетании с преднизолоном.

При аутоиммунной гемолитической анемии с холодowymi АТ наиболее важным считают 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, сопровождаемого панцитопенией, дефицитом железа, эпизодами тромботических осложнений.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкая форма приобретенных 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 обуславливает повышенную чувствительность эритроцитов к комплементассоциированному лизису. Гемолиз происходит при изменении рН 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 свертывания крови).

Патологический клон при пароксизмальной ночной гемоглобинурии присутствует и на уровне кроветворных предшественников: с помощью цитогенетических методов в красном костном мозге обнаруживают 2 или 3 патологических клона, не несущих хромосомных aberrаций, специфичных для какой-либо нозологии. С другой стороны, существует этио-

логическая связь пароксизмальной ночной гемоглобинурии с острым миелобластным лейкозом, апластической и сидеробластной анемиями.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Наиболее частые симптомы — жалобы, связанные с анемией вследствие гемолиза и нарастающего дефицита железа (общая слабость, повышенная утомляемость и пр.), желтушность кожных покровов и слизистых оболочек. Характерный симптом гемоглобинурии — изменение цвета мочи — наблюдают только у 25% пациентов, причем во многих случаях он не связан с эпизодом гемолиза. Усиление гемолиза провоцируют инфекции, переохлаждение, гемотрансфузии, вакцинации, оперативные вмешательства. Гемолиз клинически проявляется:

- болями за грудиной, в животе, поясничной области;
- сонливостью;
- головной болью;
- лихорадкой.

У некоторых больных манифестация заболевания происходит по типу аплазии кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, геморрагический синдром, присоединение тяжелых 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 тяжелым из тромботических осложнений, характерных для пароксизмальной ночной гемоглобинурии, считают тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари), сопровождаемый 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 сопровождаемых гемоглобинурией;
- при сочетании панцитопении с гемолизом;
- наличии множественных тромбозов, особенно локализуемых в брюшной полости.

Наибольшую трудность представляет дифференциальная диагностика пароксизмальной ночной гемоглобинурии с аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА), связанной с холодowymi АТ (табл. 55-2), и наследственной дизэритропоэтической анемией (в последнем случае основным диагностическим критерием являются положительные результаты сахарозного теста).

Таблица 55-2. Дифференциальная диагностика пароксизмальной ночной гемоглобинурии с аутоиммунной гемолитической анемией

Признаки	ПНГ	АИГА
Анемия	+	+
Лихорадка	+	+
Желтуха	+	+
Увеличение размеров селезенки 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	+	-

Примечания: ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия; АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия.

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая наличие патологического клона, определяемого на уровне ранних кроветворных предшественников, наиболее эффективным методом лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии считают трансплантацию 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脾эктомии 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, обуславливающая 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, характеризуемое гемолизом вследствие неполноценности структурного белка (спектрина) клеточной мембраны эритроцитов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Микросфероцитарная гемолитическая анемия — одна из наиболее частых форм наследственных гемолитических анемий, распространена во всем мире.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Наследственные дефекты спектринов [тип I — дефект гена β -спектрина (*182870, 14q22-q23.2, ген *SPTB*, <R); тип II — дефект гена анкирина (*182900, 8p11.2, ген *ANK1*, R); тип III (IIIA) — дефект гена α -спектрина (*270970, 1q21, ген *SPTA1*, p)] обуславливают повышенную проницаемость мембраны для ионов натрия. Вследствие накопления избытка натрия и воды эритроциты приобретают сферическую форму и повреждаются при прохождении через синусы селезенки. Происходит захват поврежденных клеток макрофагами (внутриклеточный гемолиз). Постоянный избыточный распад гемоглобина приводит к непрямо́й гипербилирубинемии и желтухе.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Внутриклеточным распадом эритроцитов определяются клинические проявления болезни:

- желтуха;
- увеличение селезенки;
- анемия;
- склонность к образованию камней в желчном пузыре;
- ретикулоцитоз.

Хотя заболевание начинается с рождения, его клиническая манифестация возможна в любом возрасте. Персистирующий гемолиз сопровождается гиперплазией красного костного мозга, что приводит к нарушению формирования костей: деформации челюстей с неправильным расположением зубов, высокому нёбу, выступающему лбу и т.п. Во всех случаях увеличена селезенка. Вследствие выделения с желчью большого количества билирубина во многих случаях развивается желчнокаменная болезнь. Болезненность в области желчного пузыря и незначительное увеличение печени — частые явления при наследственном микросфероцитозе. При развитии механической желтухи (вследствие обтурации желчных протоков билирубиновыми камнями) свойственная гемолизу непрямо́я билирубинемия сменяется прямо́й.

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 В19), 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, которая показана при выраженном гемолизе, анемии, желчнокаменной болезни. У детей спленэктомию желательно проводить после 7–8 лет, однако выраженную анемию и тяжелые гемолитические кризы считают прямым показанием 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 гемолитические анемии — группа заболеваний, характеризующихся недостаточностью ферментов эритроцитов, приводящей к постоянному гемолизу, или гемолитическими кризами. Наиболее распространенное 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) расположен на X-хромосоме, поэтому болеют преимущественно мужчины. У женщин, гетерозиготных по патологическому гену, существуют 2 популяции эритроцитов — с нормальной активностью фермента (контролируемые нормальной X-хромосомой) и со сниженной активностью (контролируемые дефектной X-хромосомой). Ген глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отличается очень высоким полиморфизмом (известно >300 аллелей), что обуславливает 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 селезенке.

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 (викасол[®]) 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 с обострениями под влиянием тех же факторов. В зависимости от выраженности клинических симптомов и активности фермента в эритроцитах выделяют несколько вариантов течения заболевания.

- При снижении активности фермента до 0–10% нормальной развивается хроническая гемолитическая анемия, прием некоторых ЛС провоцирует развитие гемолитических кризов.
- При активности фермента 10–60% нормальных значений клинические проявления выражены слабо и связаны с приемом высоких доз ЛС.
- При субнормальной активности фермента заболевание протекает практически бессимптомно.

Гемолитические кризы обычно развиваются на 2–3-й день приема ЛС, сопровождаются появлением в моче гемосидерина и свободного гемоглобина, небольшой желтухой. Продолжение приема ЛС приводит к тяжелому внутрисосудистому гемолизу с повышением температуры тела, болями в костях рук и ног, снижением АД, в тяжелых случаях возможно развитие анемической комы. В анализах крови обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов, выраженную анемию, ретикулоцитоз, умеренное повышение концентрации билирубина за счет непрямой фракции. Тяжелый 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 пылью 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 определенную помощь оказывает проба Кумбса. Хронические формы гемолиза необходимо дифференцировать от талассемии и других гемоглобинопатий, 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 тяжелом гемолитическом кризе для предупреждения развития ОПН проводят инфузии 5% раствора натрия гидрокарбоната (декстран противопоказан) и назначают фуросемид (внутривенно в дозе 40–60 мг и более) для стимуляции диуреза. При развитии анурии проводят плазмаферез, при

необходимости — гемодиализ. При тяжелой анемии с риском развития анемической комы проводят трансфузии отмытых эритроцитов.

Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия — тяжелое 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 странах Карибского бассейна. В России заболевание наблюдают редко.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание связано с мутацией гена *HBB* (*141900, 11p15.5, Ж), 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 селезенке, легких, почках и головном мозге. Дактилит пястных костей и проксимальных фаланг пальцев периоста обуславливается множественными микротромбозами 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, сопровождаемыми 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 проявляется 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 селезенка увеличена, однако в дальнейшем ее 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 преобладают костно-суставная патология либо множественные инфаркты селезенки, легких, 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 В, менингококковой и пневмококковой инфекций следует проводить в раннем возрасте, до развития выраженного фиброза селезенки. 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 -талассемию 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, соединенные попарно:

- в гемоглобине А, составляющем 95% всего гемоглобина, — две α - и две β -цепи;
- гемоглобине А₂ (составляющем около 3,5%) — две α - и две δ -цепи;
- 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 2 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 *HBA3*, *HBA1*, *HBA2*, *HBNR*, *X*) связана с делецией одного или нескольких генов

α -глобина и сопровождается избыточным синтезом β -глобина (у детей и взрослых) с образованием гемоглобина H (β_4 -тетрамеры) или γ -цепей (у новорожденных) — 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:

- тип 1 (α_0) — характеризуется полным отсутствием синтеза α -цепей (делеция 4 генов);
- тип 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, Ж) 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 селезенке с накоплением в ее ткани белковых агрегатов и развитию значительной спленомегалии. При наличии 2 мутантных аллелей развивается большая β -талассемия (анемия Кули), у гетерозигот — малая β -талассемия.
- $\delta\beta$ -Талассемия возникает при одновременном снижении синтеза δ - и β -цепей с компенсаторным увеличением синтеза γ -цепей. Именно увеличение количества γ -цепей и определяет тяжесть заболевания. Количество гемоглобина H при гомозиготной $\delta\beta$ -талассемии достигает 100%.
- $\gamma\delta\beta$ -Талассемия вызвана делецией или инактивацией всего комплекса генов γ -, δ -, β -цепей. Эта форма характеризуется тяжелым 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, компенсируемым 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 H (делеция 3 генов α -цепей) проявляется постоянным вялотекущим гемолизом (желтухой, увеличением селезенки 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 новорожденных при гель-электрофорезе находят гемоглобин Барта, к концу первого года жизни — гемоглобин H.
- Малая α -талассемия (делеция 2 генов α -цепей) проявляется легкой микроцитарной анемией. Содержание гемоглобина Барта на 1-м году жизни — 2–10%. Делеция 1-го гена α -цепей протекает бессимптомно.
- Клинические проявления β -талассемии также весьма вариабельны — от тяжелой 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 тяжелых 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.

55.4. 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 на 1 млн населения. Заметной зависимости заболеваемости от пола и этнической принадлежности не обнаружено. Апластическая анемия может возникнуть в любом возрасте, однако чаще ее 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 -интерферон и ФНО, которые подавляют как нормальный гемопоэз, так и образование колоний кроветворных клеток *in vitro*.

В некоторых случаях апластическая анемия развивается на фоне приема некоторых ЛС (хлорамфеникола, препаратов золота, противосудорожных и др.) или при длительном контакте с химическими соединениями, например бензином. Патогенез лекарственной апластической анемии остается 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 гепатитов В, С и G. Апластическую анемию, развившуюся в течение 6 мес после перенесенного 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. Именно поэтому подавление гемопоэза, возможно, связано с иммунным ответом, направленным на инфицированные и несущие на своей поверхности вирусные Ag-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 обуславливает 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 апластическую анемию:

- тяжелую (гранулоцитов — $0,2-0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $<20,0 \times 10^9/\text{л}$);
- очень тяжелую (гранулоцитов — $<0,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $<20,0 \times 10^9/\text{л}$).

Диагноз апластической анемии устанавливают на основании данных:

- гемограммы (тяжелая анемия, грануло- и тромбоцитопения);
- 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

Длительное время апластическую анемию считали фатальным заболеванием. Глубокая анемия, прогрессирующий геморрагический синдром, тяжелые 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 свое время улучшить прогноз заболевания, но это прежде всего касалось больных нетяжелой апластической анемией, в целом же прогноз оставался неблагоприятным.

Значимым достижением в лечении апластической анемии стала трансплантация аллогенного красного костного мозга, которую начали применять в 70-х гг. XX в. Однако применение этого метода лечения весьма ограничено, что связано преимущественно с предшествующей массивной гемотрансфузионной терапией, значительно повышающей 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.

Имуноглобулин антитимоцитарный 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 развивается глубокая иммуносупрессия, больные должны находиться в асептических одноместных палатах. При гранулоцитопении до $0,2 \times 10^9/\text{л}$ и эпизодах немотивированной лихорадки или наличии доказанных инфекционных осложнений с первого дня введения иммуноглобулина антитимоцитарного назначают антибиотики широкого спектра действия внутривенно на 2–3 нед, а в целях деконтаминации кишечника — ко-тримоксазол 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 $\geq 20,0 \times 10^9/\text{л}$). 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 десен, АГ, гипертрихоз) обратимы. Начальная доза циклоспорина составляет 10 мг/(кгхсут), в дальнейшем ее 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 иммуноглобулин антитимоцитарный, циклоспорин, в ряде случаев — спленэктомию.

55.5. ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ

Парциальная красноклеточная аплазия — заболевание, характеризующееся тяжелой 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 врожденная форма — анемия Даймонда-Блекфена (вариант анемии Фанкони; *205900, р).

В патогенезе приобретенной парциальной красноклеточной аплазии ведущее значение имеет угнетение кроветворения, связанное с аутоиммунными нарушениями — образованием аутоантител против Ag 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 маркеров — 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. Кроме того, применяют плазмаферез. Больным необходимо обеспечить адекватное количество гемотрансфузий и введение дефероксамина. При вторичной парциальной красноклеточной аплазии необходимо лечение основного заболевания (например, удаление тимомы).

55.6. ПОРФИРИИ

Порфирии — группа заболеваний, включающая семь нозологических форм, каждая из которых обусловлена наследственным или приобретенным 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);
- печеночные (дефект синтеза порфиринов в печени).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Порфирии более распространены на севере Европы, где заболеваемость ими составляет 7–12 на 100 000 населения. Бессимптомное носительство генетических дефектов встречается у 1 из 1000 человек.

ЭТИОЛОГИЯ

Порфирии наследуются по аутосомно-доминантному типу, кроме врожденной 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;
- прием некоторых ЛС (НПВС, барбитуратов, некоторых антибиотиков, сульфаниламидов и др.);
- изменение гормонального профиля у женщин (менархе, беременность);
- инсоляцию.

Острая порфирия чаще развивается у женщин в период полового созревания. Атаки связаны с началом менструации.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез клинических проявлений при острых печеночных 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.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее частые симптомы печеночных порфирий — боли в животе (у 90% пациентов), сопровождаемые рвотой и запором (в 50–80% случаев). Последний связан 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% случаев острых приступов.

Боли в спине (у 60% больных), прогрессирующая слабость (у 40–90%), нарушения кожной чувствительности — проявления полиневропатии. 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

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 порфобилиногендезаминазы и мутаций в гене порфобилиногендезаминазы (в гене *PBGD*).

Для исключения кожных порфирий определяют содержание порфиринов в эритроцитах, плазме крови, моче и кале, оценивают спектр поглощения порфиринов с помощью флуоресцентной спектроскопии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение печеночных 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 с помощью комплексообразующих препаратов (дефероксамина). Подавления собственного эритропоэза достигают также приемом гидроксикарбамида по 1 г/сут под контролем анализа периферической крови.

Глава 56

ОПУХОЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Гемобластозы (опухоли, возникающие из клеток кроветворной ткани) подразделяют:

- на лейкозы, т.е. опухоли с первичным поражением костного мозга;
- нелейкемические гемобластозы — опухоли, возникающие из клеток крови вне костного мозга (с возможным дальнейшим метастазированием в последний).

В зависимости от клеточного субстрата лейкозы подразделяют:

- на хронические;
- 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 на 100 000 населения (6–7% 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 моложе 30 лет — 50%).

56.1. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Острые лейкозы — гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови, характеризуемых 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% общего количества всех злокачественных опухолей человека. Это наиболее частая форма гемобластозов. Заболеваемость в среднем составляет 5 на 100 000 населения. В 75% всех случаев острый лейкоз 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 правильности клеточного цикла, изменению транскрипции и продукции ряда ключевых белков. В результате бесконтрольной пролиферации при отсутствии дифференцировки происходит накопление патологических клеток. В опухолевых клетках, как правило, выявляют различные хромосомные aberrации (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 четкая связь некоторых перестроек хромосом с формой острого лейкоза: $t(8;21)$ и $t(6;9)$ выявляют при миелобластном, $t(15;17)$ — при промиелоцитарном, $t(9;11)$ — при монобластном, $t(4;11)$ — при лимфобластном лейкозе.

В большинстве случаев конкретная причина возникновения острого лейкоза остается неизвестной, тем не менее существует несколько predisposing факторов, значительно повышающих риск развития заболевания.

- У детей с синдромом Дауна риск развития острого лейкоза в 20 раз выше, чем в популяции (то есть изменения, связанные с хромосомой 21, могут приводить к развитию лейкоза).
- Вероятность развития острого лейкоза повышена при врожденном агранулоцитозе, целиакии, анемии Фанкони, синдроме Вискотта–Олдрича, синдроме Клайнфелтера, вероятно, за счет 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^р, риск заболевания острым лейкозом составляет 10%. Кроме мехлорэтамина^р мутагенным эффектом обладают прокарбазин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ломустин, 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, болезнью Вальденстрема, 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 к тому или иному типу проводят 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 маркеры, характеризующие определенные этапы дифференцировки нормальных гемопоэтических клеток.
- На нормальных клетках гемопоэза никогда не определяется аберрантная экспрессия Ag.
- Существует группа острых лейкозов, клетки которых несут маркеры разных линий кроветворения (миелопоэза и лимфопоэза) или уровня дифференцировки (так называемые ранние и поздние маркеры).
- В период морфологически доказанной ремиссии возможно обнаружение клеток с характерным лейкозным иммунологическим фенотипом или генотипом.
- В течении острых лейкозов выделяют первый острый период (дебют, или манифестацию), ремиссии и рецидивы.
- Клиническая манифестация опухоли происходит, когда ее 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 не удастся достигнуть ремиссии, 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 (консолидации, поддерживающего лечения) направлена на удаление резидуального опухолевого клона.

- 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. Рецидивом острого лейкоза считают появление:
 - более 10% бластных клеток в пунктате красного костного мозга независимо от изменений в анализе периферической крови;
 - внекостномозговых поражений (нейролейкоза, поражения яичек, увеличения селезенки и т.д.), даже при отсутствии изменений в крови и красном костном мозге.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления различных форм острого лейкоза достаточно стереотипны и обусловлены:

- выраженным угнетением нормального кроветворения вследствие лейкемической инфильтрации красного костного мозга (анемией, тромбоцитопенией с геморрагическим синдромом, нейтропенией с различными инфекционными осложнениями);
- инфильтрацией опухолевыми клетками различных органов;
- 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 проявляется менингеальным синдромом и признаками повышения внутричерепного давления:

- постоянной головной болью;
- рвотой;
- вялостью;

- отеком дисков зрительных нервов;
- признаками поражения черепных нервов.

При осмотре выявляют ригидность затылочных мышц, симптом 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 (интратекального введения цитостатических препаратов) нейролейкоз развивается у 30–50% больных. При миелодных 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, десен, яичек, яичников, описаны случаи поражения лимфатических узлов, легких, 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.

- Применении программ химиотерапии, специально предусмотренных для данной конкретной формы острого лейкоза.
- Соответствии доз используемых ЛС, предусмотренных в программе.
- Соответствии интервалов между курсами и этапами терапии, предусмотренных в программе.

Другой 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, долгосрочные результаты существенно лучше.

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 мозге или периферической крови бласт-

ных клеток, характеризуемых 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 в целях 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 Ag, сгруппированных в так называемые кластеры дифференцировки (CD), к которым созданы моноклональные АТ. Хотя Ag, строго специфичных для лейкозных клеток, обнаружить не удалось, характеристика гемопоэтических клеток на основании совокупности Ag CD позволяет определять их линейную принадлежность и этап дифференцировки. При обнаружении одновременной экспрессии Ag, в норме вместе не наблюдаемой, констатируют аберрантный (лейкемический) иммунный фенотип. Бластные клетки считают позитивными по экспрессии того или иного Ag, если его выявляют более чем в 20% клеток. К Ag, 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 2 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 маркеры. В настоящее время эффективные программы терапии бифенотипических острых лейкозов не разработаны и результаты лечения существенно хуже.

Цитогенетическая характеристика

На сегодняшний день 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 маркеры 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 ($>3\%$) эозинофилией в красном костном мозге; $t(15;17)$ — типичный маркер варианта M3; $t(8;21)$ выявляют в 40% случаев варианта M2. Указанные выше транслокации характеризуют группу благоприятного прогноза, причем 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 $t(4;11)$ — факторов 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), ее успехи связаны в основном с появлением эффективных цитостатических препаратов, совершенствованием терапии компонентами крови и разработкой новых принципов антибиотикотерапии. Использование в клинической практике стандарти-

зированных программ позволяет обеспечить однотипность терапии в любом гематологическом стационаре. Основные цели 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 «доза–интенсивность»: необходимость использования адекватных доз цитостатических препаратов в сочетании с четким 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 в целях получения наибольшего эффекта и уменьшения вероятности развития резистентности к химиотерапии;
- принцип этапности терапии.

При всех острых лейкозах терапия включает несколько основных этапов: индукцию ремиссии, консолидацию, поддерживающую терапию и при некоторых вариантах — профилактику 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 еще 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 различны, но принцип ее одинаков — продолжение цитостатического воздействия в малых дозах на остающийся опухолевый клон.
- Принципиальный этап лечения некоторых вариантов острого лейкоза (лимфобластных, миеломоно- и монобластных) — про-

филактика или при необходимости лечение нейролейкоза. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения — индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающую терапию. Основным методом — 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 полноценной терапии выхаживания больных в период миелотоксического агранулоцитоза, развивающегося под действием высоких доз цитостатических препаратов, — принципиальное положение лейкологии. Вспомогательная терапия необходима для профилактики осложнений и их лечения. Основные мероприятия вспомогательной терапии следующие:
 - обеспечение возможности 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 тяжелым осложнениям относят инфекции различной степени тяжести (лихорадку неясного генеза, локальные ин-

фекции, сепсис). Те или иные инфекционные осложнения в период индукции ремиссии возникают у 80–90% больных с 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 гемопозитические 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 распространенная 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 заболеваемость снижается. Второй подъем, 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 развиваются редко, преимущественно в тех случаях, когда количество нейтрофилов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$. 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 объективном обследовании возможны бледность кожных покровов, петехиальные высыпания, кровоточивость десен, лимфаденопатия (в том числе увеличение небных миндалин), спленомегалия, гепатомегалия, увеличение размеров почек, болезненность при поколачивании костей. Поражение кожи наблюдают редко (обычно при пре-В-иммунологическом фенотипе).

Гиперлейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$ выявляют у 60% пациентов, более $100 \times 10^9/\text{л}$ — у 10%, тромбоцитопению менее $50 \times 10^9/\text{л}$ — у 60%. В большинстве случаев гиперлейкоцитоз свыше $50 \times 10^9/\text{л}$ сочетается со значительной лимфаденопатией и гепатоспленомегалией (чаще всего при Т-клеточном иммунологическом фенотипе). Гиперлейкоцитоз никогда не сопровождается церебральной или легочной 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 aberrации. При биохимическом анализе крови выявляют повышенную концентрацию ЛДГ, гиперурикемию, гиперфосфатемию, гиперкальцемию.

На рентгенограммах органов грудной полости у 5–10% больных обнаруживают увеличение размеров тени средостения (за счет 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. 56-1.

Таблица 56-1. Частота и прогноз отдельных иммунологических фенотипов острого лимфобластного лейкоза

Вариант острого лимфобластного лейкоза	Характерные маркеры	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 четкую грань между этими нозологиями бывает очень сложно, тем более что в настоящее время выделяют вари-

анты, объединяющие характеристики обоих и представляющие собой единую форму — лейкоз/лимфому. 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 от метастазов в костный мозг нейробластомы, некоторых солидных опухолей (например, мелкоклеточного рака легкого), инфекционного мононуклеоза. В любом случае диагноз устанавливают только на основании комплексного анализа (морфологических, цитохимических, цитогенетических исследований, иммунологического фенотипирования 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 $30 \times 10^9/\text{л}$ для В-клеточного острого лимфобластного лейкоза и более $100 \times 10^9/\text{л}$ — для Т-клеточного варианта;
- концентрацию 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 маркеры $t(9;22)$, $t(4;11)$, множественные хромосомные aberrации.

ЛЕЧЕНИЕ

Существуют 2 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 (метотрексата, меркаптопурина). 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 еще в фазе индукции ремиссии в связи с возможностью раннего метастазирования лейкозных клеток в ЦНС. Применяют интратекальное введение химиопрепаратов (метотрексата, цитарабина, дексаметазона) и облучение 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 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, отличающихся 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%; 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, селезенки, 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 четко очерченную нозологическую форму с характерными клинико-лабораторными признаками (типичной морфологией опухолевых клеток, тяжелым геморрагическим синдромом, гематомным типом кровоточивости, избыточно активированным фибринолизом, ДВС-синдромом, лейкопенией), 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 селезенки, лимфаденопатия, гиперплазия десен, 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 десен, 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 (<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 витамина B_{12} , умеренная лейкопения до $2-4 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитопения до $100-160 \times 10^9/\text{л}$). В большинстве случаев острый эритробластный лейкоз развивается в возрасте старше 60 лет. Синдром Ди Гульельмо, характеризуемый наличием в красном костном мозге большого количества (>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 ($\leq 1-3\%$ случаев), болеют преимущественно дети первого года жизни. Характерны миелофиброз и остеосклероз, поэтому пунктат костного мозга получить 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 могут 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, предшествующую развитию лейкоза миелодисплазию, высокую концентрацию ЛДГ в сыворотке крови. Достаточно простой прогностический фактор — морфологический вариант. Моно-, эритро- 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 маркер 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 — трансретиноевой кислоты). Сочетанное применение третиноина и цитостатических ЛС позволяет достичь ремиссии в 90% случаев.

Лечение рецидивов и резистентных форм до настоящего времени остается нерешенной 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 учетом возраста пациента — не старше 40–45 лет, соматического статуса, наличия донора и прочих факторов).

56.2. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, характеризуемых наличием признаков дисмиелопоэза в сочетании с цитопеническим синдромом, клональными изменениями и высокой частотой трансформации в острый лейкоз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Миелодиспластический синдром в основном диагностируют у пожилых людей (медиана возраста — 70 лет). Несколько чаще болеют мужчины. В Европе заболеваемость МДС достаточно высока: 4–13 на 100 000 населения в год, что составляет ежегодно 20 000 новых случаев. В США при количестве больных 50–60 тыс. ежегодно диагностируют 12 000 новых случаев МДС. В группе старше 70 лет заболеваемость увеличивается до 15–50 новых случаев в год на 100 000 населения.

В мире частота диагностики МДС сопоставима с частотой диагностики хронического лимфолейкоза и хронического миелолейкоза вместе взятых и превышает частоту диагностики острого миелолейкоза.

Сведений о заболеваемости и распространенности МДС в Российской Федерации нет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В 80–90% случаев МДС развивается как первичный и в 10–20% связан с предшествующим цитостатическим или радиологическим лечением, проводимым по поводу различных опухолевых заболеваний. Наиболее часто вторичный МДС развивается через 3–7 лет после использования в программах химиотерапии алкилирующих агентов (циклофосфана*, мелфалана, мустаргена[®]), антрациклинов, ингибиторов топоизомеразы II.

Среди факторов, увеличивающих риск развития МДС, можно также выделить контакт с бензином, ароматическими полициклическими углеводородами, дериватами бензина, инсектицидами, пестицидами, удобрениями.

Изучение патогенеза МДС позволило выделить несколько основных этапов развития миелодисплазии. При воздействии повреждающих факторов на стволовую гемopoэтическую клетку в делящемся пуле появляются клетки с мутациями, которые приводят к появлению коммитированных клеток-предшественниц с высоким пролифератив-

ным потенциалом и способствуют формированию моноклонального гемопоза. Дефектные клетки обнаружены во всех ростках кроветворения и среди В-лимфоцитов. Высокая пролиферативная активность способствует появлению новых мутаций и возникновению дополнительных клонов. Клетки с приобретенными мутациями получают преимущество роста, сохраняя способность к дифференцировке. Интенсивная внутрикостномозговая гибель опухолевых клеток сопровождается развитием панцитопении и определяет характерный для МДС симптомокомплекс:

- инфекционные осложнения;
- анемический синдром;
- геморрагический синдром.

Доказательством того, что при МДС исходно поражается стволовая кроветворная клетка, является обнаружение мутаций гена *N-RAS* в гранулоцитах, моноцитах, Т- и В-лимфоцитах, а также наличие одинаковых хромосомных aberrаций в клетках миелоидной линии, моноцитах и эритроидных предшественниках.

КЛАССИФИКАЦИЯ

На основании количественных и качественных изменений гемопоза, в частности, цитопенического синдрома, нормо- и/или гиперклеточности костного мозга, диспластических изменений в клетках кроветворной системы, клональных изменений кариотипа и вероятности трансформации в острый лейкоз, было выделено 5 клинических форм МДС:

- рефрактерная анемия;
- рефрактерная анемия с «кольцевыми сидеробластами» (РАКС);
- рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ);
- рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РА-ИБт);
- хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

В России для описания заболеваний с бластозом в костном мозге от 5 до 30% используют термин «острый малоцентный лейкоз».

В расширенной классификации МДС выделено 9 нозологических форм (табл. 56-2).

Рефрактерные анемии гетерогенны не только по количеству бластных клеток, но и по особенностям гистологической картины костного мозга, на основании чего выделяют МДС с гипоплазией кроветворения (преобладанием жировой ткани над деятельной) и МДС с миелофиброзом.

Таблица 56-2. Классификация миелодиспластического синдрома

Нозологическая форма	Изменения в гемограмме	Изменения в костном мозге
Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией: – рефрактерная анемия; – рефрактерная нейтропения; – рефрактерная тромбоцитопения	Однолинейная цитопения: – анемия; – нейтропения; – тромбоцитопения; – бласты – отсутствуют или <1%; – моноциты – $<1 \times 10^9/\text{л}$	В одном ростке кроветворения диспластичны >10% клеток; <5% бластных клеток; <15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС)	Анемия; бласты – отсутствуют	Дизэритропоэз: диспластичны <10% клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков; <5% бластных клеток; >15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией	Цитопения; бласты – отсутствуют или <1%; моноциты – $<1 \times 10^9/\text{л}$	Дисплазия в $\geq 10\%$ клеток в 2 ростках кроветворения и более; <5% бластных клеток; палочки Ауэра – отсутствуют; $\pm \geq 15\%$ кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (РАИБ-1) ¹	Цитопения; бласты – <5%; моноциты – $<1 \times 10^9/\text{л}$	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения; бластные клетки – 5–9%; палочки Ауэра – отсутствуют
Рефрактерная анемия с избытком бластов-2 (РАИБ-2) ²	Цитопения; бласты – 5–19%; палочки Ауэра – \pm ; моноциты – $<1 \times 10^9/\text{л}$	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения; бластные клетки – 10–19%; палочки Ауэра – \pm
Миелодиспластический синдром неклассифицируемый (МДС-н) ³	Цитопения; бласты – $\leq 1\%$	Если не подходит под другие критерии МДС; диспластичны <10% клеток в 1 ростке кроветворения или более; бластные клетки – <5%; если нет дисплазии, МДС – ассоциированный кариотип

Окончание табл. 56-2

Нозологическая форма	Изменения в гемограмме	Изменения в костном мозге
МДС, ассоциированный с изолированной делецией 5q (5q-синдром)	Анемия; бласты – отсутствуют или <1%; тромбоциты – в норме или повышены	Дизэритропоэз; бластные клетки – <5%; нормальное или увеличенное количество одноядерных мегакариоцитов; палочки Ауэра – отсутствуют; изолированная делеция 5q

Примечание. РАИБ – рефрактерная анемия с избытком бластов.

¹ Если в ПКМ бластов менее 5%, в периферической крови бластов – 2–4%, вариант заболевания относят к РАИБ-1.

² Если в ПКМ бластов менее 10%, в периферической крови бластов менее 5%, но в бластных клетках есть палочки Ауэра, вариант заболевания относят к РАИБ-2.

³ Если в ПКМ бластов менее 5%, в периферической крови бластов 1%, вариант заболевания относят к МДС-н.

В классификации ВОЗ группа РАИБт отсутствует в связи с тем, что у больных с острыми нелимфобластными лейкозами и рефрактерными анемиями с избытком бластов в трансформации одинаковы течение болезни, ответ на химиотерапию, частота достижения ремиссии и продолжительность жизни. Диагностически значимым принято считать количество бластных клеток в костном мозге более 20%, и РАИБт в классификации ВОЗ отнесена к острым лейкозам.

Вторичные МДС/острые миелолейкозы рассматривают в отдельной категории заболеваний и не классифицируют в рамках первичного МДС.

В классификации ВОЗ также выделена группа миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний:

- хронический миеломоноцитарный лейкоз;
- атипичный хронический миелолейкоз, bcr-abl1-негативный;
- ювенильный хронический миеломоноцитарный лейкоз;
- миелодиспластическое/миелопролиферативное заболевание неклассифицируемое, в том числе рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Специфической клинической картины при МДС нет. Характерный симптомокомплекс обусловлен как количественными, так и качественными изменениями кроветворения.

Наиболее частой причиной обращения к врачу (в 60–80% случаев) являются анемические жалобы, которые в течение длительного периода времени носят скрытый характер и проявляются слабостью, быстрой утомляемостью, головокружением и сердцебиением как в покое, так и при физической нагрузке, учащением приступов стенокардии и прогрессированием сердечной недостаточности. Нередко (в 50–60% случаев) поводом обращения к врачу являются частые обострения уже имеющихся хронических заболеваний и/или вновь возникшие инфекционные осложнения, связанные с нейтропенией и функциональной неполноценностью нейтрофилов. Наиболее частыми инфекционными проявлениями МДС являются бактериальные пневмонии, абсцессы кожи и оппортунистические инфекции (вирусные, пневмоцистные, микобактериальные).

Угрожающее жизни осложнение МДС — геморрагический синдром (петехиальные высыпания на коже и слизистых оболочках, носовые, десневые, маточные, почечные и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в склеры и головной мозг), который отражает не только глубину тромбоцитопении, но и нарушение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов.

У больных с МДС описаны изменения иммунной системы: уменьшение активности NK-клеток, количества CD4⁺-Т-лимфоцитов, развитие моноклональной гаммапатии и появление аутоантител, изменение секреции иммуноглобулинов. Нередко МДС манифестирует как аутоиммунный процесс, проявляющийся системным васкулитом, серонегативным артритом, ревматической полимиалгией, перикардитом, плевритом.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При обследовании больных с анемией и двух- или трехростковой цитопенией в первую очередь необходимо исключить заболевания, сопровождаемые характерными для МДС изменениями периферической крови:

- солидные опухоли, протекающие с явными или скрытыми кровотечениями, в том числе метастазирующие в костный мозг;
- туберкулез;
- панмиелофтиз;
- лимфопролиферативные заболевания;
- системные заболевания соединительной ткани;
- вирусные инфекции, в том числе вирусные гепатиты;
- пароксизмальную ночную гемоглобинурию;

- острый эритробластный лейкоз;
- апластическую анемию;
- В₁₂- и фолиеводефицитную анемию;
- хронические заболевания печени.

Все эти заболевания могут сопровождаться развитием диспластических изменений костного мозга (преимущественно в клетках эритроидного ряда) и характерных для МДС изменений периферической крови.

Диагноз МДС — диагноз исключения. Случаи цитопенического синдрома с характерной для МДС миелодисплазией, выявляемой в клетках крови и костного мозга, зачастую ошибочно, без уточнения этиологии, относят к МДС, тогда как, учитывая гетерогенность нозологии, достоверная диагностика возможна только на основании обнаружения сочетания качественных и количественных изменений кроветворной системы, выявляемых при цитологическом, цитогенетическом и гистологическом исследовании костного мозга.

Количественные и качественные изменения эритроидных предшественников костного мозга и эритроцитов периферической крови (в основном макроцитоз) — общая черта большинства вариантов МДС. Для клеток красного ряда характерны изменения формы, размеров и количества ядер, появление в цитоплазме вакуолей и базофильных гранул. Нередко в костном мозге встречаются эритрокариоциты с мегалобластоидным оттенком и расположенными вокруг ядра гранулами гемосидерина (кольцевые сидеробласты). Количественные изменения красного ростка могут проявляться и его расширением, и развитием парциальной красноклеточной аплазии.

Анемия при МДС может определяться гемолизом эритроцитов как аутоиммунного характера (наличие аутоантител к эритроцитам подтверждает положительная прямая проба Кумбса), так и клоном эритроцитов с дефектами белковых и липидных компонентов клеточной мембраны, аналогичным характерному для пароксизмальной ночной гемоглобинурии (положительные пробы Хема и сахарозная, обнаружение клона CD55–CD59-эритроцитов).

Изменения клеток гранулоцитарного ряда костного мозга и периферической крови могут проявляться как гиперсегментацией ядер, так и псевдопельгеровской аномалией. В цитоплазме возможно как увеличение или уменьшение зернистости до полного ее исчезновения, так и изменение размеров гранул.

В мегакариоцитарном ростке достаточно часто появление микромегакариоцитов, размеры которых при норме 60–120 м менее 25 м, с

одним или двумя ядрами и зрелой цитоплазмой. Возможно появление мегакариоцитов как с множественными отдельно расположенными ядрами разнообразных размеров и форм, так и с одним большим ядром. В периферической крови нередко определяются гигантские тромбоциты.

Для оценки выраженности миелодисплазии необходимо подсчитывать не менее 200 (500) ядросодержащих клеток и 20 мегакариоцитов. Диагностически значимым считают обнаружение признаков миелодисплазии не менее чем в 10% клеток того или иного ростка.

При гистоморфологическом исследовании кроветворной ткани наиболее часто выявляют увеличение клеточности костного мозга, в 20% случаев — гипоплазию кроветворения, в 20% — миелофиброз вне зависимости от степени клеточности.

Хромосомные аномалии выявляют у 40–70% больных с МДС. По мере увеличения количества бластных клеток вероятность обнаружения изменений кариотипа также увеличивается. К наиболее характерным относят: трисомию 8, моносомиию 5 и 7 хромосомы, потерю Y-хромосомы, делецию длинного плеча 5 (5q-) и 7 (7q-) хромосом, транслокации t(1;3), t(1;7), t(5;7), t(2;11), t(6;9), t(3;21), t(2;11), инверсию 3 хромосомы inv(3), изменения X-хромосомы и некоторые другие.

ЛЕЧЕНИЕ

В связи с тем что МДС диагностируют преимущественно у людей старше 60 лет, терапевтические подходы варьируют от динамического наблюдения до трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток от HLA-идентичного донора.

- Динамическое наблюдение, в том числе с сопроводительной терапией:
 - заместительная терапия компонентами крови;
 - эритропоэтин;
 - хелаторы;
 - антибиотическая терапия;
 - витамины и микроэлементы.
- Цитостатическая терапия:
 - монотерапия цитостатическими препаратами;
 - комбинированное цитостатическое воздействие;
 - трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток.
- Эпигенетическая терапия:
 - ингибиторы метилтрансфераз;

- ингибиторы гистадеацетилаз;
- ингибиторы протеасом.
- Иммуносупрессивная терапия.
- Иммуномодулирующая и антиангиогенная терапия.
- Антиапоптотическая, дифференцирующая терапия.
- Сочетанное воздействие.

У одного больного на разных этапах болезни могут быть использованы различные терапевтические подходы, что может определяться как с эффективностью первой линии терапии, так и прогрессией заболевания.

У больных с МДС при выборе тактики терапии необходимо оценивать не только изменение кроветворения в момент диагностики, но и динамику процесса в течение определенного периода времени. Выделяют медленно- и быстро прогрессирующее течение. При первом возможны динамическое наблюдение и более детальное обследование, второе требует принятия решения в первые недели заболевания. По динамике основных показателей гемограммы и степени выраженности изменений костномозгового кроветворения выделяют 4 основных варианта течения болезни:

- стабильные показатели в течение 3–6 мес;
- медленное ухудшение показателей в течение 3–6 мес;
- быстрое изменение показателей в течение 1 мес;
- крайне неблагоприятные показатели в момент диагностики.

Единственным методом, позволяющим достичь биологического излечения больных с МДС, считают трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, в силу соматического статуса пациента и наличия родственного донора применимую только у 3–5% больных. Использование кондиционирования в режиме пониженной интенсивности позволяет использовать этот метод у больных с МДС старше 40 лет, т.е. при отсутствии идентичных сиблингов для всех больных моложе 60 лет необходимо инициировать поиск HLA-идентичного неродственного донора, особенно при неблагоприятных факторах течения болезни.

При рефрактерных анемиях с концентрацией эндогенного эритропоэтина менее 200–500 и/л и незначительной (<2 раз в месяц) зависимостью от трансфузий донорских эритроцитов целесообразно применение эритропоэтинов, у больных с рефрактерными анемиями и кольцевыми сидеробластами — в сочетании с гранулоцитарным стимулирующим фактором.

При длительном трансфузионном анамнезе (>20 трансфузий эритроцитов), увеличении содержания ферритина в сыворотке более 1000–1500 мг/мл без признаков воспаления и/или с признаками вторичного гемохроматоза необходимо проводить терапию хелаторами.

При МДС с бластозом менее 5–10% в костном мозге, гипоплазией кроветворной ткани в момент диагностики и благоприятными хромосомными изменениями терапией выбора является иммуносупрессия: циклоспорин А, антитимоцитарный глобулин, при их неэффективности — спленэктомия с последующим возобновлением приема циклоспорина А.

У больных с изолированной делецией 5q препаратом выбора считают леналидомид (ревлидомид*), который позволяет не только полностью отказаться от трансфузий донорских эритроцитов, но и достигнуть цитогенетической ремиссии.

При увеличении количества бластных клеток в костном мозге более 5%, при нормо- или гиперклеточном костном мозге возможно применение нескольких алгоритмов лечения.

- Препаратов эпигенетического действия (децитабина, азацитидина, вальпроевой кислоты, вориностата®), применение которых увеличивает возможность достижения эффекта за счет уменьшения токсичности, увеличивает продолжительность жизни и промежуток до трансформации в острый лейкоз. Эффект от проводимой эпигенетической терапии развивается через 1–4 курса. В случае достижения эффекта необходимо продолжать лечение до трансформации в острый лейкоз.
- Малых доз цитостатических препаратов (цитарабина, мелфалана, этопозида, 6-меркаптопурина), эффективность которых составляет 30–40%. Нередко этот метод лечения применяют у пожилых пациентов.
- Полихимиотерапии по программам лечения острого миелолейкоза, что позволяет достичь полной ремиссии в 30–75% случаев, однако сопровождается высокой ранней летальностью у 20% больных и относительно непродолжительным (от 4 до 18 мес с медианой 13 мес) эффектом. Подобный подход можно рекомендовать для молодых пациентов с наличием HLA-идентичного донора для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

При рефрактерной анемии, когда нецелесообразно применение эритропоэтина, рефрактерной цитопении с мультилинейной дисплазией и

гиперклеточным костным мозгом и нормальным кариотипом возможно применение препаратов α -интерферона.

Использование антиапоптотической терапии у больных с рефрактерной цитопенией и мультилинейной дисплазией позволяет уменьшить зависимость от гемотрансфузий и, соответственно, развитие гемохроматоза, а также улучшить показатели периферической крови, уменьшив количество осложнений.

У больных с МДС и миелофиброзом в качестве как монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами возможно назначение даназола или преднизолона.

Таким образом, терапия МДС — специфическое, постоянное и длительное лечение, выбор которого зависит от варианта заболевания, динамики изменений кроветворения, возраста и соматического статуса пациента.

56.3. 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 трех линий гемопоэза. Наиболее частые заболевания этой группы — хронический миелолейкоз, истинная полицитемия (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% общего количества гемобластозов. Заболеваемость в среднем составляет 1–1,5 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 врожденных 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 приобретенную 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 гена BCR-ABL, с которого считывается аномальная матричная РНК, кодирующая протеин p210 с повышенной тирозинкиназной активностью. Принято считать, что именно таким путем 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 2 стадии:

- развернутую доброкачественную (моноклоновую);
- терминальную злокачественную (поликлоновую).

В течении хронического миелолейкоза выделяют 3 основные фазы, которые отражают характерную для данного заболевания опухолевую прогрессию.

- **Хроническую фазу.** 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 еще 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, селезенка нормальных размеров или незначитель-

но увеличена. По мере увеличения опухолевой массы нарастают лейкоцитоз и содержание молодых форм гранулоцитов, значительно увеличиваются размеры селезенки и печени, появляются умеренно выраженные симптомы интоксикации. Этот период известен как развернутая стадия заболевания. В хронической фазе, как правило, эффективны все виды стандартной цитостатической монокимиотерапии, с помощью которой обычно удается добиться максимального уменьшения опухолевой массы.

- **Фазу акселерации.** Наступает обычно через 3–3,5 года от начала заболевания, ассоциируется с началом терминальной стадии (бластной трансформации). Эта фаза характеризуется не только дальнейшим увеличением опухолевой массы, но и качественным ее преобразованием — нарастающими признаками нарушения дифференцировки на уровне стволовой клетки. В крови появляются бластные клетки, развиваются анемия, тромбоцитопения (или, наоборот, тромбоцитоз); в красном костном мозге (а в ряде случаев и в селезенке) наряду со зрелыми и созревающими гранулоцитами обнаруживают очаги бластной пролиферации. Нарастают симптомы интоксикации: лихорадка, повышенное потоотделение, слабость, снижение массы тела. Важный признак фазы акселерации — резистентность к успешно применяемой ранее химиотерапии. Введение в схемы лечения цитостатических препаратов, действие которых проявляется на уровне коммитированных предшественников миелопоэза (цитарабина, даунорубицина, меркаптопурина и др.), в некоторых случаях оказывает кратковременный эффект с возвратом процесса в хроническую фазу.
- **Бластный криз.** Терминальная стадия заболевания. Происходит резкое ухудшение общего состояния (выраженные признаки интоксикации, лихорадка, боли в костях, увеличение размеров печени и селезенки с возможным развитием инфарктов последней). В периферической крови высокое ($\geq 30\%$) содержание бластных клеток. Развиваются тяжелые анемия, тромбоцитопения вследствие бластной инфильтрации красного костного мозга с подавлением эритро- и мегакариопоэза. 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, ремиссия или возврат во 2-ю 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. Большое значение для диагностики имеют 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. Основным методом 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 используют в связи с недостаточной эффективностью (продолжительность эффективного применения не превышает 3,0–4,5 г, медиана выживаемости — 45 мес). Гидроксикарбамид обеспечивает нормализацию состава крови у 70–80% пациентов, медиана продолжительности жизни — 56 мес. Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от показателей периферической крови. Начальная доза — 20–50 мг/(кг×сут) с постепенным ее 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-2а и интерферона-альфа-2в в дозе от 35×10^6 ЕД/м² 3 раза в неделю до 5×10^6 ЕД/м² 1 раз в день.

Больным молодого возраста при наличии HLA-идентичного сиблинга необходимо провести трансплантацию красного костного мозга. На сегодняшний день 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 разрабатывают протоколы лечения ингибиторами тирозинкиназы (иматинибом), 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 остается нерешенной. При миелоидном бластном кризе применяют программы химиотерапии, аналогичные таковым при остром миелоидном лейкозе (например, «7+3»; см. раздел «Острые лейкозы»). При лимфобластном варианте бластного криза иногда применяют сочетания антрациклинов (даунорубицина, идарубицина, митоксантрона), циклофосфида, аспарагиназы, винкристина и преднизолона. При лимфобластном варианте бластного криза хронического миелолейкоза, так же как и при остром лимфобластном лейкозе, нередко развивается нейрорлейкоз, поэтому необходимы соответствующие профилактические мероприятия.

ПРОГНОЗ

В дебюте заболевания наиболее достоверными, прогностически неблагоприятными факторами считают снижение концентрации гемоглобина менее 100 г/л, наличие в крови и/или красном костном мозге более 3% бластных клеток, увеличение размеров селезенки более +5 см из-под края реберной 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 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 3 ростков гемопоэза. В отличие от хронического миелолейкоза, характерного цитогенетического маркера 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.
- IIА — эритремическая развернутая стадия без миелоидной метаплазии селезенки продолжительностью 10–20 лет и более.
- IIБ — эритремическая развернутая стадия с миелоидной метаплазией селезенки.
- 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, тромбоэмболия легочной артерии) — самая частая причина смерти больных. Геморрагический синдром проявляется кровоточивостью десен, носовыми кровотечениями, экхимозами.

Увеличение селезенки в IIА 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 селезенки 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, у 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 В₁₂ в сыворотке более 900 пг/мл.
- Снижение плазменной концентрации эритропоэтина.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику чаще всего приходится проводить с вторичными эритроцитозами, обусловленными тканевой гипоксией (врожденными «синими» пороками сердца, пневмосклерозом, адаптацией 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 развернутых стадиях заболевания диагностика обычно достаточно проста.

На ранних стадиях истинную полицитемию достаточно трудно дифференцировать от хронического миелолейкоза, 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 влияния 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 зу-

дом, 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/м². 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 выраженными тератогенным и мутагенным эффектами, 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.

56.4. ЛИМФОМЫ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЛИМФОЛЕЙКОЗЫ

В классификации ВОЗ выделены 3 большие группы лимфом — В-клеточные, Т-клеточные и НК-клеточные, а также болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз). В свою очередь, классификация В-клеточных и Т-/НК-клеточных опухолей основана на анализе предшественников опухолевых клеток и в дальнейшем определяется стадиями их дифференцировки. Лимфомы также группируются в соответствии с клиниче-

скими признаками: преимущественно диссеминированные, первичные экстранодальные и преимущественно нодальные (то есть поражающие лимфатические узлы).

Стандартная классификация опухолей TNM для лимфом малоприменима, поскольку в большинстве случаев им свойственна исходно генерализованная манифестация, что объясняется распространенностью 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- и НК-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 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, сопровождаемый 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 (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 Вальден-стрема) (1%).
- Лимфомы из В-клеток маргинальной зоны селезенки (<1%).

Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома — опухоль из В-клеток фолликулярного центра, имеющая хотя бы частично фолликулярную структуру роста. В большинстве случаев находят иммунологический маркер 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 (повышенное потоотделение, гипертермия, похудение, слабость) беспокоят только 10% больных.

При генерализованной стадии болезни продолжительность жизни составляет 8–10 лет. Локальные формы фолликулярной лимфомы (по-

ражение 1–2 групп лимфатических узлов) находят у 20–30% больных. В таких случаях облучение пораженных областей у ряда пациентов может привести к выздоровлению. В крайне редких случаях диагностируют 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 похудением, повышенным потоотделением, фебрильной лихорадкой, быстрым ростом и уплотнением одной или нескольких групп лимфатических узлов или селезенки. 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 лактатдегидрогеназы (более чем в 1,5 раза), концентрации фибриногена и мочевой кислоты в крови, гиперкальциемию, увеличение СОЭ более 30 мм/ч.

Лабораторные и инструментальные исследования

- При цитологическом исследовании крови обнаруживают мелкие и крупные клетки с расщепленными ядрами (центроциты) и крупные клетки с нерасщепленными ядрами (центробласты).
- Гистологическая картина биоптата лимфатического узла в большинстве случаев представлена многочисленными фолликулоподобными структурами: 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), варианты 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 цитогенетических нарушения и более). 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 стадии 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 вовлеченных 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 вовлеченные зоны у 40–50% пациентов удается получить длительную ремиссию заболевания.
 - Химиотерапию после облучения вовлеченных областей (аддитивную терапию) 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 CNOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) позволяет увеличить частоту полных ремиссий до 65–70%.
- Тактика ведения больных с III и IV стадией заболевания зависит от наличия или отсутствия симптомов интоксикации, возраста, общего состояния больного. В данной ситуации проводят:
 - симптоматическую сдерживающую терапию, направленную на исчезновение симптомов интоксикации, уменьшение массы опухоли и улучшение качества жизни;
 - оптимально эффективное (нередко опасное) антилимфомное лечение, которое, возможно, увеличит продолжительность жизни.

Показания к началу 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 <100 г/л, лейкоциты $<3,0 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты $<100 \times 10^9$ /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. Именно поэтому в некоторых случаях менее длительная и интенсивная комбинированная внутривенная химиотерапия (курсы СОР или СНОР) может иметь в большей степени тактические, а не терапевтические преимущества. Использование комбинации СНОР и этанерцепта (моноклональных АТ к В-клеточному Аг CD20) достоверно приводит к большей общей выживаемости. Добавление моноклональных CD20-АТ этанерцепта 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.

Трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток в качестве консолидирующей терапии первой линии, равно как и при первом рецидиве, не привела 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, легкие, кожу, щитовидную и молочную железы.

MALT-лимфома желудка

ЭТИОЛОГИЯ

У ряда больных MALT-лимфома желудка развивается на фоне хронической инфекции *Helicobacter pylori*, слюнных желез — на фоне длительного течения синдрома Шёгрена, щитовидной железы — у пациентов с тиреоидитом Хасимото.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным ВОЗ, MALT-лимфома желудка составляет 8% всех лимфом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Специфических клинических симптомов болезни нет. Больные могут длительное время страдать атрофическим гастритом, вызванным *H. pylori*, предъявлять жалобы диспептического характера.

Проводят следующие лабораторные и инструментальные исследования.

- Обычно опухоль обнаруживают при фиброэзофагогастроуденоскопии, 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 ее распространения в стенку желудка и размеры парагастральных лимфатических узлов).
- Гистологическая картина *MALT*-лимфомы желудка имеет отличительные особенности: опухоль растет в пределах слизистой и подслизистой оболочек желудка, представлена гетерогенными мелкими клетками (моноцитоидными клетками, малыми лимфоцитами), 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 *AP 12* 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 E1 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 ее эффекта) назначают хлорамбуцил в дозе 6 мг/м² 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 циклофосфида в дозе 200 мг/сут 5 дней с проведением повторных курсов каждые 21 сут.

Необходимо длительно наблюдать за больными, особенно за получавшими только антибактериальную терапию. Следует выполнять повторные фиброэзофагогастродуоденоскопии с множественными биопсиями (как минимум 6: 2 — из тела желудка; 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, легком, 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 Хасимото). 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 определен, 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 удастся или лечение инфекции не приводит к исчезновению лимфомы, показано облучение вовлеченной области. Суммарная доза меняется в пределах 25–35 Гр в зависимости от локализации и объема 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 (хлорамбуцилом, циклофосфамидом) или более агрессивной комбинированной химиотерапии по программам COP и CNOP 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 тяжелой 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- 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 основном опухоль диагностируют у 60–70-летних.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев обнаруживают быстрорастущую нодальную или экстранодальную опухоль. Поражение экстранодальных областей наблюдают в 40% случаев (главным образом это различные сегменты ЖКТ). Экстранодальное поражение любой локализации (кожа, кости, ЦНС, яичко, молочная железа и другие органы) может быть изолированным.

Обследование больного включает следующие мероприятия.

- Сбор анамнестических и физикальных данных.
- Рентгенографию грудной клетки, КТ грудной, брюшной полостей, малого таза.
- Выполнение клинического и биохимического анализов крови с обязательным определением активности ЛДГ и концентрации мочевой кислоты.
- Трепанобиопсию.
- Диагностическую люмбальную пункцию (при поражении носоглотки, первичной лимфоме яичка, поражении костного мозга, значении международного прогностического индекса >2).
- Радионуклидные исследования (с галлием или позитронно-эмиссионную томографию).
- ЭхоКГ.
- Определение стадии в соответствии с риском.

Больных в соответствии с риском разделяют на группы, каждая из которых имеет определенный прогноз (табл. 56-3). Выделяют 5 факторов, влияющих на риск:

- возраст (моложе или старше 60 лет);
- стадия (I–II или III–IV);
- количество экстранодальных очагов болезни;
- общее состояние больного;
- активность ЛДГ в крови.

Таблица 56-3. 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 пациентов с иммунодефицитами возможную патогенетическую роль играет вирус Эпштейна–Барр.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность диффузной В-крупноклеточной лимфомы составляет 30–40% всего количества лимфом. Средний возраст больных на момент диагностики — 60–70 лет. Мужчины болеют незначительно чаще женщин.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Диффузная В-крупноклеточная лимфома — быстрорастущая нодальная или экстранодальная опухоль, сопровождаемая изменением конфигурации и размеров лимфоидных органов и симптомами интоксикации (лихорадкой, проливными ночными потами, похудением, слабостью).

При гистологическом исследовании обнаруживают полное нарушение структуры лимфатического узла или экстранодальной ткани диффузной пролиферацией крупными, средними и небольшими лим-

фоидными 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 в основном 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 вовлеченные области приводит к ремиссиям заболевания практически у 100% больных, а 5-летняя общая выживаемость составляет 80%. В группе больных с I–II стадией заболевания без массивных (<10 см) очагов поражения комбинированная терапия (3 курса СНОР и облучение в дозе 45–50 Гр) более эффективна, чем только химиотерапия (8 курсов СНОР) как в отношении 5-летней безрецидивной, так и общей выживаемости.
- **Терапия первой линии при генерализованной лимфоме.** Наиболее эффективна полихимиотерапия. Первое поколение схем полихимиотерапии включает СНОР и СНОР-подобные курсы, в которых доксорубицин заменяли другим антрациклином или ан-

трацендионом (митоксантроном). Схемы 2-го и 3-го поколений включают большее количество ЛС (обычно 6–8) в максимально переносимых дозах.

- **Этанерцепт и стандартный СНОР:**

- монотерапия этанерцептом позволяет достичь ремиссии у 31% больных с рецидивами диффузной В-крупноклеточной лимфомы;
- сочетанное применение курсов СНОР с этанерцептом (R-СНОР) позволило получить ремиссии у 76% пациентов. Преимущество R-СНОР отмечалось во всех группах риска, максимально — в группе низкого риска. Наибольший эффект курсов R-СНОР 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.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным американских исследований, лимфогранулематозом болеют лица всех возрастов. Кривая заболеваемости имеет 2 пика: в возрасте 16–30 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 среди мужчин и 0,7 среди женщин на 100 000 населения), наиболее редко — японцы (0,1 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 туберкулеза и вирусам. Была выявлена связь между заболеваемостью лимфогранулематозом и инфицированностью вирусом Эпштейна–Барр. Риск развития лимфогранулематоза в 3 раза выше в популяции людей, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр или перенесших инфекцион-

ный 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 обуславливают 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% случаев) затрагивали короткое плечо хромосомы 2.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно Международной клинической классификации, лимфогранулематоз по распространенности процесса подразделяют на 4 стадии (табл. 56-4).

Таблица 56-4. Стадии лимфогранулематоза

Стадия	Характеристика
I	Вовлечение лимфатических узлов одного региона или одной лимфоидной структуры (селезенка, тимус, кольцо Вальдейера–Пирогова)
II	Вовлечение лимфатических узлов 2 регионов и более по одну сторону диафрагмы (средостение и бронхопульмональные узлы — 2 разных региона); количество вовлеченных регионов обозначают индексом (например, II4)
III	Вовлечение лимфатических узлов регионов или структур по обе стороны диафрагмы: III-1 — с вовлечением лимфатических узлов ворот селезенки, портальных и чревных групп; III-2 — с вовлечением парааортальных, подвздошных, мезентериальных и паховых лимфатических узлов
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 утомля-

емость, проливные поты 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 приема 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 средостения. Такие конгломераты могут прорастать в плевру, перикард, легкие, бронхи, пищевод, нередко вовлекается селезенка.

Из нелимфоидных органов чаще всего поражаются легкие. Поражение легочной ткани может носить как очаговый, так и инфильтративный характер, иногда с распадом и формированием полостей. При выявлении полостей заболевание следует дифференцировать от туберкулеза, бактериальной пневмонии, актиномикоза. 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 трепано-биопсии.

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 ее размеров, выявления в ней очаговых теней в сочетании с повышением более чем в 4 раза активности ЩФ в крови.

Лабораторные и инструментальные исследования

- **Общий анализ крови.** У части больных отмечают повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопению.
- **Биохимический анализ крови.** Определяют активность ЩФ, ЛДГ, АЛТ, АСТ, концентраций билирубина, креатинина, мочеви-

- ны, выявляют признаки биологической активности (содержание α_2 -глобулина, фибриногена, гаптоглобина и церулоплазмينا).
- **Рентгенографическое исследование органов грудной клетки.** Позволяет уточнить состояние лимфатических узлов средостения, ткани легких и плевры.
 - **КТ грудной клетки.** Проводят обязательно. Позволяет выявить невидимые на рентгенограммах медиастинальные лимфатические узлы и мелкие очаги в легочной ткани.
 - **УЗИ печени, селезенки, забрюшинных и внутрибрюшных лимфатических узлов, почек.** Целесообразно также проведение УЗИ тех зон периферических лимфатических узлов, которые при пальпации кажутся сомнительными.
 - **КТ брюшной полости.** Показана в сомнительных случаях.
 - **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.
 - **Биопсия лимфатического узла с последующими цитологическим и гистологическим исследованиями полученного материала.** Проводят обязательно. При изолированном увеличении медиастинальных или внутрибрюшных лимфатических узлов следует прибегнуть к парастернальной медиастинотомии или лапаротомии.
 - **Двусторонняя трепанобиопсия подвздошной кости.**
 - **Диагностическая лапаротомия со спленэктомией, ревизией внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов и краевой биопсией печени.** Используют лишь в диагностически трудных ситуациях.

ДИАГНОСТИКА

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 расположены 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.

Программа *MOPP* (мустарген, винкристин, преднизолон, прокарбазин)/*ABVD* (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) — общепризнанный стандарт лечения лимфогранулематоза. Лучевую терапию применяют для консолидации ремиссии после химиотерапевтического лечения.

Использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (ленограстима, филграстима) позволяет проводить более агрессивную химиотерапию. Программа *BEACOPP* предполагает 2 различающихся по дозам режима: *BEACOPP I* (базовый) и *BEACOPP II* (усиленный). Базовый *BEACOPP* при *IB-IV* стадии лимфогранулематоза позволяет получить полную ремиссию у 92% больных.

В зависимости от распространенности опухолевого процесса проводят 4–8 курсов химиотерапии. После 2, 4, 6 и 8-го курса проводят рестадирование, оценивают противоопухолевый эффект примененной схемы химиотерапии. Через 1 мес после наступления ремиссии и завершения химиотерапии с консолидирующей целью показана лучевая терапия на области, исходно вовлеченные в опухолевый процесс.

Множественная миелома

Множественная миелома — злокачественная опухоль из группы В-клеточных лимфопрролиферативных заболеваний, характеризующихся пролиферацией и накоплением плазматических клеток в красном костном мозге и избыточной продукцией моноклональных Ig (М-компонента) и белка Бенс-Джонса (легких цепей Igκ и λ). Определение множественной миеломы как плазмноклеточной опухоли с парапротеинемией не совсем точно, 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% всех злокачественных новообразований и примерно 10% всех гемобластозов. Заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая пика на 7-м десятилетии жизни (в целом — 4 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 легкой цепи и эпитопом). От опухолевой трансформации клетки-предшественницы до появления клинических проявлений проходит 20–30 лет. Малигнизированная плазматическая клетка приобретает опухолевые свойства — способность прорасти в костную ткань, почки, формируя клиническую картину распространенной 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 M-миелому. Частота распределения иммунологических типов миеломы примерно соответствует концентрации различных классов нормальных Ig в сыворотке крови: на G-миелому приходится 60% случаев, A-миелому — 20%, D-миелому — 2%, E-миелому — менее 0,1%, миелому Бенс-Джонса — 18%.

- **Миелома Бенс-Джонса.** Отличается от других форм множественной миеломы по клинической картине и лабораторным признакам (M-компонента в крови не обнаруживают, в моче определяют белок Бенс-Джонса). Концентрация белка в сыворотке крови нор-

мальная, поэтому симптомы, обусловленные гиперпротеинемией, отсутствуют.

- **Несекретирующая миелома.** Встречается в 2% случаев. 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 удастся — в таких случаях говорят о так называемой истинной несекретирующей миеломе.
- **Плазмноклеточный лейкоз.** Выделен 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 плазмноклеточной пролиферации, ее 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 ткани 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 (ребрах, грудины, черепе, тазе, позвоночнике), а также в проксимальных эпифизах бедренных и плечевых костей обнаруживают очаги деструкции округлой или овальной формы, с четкими границами, диаметром до 2–3 см. При диффузной форме множественной миеломы развивается общий остеопороз без очагов деструкции.

Гиперкальциемия. Результат деструкции костной ткани развивается у одной трети больных множественной миеломой. Основные проявле-

ния — тошнота, рвота, жажда, слабость, запор, полиурия, артериальная гипотензия, укорочение интервала Q-T на ЭКГ.

Патология почек (миеломная нефропатия). Развивается у 60–90% больных и характеризуется протеинурией, отеками 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 легких цепей Ig или их фрагментов в клубочках приводит к формированию нефротического синдрома.

Синдром гипервязкости. Обусловлен повышенной концентрацией белков в крови. Наблюдаются преимущественно при G- и A-миеломах, может проявляться ухудшением зрения, нарушением сознания, носовыми кровотечениями и пр.

Геморрагический синдром. Обусловлен связыванием парапротеинов с мембранами тромбоцитов, факторами свертывания V, VII, VIII, протромбином, фибриногеном с нарушением их функций.

Нарушения гемопоэза. Связаны с 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 обуславливает предрасположенность больных к инфекциям.

Амилоидоз. Развивается у 10% больных множественной миеломой.

Криоглобулинемия. Встречается 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 селезенка (в 15–31% случаев), печень (в 18–46% случаев), лимфатические узлы, реже поражаются щитовидная железа, надпочечники, яичники, легкие, перикард и ЖКТ. Стадии множественной миеломы приведены в табл. 56-5.

Таблица 56-5. Стадии множественной миеломы

Стадия	Критерии
I	Концентрация гемоглобина — >100 г/л. Концентрация кальция в крови — в норме или <2,6 ммоль/л. Отсутствие очагов костной деструкции. М-компонент: IgG — <50 г/л; IgA — <30 г/л. Протеинурия Бенс-Джонса — <4 г/сут
II	Показатели средние между I и III стадией
III	Концентрация гемоглобина — <85 г/л. Концентрация кальция в крови — >3 ммоль/л. Массивные костные деструкции. М-компонент: IgG — >70 г/л; IgA — >50 г/л. Протеинурия Бенс-Джонса — >12 г/сут

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные и инструментальные исследования

Необходимые исследования при множественной миеломе.

- Клинический анализ крови.
- Биохимический анализ крови: концентрация общего белка, кальция, креатинина, калия, мочевой кислоты.
- Электрофорез белков в сыворотке крови.
- Концентрация нормальных Ig в сыворотке крови.
- Общий анализ мочи.
- Определение суточной протеинурии.
- Электрофорез белков в моче.
- 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 красном костном мозге 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 терапию;
- 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 (клиническим анализом крови и определением концентрации патологического Ig 1 раз в месяц).

Основание для начала цитостатической терапии — появление признаков прогрессирования процесса (нарастание анемии, гиперкальциемии, появление почечной недостаточности, болевого синдрома, анемии, увеличение концентрации патологических белков в крови и моче). Базовые препараты — ГК. Схема МР (мелфалан по 8 мг/м² в сутки и преднизолон по 100 мг/сут в течение 4 дней внутрь) 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 тяжелой 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 распространенный способ поддержания ремиссии после ауто-трансплантации — применение интерферона-альфа, иногда в сочетании с дексаметазоном.

Лучевую терапию проводят при крупных очагах костной деструкции, резко выраженных локальных болях, обусловленных переломами, корешковом синдроме при компрессии тел позвонков, а также в случае солитарной плазмоцитомы.

56.5. ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Инфекционный мононуклеоз — заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна–Барр и проявляющееся лихорадкой, болями в горле, генерализованной лимфаденопатией с преимущественным увеличением заднешейных лимфатических узлов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вирусом Эпштейна–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 Эпштейна–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 Эпштейна–Барр — герпес-вирус, состоящий из 2-нитевой молекулы ДНК, окруженной нуклеокапсидом.

Заражение происходит воздушно-капельным путем. 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 Эпштейна–Барр в лимфоцитах приводит к увеличению объема лимфоидной ткани (в первую очередь, миндалин и лимфатических узлов).

Инфицирование вирусом Эпштейна–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.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание может протекать как бессимптомно — в стертой, abortивной форме, так и с развернутой 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 селезенки 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

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 $10-20 \times 10^9/\text{л}$, 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.

Дифференциальная диагностика

Дифференциально-диагностическими критериями инфекционного мононуклеоза служат морфологические особенности лимфоцитов. Учитывая связь инфицирования вирусом Эпштейна–Барр с развитием лимфо-пролиферативных заболеваний, обнаружение у больных серологических маркеров инфекции не гарантирует исключения опухолевого процесса.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия направлена на профилактику или на 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.

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 свертывания крови. Из наследственных нарушений гемостаза в терапевтической практике наиболее часто наблюдают тромбоцитопатии, гемофилии А и В, болезнь Виллебранда, а из сосудистых форм — телеангиэктазии. Наиболее частые приобретенные 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 все чаще связаны с приемом ЛС (особенно антиагрегантов и антикоагулянтов).

ТИПЫ КРОВОТОЧИВОСТИ

В клинической практике выделяют 5 типов кровоточивости.

- **Гематомный тип.** Характерен для гемофилий А и В. Возникают болезненные напряженные кровоизлияния в мягкие ткани, а также в суставы с постепенным нарушением функции опорно-двигательного аппарата.
- **Петехиально-пятнистый (синячковый) тип.** Наблюдают при тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях, некоторых нарушениях свертывающей 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 Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитических препаратов, появлении в крови иммунных ингибиторов факторов VIII и IX. Проявляется сочетанием петехиально-пятнистых кожных геморрагий с от-

дельными большими гематомами в забрюшинном пространстве, стенке кишки. В отличие от гематомного типа кровоточивости кровоизлияния в суставы возникают крайне редко.

- **Васкулитопурпурный тип.** Наблюдают при инфекционных и иммунных васкулитах (см. главу «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, артериовенозных шунтов и характеризуется упорными локальными геморрагиями, связанными с зонами сосудистой патологии. С определенной долей вероятности предположить патологию сосудисто-тромбоцитарного или коагуляционного звеньев гемостаза можно по особенностям геморрагических проявлений (табл. 57-1).

Таблица 57-1. 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
Положительный семейный анамнез	Часто	Крайне редко

57.1. ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопения — уменьшение содержания тромбоцитов в крови ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Наиболее частые, а во многих случаях единственные клинические проявления тромбоцитопении — кровоточивость из слизистых оболочек и кожный геморрагический синдром.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Выделяют наследственные и приобретенные формы тромбоцитопений. Наследственные тромбоцитопении всегда сопровождаются нарушением функциональных свойств тромбоцитов, поэтому рассматриваются в группе тромбоцитопатий (см. ниже). Приобретенные тромбоцитопении могут быть обусловлены нарушением тромбоцитопоза, повышенным разрушением тромбоцитов в кровеносном русле или изменением их распределения в организме. Основные факторы, обуславливающие 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 В₁₂ и фолиевой кислоты).
- Образование вследствие мутации тромбоцитов с неполноценной мембраной, легко разрушающихся в периферической крови под влиянием комплемента (пароксизмальная ночная гемоглобинурия).
- Прием цитостатических ЛС.
- Прием ЛС, являющихся гаптенами и приводящих к образованиям АТ к мегакариоцитам (гидрохлоротиазида, гидралазина, эстрогенов, диэтилстилбэстрола).

Кровоточивость при тромбоцитопениях, связанных с нарушенным тромбоцитопозом, 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 диapedезному 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 тром-

боцитопенической пурпуре происходит синтез АТ класса IgG, которые, фиксируясь к мембране тромбоцитов, нарушают их функцию и способствуют их разрушению в селезенке и печени (срок жизни тромбоцитов уменьшается с 2–3 дней до нескольких минут). Развитие тромбоцитопении при приеме 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 «Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания»). 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 мегакариocyтах (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 $20-30 \times 10^9/\text{л}$. 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 наблюдаются редко. Кровотечения при экстракции зубов возникают не всегда, начинаются сразу после вмешательства и продолжаются несколько часов или дней. После остановки они, как правило, не возобновляются.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура обычно развивается после перенесенной 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 бедер. Часто наблюдают кровотечения из носа, десен, 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 считают обнаружение антитромбоцитарных АТ.

Тромбоцитопения, связанная с ЛС, чаще начинается через 3–4 дня после начала приема 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 тяжелой, сопровождается выраженной петехиальной сыпью и кровотечениями из слизистых оболочек, наслаивающимися на клиническую симптоматику основного заболевания.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура в большинстве случаев начинается остро после перенесенной вирусной инфекции. Нередко отмечают продромальный период, характеризуемый слабостью, повышенной утомляемостью, головной болью, потерей аппетита, тошнотой, рвотой, болями в животе, лихорадкой, нарушением зрения. Для развернутой стадии заболевания характерно сочетание лихорадки, петехиальных высыпаний, носовых и желудочно-кишечных кровотечений, кровоизлияний в сетчатку, кровоточивости десен, реже — кровохарканья и разнообразной неврологической симптоматики (дезориентации, атаксии, гемипарезов, судорог, психических расстройств, в тяжелых случаях — коматозного состояния). 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-гигантских тромбов в мелких артериях и артериолах без признаков воспаления.

Гемолитико-уремический синдром также развивается после перенесенной инфекции и по патогенезу близок к тромботической тромбоцитопенической пурпуре, однако отличается от последней преимущественным поражением почек. 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 человеческого нормального 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 неэффективна.
- При тромбоцитопении, связанной с приемом ЛС, необходима срочная отмена соответствующего препарата. Исключение составляет химиотерапия злокачественных опухолей, при которой тромбоцитопения — неизбежный побочный эффект, для ее 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 тяжелых случаях, сопровождаемых развитием ДВС-синдрома, необходимо введение свежезамороженной плазмы.

57.2. ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Термин «тромбоцитопатия» объединяет все нарушения гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью или дисфункцией тромбоцитов. Выделяют врожденные (наследственные) и приобретенные тромбоцитопатии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость наследственными тромбоцитопатиями составляет приблизительно 3–5 на 100 000 населения. Приобретенные нарушения функции тромбоцитов наблюдаются значительно чаще, причем распространенность их в последние годы увеличивается, что в первую очередь связано с бесконтрольным применением ЛС, особенно при попытках самолечения.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Врожденные тромбоцитопатии связаны с генетически обусловленными нарушениями адгезии, агрегации или дегрануляции тромбоцитов вследствие дефектов гликопротеидов мембраны, цитоплазмических ферментов и пр. Содержание тромбоцитов в крови при некоторых формах (тромбастении Гланцманна) нормальное, при других (синдромах Бернара–Сулье, Вискотта–Олдрича, Хегглина и пр.) — пониженное, главным образом в связи с уменьшением продолжительности жизни дефектных тромбоцитов.

Основные причины приобретенных тромбоцитопатий.

- 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, сопровождаемых развитием ДВС-синдрома.
- Блокада рецепторов тромбоцитов протеинами при парапротеинемических гемобластозах.
- Прием ЛС. Механизмы нарушения функций тромбоцитов под действием ЛС многообразны и недостаточно изучены. Чаще всего дисфункцию тромбоцитов вызывают НПВС, особенно ацетилсалициловая кислота (ингибируют синтез тромбоксана A_2), антибактериальные препараты (ампициллин, карбенициллин, нитрофураны), антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин), адrenoблокаторы (дигидроэрготамин[®], фентоламин, пропранолол), антигистаминные препараты, декстраны, нитраты, блокаторы медленных 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 врожденных 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 Гланцманна (тип А: *273800, дефекты генов *GP2B*, *GP3A*, *p* или *Ж*; тип В: * 173470, дефекты генов *ITGB3*, *GP3A*, *Ж*) нарушается преимущественно агрегация тромбоцитов вследствие аномалии гликопротеина IIb/IIIa, характерны 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, *p*; тип В: *GP1BB*, 138720, полигенное наследование; тип С: *GP9*, 173515) нарушается адгезия тромбоцитов к коллагену вследствие отсутствия гликопротеина Ib, обеспечивающего взаимодействие между фактором Виллебранда и мембраной тромбоцита. В крови выявляют гигантские тромбоциты, процентное содержание которых коррелирует с тяжестью геморрагического синдрома.
- Синдром Вискотта–Олдрича (*301000, Xp1 1.23–p1 1.22, дефекты генов *WAS*, *IMD2*, *THS*, К (наиболее частая форма); 277970, *p*; *600903, *Ж*) характеризуется сочетанием геморрагического синдрома, обусловленного тромбоцитопенией и тромбоцитопатией, иммунодефицита вследствие нарушения синтеза IgM, экземы (в раннем возрасте).
- Синдром Чедика–Хигаси (*214500, 1q42.1–q42.2, ген *CHS1*, внутрилизосомный регулятор транспорта, *p*) 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, р) умеренно выраженный геморрагический синдром сочетается с двусторонним отсутствием лучевой кости с укорочением предплечий, деформацией позвоночника, лопаток, дисплазией тазобедренных суставов, незаращением нёба, косоглазием, гипоплазией легких и другими пороками развития.
- Синдром Хегглина (155100, Ж) 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 приобретенных тромбоцитопатиях основу лечения составляет терапия основного заболевания.

Особое внимание следует уделять устранению всех воздействий, провоцирующих или усиливающих кровоточивость. Запрещают прием алкоголя, употребление уксусной кислоты. Из ЛС особенно опасны салицилаты, НПВС, карбенициллин, хлорпромазин, антикоагулянты непрямого действия, фибринолитики. Также нежелательно применение пиридоксина в связи с его способностью ингибировать функции тромбоцитов. Следует избегать тугий тампонады носа (после удаления тампона кровотечение часто возобновляется с еще большей силой) и выскабливаний полости матки. Противопоказаны прижигания слизистых оболочек.

Переливания крови и ее 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 объема. 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 неэффективны). Традиционно назначают витамины (аскорбиновую кислоту, ретинол и пр.). При массивных маточных и носовых кровоте-

ниях необходимо внутривенное введение 5–6% раствора аминокaproновой кислоты (до 100 мл). Гемостатическим эффектом также обладает карбазохром.

57.3. КОАГУЛОПАТИИ

Коагулопатии (нарушения свертываемости крови) могут быть наследственными и приобретенными.

- Наиболее распространенные наследственные коагулопатии — гемофилии и болезнь Виллебранда. На них приходится до 96% случаев всех врожденных нарушений свертываемости крови (гемофилия А — 68–78%, гемофилия В — 6–13%, болезнь 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%.
- Приобретенные коагулопатии могут быть связаны с дефицитом витамина К, заболеваниями печени, приемом непрямых антикоагулянтов, появлением в крови патологических ингибиторов свертывания. Коагулопатия, наряду с другими нарушениями гемостаза, также развивается в рамках ДВС-синдрома.

Гемофилии и болезнь Виллебранда

Гемофилия — наследственная коагулопатия, связанная с дефицитом фактора VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В). Болезнь Виллебранда обусловлена наследственным дефицитом одноименного фактора.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота гемофилии А составляет 1 на 10 000 новорожденных мальчиков, гемофилии В — 1 на 50 000. Болезнь Виллебранда наблюдают значительно чаще, заболеваемость составляет 1 на 30 000 населения.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патологические гены, обуславливающие развитие гемофилии А (306700, Xq28, дефекты генов *F8C*) и В (болезнь Кристмаса, 306900, Xq27.1–q27.2, дефекты генов *F9*, *HEMB*), расположены на X-хромосоме, поэтому заболевание регистрируют почти исключительно у мужчин. В 70–85% случаев гемофилии А и в 90% случаев гемофилии В положитель-

лен 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 Виллебранда (*193400, 12pter-p12, дефекты генов *VWF*, *F8VWF*, *X*; *277480, р, типы ПС, III; *177820, дефект рецептора фактора Виллебранда) связана с врожденным отсутствием мультимерных форм фактора VIII Виллебранда.

Фактор Виллебранда опосредует адгезию тромбоцитов к эндотелию, а также участвует в стабилизации фактора VIII и защите его от инактивации противосвертывающими системами плазмы. Дефицит фактора Виллебранда сопровождается преимущественно микроциркуляторной кровоточивостью, реже (преимущественно в тяжелых случаях) наблюдают смешанный тип.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

По клинической симптоматике гемофилии А и В практически идентичны. Тяжесть геморрагического синдрома напрямую связана со степенью дефицита фактора:

- тяжелая форма — концентрация фактора ниже 2%;
- среднетяжелая — 2–5%;
- легкая — 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 встречаются кровотечения из носа и десен (56%), после экстракции зубов (38%), макрогематурия (28%), абдоминальные гематомы (16%), кровоизлияния в брыжейку и стенку кишки (7%), внутричерепные гематомы (14%).

При гемофилии прослеживается отчетливая возрастная эволюция клинической симптоматики. Обычно диагноз устанавливают к 1–2-му году жизни. В более раннем периоде геморрагические проявления обычно выражены слабо (хотя при тяжелых формах у новорожденных возможны образование кефалогематом, поздние кровотечения из пупочной ранки). Иногда болезнь проявляется при первых внутримышечных инъекциях (при вакцинации). Кровотечения при прорезывании зубов обычно незначительные. В период, когда ребенок 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 распространенность суставных поражений неуклонно прогрессируют, особенно при недостаточной заместительной терапии.

- Гемартрозы обычно развиваются после незначительной травмы либо спонтанно: возникают острые боли и нарушение подвижности в суставе, он увеличивается в объеме, 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 наблюдаются редко.
- Подкожные, межфасциальные и забрюшинные гематомы могут достигать огромных размеров. Они очень болезненны, напряжены, их возникновение сопровождается лихорадкой. За счет 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 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, нейтрофилезом, выраженными симптомами раздражения брюшины и часто имитируют острую хирургическую патологию.
- Количество вирусных и иммунологических осложнений растет по мере увеличения продолжительности жизни больных гемофилией и с интенсификацией заместительной трансфузионной терапии. 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

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 Виллебранда весьма переменчива — от незначительных кожных высыпаний до частых тяжелых длительных кровотечений. В период полового созревания даже на фоне благоприятного течения болезни нередко возникают крайне тяжелые носовые и маточные кровотечения. Подкожные кровоизлияния в легких случаях поверхностны, безболезненны, но по мере нарастания тяжести болезни становятся все более похожими на гематомы, возникающие при гемофилии. Иногда возникают тяжелые кровотечения из ЖКТ. Маточные кровотечения иногда продолжаются до 15–25 дней и настолько плохо поддаются терапии, что приходится прибегать к экстирпации матки. При тяжелой форме болезни Виллебранда в редких случаях возможны кровоизлияния в крупные суставы. Гематурию и внутричерепные кровоизлияния наблюдают редко.

Диагностика болезни 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 свертывания.

- 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 тяжелых кровотечениях необходимо введение фактора VIII в дозе до 50 ЕД/кг. При оперативных вмешательствах 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 про-

филактики составляет 40 ЕД/кг 2 раза в неделю. При тяжелых 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 Виллебранда применяют препараты, содержащие большое количество фактора VIII, — криопреципитат*, концентраты фактора свертывания крови VIII. Терапевтический эффект указанных препаратов зависит от содержания в них высокомолекулярных мультимеров фактора. При тяжелых кровотечениях необходимо введение фактора свертывания крови VIII в дозе 10–20 ЕД/кг каждые 8–12 ч.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДВС-синдром — неспецифический универсальный патологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови, характеризуемый образованием множественных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла различных органов и тканей с последующим развитием коагулопатии и тромбоцитопении потребления, сопровождаемых 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 свертывание (ДВС) — один из наиболее распространенных 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 свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза эндогенными (тканевым тромбопластином, продуктами распада тканей и клеток крови, поврежденным эндотелием) либо экзогенными (бактериями, вирусами, ЛС, околоплодными водами, ядами змей и т.д.) факторами;

- системное поражение эндотелия, истощение его антитромботического потенциала;
- диффузное внутрисосудистое свертывание 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 стерто 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 легких (стафилококковых и анаэробных инфекциях), 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 (пневмонии), 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, при 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, десен, полости носа, матки, ЖКТ.

Гемокоагуляционный шок сопровождается падением АД и центрального венозного давления, развитием ОПН и гепаторенальной недостаточности, шокового легкого. При присоединении профузных кровотечений гемокоагуляционный шок трансформируется в геморрагический. Шок при ДВС-синдроме также усугубляется острой надпочечниковой недостаточностью, возникающей из-за кровоизлияний в надпочечники. Спазм артериол обуславливает формирование полиорганной недостаточности. Наиболее часто органами-мишенями становятся легкие (развитие острой сердечно-легочной недостаточности, интерстициального отека легких), 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 тромбоэмболии легочной артерии 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 свертывания крови.

- Характерные признаки гиперкоагуляционной фазы — уменьшение АЧТВ и протромбинового времени, снижение концентрации факторов свертывания, фибриногена, антитромбина III, протеи-

на С. Если в таких случаях обнаруживают спонтанную агрегацию тромбоцитов и фрагментацию эритроцитов в мазках, диагноз ДВС-синдрома вполне достоверен.

- Характерные признаки гипокоагуляционной фазы — увеличение АЧТВ, протромбинового времени, уменьшение содержания тромбоцитов, дальнейшее снижение концентрации факторов свертывания, 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 $100 \times 10^9/\text{л}$ — 0 баллов;
 - $50-100 \times 10^9/\text{л}$ — 1 балл;
 - менее $50 \times 10^9/\text{л}$ — 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

- Этиотропная терапия.
- Противошоковая терапия и поддержание необходимого объема и состава циркулирующей крови.

- Инфузии свежезамороженной плазмы, плазмаферез.
- 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 на возмещение компонентов, поддерживающих антитромботический потенциал крови (антитромбина III, плазминогена, протеина С, фибронектина) и нормализующих процесс свертывания;
- восстановление антипротеазной активности плазмы;
- возмещение дефицита объема циркулирующей крови и восстановление нормального центрального венозного давления, 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 ее замещением донорской.

ЧАСТЬ VII ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Глава 58 БОЛЕЗНИ ГИПОФИЗА И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ

Физиология гипофиза и гипоталамуса

Гипофиз вместе с гипоталамусом осуществляют координацию большого числа жизненно важных эндокринных функций и обеспечивают связь между нервной и эндокринной системами. Гипоталамус — конечный общий путь, через который сигналы из различных отделов центральной нервной системы достигают гипофиза и регулируют, таким образом, работу периферических эндокринных желез. Гипофиз и гипоталамус контролируют рост, секрецию гормонов надпочечниками, половыми железами, щитовидной железой (ЩЖ), участвуют в выработке молока и регуляции концентрации воды в организме. Кроме того, гипоталамусу свойственны неэндокринные функции, связанные с контролем:

- аппетита;
- температуры тела;
- автономной нервной системы;
- поведенческих реакций.

Гипоталамус расположен между перекрестом зрительных нервов (спереди) и сосцевидными тельцами (сзади), сверху гипоталамус отделен от таламуса бороздой III желудочка. Основные анатомические структуры гипоталамуса — ядра и срединное возвышение. Нейроэндокринные клетки представлены в основном в ядрах гипоталамуса. Срединное возвышение — специальная область гипоталамуса, образующая дно III желудочка, продолжается вниз и формирует ножку гипофиза. Морфологически срединное возвышение представляет собой главным

образом совокупность сосудов и нервов, обеспечивающих функциональную связь между гипоталамусом и гипофизом.

Гипофиз находится в основании черепа, в полости основной кости (турецком седле), состоит из передней (аденогипофиз) и задней (нейрогипофиз) долей. Промежуточная доля у человека отсутствует. Масса гипофиза взрослого человека составляет в среднем 600 мг, несколько больше у женщин, чем у мужчин. Во время беременности масса передней доли гипофиза может увеличиваться вдвое. От мозга гипофиз отделяет вырост твердой мозговой оболочки — диафрагма турецкого седла. К турецкому седлу тесно прилегают важные сосудистые и нервные структуры: кавернозные синусы, черепные нервы и перекрест зрительных нервов. В связи с этим заболевания гипофиза, сопровождаемые его увеличением, помимо дисфункции эндокринных органов, могут вызывать нарушение полей зрения, поражение черепных нервов и распространяться в кавернозные синусы.

В нейроэндокринных клетках гипоталамуса образуются различные гормоны и пептиды. Среди них выделяют гипофизотропные гормоны:

- гормон роста-рилизинг-гормон (ГРРГ);
- соматостатин;
- гонадотропин-рилизинг-гормон;
- допамин;
- тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ);
- кортикотропин-рилизинг-гормон и родственные ему пептиды.

Последние достигают передней доли гипофиза по сосудам срединного возвышения и портальной сосудистой системе, расположенной в ножке гипофиза, и регулируют секрецию аденогипофизарных гормонов.

В передней доле гипофиза образуются 6 основных гормонов (табл. 58-1):

- пролактин;
- гормон роста (ГР);
- адренокортикотропный гормон (АКТГ);
- лютеинизирующий гормон (ЛГ);
- фолликулостимулирующий гормон (ФСГ);
- тиротропин (ТТГ).

Гормоны передней доли гипофиза поступают в петрозный синус, затем — в системный кровоток, достигают периферических эндокринных желез, обеспечивая их нормальную работу. Органом-мишенью для ГР служит печень (в меньшей степени другие ткани), в которой вырабатывается инсулиноподобный фактор роста-1, обеспечивающий основные

метаболические эффекты гормона. В свою очередь, продукты периферических эндокринных желез (гормоны надпочечников, ЩЖ, половых желез), действуя по принципу отрицательной (главным образом) обратной связи, модулируют как функцию гипофиза, так и гипоталамуса. Большинству гормонов гипоталамуса и гипофиза присущ импульсный характер секреции. Изменение частоты или амплитуды секреции гормонов может характеризовать определенные патологические состояния.

Таблица 58-1. Гормоны передней доли гипофиза и их основные эффекты

Название гормона	Кортикотропин	Гормон роста	Пролактин	Тиротропин	Гонадотропины (лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормоны)
Структура	Полипептид	Полипептид	Полипептид	Гликопротеин	Гликопротеин
Орган-мишень	Надпочечники	Печень, другие ткани	Молочная железа, другие ткани	Щитовидная железа	Половые железы
Основной эффект	Обеспечение продукции стероидных гормонов надпочечников	Обеспечение продукции инсулиноподобного фактора роста-1	Обеспечение продукции молока	Обеспечение продукции тироксина	Обеспечение продукции половых гормонов

Нейроэндокринные клетки супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, длинные отростки которых образуют заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз), содержит вазопрессин (антидиуретический гормон — АДГ) и окситоцин. Эти нейрогипофизарные гормоны главным образом, обеспечивают сохранение воды в организме (АДГ), сокращение гладкой мускулатуры матки и секрецию молока (окситоцин).

Образования гипофиза

Образования гипофиза могут быть обнаружены на основании клинических признаков или выявлены случайно при МРТ или КТ головного мозга. Чаще всего образованием гипофиза оказывается аденома

гипофиза. Кроме того, краниофарингиома, киста кармана Ратке, арахноидные, дермоидные кисты, глиома, менингиома, инфильтративные и воспалительные процессы (гипофизит, саркоидоз, гистиоцитоз Х, инфекции) и некоторые другие патологические процессы могут вызывать структурные изменения гипофиза и феномен «образование гипофиза».

Аденомы гипофиза

Аденомы гипофиза составляют примерно 15% всех интракраниальных опухолей. Большинство аденом гипофиза — микроаденомы, размер которых не превышает 10 мм. Их обнаруживают на основании клинических симптомов (признаков гиперсекреции одного или нескольких гормонов) или случайно выявляют при визуализации гипофиза (МРТ, КТ головного мозга). Макроаденомы (опухоли размером 10 мм и более) могут не сопровождаться гормональными нарушениями, приводить к гипопитуитаризму или гиперсекреции одного или нескольких гормонов. Кроме того, макроаденомы могут вызывать визуальные дефекты (нарушение полей зрения) из-за повреждения оптической хиазмы и неврологические (головную боль, симптомы внутричерепной гипертензии и поражение черепных нервов) проявления. Опухоли гипофиза крайне редко бывают злокачественными, но могут иметь инвазивный рост. Аденомы гипофиза можно классифицировать согласно варианту представленных гормональных нарушений (табл. 58-2).

Таблица 58-2. Классификация аденом гипофиза

Клетки, представленные в аденоме	Продукт (гормон)	Клинические синдромы
Лактотрофы	Пролактин	Гипогонадизм, галакторея
Соматотрофы	Гормон роста	Акромегалия/гигантизм
Кортикотрофы	АКТГ	Болезнь Кушинга
Соматомаммотрофные клетки	Гормон роста, пролактин	Акромегалия, гипогонадизм, галакторея
Клетки, способные к продукции разных гормонов	Любые гормоны	В зависимости от гормонов
Гонадотрофы	ФСГ, ЛГ, их субъединицы	Гипогонадизм или отсутствие симптомов
Тиротрофы	ТТГ	Гипертиреоз
«Нулевые» клетки (онкоциты)	Отсутствует	Гипопитуитаризм

Пролактинома и гиперпролактинемия

Пролактинома (пролактинсекретирующая аденома) встречается чаще других и составляет 40–50% всех аденом гипофиза. Гиперпролактинемия — синдром, развивающийся вследствие различных физиологических и патологических состояний и сопровождающийся повышенной продукцией пролактина гипофизом (табл. 58-3). Уровень пролактина повышается при беременности и лактации. Сон, коитус, физическая нагрузка сопровождаются повышением пролактина. Некоторые лекарственные препараты (см. табл. 58-3) могут не только повышать пролактин, но и вызывать клинические симптомы гиперпролактинемии. Большие опухоли гипоталамо-гипофизарной области могут вызывать гиперпролактинемию за счет сдавления ножки гипофиза и снижения ингибирующего влияния допамина на секрецию пролактина (синдром ножки).

Таблица 58-3. Причины гиперпролактинемии

<p>Физиологические:</p> <ul style="list-style-type: none"> - сон; - прием пищи; - боль; - овуляция; - коитус; - беременность; - лактация; - раздражение соска молочной железы; - стресс; - физическая нагрузка 	<p>Патологические:</p> <p>поражение гипоталамуса:</p> <ul style="list-style-type: none"> - воспалительные заболевания и опухоли; <p>поражение гипофиза:</p> <ul style="list-style-type: none"> - пролактинсекретирующие аденомы; - акромегалия; - болезнь Кушинга; - синдром ножки гипофиза; - синдром пустого турецкого седла
<p>Лекарственные препараты:</p> <ul style="list-style-type: none"> - трициклические антидепрессанты; - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; - фенотиазины; - опиаты, кокаин; - галоперидол; - метоклопрамид; - резерпин; - метилдопа; - блокаторы медленных кальциевых каналов; - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (не у всех больных); - H₂-блокаторы (не у всех больных); - эстрогены 	<p>Другие причины:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гипотиреоз; - хроническая почечная недостаточность; - цирроз печени; - синдром поликистозных яичников; - травма грудной клетки; - операции на грудной клетке; - герпес <i>zoster</i>

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У женщин гиперпролактинемия приводит к нарушению менструальной функции, галакторее, нарушению фертильности (табл. 58-4). Минеральная плотность костей у женщин с гиперпролактинемией на 20–25% ниже, чем у здоровых, причем потеря костной массы коррелирует со степенью выраженности гипоэстрогенемии. Связанный с гиперпролактинемией гипогонадотропный гипогонадизм довольно рано развивается и у мужчин, однако только 1–2% мужчин с гиперпролактинемией жалуются на снижение либидо, потенции и эректильную дисфункцию. Первыми жалобами у мужчин часто бывают вызванные большими размерами опухоли нарушения полей зрения и головная боль.

Таблица 58-4. Клинические проявления гиперпролактинемии у женщин и мужчин

Женщины	Мужчины
Аменорея, олигоменорея, бесплодие	Головная боль, нарушение полей зрения
Галакторея, снижение либидо	Снижение либидо, эректильная дисфункция
Остеопения, остеопороз	Галакторея, гинекомастия, бесплодие
Головная боль, нарушение полей зрения	Остеопения, остеопороз
Прибавка массы тела, изменение настроения	Прибавка массы тела, изменение настроения

ДИАГНОСТИКА

Выявление повышенного уровня пролактина требует тщательного сбора анамнеза и исключения физиологических причин, лекарственных препаратов и патологических состояний, приводящих к неопухоловой гиперпролактинемии (табл. 58-5). Кроме того, следует убедиться, что причиной повышения пролактина не является макропролактин — комплекс «пролактин–иммуноглобулин», который имеет высокий молекулярный вес, низкую биологическую активность и не продуцируется пролактиномой.

После исключения неопухоловой гиперпролактинемии для подтверждения наличия образования в гипофизе выполняют МРТ. Пролактинсекретирующие опухоли диагностируют чаще у женщин, чем у мужчин. У женщин чаще обнаруживают микроаденомы, у мужчин — макроаденомы. Следует помнить, что сывороточная концентрация пролактина коррелирует с размером пролактиномы. Сочетание макроаденомы с не очень высоким уровнем пролактина свидетельствует скорее всего о

синдроме ножки гипофиза. Следует также помнить о возможности сочетания неопухолевой гиперпролактинемии и нефункционирующего или продуцирующего другие гормоны образования гипофиза.

У части больных гиперпролактинемия аденомы гипофиза не обнаруживается (либо она менее 2 мм, либо это гиперплазия лактотрофов, либо неопухолевая гиперпролактинемия)

Таблица 58-5. Основные диагностические шаги при оценке гиперпролактинемии

Подтвердить повышение уровня пролактина.
Исключить другие причины гиперпролактинемии.
Визуализировать опухоль (магнитно-резонансная томография).
При наличии макропролактиномы оценить питуитарную функцию и наличие неврологических и офтальмологических нарушений

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение гиперпролактинемии зависит от ее причины. Гиперпролактинемия, связанная с первичным гипотиреозом, легко устраняется адекватной заместительной терапией тиреоидными гормонами. При выявлении гиперпролактинемии, вызванной лекарственными препаратами, последние желательно отменить (заменить другими). В случае невозможности отмены лекарственных препаратов, приводящих к симптоматической гиперпролактинемии, возможно назначение агонистов допамина.

В подавляющем большинстве случаев первым шагом в лечении (табл. 58-6) пролактинсекретирующих опухолей гипофиза является назначение агонистов допамина (бромокриптин, каберголин). Агонисты допамина приводят к нормализации пролактина у 80–90% больных. У 80% больных макроаденомами удается уменьшить размер последних на 25%. Нормализация функции яичников наблюдается у 90% женщин, тестикулярная функция восстанавливается хуже, до 50% мужчин требуется заместительная терапия тестостероном.

Каберголин лучше переносится, чем бромокриптин, и имеет меньшее количество побочных эффектов. Появившиеся, однако, в литературе сообщения о связи длительного приема каберголина с клапанными поражениями сердца указывают на необходимость осторожного использования этого лекарственного средства и выполнения ЭхоКГ-мониторинга клапанного аппарата.

Таблица 58-6. Лечение пролактинсекретирующих опухолей гипофиза

Бромкриптин начинают с 0,25–0,5 таблетки 1 раз в день с едой на ночь, дозу постепенно увеличивают до 2,5 мг 2–3 раза в день.
 Каберголин начинают с 0,25 мг 1 раз в неделю, увеличивая до 0,5 мг 1–2 раза в неделю.
 Сывороточный пролактин оценивают через 1–2 мес.
 Если есть визуальные дефекты, визуальную активность мониторируют. МРТ повторяют через 3–6 мес или раньше, если зрение не улучшается

Хирургическое лечение пролактиномы рекомендуют при отсутствии эффекта или в случае плохой переносимости медикаментов. Лучевую терапию используют крайне редко.

Акромегалия

Акромегалия — клинический синдром, вызванный длительной гиперсекрецией ГР. У детей (до закрытия зон роста) хроническая избыточная продукция ГР приводит к развитию гигантизма. Более 90% больных акромегалией имеют доброкачественную моноклональную аденому гипофиза, другие причины гиперсекреции ГР (опухоли, продуцирующие ГРРГ, эктопическая продукция ГР и ГРРГ карциноидом, опухолями поджелудочной железы, легких и других органов, наследственные синдромы) встречаются редко. До 40% ГР-продуцирующих аденом могут одновременно секретировать и пролактин (соматомаммотрофные аденомы).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболеваемость составляет 4–6 на 1 млн населения. Акромегалия встречается одинаково часто у мужчин и женщин. Диагностируют заболевание чаще в 40–45 лет. Клинические симптомы и метаболические нарушения при акромегалии развиваются в результате действия на органы и ткани как ГР, так и инсулиноподобного фактора роста-1. Продукция последнего в печени значительно возрастает в условиях хронической гиперсекреции ГР (табл. 58-7).

Признаками акромегалии считают изменение внешности (огрубение черт лица), увеличение акральных частей тела. Другими характерными чертами акромегалии считают гипергидроз, повышенную сальность кожи, артропатию, карпальный туннельный синдром, синдром ночного апноэ.

Таблица 58-7. Клинические проявления и метаболические нарушения при акромегалии

<p>Симптомы, связанные с увеличением объема тканей и органов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – увеличение акральных частей тела, включая увеличение мягких тканей рук и ног, грубый голос, прогнатизм, шишковатый лоб; – увеличение промежутков между зубами, плохое смыкание челюстей; – артропатия, парестезии, карпальный туннельный синдром; – прибавка массы тела, проксимальная мышечная слабость; – увеличение языка, слюнных желез; – зоб, гепатомегалия, спленомегалия; – увеличение почек, предстательной железы; – повышенное потоотделение, жирность кожи; – синдром ночного апноэ 	<p>Эндокринные и метаболические нарушения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – нарушение менструального цикла; – галакторея; – снижение либидо, потенции; – инсулинорезистентность и гиперинсулинемия; – нарушение толерантности к углеводам; – сахарный диабет – гипертриглицеридемия; – повышение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; – гиперкальциурия; – остеопения и остеопороз; – МЕН 1 (гиперплазия или аденома гипофиза, гиперпаратиреоз, островково-клеточные опухоли)
<p>Симптомы, связанные с воздействием аденомы на рядом расположенные структуры: увеличение гипофиза, визуальные дефекты, поражение черепных нервов, головная боль, гипопитуитаризм</p>	

Длительно существующая акромегалия приводит к развитию специфической акромегалической кардиопатии, которая характеризуется:

- гипертрофией миокарда левого желудочка;
- нарушениями сердечного ритма (преимущественно желудочковыми);
- диастолической, а позднее и систолической сердечной недостаточностью.

Рано появляющиеся у больных акромегалией артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена способствуют быстрому прогрессированию кардиопатии.

Акромегалия связана с повышенным риском формирования полипов и рака толстой кишки. Данные о более высокой частоте злокачественных опухолей других локализаций недостоверны.

Основная причина смерти у больных акромегалией, не лечившихся или неправильно лечившихся, — сердечно-сосудистые и респираторные заболевания.

ДИАГНОСТИКА

При подозрении на акромегалию оценивают базальный уровень ГР, инсулиноподобного фактора роста-1, а также выполняют глюкозотолерантный тест и определяют уровень ГР через 1–2 ч после употребления глюкозы. Отсутствие (недостаточное) снижения ГР подтверждает акромегалию. Следует помнить о том, что у 20% больных отмечают парадоксальное повышение ГР в глюкозотолерантном тесте. Больным назначают также пролактин и для исключения гипопитуитаризма — другие гипофизарные гормоны, при необходимости оценивают резервы гипофиза. С помощью МРТ гипофиза оценивают размеры и расположение аденомы. Как правило, выполняют периметрию и при необходимости оценивают неврологический статус.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение (трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза) считают лечением выбора для большинства больных с микроаденомой и многих — макроаденомой. Успех операции зависит от опыта хирурга, размера и расположения аденомы. Излечение после операции наблюдают у 70% больных с микроаденомой и менее чем у 50% с макроаденомой. К осложнениям оперативного лечения относят:

- гипопитуитаризм (20%);
- несахарный диабет (3%);
- местные осложнения, включающие ринорею (5%).

Аналоги соматостатина (октреотид и длительнодействующие аналоги — сандостатин лар*, ланреотид) используют как дополнение к операции или лучевой терапии. В качестве первой линии терапии аналоги соматостатина применяют при противопоказаниях к оперативному лечению или невозможности его выполнения, у женщин репродуктивного возраста, когда необходимо сохранение фертильности, а также при желании больного. Парентеральное введение длительнодействующих аналогов соматостатина приводит к нормализации ГР и инсулиноподобного фактора роста-1 у 50–70% больных. Частичное уменьшение размеров опухоли наблюдают в 50% случаев. Агонисты допамина могут быть использованы в качестве дополнительного лечения, особенно при выявлении соматомаммотрофной аденомы или если больной предпочитает пероральную терапию парентеральной (табл. 58-8).

Таблица 58-8. Осложнения терапии аналогами соматостатина

Желудочно-кишечные расстройства (преходящие) (30%).
Камни в желчном пузыре (асимптоматически) (30%).
Нарушение толерантности к глюкозе.
Асимптоматическая брадикардия.
Гипотироксинемия.
Боли в местах инъекций

Лучевая терапия показана в случае неполного удаления опухоли, резистентности или непереносимости медикаментозного лечения. ГР снижается на 50% в течение первых 2 лет, затем продолжает медленно снижаться. Нормализации ГР у 35% больных достигают в течение 10 лет, у 50–60% больных развивается гипопитуитаризм.

АКТГ-продуцирующая аденома (болезнь Кушинга)

АКТГ-продуцирующая аденома составляет 10–15% всех опухолей гипофиза и 80% всех случаев эндогенного гиперкортицизма.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза встречается в 5–10 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Поскольку клиническая симптоматика появляется довольно рано, большинство больных на момент постановки диагноза имеют микроаденому.

Хроническая неподавляемая секреция АКТГ кортикотрофной аденомой приводит к гиперплазии надпочечников и гиперпродукции кортизола. Гиперкортизолизм вызывает подавляющее большинство клинических симптомов, обнаруживаемых при болезни Кушинга (см. главу «Надпочечники»).

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

См. главу «Надпочечники».

ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза

ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза — редкая причина тиреотоксического синдрома и опухолей гипофиза. Заболеванию подозревают при клинических и биохимических признаках тиреотоксикоза, но нормаль-

ном или повышенном уровне ТТГ. Для дифференциальной диагностики с синдромом резистентности к ТТГ определяют α -субъединицу гликопротеиновых гормонов (она будет повышенной при ТТГ-продуцирующей аденоме) и МРТ гипофиза. При МРТ гипофиза обнаруживают, как правило, образование кистозно-солидного строения. Хирургическая операция — первый шаг в лечении больных с ТТГ-секретирующими аденомами гипофиза. Поскольку в большинстве случаев опухоль не может быть удалена полностью, хирургическое лечение дополняют медикаментозной (аналогами соматостатина) или лучевой терапией.

Аденомы гипофиза, секретирующие гонадотропины

Гонадотрофные аденомы (аденомы, секретирующие ЛГ, ФСГ или их субъединицы) встречаются довольно часто, но диагностируют их редко и поздно, так как признаки гормональной секреции у больных, как правило, отсутствуют, а клинические симптомы появляются только при больших размерах опухоли. Визуальные нарушения (битемпоральная гемианопсия), головная боль, симптомы внутричерепной гипертензии и поражение черепных нервов могут быть первыми признаками заболевания. Наличие макроаденомы подтверждают с помощью МРТ гипофиза. Окончательный диагноз часто устанавливают после операции и гистологического исследования опухоли.

Недостаточность передней доли гипофиза (гипопитуитаризм)

Гипопитуитаризм — снижение продукции одного или нескольких гормонов передней доли гипофиза. Синдром может развиваться вследствие патологии самого гипофиза или в результате поражения гипоталамуса и снижения продукции его гормонов. Дефицит гормонов гипофиза может быть врожденным, но чаще бывает приобретенным и развивается вследствие поражений гипофиза различного генеза (табл. 58-9). Изолированная недостаточность ГР или гонадотропинов обычно возникает вследствие генетических нарушений. К недостатку нескольких гипофизарных гормонов приводят опухоли, операции или облучение гипофиза, а также инфильтративные и воспалительные процессы в нем.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления гипопитуитаризма зависят от того, продукция какого гормона утрачена и насколько быстро произошла эта утрата. При остром повреждении гипофиза (например, при кровоизлиянии) первой страдает продукция АКТГ и развивается надпочечниковая недостаточность. В случае хронического поражения (в частности, при медленно растущих питуитарных аденомах) первой снижается продукция ГР и гонадотропинов. Дефицит ГР у детей приводит к задержке роста, у взрослых — к абдоминальному ожирению и некоторым метаболическим нарушениям (табл. 58-10). Дефицит гонадотропинов (вторичный гипогонадизм) сопровождается нарушением менструального цикла, фертильности, развитием остеопении у женщин и снижением сексуальной функции, нарушением фертильности у мужчин. Снижение продукции ТТГ (вторичный гипотиреоз) вызывает нарушение роста у детей и симптомы гипотиреоза у детей и взрослых. Клиническая картина вторичной надпочечниковой недостаточности сходна с таковой при первичной надпочечниковой недостаточности (ПНН). В отличие от ПНН, при дефиците АКТГ обычно сохранена продукция надпочечниками минералокортикоидов, в результате у больных не обнаруживают повышенного солевого аппетита, гиперкалиемии. Кроме того, отсутствует связанная с высоким уровнем АКТГ гиперпигментация. Дефицит пролактина приводит к недостаточной лактации (или ее отсутствию). Однако недостаточная продукция пролактина развивается крайне редко, только в случае полного разрушения передней доли гипофиза. При большинстве форм гипопитуитаризма уровень пролактина высокий (эффект ножки гипофиза). Этот эффект развивается в результате прекращения тормозящего влияния допамина на высвобождение пролактина (из-за повреждения ножки гипофиза опухолью или другим объемным процессом).

Таблица 58-9. Причины гипопитуитаризма

Врожденные дефекты: <ul style="list-style-type: none">– дефекты транскрипционных факторов;– дисплазия или аплазия гипофиза;– энцефалоцеле;– врожденные гипоталамические синдромы (Прадера–Вилли, Лоренса–Муна–Бидля, Каллмана, синдром первичного пустого турецкого седла и пр.)	Инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области <ul style="list-style-type: none">Лимфоцитарный гипофизит.Гемохроматоз.Саркоидоз.Гистиоцитоз X.Гранулематозный гипофизит
--	--

Окончание табл. 58-9

<p>Травма гипоталамо-гипофизарной области Хирургическая операция. Облучение гипофиза. Травма головы</p>	<p>Инфекционные процессы Грибковая инфекция (гистоплазмоз). Паразитарная инфекция (токсоплазмоз). Туберкулез. Пневмоцисты</p>
<p>Неопластические процессы гипоталамо-гипофизарной области Питуитарные аденомы. Параселлярные образования (менингиома, герминома, глиома и др.). Кисты кармана Ратке. Краниофарингиома. Гипоталамическая гамартома, ганглиоцитома. Метастатическое поражение гипофиза (злокачественные опухоли молочной железы, легкого, толстой кишки). Лимфома. Менингиома</p>	<p>Сосудистые нарушения Апоплексия гипофиза. Связанные с беременностью инфаркты (диабетический, послеродовой некроз). Серповидноклеточная анемия. Аневризмы ветвей внутренней сонной артерии</p>

Таблица 58-10. Симптомы дефицита гормона роста у взрослых

<p>Нарушение психологического комфорта. Депрессия, нарушение самоконтроля. Ощущение болезни. Беспокойство. Повышенная социальная изоляция. Плохая переносимость холода. Уменьшение толерантности к физической нагрузке. Тонкая, сухая кожа, холодные конечности. Снижение мышечной силы. Снижение минеральной плотности костной ткани. Снижение качества жизни</p>
--

При поражении задней доли гипофиза развиваются полиурия и полидипсия из-за снижения продукции АДГ. Если причиной гипопитуитаризма служит объемное поражение гипофиза, развиваются неврологические и офтальмологические симптомы. По данным эпидемиологических исследований, больные гипопитуитаризмом чаще и раньше умирают от сердечно-сосудистых заболеваний.

Гипопитуитаризм должен быть заподозрен у всех больных, перенесших операцию на гипофизе, облучение его или тяжелую травму головы. Следует также исключать гипопитуитаризм при наличии у больного гипогонадизма, бесплодия или необъяснимого гипотиреоза. При подозрении на гипопитуитаризм, наряду с определением уровня гормонов аденогипофиза (АКТГ, ГР, ТТГ, ЛГ,ФСГ, пролактин), оценивают концентрацию в сыворотке крови гормонов периферических эндокринных желез: кортизола, T_4 , эстрадиола (у женщин) и тестостерона (у мужчин). Снижение концентрации гормонов периферических эндокринных желез при отсутствии повышения питуитарных гормонов с высокой вероятностью свидетельствует о наличии гипопитуитаризма. Диагноз гипопитуитаризма однако, часто требует выполнения специальных тестов, оценивающих резервы гипофиза (табл. 58-11).

Таблица 58-11. Диагностические тесты, используемые при подозрении на гипопитуитаризм

Гормон	Тест	Определяемые показатели и время забора крови	Интерпретация теста
ГР*	Инсулинотолерантный тест (тест с инсулиновой гипогликемией): простой инсулин в дозе 0,05–0,15 ЕД/кг массы тела внутривенно	Глюкоза плазмы крови и ГР: за 30 мин до теста и на 0, 60, 120-й мин теста	При снижении глюкозы в плазме крови <2,2 ммоль/л у здоровых ГР должен быть >3 мкг/л
АКТГ**	Инсулинотолерантный тест (тест с инсулиновой гипогликемией): простой инсулин 0,05–0,15 ЕД/кг массы тела внутривенно	Глюкоза плазмы крови и кортизол: за 30 мин до теста и на 0, 30, 60, 90-й мин теста	При снижении глюкозы в плазме крови <2,2 ммоль/л у здоровых кортизол должен быть >20 мкг/л (>500 нмоль/л)
ТТГ***	Определение базальных концентраций ТТГ и T_4	ТТГ и T_4 в крови утром	Низкий св. T_4 и нормальный или сниженный ТТГ указывают на вторичный гипотиреоз

Окончание табл. 58-11

Гормон	Тест	Определяемые показатели и время забора крови	Интерпретация теста
ЛГ, ФСГ	Определение базальных концентраций ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола	ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрадиол в крови утром	Уровень ФСГ (позже ЛГ) повышен у женщин в период постменопаузы, при аменорее, низком уровне эстрадиола. Нормальные или сниженные значения ЛГ, ФСГ указывают на вторичный гипогонадизм у женщин репродуктивного возраста. Низкий тестостерон при нормальных значениях ФСГ, ЛГ указывает на вторичный гипогонадизм у мужчин

Примечания: ГР — гормон роста; АКТГ — адренокортикотропный гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; Т₄ — тироксин.

* Для выявления дефицита ГР используют и другие тесты (с аргинином, L-допой, гормон роста-рилизинг-гормоном).

** Для выявления дефицита АКТГ используют также тест с синактеном* (см. «Первичная надпочечниковая недостаточность»), метирапоном*.

*** Для выявления дефицита ТТГ (равно как и пролактина) используют тест с тиротропин-рилизинг-гормоном.

ЛЕЧЕНИЕ

Заместительная терапия гормонами периферических эндокринных желез, включающая глюкокортикоиды, тиреоидные и половые гормоны, гормон роста и при необходимости вазопрессин, высокоэффективна и относительно безопасна (табл. 58-12). Больной, получающий глюкокортикоиды, должен помнить о необходимости увеличения дозы лекарства в случае стресса, болезни и подобных состояний.

Таблица 58-12. Лечение гипопитуитаризма

Гормон передней доли гипофиза, недостаток которого обнаружен	Лечение
АКТГ	Гидрокортизон в дозе 10–20 мг утром, 5–10 мг днем; кортизона ацетат* в дозе 25 мг утром, 12,5 мг вечером
ТТГ	Левотироксин натрия в дозе 75–150 мкг/сут
ФСГ, ЛГ	Мужчины: тестостерона энантат* в дозе 200 мг внутримышечно каждые 2 нед; тестостерон (гель) в дозе 5 мг в день. Женщины: циклическая терапия эстрогенами/прогестероном; для восстановления фертильности: гонадотропины
ГР	Соматропин (соматотропин человека*) в дозе 0,2–0,4 мг/сут подкожно в зависимости от пола и возраста
АДГ	Десмопрессин в дозе 5–20 мкг 2 раза в день интраназально

Примечания: АКТГ — адренокортикотропный гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ГР — гормон роста; АДГ — антидиуретический гормон.

Заболевания задней доли гипофиза

Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) формируется аксонами гипоталамических нейросекреторных клеток, клеточные тельца которых локализируются в области паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса. Секреторными продуктами этих клеток являются АДГ (аргинин-вазопрессин) и окситоцин.

Гранулы, содержащие АДГ, мигрируют по аксонам в заднюю долю гипофиза, где хранятся и при необходимости секретируются. Некоторая часть гормона выделяется непосредственно в ЦНС, а затем — в системный кровоток. Действуя на почечные собирательные трубочки через V_2 -рецепторы, АДГ уменьшает экскрецию воды и концентрирует мочу. Стимуляция расположенных в сосудистой стенке v_1 -рецепторов приводит к вазоконстрикции. Основными стимулами секреции АДГ служат высокая осмолярность плазмы и снижение сосудистого объема. С другой стороны, избыток свободной воды и низкая осмолярность плазмы угнетают секрецию АДГ. Осмотические рецепторы, ответственные за высвобождение АДГ, локализируются в мозге.

Несахарный диабет

Несахарный диабет — заболевание, характеризующееся уменьшением секреции или действия АДГ и приводящее в результате к выделению неадекватно большого количества гипотоничной мочи.

ЭТИОЛОГИЯ

Несахарный диабет подразделяют на центральный и нефрогенный. Кроме того, среди полиурических синдромов принято выделять первичную полидипсию и гестационный несахарный диабет.

При центральном несахарном диабете специфические структуры гипоталамуса теряют способность к секреции, а иногда и синтезу АДГ в ответ на увеличение осмолярности. Как следствие, разведенный гломерулярный фильтрат не концентрируется в собирательных трубках и выделяется большое количество разведенной мочи. Сывороточная осмолярность в результате увеличивается, развиваются жажда и вторичная полидипсия. Плазменная концентрация АДГ в такой ситуации неопределяемая или неадекватно низкая по отношению к существующей осмолярности плазмы.

Нефрогенный несахарный диабет развивается в результате нечувствительности почек к действию АДГ. Разведенный гломерулярный фильтрат, как и при центральном несахарном диабете, поступает в собирательные трубки и выделяется в виде большого количества гипотоничной мочи. Механизм появления жажды и полидипсии аналогичен таковому при центральном несахарном диабете. Однако, в отличие от последнего, уровень АДГ высокий или неадекватно высокий по отношению к плазменной осмолярности.

Первичная полидипсия может быть разделена на 3 подвида:

- дипсогенную полидипсию — расстройство, в результате которого возникают сильная жажда, полидипсия. Развивающаяся в результате полиурия носит вторичный характер;
- психогенную полидипсию — не связана с усилением жажды, а полиурия, вероятно, является проявлением психоза;
- ятрогенную полидипсию — следствие рекомендаций увеличить потребления жидкости.

Гестационный несахарный диабет — редкое состояние, возникающее во время беременности, при котором наблюдают более быструю, чем в общей популяции, деструкцию АДГ.

Причины центрального несахарного диабета

В качестве причин центрального несахарного диабета рассматривают:

- инфильтративные и неопластические процессы в гипоталамо-гипофизарной области;
- хирургические или лучевые вмешательства на гипоталамусе и гипофизе;
- тяжелые травмы головы;
- сосудистые повреждения;
- инфекционные процессы в гипоталамо-гипофизарной области;
- идиопатический несахарный диабет.

Причины нефрогенного несахарного диабета

Нефрогенный несахарный диабет может быть:

- врожденным (генетически детерминированным);
- приобретенным;
- связанным с действием некоторых лекарств.

Врожденный нефрогенный несахарный диабет — редкая, обычно семейная форма полиурии. Приобретенный нефрогенный несахарный диабет может быть следствием инфильтративных поражений почек, инфарктов почек с новообразованием сосудов, серповидноклеточной анемии и т.д. Многие лекарственные препараты могут привести к развитию нефрогенного несахарного диабета, в частности:

- лития карбонат;
- рифампицин;
- цисплатин;
- амфотерицин В;
- аминогликозиды.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основным клиническим проявлением несахарного диабета служит полиурия (суточное количество мочи, превышающее 3 л у взрослых и 2 л у детей). Количество мочи обычно составляет 3–6 л, однако в тяжелых случаях суточное количество может достигать 20 л, значительно нарушая качество жизни больных. Симптомы дегидратации, как правило, не развиваются, так как из-за выраженной жажды больные восполняют потерю жидкости.

ДИАГНОСТИКА

Несахарный диабет должен быть заподозрен у всех больных с выраженной полиурией (>50 мл/кг в день). Исключить более частые при-

чины полиурии, вызванной осмотическим диурезом (СД, внутривенное введение рентгеноконтрастных средств, полиурическая стадия ХПН), помогают тщательно собранный анамнез и рутинные лабораторные исследования. Если осмолярность суточной мочи выше 300 мосмол/л, полиурия, вероятно, вызвана осмотическим диурезом. При осмолярности мочи ниже 300 мосмол/л у больного подозревают несахарный диабет и устанавливают его тип.

При установлении типа несахарного диабета следует учитывать, что внезапное начало полиурии, появление ее после травмы головы, нейрохирургического вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области обычно свидетельствуют о центральном несахарном диабете. Для нефрогенного несахарного диабета свойственны начало в детском возрасте, семейный характер заболевания.

В качестве подтверждающего несахарный диабет диагностического теста используют дегидратационный тест. Тест начинают утром, каждый час измеряют массу тела больного, наличие признаков дегидратации, оценивают осмолярность или концентрацию натрия в плазме крови, объем выделяемой мочи и ее осмолярность. Если дегидратация не сопровождается увеличением осмолярности (>300 мосмл/л) или удельного веса (>1.010) мочи, еще до того, как масса тела снизится на 5% или концентрация натрия в крови превысит верхнюю границу нормы, можно считать, что у больного тяжелый центральный или нефрогенный несахарный диабет.

Дифференциальная диагностика

Для дифференциальной диагностики указанных типов несахарного диабета используют пробу с десмопрессином (АДГ). Десмопрессин в дозе 0,03 мкг/кг вводят больному подкожно или внутривенно (или 10 мкг десмопрессина интраназально). Через 1–2 ч повторно измеряют осмолярность мочи. Увеличение осмолярности мочи более чем на 50% по сравнению со значением до пробы свидетельствует о наличии центрального несахарного диабета. Если в процессе дегидратационного теста моча концентрируется, дифференциальную диагностику проводят между неполным (парциальным) центральным несахарным диабетом, парциальным нефрогенным несахарным диабетом и первичной полидипсией. Оптимальным в этой ситуации считают измерение АДГ в начале и конце теста с дегидратацией.

ЛЕЧЕНИЕ

Неосложненный центральный несахарный диабет легко поддается заместительной терапии синтетическим аналогом АДГ — десмопресси-

ном. При интраназальном применении 10–20 мкг или подкожном введении 1–4 мг десмопрессина эффект его сохраняется около 12 ч и более.

Клиническая симптоматика нефрогенного несахарного диабета при назначении десмопрессина уменьшается, но полностью не исчезает. Для улучшения состояния больных дополнительно назначают тиазидные диуретики или амилорид® одновременно с низкосолевой диетой, ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин).

Назначение десмопрессина больным с первичной полидипсией может вызвать водную интоксикацию. Ятрогенную полидипсию можно корректировать, отменив вызвавшие ее лекарственные препараты. Не существует эффективного лечения психо- и дипсогенной полидипсии.

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Синдром неадекватной секреции АДГ — состояние, при котором концентрация АДГ неадекватно высока по отношению к осмолярности плазмы. Гипонатриемия при этом — обязательный признак.

К постоянно высокой (неадекватно высокой) продукции АДГ могут приводить:

- злокачественные опухоли, сопровождаемые автономной продукцией АДГ (рак легкого, поджелудочной железы, яичника, лимфо-пролиферативные заболевания);
- инфекции (туберкулез, пневмония, абсцесс легкого, СПИД);
- поражение ЦНС (перелом черепа, субдуральная гематома, менингит, энцефалит);
- применение некоторых лекарственных средств (винкристина, карбамазепина, высоких доз окситоцина, десмопрессина, циклофосфамида, трициклических антидепрессантов).

В клинической картине синдрома неадекватной секреции АДГ доминируют слабость, сонливость, судороги, нарушение сознания вплоть до комы.

Синдром неадекватной секреции АДГ — диагноз исключения, но он должен быть заподозрен у всех больных с гипонатриемией, выделяющих мочу более гипертоничную, чем плазма крови.

Для определения причины гипонатриемии оценивают осмолярность плазмы и мочи, а также проводят дополнительные тесты (табл. 58-13).

Таблица 58-13. Критерии диагностики синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона

Основные	Дополнительные
<p>Снижение эффективной осмолярности внеклеточной жидкости (осмолярность плазмы — <275 мосм/кг H_2O).</p> <p>Неадекватная осмолярность мочи (>100 мосм/кг при нормальной функции почек) и гипоосмолярность плазмы.</p> <p>Отсутствие гиповолемии по клиническим признакам.</p> <p>Отсутствие других причин эуволемической гипоосмолярности (гипотиреоза, гипокортицизма, недостатка адренокортикотропного гормона, хронической почечной недостаточности, использования диуретиков)</p>	<p>Нарушенный тест с водной нагрузкой (неспособность выделить в первые 4 ч хотя бы 80% от 20 мл/кг принятой жидкости и/или осмолярность мочи <100 мосм/кг воды).</p> <p>Уровень антидиуретического гормона в плазме крови неадекватно высокий (относительно осмолярности плазмы)</p>

ЛЕЧЕНИЕ

Лечебная тактика зависит от тяжести и длительности симптомов гипонатриемии и водной интоксикации. При легких или умеренно выраженных симптомах больному ограничивают жидкость до 800–1000 мл/сут.

При тяжелой водной интоксикации с осторожностью внутривенно вводят 3% раствор натрия хлорида со скоростью не более 0,05 мл/кг массы тела в 1 мин.

Гипонатриемия при хроническом персистирующем синдроме неадекватной секреции АДГ может быть скорригирована применением демеклоциклина[®] в дозе 150–300 мг внутрь 3–4 раза в день или флудрокортизона в дозе 0,05–0,2 мг через рот дважды в день.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Анатомия и физиология щитовидной железы

Щитовидная железа (ЩЖ) расположена на передней поверхности шеи (на щитовидном хряще ниже перстневидного хряща) и состоит из двух долей, соединенных между собой перешейком. Основная структурная единица ЩЖ — фолликул, представляющий собой замкнутое пространство, образованное одним слоем фолликулярных эпителиальных клеток, в просвете которого содержится коллоид. Основными метаболическими продуктами ЩЖ служат гормоны:

- тетраiod-L-тиронин (тироксин — T_4);
- 3,5,3'-триiod-L-тиронин (триiodтиронин — T_3).

СИНТЕЗ И ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для синтеза тиреоидных гормонов требуется аминокислота тирозин и йод. Синтез тиреоидных гормонов происходит на апикальной поверхности фолликулярных клеток, при этом йодид окисляется в йод и другие окисленные продукты и связывается фенольными кольцами тирозиновых остатков в молекуле тиреоглобулина. В результате образуются моно- и диiodтирозины. Этот процесс (органификация), так же как и следующий (конденсация), регулируется специальными ферментами — тиреоидными пероксидазами. В результате конденсации моно- и диiodтирозинов образуются гормоны ЩЖ — тетраiod-L-тиронин (тироксин — T_4) и 3,5,3'-триiod-L-тиронин (триiodтиронин — T_3).

Секреция тиреоидных гормонов происходит на апикальной мембране фолликулярных клеток путем эндоцитоза (поглощения капель коллоида, содержащего тиреоглобулин). Тиреоглобулин затем подвергается гидролизу и высвобождает тиреоидные гормоны в кровь.

МЕТАБОЛИЗМ И ТРАНСПОРТ ЙОДА

Поглощение йода ЩЖ — первый обязательный шаг в синтезе тиреоидных гормонов. В крови йод находится в связанном с белком (в

основном с альбумином) состоянии. Несвязанный йод экскретируется с мочой. Активный захват йода ЩЖ из циркуляции осуществляет натрий-йодный транспортер (Na-I симпортер), который экспрессируется на базолатеральной мембране фолликулярной клетки ЩЖ. Транспорт йода в ЩЖ регулируется главным образом потреблением его с пищей. Низкое потребление йода увеличивает экспрессию Na-I симпортера и, соответственно, поступление йода в ЩЖ. Наоборот, высокое потребление йода с пищей и водой снижает экспрессию Na-I симпортера, и поступление йода в ЩЖ снижается. Мутация гена Na-I симпортера — редкая причина врожденного гипотиреоза. Другой йодный транспортер, пендрин, локализуется на апикальной поверхности тироцита и регулирует поступление йода в просвет фолликула. Мутация гена пендрина приводит к синдрому Пендредда (нарушению органификации йода, зобу, сенсорной глухоте).

Недостаток йода в окружающей среде приводит к развитию целого спектра заболеваний, объединенных общим названием — «йоддефицитные заболевания». Наиболее очевидное проявление йодной недостаточности — эндемический зоб. Он служит предрасполагающим фактором для развития многих заболеваний щитовидной железы, в том числе узловых заболеваний и рака щитовидной железы. Известно, что в зонах со сниженным йодным обеспечением увеличивается распространенность автономного тиреотоксикоза.

К наиболее тяжелым последствиям дефицита йода относят врожденный гипотиреоз, который приводит к необратимым нарушениям мозга у плода и новорожденного и развитию умственной отсталости.

Случаи эндемического кретинизма чаще встречаются в регионах с тяжелой йодной эндемией. В регионах со средней и легкой степенью тяжести йодной эндемии эту патологию можно встретить не часто. Однако даже небольшой дефицит йода может приводить к снижению интеллектуального потенциала населения, проживающего в зоне недостаточности йода. Средние показатели умственного развития (*IQ*) в регионах с выраженным йодным дефицитом ниже, чем в регионах с достаточным йодным обеспечением. Рекомендуемые суточные дозы йода составляют 150 мкг для взрослых, 90–120 мкг для детей, 200 мкг для беременных. Экскреция йода, превышающая 100 мкг/л, свидетельствует об отсутствии дефицита йода.

Гормоны ЩЖ циркулируют в крови преимущественно в связанном с белками состоянии. Доля свободного T_4 составляет приблизительно 0,02%, T_3 — 0,3%. Транспорт тиреоидных гормонов осуществляется

специфическими белками: главным образом тироксинсвязывающим глобулином, в меньшей степени тироксинсвязывающим преальбумином (транстиретином) и альбумином. Увеличение или уменьшение содержания в плазме крови транспортных белков может сопровождаться изменением концентрации общих T_4 и T_3 без нарушения функции ЩЖ (табл. 59-1). Некоторые лекарственные препараты (салицилаты, фуросемид) конкурируют с тиреоидными гормонами за связывание с белками. Хотя эти препараты могут приводить к некоторому увеличению концентрации свободных тиреоидных гормонов, у больных сохраняется эутиреоз.

Таблица 59-1. Типы нарушений функции щитовидной железы

Тип нарушения	Механизм нарушения	Изменения уровня тиреоидных гормонов
Семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия	Мутации гена альбумина	О. T_4 , о. T_3 — повышены; св. T_4 , св. T_3 — норма
ТСГ		
Приобретенный избыток ТСГ	Лечение эстрогенами, беременность, цирроз печени, гепатит	О. T_4 , о. T_3 — повышены; св. T_4 , св. T_3 — норма
Генетически детерминированный (семейный избыток) ТСГ	Повышенная продукция ТСГ	О. T_4 , о. T_3 — повышены; св. T_4 , св. T_3 — норма
Тироксинсвязывающий преальбумин (транстиретин)		
Генетически детерминированный избыток транстиретирина	Увеличение аффинности для T_4 или T_3	О. T_4 , о. T_3 — повышены; св. T_4 , св. T_3 — норма
Приобретенный избыток транстиретирина	Островково-клеточные опухоли	О. T_4 , о. T_3 — повышены; св. T_4 , св. T_3 — норма
Лекарственные препараты (пропранолол, амиодарон, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества)	Нарушение конверсии T_4 в T_3	T_4 — повышен, T_3 — снижен ТТГ — норма или увеличен
Синдром резистентности к тиреоидным гормонам	Мутация β -рецептора тиреоидных гормонов	Св. T_4 , св. T_3 — норма или повышены; ТТГ — норма или повышен. В некоторых случаях — тиреотоксикоз

Примечания: ТСГ — тироксинсвязывающий глобулин; ТТГ — тиреотропный гормон; T_3 — трийодтиронин; T_4 — тироксин. Адаптировано из: *Harrison*.

СИНДРОМ НИЗКОГО T_3 , СИНДРОМ ЗУТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Любое тяжелое заболевание может вызывать у больного изменение уровня циркулирующих в крови тиреотропного гормона (ТТГ), T_3 , T_4 и приводить к неправильной диагностике нарушения функции ЩЖ. В этой связи у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии и/или переносящих тяжелую соматическую патологию, оценку сывороточной концентрации ТТГ, T_3 и T_4 рекомендуют только при серьезном подозрении на заболевание ЩЖ. Наиболее часто снижается сывороточная концентрация свободного и общего T_3 и сохраняются нормальными значения ТТГ, свободного и общего T_4 , причем степень снижения T_3 коррелирует с тяжестью болезни. Причиной таких изменений считают нарушение периферической дейодинации T_4 с увеличением образования реверсированного T_3 . У очень тяжелых больных можно обнаружить еще и снижение общего T_4 (синдром низкого T_4), связанное, по-видимому, с нарушением продукции тироксинсвязывающего глобулина. Прогноз у больных с низким T_4 неблагоприятный. Трудности с интерпретацией лабораторных тестов создают также колебания значений ТТГ (от 0,1 до 20 мМЕ/л), зависящие от стадии тяжелого соматического заболевания и проходящие после выздоровления. Механизм, лежащий в основе колебаний уровня ТТГ, окончательно не выяснен. Заместительная терапия синдрома низкого T_3 и T_4 в подавляющем большинстве случаев не требуется, показатели функции ЩЖ нормализуются по мере выздоровления больных.

ДЕЙСТВИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Как известно, тиреоидные гормоны участвуют в клеточной дифференцировке и необходимы для нормального развития нервной системы и соматических тканей у плода и ребенка. У взрослых тиреоидные гормоны принимают участие во всех видах метаболизма (углеводов, белков и жиров), поддерживают нормальную функцию ЦНС, участвуют в поддержании термогенеза.

ЩЖ преимущественно вырабатывает T_4 , однако метаболически активным гормоном является T_3 . Несмотря на то что основным источником циркулирующего в крови T_3 служит печень, в клетках большинства других тканей также происходит образование T_3 из T_4 . Часть T_4 в процессе дейодинации превращается в метаболически неактивную форму T_3 , обратный или реверсированный T_3 . Осуществляют это превращение дейодиназы. Дейодиназа 1-го типа обнаружена главным образом в ЩЖ, печени и почках. Дейодиназа 2-го типа отвечает за образование T_3 в

ЦНС, гипофизе, бурой жировой ткани, сердечной и скелетных мышцах, остеоцитах и в меньшей степени — в ЩЖ, печени и почках. При гипотиреозе активность дейодиназы 2-го типа увеличивается, что приводит к увеличению T_3 в мозге и передней доле гипофиза. Активность дейодиназы 2-го типа снижается при голодании, системных заболеваниях, тяжелых травмах и применении некоторых лекарственных средств (пропилтиоурацила, пропранолола, амиодарона, глюкокортикоидов). Дейодиназа 3-го типа инактивирует T_4 и T_3 , являясь основным источником реверсированного T_3 .

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Важную роль в продукции тиреоидных гормонов играет ТТГ, секретируемый тиротрофами передней доли гипофиза. ТТГ — гликопротеин, состоящий из 2 субъединиц: α и β . α -Субъединица — общая с другими гликопротеиновыми гормонами (ЛГ, ФСГ, хорионическим гонадотропином), β -субъединица отвечает за специфические эффекты ТТГ. Взаимоотношения между гипоталамусом, гипофизом и ЩЖ построены по классическому принципу отрицательной обратной связи. Гипоталамический тиротропин-рилизинг-гормон стимулирует питуитарный синтез и секрецию ТТГ, который, в свою очередь, увеличивает продукцию тиреоидных гормонов ЩЖ. Тиреоидные гормоны тормозят продукцию как тиротропин-рилизинг-гормона, так и ТТГ.

В парафолликулярных клетках ЩЖ образуется кальцитонин, принимающий участие в фосфорно-кальциевом обмене; его действие заключается в снижении (преимущественно постпищевой) гиперкальциемии.

Тиреотоксический синдром

Тиреотоксический синдром — состояние, возникающее в результате воздействия на органы и ткани избыточного количества гормонов щитовидной железы. Повышенное количество тиреоидных гормонов может вырабатываться ЩЖ при некоторых заболеваниях (болезни Грейвса, тиреоидной автономии), концентрация их в крови может быть повышена вследствие деструктивных процессов в ЩЖ (деструктивные тиреоидиты), наконец, пациент может принимать избыточное количество тироксина (ятрогенный тиреотоксикоз). Все причины тиреотоксического синдрома можно классифицировать на основании захвата йода (I^{123}) ЩЖ (табл. 59-2). Высокий захват I^{123} указывает на повышенный синтез гормонов *de novo*, в то время как низкий свидетельствует об утечке гормонов из ЩЖ вследствие ее деструкции или о приеме тироксина.

Таблица 59-2. Причины тиреотоксического синдрома

Заболевания, вызванные гиперфункцией щитовидной железы (с высоким захватом I^{123})	
Частые причины	Редкие причины
Аутоиммунный тиреотоксикоз: болезнь Грейвса	Хронический аутоиммунный тиреоидит Хасимото с гиперпродукцией тиреоидных гормонов (Хашитоксикоз). ТТГ-индуцированный тиреотоксикоз
Автономный тиреотоксикоз (ти- реоидная автономия): токсическая аденома; многоузловой токсический зоб; диссеминированная автономия щи- товидной железы	Пузырный занос, хорионкарцинома, ме- тастатическая эмбриональная карцинома яичка. Частичная резистентность гипофиза к тирео- идным гормонам. Врожденный неаутоиммунный тиреотокси- коз вследствие мутации рецептора ТТГ
Заболевания, не связанные с гиперфункцией щитовидной железы (с низким захватом I^{123})	
Подострый болевой тиреоидит, без- болевой тиреоидит, послеродовой, α -интерферониндуцированный и т.д.	Деструктивные тиреоидиты (хронический аутоиммунный тиреоидит Хасимото с тирео- токсикозом «утечки» Опухоли яичника. Функционирующие метастазы фолликуляр- ного рака щитовидной железы
Йодиндуцированный тиреотоксикоз, включая амиодарониндуцированный*	

* Хронический избыток йода может вызывать не только тиреотоксикоз, но и гипотиреоз.

ЭТИОЛОГИЯ

Одной из самых частых причин тиреотоксического синдрома с высоким захватом I^{123} в регионах с достаточным йодообеспечением считают болезнь Грейвса (базедову болезнь, болезнь Перри, диффузный токсический зоб). Заболевание относится к группе аутоиммунных, при котором вырабатываются антитела (тиреоидстимулирующие антитела) с уникальным действием, а именно: способностью связываться с рецептором для ТТГ на фолликулярных клетках, вызывать пролиферацию фолликулярных клеток, гиперплазию ЩЖ, стимулировать все этапы биосинтеза тиреоидных гормонов и приводить в результате к тиреотоксическому синдрому. При болезни Грейвса ЩЖ — не единственный орган, в котором локализуется аутоиммунный процесс. У 50% больных поражаются ретробульбарная клетчатка и глазодвигательные мышцы (инфильтративная офтальмопатия), у 5% — претибиальная область

(инфильтративная дермопатия, претибиальная микседема) и, наконец, менее чем у 1% развивается специфическая тиреоидная акропатия.

Другой частой причиной тиреотоксического синдрома с высоким захватом йода, особенно в регионах с недостаточным йодообеспечением, является автономный тиреотоксикоз (тиреоидная автономия). В основе формирования тиреоидной автономии лежит присущая ЩЖ гетерогенность фолликулярного эпителия, генетически детерминированная, по крайней мере, в ряде случаев. Известно, что соматическая мутация гена-рецептора для ТТГ приводит к формированию автономно функционирующих узлов ЩЖ (токсических и претоксических аденом). В результате присущей фолликулярному эпителию ЩЖ гетерогенности отдельные клетки или группы клеток, обладающие более высоким ростовым потенциалом, пролиферируют быстрее, чем их соседи, и образуют участки тиреоидной автономии, в том числе клинически явные узлы. Эти участки способны не только к автономному росту, но и к автономной (независимой от ТТГ) продукции тиреоидных гормонов. Важным фактором, способствующим формированию тиреоидной автономии, считают хронический дефицит йода.

Тиреоидиты представляют собой гетерогенную группу заболеваний ЩЖ, тиреотоксикоз при которых является преходящим и возникает в результате деструкции ЩЖ (тиреотоксикоз «утечки», с низким захватом I^{123}). Тиреотоксический синдром может быть индуцирован интерфероном- α и интерлейкином-2, используемыми в лечении некоторых заболеваний (например, хронического гепатита, СПИДа). В этих случаях он тоже вызван деструкцией ЩЖ и утечкой тиреоидных гормонов.

Хронический аутоиммунный тиреоидит (зоб Хасимото, тиреоидит Хасимото). Как правило, у больных с хроническим аутоиммунным тиреоидитом выявляют эутиреоз или гипотиреоз. Тиреотоксический синдром в этой группе больных развивается редко и обычно вследствие деструктивных процессов в ЩЖ. Однако у больных тиреоидитом Хасимото описан и тиреотоксикоз с высоким захватом I^{123} . По мнению специалистов клиники Мэйо, именно его следует называть Хашитоксикозом, хотя в литературе под термином «Хашитоксикоз» обычно понимают тиреоидит Хасимото с тиреотоксикозом «утечки».

Ятрогенный тиреотоксикоз — нередко (примерно в 20% случаев) развивается у больных гипотиреозом, получающих заместительную терапию тироксином, в результате передозировки последнего. Многим больным дифференцированным раком ЩЖ назначают супрессивную

терапию тироксином (то есть в дозе, вызывающей тиреотоксикоз) как часть комплексного лечения, предупреждающего рецидив заболевания.

К редким причинам тиреотоксического синдрома относят ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза (составляет <1% всех аденом гипофиза), функционирующие метастазы (пульмональные) фолликулярной карциномы ЩЖ, тератому яичника, хорионкарциному, врожденные рецепторные дефекты (синдром резистентности к ТТГ, мутация гена-рецептора ТТГ и т.д.).

Избыток йода, который больной может получить при введении рентгеноконтрастных средств и особенно при употреблении амиодарона, может привести к дисфункции ЩЖ и тиреотоксическому синдрому в частности. Тиреотоксикоз в этой группе больных нередко носит смешанный характер (вызванный как утечкой, так и гиперпродукцией тиреоидных гормонов).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Независимо от причины, большинство клинических симптомов тиреотоксического синдрома вызвано воздействием избытка тиреоидных гормонов на органы и ткани (табл. 59-3).

Избыток тиреоидных гормонов вызывает гиперметаболическое состояние, при котором энергии вырабатывается больше, чем используется. В результате избыточная энергия выделяется в виде тепла, и у больного появляются повышенное потоотделение, непереносимость тепла, а в редких случаях повышается температура тела. Невозможность использования энергии приводит к выраженной слабости, преимущественно мышечной.

Наиболее характерный симптом тиреотоксикоза — снижение массы тела, несмотря на хороший аппетит. В редких случаях (<2%) возможна прибавка массы тела, которую можно объяснить только тем, что больные едят больше, чем теряют.

Тиреотоксикоз приводит к нарушению памяти, внимания, эмоциональной лабильности, беспокойству, повышенной возбудимости, а в тяжелых случаях — психозу и коме. Больные тиреотоксикозом часто жалуются на тремор пальцев рук, иногда — на изменение почерка. Повышение симпатической гиперактивности и появление перечисленных выше симптомов связывают с T_3 -индуцированным увеличением плотности β -адренорецепторов.

Таблица 59-3. Клинические проявления тиреотоксического синдрома

Кожа и ее придатки	Кожа теплая, влажная; пальмарная эритема; витилиго, редко — гиперпигментация; волосы — тонкие, ломкие
Глаза	Ретракция верхнего века, проявления инфильтративной офтальмопатии
Кардиоваскулярная система	Тахикардия; фибрилляция предсердий (10%); увеличение пульсового давления; громкие тоны сердца, систолический шум
Дыхательная система	Одышка
Желудочно-кишечный тракт	Снижение массы тела, иногда прибавка; повышенный аппетит; частый стул
Нервная система	Повышенная возбудимость; беспокойство; эмоциональная лабильность; нарушение сна; мелкий тремор пальцев рук
Мышечная система	Мышечная слабость; тиреотоксическая миопатия, иногда — гипокалиемический периодический паралич
Костная система. Обмен кальция и фосфора	Увеличение экскреции кальция и фосфора с мочой и калом; демнерализация костей; в некоторых случаях переломы (у пожилых женщин) — гиперкальциемия
Мочевыделительная система	Увеличение клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции; небольшая полиурия
Кроветворная система	Число эритроцитов обычно нормальное, 3% имеют пернициозную анемию; могут быть нейтропения и относительный лимфоцитоз; увеличение селезенки (10%); число тромбоцитов нормальное
Репродуктивная система	У женщин: нарушение фертильности, увеличение риска аборта; олигоменорея; У мужчин: эректильная дисфункция; гинекомастия (10%)

Гормоны ЩЖ оказывают существенное влияние на сердце и сосуды. Хронический избыток тиреоидных гормонов уменьшает системное сосудистое сопротивление путем непосредственного действия на гладкие мышцы сосудов. T_3 действует на сердечную мышцу через геномные (влияет на миофибриллярные белки, фосфоламбан саркоплазматического ретикулула, кальцийактивируемую АТФазу и различные мембранные транспортеры) и негеномные механизмы (нарушает работу натриевых, калиевых и кальциевых каналов). Перечисленные эффекты приводят к таким клиническим проявлениям, как увеличение ЧСС, сократимости миокарда и сердечного выброса. При физикальном обследовании у больного можно выявить увеличенное пульсовое давление, громкий I тон, систолический шум — симптомы, являющиеся атрибутом гипердинамического состояния.

Тахикардию обнаруживают практически у всех больных тиреотоксикозом. У 10% из них развивается фибрилляция предсердий. Обычно это лица с предшествующей патологией сердечно-сосудистой системы, однако описаны случаи развития фибрилляции предсердий при отсутствии таковой. Больные тиреотоксикозом могут предъявлять жалобы на впервые возникшую стенокардию или ухудшение ее течения, что связано с увеличением потребности миокарда в кислороде в условиях хронической гиперпродукции тиреоидных гормонов и возможной индукции последними спазма коронарных артерий. Застойная сердечная недостаточность развивается главным образом у больных с предшествующей патологией сердечно-сосудистой системы.

Одышка у больного тиреотоксикозом носит смешанный характер за счет развития слабости дыхательных мышц и уменьшения экскурсии легких и за счет формирования левожелудочковой недостаточности.

Действие избытка тиреоидных гормонов на желудочно-кишечный тракт приводит к более быстрой эвакуации содержимого кишечника (частому стулу).

У женщин с тиреотоксикозом обнаруживают нарушения менструального цикла, олигоменорею, расстройства овуляции. Менструальная дисфункция, вероятно, вызвана нарушением пульсаторной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и, как следствие, ЛГ и ФСГ в условиях хронической избыточной продукции тиреоидных гормонов. Более того, тиреоидные гормоны, увеличивая печеночную продукцию белка, связывающего половые стероиды, могут уменьшать долю свободного эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин, увеличивать превращение андростендиона в эстрон. Указанные метаболические нарушения

способствуют нарушению менструальной функции у женщин и эректильной — у мужчин. У 10% мужчин развивается гинекомастия и снижается либидо.

У пожилых и лиц старческого возраста симптомы тиреотоксикоза могут отличаться от классических гиперadrenergических (апатического тиреотоксикоза). Снижение массы тела, фибрилляция предсердий, депрессия, деменция, выраженная слабость могут быть ведущими симптомами.

Глазные симптомы тиреотоксикоза (широкая глазная щель, ретракция верхнего века, пристальный взгляд, небольшая конъюнктивальная инъекция и т.д.) развиваются вследствие adrenergической гиперстимуляции глазодвигательных мышц. Они исчезают при достижении эутиреоза. Инфильтративная офтальмопатия — специфичный для болезни Грейвса синдром — может предшествовать тиреотоксикозу, развиваться параллельно с ним, а также возникнуть после нормализации функции ЩЖ. В 10% случаев развивается эутиреоидная офтальмопатия Грейвса, которая характеризуется:

- экзофтальмом разной степени выраженности;
- периорбитальным отеком;
- поражением глазодвигательных мышц;
- в тяжелых случаях — диплопией, птозом, поражением роговицы, глазодвигательного нерва, потерей зрения.

Развитие офтальмопатии связывают с появлением при болезни Грейвса в ретробульбарных тканях антигенов, морфологически схожих с рецептором ТТГ. Тиреоидстимулирующие антитела, связываясь с антигеном, инициируют аутоиммунный процесс:

- инфильтрацию лимфоидными клетками ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц;
- индуцированную цитокинами гиперпродукцию глюкозаминогликанов фибробластами;
- развитие отека ретробульбарной клетчатки;
- неравномерное утолщение мышц.

Другой синдром, также специфичный для болезни Грейвса, — инфильтративная дермопатия (претибиальная микседема) характеризуется плотным, асимметричным, не оставляющим ямки при надавливании отеком претибиальной области. Цвет пораженного участка варьирует от розово-красного до коричневого. Вовлеченная дерма также содержит увеличенное количество гиалуроновой кислоты, хондроэтинсульфата (глюкозаминогликанов) — продуктов, активированных цитокинами фибробластов. Практически у всех больных претибиальной микседемой выявляют инфильтративную офтальмопатию.

В отдельных случаях болезни Грейвса можно обнаружить тиреоидную акропатию: концевые фаланги пальцев рук приобретают вид «барабанных палочек», развивается отек мягких тканей рук и ног. Тиреоидная акропатия встречается у 0,1–1% больных, почти всегда в присутствии офтальмопатии и дермопатии.

Болезнь Грейвса может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями (СД 1-го типа, болезнью Аддисона, витилиго и т.д.).

Изменения со стороны ЩЖ зависят от причины тиреотоксического синдрома. У большинства пациентов с болезнью Грейвса обнаруживают диффузно увеличенную ЩЖ, при аускультации которой выслушивается сосудистый шум. У больных с токсической аденомой и многоузловым токсическим зобом обнаруживают в ЩЖ одиночный узел (токсическую аденому) или узлы (многоузловой токсический зоб), размер которых обычно превышает 2 см. Тиреоидиты могут не сопровождаться увеличением ЩЖ. Подострый болевой тиреоидит характеризуется резкой болезненностью при пальпации ЩЖ.

ДИАГНОСТИКА

При подозрении на тиреотоксикоз выполняют оценку концентрации ТТГ в сыворотке крови. За исключением ТТГ-продуцирующей питуитарной аденомы и синдрома резистентности к ТТГ он супрессирован ($<0,1$ мМЕ/л) во всех случаях тиреотоксического синдрома. Определение уровня тиреоидных гормонов — следующий шаг в оценке больных. На уровень общего T_4 и T_3 влияет концентрация в сыворотке крови связывающего их глобулина — тиреоидных гормонов связывающего глобулина. Уровень этого показателя повышается при инфекционном гепатите, беременности, у больных, получающих эстрогены и опиаты. Нарушать связывание тиреоидных гормонов со связывающим их глобулином могут многие лекарства:

- гепарин;
- фуросемид;
- фенитоин;
- карбамазепин;
- диазепам;
- салицилаты;
- НПВС.

В связи с этим оценку свободных тиреоидных гормонов считают предпочтительной.

Повышение сывороточной концентрации свободных T_4 и T_3 подтверждает наличие явного тиреотоксикоза. В йоддефицитных регио-

нах нередко развивается T_3 -тиреотоксикоз (низкий ТТГ, нормальный уровень свободного T_4 , высокий уровень свободного T_3). Нормальный уровень тиреоидных гормонов у больного с супрессированным ТТГ свидетельствует о субклиническом тиреотоксикозе.

После биохимического подтверждения тиреотоксического синдрома следует установить его причину. В некоторых случаях лежащее в основе тиреотоксикоза заболевание легко распознают клинически. В частности, наличие у больного инфильтративной офтальмопатии позволяет с уверенностью говорить о болезни Грейвса.

Измерение тиреоидстимулирующих антител высокочувствительным методом используют не только для диагностики, но и для ведения болезни Грейвса. Уровень тиреоидстимулирующих антител позволяет предсказать длительную ремиссию болезни Грейвса, инфильтративной офтальмопатии, а также развитие неонатального тиреотоксикоза. Чувствительность метода оценки тиреоидстимулирующих антител в диагностике болезни Грейвса составляет 98%.

Радиометрию ЩЖ и радиоизотопное сканирование используют в дифференциальной диагностике причин тиреотоксического синдрома. Радиометрия ЩЖ с I^{123} позволяет ответить на важный с точки зрения дальнейшей врачебной тактики вопрос: образуются ли гормоны ЩЖ *de novo* (захват I^{123} высокий) или они попадают в системный кровоток из ЩЖ вследствие ее деструкции (захват I^{123} низкий). В норме 24-часовой захват I^{123} колеблется в пределах 5–25% введенной дозы. Захват I^{123} ниже 5% считают низким, превышающий 25% — высоким. Следует обратить внимание на тот факт, что захват I^{123} может быть высоким в йоддефицитных регионах.

Сканирование с I^{123} или технецием используют для выявления автономно функционирующих узлов ЩЖ (токсической аденомы, многоузлового токсического зоба). Эти узлы активно поглощают I^{123} или технеций и обладают способностью к повышенной продукции тиреоидных гормонов (гиперфункционирующие узлы). Ткань ЩЖ, окружающая узел (узлы), демонстрирует снижение захвата радиофармпрепарата. Степень супрессии зависит от того, насколько сформировалась автономия. Полностью сформировавшийся автономный узел ЩЖ (токсическая аденома, например) выглядит на сканограмме как «горячий» узел с отсутствием каких-либо признаков захвата радиофармпрепарата окружающей тканью ЩЖ. Формирующаяся тиреоидная автономия обычно представлена «теплым» узлом (узлами) с неполным подавлением захвата радиофармпрепарата окружающей тканью.

Дифференциальная диагностика

В отличие от токсической аденомы или многоузлового токсического зоба, диссеминированная автономия ЩЖ не может быть выявлена с помощью сканирования. При отсутствии клинических признаков отличить диссеминированную тиреоидную автономию от болезни Грейвса можно только с помощью оценки концентрации тиреоидстимулирующих антител в сыворотке крови.

До некоторого времени роль ультразвукового исследования ЩЖ в диагностике тиреотоксического синдрома сводилась к уточнению наличия в ней узлов (в случае подозрения на автономный тиреотоксикоз) и к оценке динамики размеров ЩЖ при лечении болезни Грейвса. В последние годы в дифференциальной диагностике причин тиреотоксического синдрома широко используют цветное доплеровское сканирование, позволяющее оценить кровоток в ЩЖ. При болезни Грейвса в ЩЖ обнаруживают повышенный кровоток (>20 мм/с), в случае деструктивного тиреоидита кровоток в ЩЖ минимальный или отсутствует.

ЛЕЧЕНИЕ

Выбор терапии тиреотоксического синдрома зависит от его причины. При тиреотоксикозе с высоким захватом I^{123} назначают средства, блокирующие выработку тиреоидных гормонов. Тиреотоксикоз с низким захватом I^{123} , вызванный деструктивным тиреоидитом, проходит самостоятельно, однако для контроля тиреотоксических симптомов (особенно со стороны ССС) больным назначают β -адреноблокаторы. При ятрогенном тиреотоксикозе показана коррекция дозы тироксина, если нет необходимости сохранять супрессию ТТГ (комплексное лечение высокодифференцированных раков щитовидной железы).

Тионамиды — антитиреоидные лекарственные препараты, которые в течение многих лет используют для лечения тиреотоксикоза. Тиамазол, карбимазол (имидазолсодержащие) и пропилтиоурацил (тиоурацилсодержащий) — тионамиды, действуя на тиреоидные пероксидазы, блокируют практически все этапы биосинтеза тиреоидных гормонов, а именно: йодинацию тиреоглобулина, конденсацию йодтирозинов с образованием йодтиронинов, синтез тиреоглобулина. Пропилтиоурацил, кроме того, ингибирует конверсию T_4 в T_3 дейодиназой 1-го типа. По некоторым данным, тионамиды обладают способностью тормозить синтез тиреоидстимулирующих антител.

Тиамазол назначают в суточной дозе 30 мг в 2–3 приема, пропилтиоурацил, суточная доза которого составляет 300 мг, требует более частого

приема (4 раза в сутки). По достижении нормального значения свободного T_4 начинают медленно снижать дозу до поддерживающей, которая обычно составляет 5–15 мг тиамазола 1 раз в день и 50 мг пропилтиоурацила 2 раза в день. Побочные эффекты тионамидов включают:

- кожную аллергию (сыпь, зуд, крапивницу);
- повышение печеночных ферментов;
- артралгии;
- желудочно-кишечные расстройства;
- васкулит (в редких случаях);
- потерю вкусовой чувствительности;
- агранулоцитоз (развивается у 0,1–0,8% больных, получающих тионамиды).

Большинство авторов не рекомендуют рутинный мониторинг лейкоцитов, однако лихорадка, боли в горле или симптомы вирусной инфекции считают показанием к неотложной оценке лейкоцитов и формулы крови.

Симптомы тиреотоксикоза, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, лучше всего контролируются β -адреноблокаторами. Вследствие значительного увеличения кардиальных β -адренергических рецепторов, а также быстрого метаболизма лекарства в условиях тиреотоксикоза для лечения требуются большие дозы β -адреноблокаторов: более 160 мг пропранолола, 100–200 мг метопролола в день.

Другие препараты в лечении тиреотоксического синдрома

Показаниями к использованию других препаратов (препаратов йода, карбоната лития, калия перхлората, холестирамина) служат либо тяжелое течение тиреотоксикоза и тиреотоксический криз, либо непереносимость основных средств лечения.

Препараты йода используют при тяжелом течении тиреотоксикоза, развитии тиреотоксического криза. В высоких концентрациях йод блокирует высвобождение готовых гормонов из ЩЖ, уменьшает транспорт йода и его окисление в фолликулярных клетках. Обычная доза — 5 капель (до 10–12 капель) раствора Люголя* в день или 0,5–1,0 мг натрия йодида в 1 л 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно медленно. В лечении тяжелых форм тиреотоксикоза используют также пероральные йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества (йоподат натрия).

Ингибиторный эффект йода носит транзиторный характер, уже через 48 ч начинается процесс «ускользания» от этого эффекта. Полное «ускользание» от ингибиторного эффекта йода наблюдают через 1–2 нед.

Карбонат лития используют при развитии побочных эффектов от тионамидов. Его действие заключается в уменьшении секреции тиреоидных гормонов, торможении конденсации йодтирозинов. Для лечения тиреотоксикоза назначают по 300 мг карбоната лития каждые 8 ч. При лечении литием необходимо контролировать его концентрацию в крови во избежание токсического действия.

Холестирамин, являясь ионообменной смолой, уменьшает реабсорбцию тиреоидных гормонов из энтерогепатической циркуляции. Обычно доза составляет 4 г 4 раза в день внутрь. Комбинация холестирамина и тионамидов позволяет получить более быстрое восстановление эутиреоза. Перхлорат калия применяют в случае непереносимости тионамидов. Использование его ограничено риском развития апластической анемии (при длительном использовании) и появлением нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. В России в последние годы не используется. В других странах перхлорат калия применяют для лечения амиодарониндуцированного тиреотоксикоза.

Лечение болезни Грейвса обычно продолжают до 1–1,5 лет, пытаясь достичь ремиссии. В процессе лечения возможно развитие как ятрогенного гипотиреоза, так и рецидива тиреотоксикоза. Для предупреждения гипотиреоза, а также для более вероятного достижения ремиссии больному добавляют тироксин или используют схему «блокада–замещение» (30 мг тиамазола в день и тироксин в суточной дозе, достаточной для ликвидации медикаментозного гипотиреоза, обычно 100–150 мкг). Однако ни одна из предложенных схем лечения не показала преимуществ, по крайней мере, в достижении ремиссии. О наступлении ремиссии судят по стойкой нормализации ТТГ, уменьшению размеров ЩЖ в процессе лечения и исчезновению тиреоидстимулирующих антител. Отсутствие ремиссии через 1–1,5 года лечения считают показанием к хирургической операции или лечению радиоактивным йодом.

Более раннее хирургическое лечение показано больным:

- при подозрении на злокачественные узлы ЩЖ;
- тяжелой офтальмопатии;
- беременности;
- в случае неэффективности и/или непереносимости консервативной терапии.

За 10 дней до операции больному назначают раствор Люголя* для уменьшения кровенаполнения ЩЖ.

В случае автономного тиреотоксикоза по достижении эутиреоза больному рекомендуют как обязательный этап лечения хирургическую операцию или лечение радиоактивным йодом.

Радиоактивный йод активно используют в США и странах Европы в лечении болезни Грейвса и автономного тиреотоксикоза во всех возрастных группах (в США даже у детей). Лечение радиоактивным йодом приводит к абляции ЩЖ без осложнений, свойственных хирургической операции. Этот вид терапии может быть использован как начальный или при развитии рецидива. Основное осложнение терапии радиоактивным йодом — ухудшение течения офтальмопатии.

После успешного лечения у большинства больных развивается гипотиреоз, который требует заместительной терапии тироксином. В России лечение радиоактивным йодом ограничено из-за малого количества специализированных центров.

В последние годы в лечении токсической аденомы используют спиртовую деструкцию ЩЖ. Метод является простым в исполнении и дешевым, но введение спирта сопровождается довольно выраженной болезненностью. Этот метод наиболее эффективен в лечении маленьких (2–2,5 см) токсических и претоксических аденом.

Лечение инфильтративной офтальмопатии

Большинство случаев офтальмопатии не требуют медикаментозного лечения. В 3–5% случаев тяжелой офтальмопатии могут потребоваться лечение глюкокортикоидами (обычно пульс-терапия, иногда в комбинации с цитостатиками), лучевая терапия на область орбит, декомпрессионная хирургия.

В лечении претибиальной микседемы используют топические глюкокортикоиды (в виде мазей, ионофореза).

Субклинический тиреотоксикоз

Субклинический тиреотоксикоз — состояние, при котором отмечают низкий уровень ТТГ в сыворотке крови и нормальные концентрации T_3 и T_4 . В последнее время принято выделять 2 категории больных субклиническим тиреотоксикозом в зависимости от содержания ТТГ в крови:

- менее 0,1 мМЕ/л;
- от 0,1 до 0,4 мМЕ/л.

Самой частой причиной субклинического тиреотоксикоза считают передозировку тироксина при лечении гипотиреоза или назначение больших доз тиреоидных гормонов при комплексном лечении дифференцированного рака ЩЖ (экзогенный субклинический тиреотоксикоз). Другие причины (эндогенного субклинического тиреотоксикоза) аналогичны таковым при клинически явном тиреотоксикозе. Распространенность субклинического тиреотоксикоза в общей популяции ва-

рьюет от 0,7 до 12,4%. Прогрессия в явный тиреотоксикоз составляет 1–5% в год. Несмотря на то что, по определению, клинические симптомы тиреотоксикоза у больных субклиническим тиреотоксикозом должны отсутствовать, некоторые из них могут быть обнаружены, а именно:

- фибрилляция предсердий;
- остеопения;
- снижение массы тела;
- ухудшение качества жизни.

Причем доказано, что более низкий уровень ТТГ ($<0,1$ мМЕ/л) сопровождается большей частотой клинических симптомов, преимущественно фибрилляцией предсердий.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение зависит от возраста больных, степени супрессии ТТГ, отсутствия или наличия клинических симптомов (фибрилляции предсердий, остеопений) и его причины. При выявлении передозировки тироксина дозу последнего следует уменьшить. Больному, который получает супрессивную терапию тироксином по поводу дифференцированного рака ЩЖ, показаны β -адреноблокаторы.

При выявлении эндогенного субклинического тиреотоксикоза у молодых повторяют определение ТТГ через 6–12 мес. При сохранении низких значений ТТГ, особенно менее 0,1 мМЕ/л, и обнаружении симптомов тиреотоксикоза назначают β -адреноблокаторы. При субклиническом тиреотоксикозе, вызванном гиперпродукцией тиреоидных гормонов, возможно назначение короткого курса тионамидов (3–6 мес). В любом случае необходимо выяснить причину субклинического тиреотоксикоза, поскольку последняя может повлиять на тактику лечения (см. «Тиреотоксический синдром»). У больных старшего возраста, женщин в постменопаузе и при уровне ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л терапию обычно начинают сразу после выявления субклинического тиреотоксикоза. Характер лечения также зависит от причины субклинического тиреотоксикоза.

Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз — состояние крайней выраженности симптомов тиреотоксикоза, которое может быть фатальным, если его вовремя не распознать и не начать интенсивное лечение. Тиреотоксический криз обнаруживают у менее 10% больных, госпитализированных по поводу тиреотоксикоза, однако смертность от этого серьезного осложнения составляет 20–30%.

Основная причина тиреотоксического криза — недиагностированный и нелеченый тиреотоксикоз, в качестве провоцирующих факторов выступают тяжелые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, тяжелые инфекции), операции, поступление в организм большого количества йода (введение рентгеноконтрастных средств, прием амиодарона).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления тиреотоксического криза сходны с таковыми при тиреотоксикозе. Не существует достаточно надежных критериев (включая уровень гормонов ЩЖ), которые бы позволили отличить тяжелый тиреотоксикоз от тиреотоксического криза. Однако можно выделить совокупность клинических симптомов, которые с высокой вероятностью указывают на развитие тиреотоксического криза. К ним относят:

- высокую лихорадку ($>40^{\circ}\text{C}$);
- тяжелое поражение центральной нервной системы (психоз, кому);
- необъяснимую желтуху;
- тахикардию (>140 в минуту);
- впервые возникшую фибрилляцию предсердий;
- отек легких.

ДИАГНОСТИКА

При тиреотоксическом кризе, так же как и при тиреотоксикозе, ТТГ будет супрессирован, а свободные T_4 и T_3 — повышены. У больных, находящихся в тяжелом состоянии, уровень свободного T_3 может значительно не повышаться.

Другие лабораторные изменения, сопутствующие тиреотоксическому кризу, включают:

- гипергликемию;
- гиперкальциемию;
- повышение печеночных ферментов;
- лейкоцитоз.

По некоторым данным, больные тиреотоксическим кризом имеют риск развития надпочечниковой недостаточности.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение тиреотоксического криза состоит в назначении препаратов, блокирующих синтез, высвобождение и периферическую конверсию тиреоидных гормонов, симптоматической терапии и лечении сопутствующих и/или вызвавших криз заболеваний (табл. 59-4, 59-5).

Таблица 59-4. Лечение тиреотоксического криза (основная терапия)

Лекарственный препарат	Доза	Механизм действия	Показания
Блокада синтеза гормонов щитовидной железы			
Пропилтиоурацил	200–400 мг каждые 6–8 ч	Блокирует синтез гормонов щитовидной железы, уменьшает конверсию T_4 в T_3	Лечение первой линии
или тиамазол	20–25 мг каждые 6 ч	Блокирует синтез гормонов щитовидной железы	Лечение первой линии
Блокада высвобождения гормонов из щитовидной железы			
Раствор Люголя*	4–8 капель каждые 6–8 ч	Блокирует высвобождение гормонов из щитовидной железы, уменьшает конверсию T_4 в T_3	Должен быть назначен не раньше чем через 1 ч после начала терапии тионамидами
или раствор йодида натрия	1 г медленно внутривенно в течение 24 ч	Блокирует высвобождение гормонов из щитовидной железы, уменьшает конверсию T_4 в T_3	Должен быть назначен не раньше чем через 1 ч после начала терапии тионамидами
или йопановая кислота	1 г внутрь каждые 8 ч в течение первых 24 ч, затем 500 мг каждые 12 ч	Блокирует высвобождение гормонов из щитовидной железы, уменьшает конверсию T_4 в T_3	Должен быть назначен не раньше чем через 1 ч после начала терапии тионамидами
Блокада β-адренорецепторов			
Пропранолол	60–80 мг каждые 4 ч	Блокирует β -адренорецепторы, уменьшает конверсию T_4 в T_3	–
Пропранолол	0,5–1,0 мг внутривенно в течение 10 мин	Блокирует β -адренорецепторы, уменьшает конверсию T_4 в T_3	При необходимости повторяют введение
или метопролол	100–200 мг в день	Блокирует β -адренорецепторы	Если показаны кардиоселективные β -адреноблокаторы

Таблица 59-5. Лечение тиреотоксического синдрома (поддерживающая терапия)

Лекарственный препарат	Доза	Механизм действия
Парацетамол	300–600 мг через рот каждые 4 ч	Лечение гипертермии
Влажные обертывания		Лечение гипертермии
Гидрокортизон	100 мг внутривенно каждые 8 ч	Предупреждает возможную надпочечниковую недостаточность, уменьшает конверсию T_4 в T_3
Регидратация		
Терапия вызвавшего криз или сопутствующего заболевания		

Гипотиреоз

Гипотиреозом называют состояние, вызванное недостаточным воздействием тиреоидных гормонов на органы и ткани.

В общей популяции распространенность гипотиреоза составляет 0,5–1%. Врожденный гипотиреоз диагностируют у 1 ребенка на каждые 4000 новорожденных. У взрослых (>65 лет) — в 2–4% случаев. Субклинический гипотиреоз находят у 4,3% населения и у 15% женщин старшего возраста.

ЭТИОЛОГИЯ

Чаще других встречается первичный гипотиреоз, связанный с поражением собственно ЩЖ, обычно аутоиммунным процессом. Хронический аутоиммунный тиреоидит — основная причина первичного гипотиреоза, по крайней мере, в регионах с достаточным снабжением йодом. Первичный гипотиреоз развивается после лечения радиоактивным йодом и нередко после хирургического лечения тиреотоксикоза, вызванного болезнью Грейвса или многоузловым токсическим зобом. Тяжелый дефицит йода служит частой причиной врожденного гипотиреоза в йоддефицитных регионах, он может вызвать эндемический кретинизм у детей. Ятрогенный гипотиреоз, связанный с передозировкой тионамидов, обычно проходит после коррекции терапии. Гипотиреоз можно обнаружить у больных, получающих лучевую терапию лимфомы Ходжкина, опухолей гортани. Редкие энзиматические дефекты могут вызывать нарушение гормоногенеза и зобогенный гипотиреоз.

Вторичный гипотиреоз — результат сниженной продукции ТТГ вследствие гипопитуитаризма если в качестве причины распознается дефицит тиротропин-рилизинг гормона, гипотиреоз называют третичным. Причины гипотиреоза перечислены в табл. 59-6.

Таблица 59-6. Классификация причин гипотиреоза

Первичный гипотиреоз	
тиреопривный	зобогенный
Атрофический вариант тиреоидита Хасимото (первичная атрофия ЩЖ); после лечения I^{131} или послеоперационный; аплазия или дисплазия ЩЖ (спорадический кретинизм)	Зобогенный вариант тиреоидита Хасимото (зоб Хасимото); эндемический зоб; послеродовой, безболевого, подострый болевой тиреоидит; антитиреоидные средства (тионамиды, перхлорат калия и т.д.); врожденные дефекты биосинтеза или действия гормонов; периферическая резистентность к тиреоидным гормонам
Вторичный гипотиреоз (тропопривный) — недостаточность передней доли гипофиза	
Третичный гипотиреоз — заболевания гипоталамуса, сопровождаемые снижением тиротропин-рилизинг-гормона	

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Спектр клинических проявлений гипотиреоза (табл. 59-7) варьирует от слабовыраженных и неспецифических симптомов до клинически явной картины микседемы (генерализованного слизистого отека). Больные гипотиреозом часто предъявляют жалобы на плохую переносимость холода, запор, ухудшение качества и выпадение волос, снижение памяти. Небольшая прибавка массы тела, связанная со снижением метаболических процессов, может быть следствием гипотиреоза. При физикальном обследовании у больных гипотиреозом выявляют типичные изменения, вызванные слизистым отеком. Слизистый отек развивается в результате опосредованного высокой концентрацией ТТГ (и в меньшей степени — низкими концентрациями T_4 и T_3) накопления глюкозаминогликанов в дерме и слизистых оболочках. Возможно, накопление глюкозаминогликанов вызвано действием тиреоидстимулирующих антител (при аутоиммунном гипотиреозе). Глюкозаминогликаны — осмотически активные вещества, они способствуют задержке воды и появлению специфического отека (слизистого отека, микседемы). К клиническим

проявлениям микседемы относят отек лица, в том числе периорбитальный. Кожа больных гипотиреозом холодная, сухая, бледная, лицо одутловатое, с периорбитальным отеком. Отек гортани голосовых связок приводит к появлению более низкого тембра голоса, осиплости, отек языка — к невнятной речи.

Снижение уровня тиреоидных гормонов у взрослых сопровождается замедлением всех интеллектуальных функций, включая речь. У больных гипотиреозом старшего возраста могут развиваться деменция и психоз.

Заболевание приводит к синусовой брадикардии, синоатриальным и атриовентрикулярным блокадам. Развитие полной атриовентрикулярной блокады для гипотиреоза нехарактерно. Сердце больного гипотиреозом может быть увеличено, главным образом за счет перикардального выпота. При эхокардиографии в некоторых случаях обнаруживают асимметричную гипертрофию межжелудочковой перегородки с обструкцией путей оттока из левого желудочка.

Плевральный выпот и даже асцит могут быть выявлены у больного гипотиреозом.

Сочетание плеврального, перикардального выпота и асцита, характерное для тяжелого гипотиреоза, может вызвать подозрение на системное заболевание соединительной ткани.

Артралгии довольно часто встречаются при гипотиреозе, но артрит — крайне редко. Сочетание суставного синдрома с мышечными болями, мышечной слабостью и повышенной КФК может вызвать ложное подозрение на ревматическую полимиалгию или полимиозит.

У женщин репродуктивного возраста гипотиреоз вызывает ановуляторные дисфункциональные маточные кровотечения, нарушение фертильности, а в случае наступления беременности — прерывание ее на ранних сроках. У мужчин гипотиреоз может вызвать эректильную дисфункцию и снижение либидо.

Тиреоидные гормоны необходимы для адекватного кроветворения, в условиях их дефицита развивается гипопролиферативная анемия. Анемия у больного гипотиреозом может быть также гипохромной, железодефицитной вследствие связанной с гиперполименореей кровопотери. Аутоиммунный гипотиреоз может сочетаться с витамином В₁₂-дефицитной анемией. Известно, что явный гипотиреоз обнаруживают у 11,7%, а субклинический — у 14,7% больных с витамином В₁₂-дефицитной анемией.

Некоторые сопровождающие гипотиреоз биохимические нарушения могут привести к неправильной диагностике других заболеваний. Так,

повышение КФК, в том числе МВ-фракции, иногда приводит к неправильному диагнозу не только ревматической полимиалгии, но и инфаркта миокарда. Сочетание запора, иногда очень тяжелого, с характерным для гипотиреоза повышением раково-эмбрионального антигена, может вызвать подозрение на опухоль кишечника. Гиперпролактинемия, развивающаяся при первичном гипотиреозе из-за повышения тиротропин-рилизинг-гормона, иногда приводит к неправильному диагнозу пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. Высокий уровень холестерина вызывает подозрение на первичные нарушения липидного обмена.

Таблица 59-7. Клинические проявления гипотиреоза

Органы (системы органов)	Симптомы и синдромы
Нервная система (у плода и новорожденного)	Гипоплазия головного мозга (при отсутствии коррекции это приводит к необратимым последствиям)
Нервная система (у взрослых)	Замедление всех интеллектуальных функций, включая: речь; снижение инициативы; дефекты памяти; депрессию; парестезии; карпальный туннельный синдром
Кожа и ее придатки	Слизистый отек: наиболее заметен вокруг глаз, на дорзальной поверхности кистей и стоп, в претибиальной и надключичной областях; вызывает увеличение языка и утолщение слизистой оболочки глотки и гортани, в результате появляются невнятная речь и низкий голос. Кожа холодная и бледная, сухая и грубая. Волосы медленно растут, сухие и ломкие, выпадают, особенно на латеральных частях бровей. Ногти ломкие, медленно растут
Костно-мышечная система	Артралгии; выпот в суставы; уплотнения мышц и судороги (все изменения встречаются редко)
Сердечно-сосудистая система (клинические симптомы)	Уменьшение ЧСС; увеличение размеров сердца; синдром стенокардии (может возникнуть впервые или ухудшиться по течению)

Окончание табл. 59-7

Органы (системы органов)	Симптомы и синдромы
Сердечно-сосудистая система (данные инструментальных и лабораторных исследований)	ЭКГ-изменения: – синусовая брадикардия; – атриовентрикулярная блокада; – низкий вольтаж зубцов ЭКГ; – изменения сегмента ST; – уплощение или инверсия зубца T. Данные эхокардиографии: – асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки с обструкцией путей оттока из левого желудочка. Биохимические изменения: – повышение КФК и ЛДГ; – гиперхолестеринемия
Система органов дыхания	Плевральный выпот; альвеолярная гиповентиляция и задержка CO ₂ (при тяжелом гипотиреозе); синдром ночного апноэ
Желудочно-кишечный тракт	Запор; снижение аппетита; ахлоргидрия; синдром мальабсорбции (редко); асцит (редко)
Мочевыделительная система	Снижение почечного кровотока и гломерулярной фильтрации (концентрация креатинина в сыворотке не изменяется); задержка экскреции воды (способствует неадекватная секреция антидиуретического гормона)
Гемопозитическая система	Нормоцитарная, нормохромная анемия; макроцитарная витамин B ₁₂ -дефицитная анемия; микроцитарная гипохромная анемия; повышенная склонность к образованию синяков (из-за увеличения проницаемости сосудов и уменьшения факторов VIII и IX внутреннего пути активации коагуляции)
Репродуктивная система (женщины)	Снижение либидо; нарушение овуляции; недостаточность 2-й фазы менструального цикла; уменьшение прогестерона, пролиферация эндометрия – маточные кровотечения; гиперпролактинемия (галакторея, аменорея); фертильность уменьшается, а если беременность наступает – часты аборт
Репродуктивная система (мужчины)	Снижение либидо; снижение потенции; олигоспермия

ДИАГНОСТИКА

При подозрении на первичный гипотиреоз следует оценить сывороточную концентрацию ТТГ. Повышенная концентрация ТТГ ($>4,5-5,0$ мМЕ/л) подтверждает наличие первичного гипотиреоза и требует определения свободного T_4 . Нормальное значение этого показателя свидетельствует о наличии у больного субклинического гипотиреоза. Сниженная концентрация свободного T_4 в сыворотке крови подтверждает явный гипотиреоз (ТТГ в этих случаях, как правило, выше 10 мМЕ/л). При диагностике гипотиреоза свободный T_3 не оценивают в связи с тем, что, с одной стороны, он долго остается нормальным у таких больных, с другой — существует много состояний (синдром «низкого T_3 »), при которых отмечают низкое значение этого гормона. Повышение концентрации антитиреоидных антител (лучше — антипероксидазных) в сыворотке крови указывает на этиологию гипотиреоза — аутоиммунный тиреоидит.

ЛЕЧЕНИЕ

Препаратом выбора для лечения гипотиреоза считают левотироксин натрия, средняя заместительная доза его обычно составляет 1,6–1,7 мкг/кг массы тела или 100–125 мкг/сут.

Начальная доза зависит от длительности заболевания, возраста больных, а также от наличия или отсутствия сопутствующей патологии (преимущественно сердечно-сосудистой). У молодых лечение начинают с 50 мкг левотироксина натрия в сутки, увеличивают его постепенно, прибавляя 25–50 мкг 1–2 раза в неделю. У лиц старшего возраста, больных сердечно-сосудистой патологией начальная доза левотироксина натрия составляет 25 мкг (или даже 12,5 мкг) в сутки, увеличение происходит еще медленнее, а именно на 12,5–25,0 мкг каждые 3–4 нед. Наличие у больного стенокардии не считают противопоказанием к назначению левотироксина натрия. Успешная заместительная терапия может сопровождаться улучшением переносимости физических нагрузок, уменьшением потребности в антиангинальных средствах. Следует соблюдать особую осторожность в случае, когда доза левотироксина натрия возрастет настолько, что значения ТТГ будут почти целевыми.

Мониторинг терапии осуществляют по клиническим проявлениям и уровню ТТГ. Последний оценивают через 6–8 нед после клинического улучшения и любого изменения дозы. Целевое значение ТТГ составляет 0,5–3,0 мМЕ/л. Часть больных гипотиреозом нуждаются в заместительной терапии препаратами железа для лечения нормо- или гипохромной анемии. Исходно высокий при гипотиреозе уровень холестерина снижается на фоне адекватной заместительной терапии левотироксином

натрия, однако сохраняющаяся гиперхолестеринемия часто требует дополнительного назначения статинов.

Гипотиреоидная кома

Гипотиреоидная (микседематозная) кома — конечная стадия тяжелого, длительно существующего гипотиреоза. Развивается у больных старшего возраста с нелеченым гипотиреозом в холодное время года или после длительного пребывания на холоде, а также при других предрасполагающих факторах:

- пневмонии;
- остром нарушении мозгового кровообращения;
- применении некоторых лекарств.

Гипотиреоидную кому следует подозревать при наличии у больного следующих клинических и лабораторных признаков:

- типичного внешнего вида;
- брадикардии, гипотонии;
- сопора, ступора или комы;
- гипонатриемии;
- паралитической кишечной непроходимости;
- плеврального и перикардального выпота;
- гипотермии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение гипотиреоидной комы начинают немедленно (табл. 59-8). Больному назначают большие дозы левотироксина натрия (L-тироксина^а) или лиотиронина (трийодтиронина^а) внутривенно или внутрь через тонкий зонд каждые 6 ч в течение первых 2–3 дней с постепенным снижением дозы до заместительной. Одновременно назначают глюкокортикоиды. Обязательный элемент лечения — респираторная поддержка и адекватная оксигенация. Больному показаны также адекватная регидратация и лечение сопутствующей патологии.

Таблица 59-8. Врачебная тактика при подозрении на гипотиреоидную кому

Определение в крови уровня T_3 , T_4 , кортизола.
Введение L-тироксина ^а в дозе 300–500 мкг/сут внутривенно, затем по 50–100 мкг в день или введение T_3 в дозе 20 мкг, затем по 10 мкг внутривенно каждые 4 ч в первый день, каждые 6 ч во 2-й и 3-й дни.
Введение гидрокортизона в дозе 100 мг внутривенно, затем по 50 мг каждые 6 ч.
Поддержка дыхательной функции путем вспомогательной вентиляции легких и адекватной оксигенации.
Введение жидкости.
Лечение сопутствующей патологии.
Медленное согревание больного

Субклинический гипотиреоз

Субклинический гипотиреоз (СГ) представляет собой слабовыраженную недостаточность тиреоидных гормонов, характеризуемую повышением ТТГ и нормальным значением свободного T_4 . По уровню ТТГ больных делят на 2 категории:

- со слабовыраженным повышением ТТГ (4,5–10,0 мМЕ/л);
- более выраженным (>10 мМЕ/л).

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология субклинического гипотиреоза подобна таковой явному. Распространенность СГ в разных популяциях колеблется от 4 до 10%. Прогрессия субклинического гипотиреоза в явный в определенной степени зависит от причины недостаточной продукции тиреоидных гормонов. Риск развития явного гипотиреоза повышен у лиц старшего возраста, имеющих антитиреоидные антитела и более высокий исходный уровень ТТГ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Вопрос о наличии клинических симптомов у больного субклиническим гипотиреозом остается спорным. По крайней мере, невозможно отличить эутиреоидного больного от больного субклиническим гипотиреозом только на основании клинических симптомов. У больных субклиническим, так же как и явным, гипотиреозом часто обнаруживают артериальную гипертензию, диастолическую дисфункцию левого желудочка, маркеры повышенного риска развития атеросклероза. Данные о развитии атерогенной дислипидемии у больных субклиническим гипотиреозом носят противоречивый характер. У женщин репродуктивного возраста даже слабовыраженное повышение ТТГ может приводить к нарушению овуляции и фертильности.

ЛЕЧЕНИЕ

Заместительную терапию левотироксином натрия (L-тироксином[®]) рекомендуют не всем больным субклиническим гипотиреозом. Показанием к лечению считают:

- наличие клинических симптомов, особенно у больных с факторами риска развития сердечно-сосудистых болезней;
- беременность;
- нарушения овуляции и фертильности;
- сочетание зоба и повышенного титра антитиреоидных антител.

Небольшие дозы (25–50 мкг L-тироксина* в сутки) оказываются достаточными для компенсации гипотиреоза у большинства больных.

Тиреоидиты

Тиреоидиты представляют собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний ЩЖ (табл. 59-9). Их можно разделить по течению:

- на острые;
- подострые;
- хронические.

Таблица 59-9. Классификация тиреоидитов

Острые тиреоидиты	Острый гнойный тиреоидит
Подострые тиреоидиты	Подострый болевой тиреоидит де Кервена
	Безболевого тиреоидит
	Послеродовой тиреоидит
Хронические тиреоидиты	Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хасимото)
	Тиреоидит Риделя
Другие тиреоидиты	Лучевой тиреоидит, α -интерферон и интерлейкин-2-индуцированный тиреоидит
	Йодиндуцированный и амиодарониндуцированный тиреоидит

Острый гнойный тиреоидит

Острый гнойный тиреоидит встречается редко. Болеют чаще женщины в возрасте от 20 до 40 лет. В 50% случаев заболевание возникает на фоне зоба. Возбудителями острого тиреоидита могут быть:

- бактерии (стрептококки, золотистый стафилококк, пневмококк);
- грибы;
- паразиты;
- пневмоцисты.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина складывается:

- из синдрома интоксикации:
 - высокая лихорадка;
 - озноб;
 - повышенная потливость;

- местных симптомов:
 - боли в области передней поверхности шеи с иррадиацией в верхнюю челюсть, ухо;
 - отек;
 - гиперемия;
 - повышение местной температуры;
 - болезненность при пальпации.

У больного иногда обнаруживают фарингит, дисфагию.

ДИАГНОСТИКА

В клиническом анализе крови больного острым тиреоидитом обнаруживают лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и повышение СОЭ. Захват I^{123} , в отличие от подострого тиреоидита, — в пределах нормальных значений. Сцинтиграфия ЩЖ выявляет «холодный» очаг, УЗИ ЩЖ — гипэхогенную зону или кисту. В некоторых случаях с диагностической и лечебной целью выполняют тонкоигольную аспирационную биопсию ЩЖ.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больного острым тиреоидитом включает обязательную госпитализацию и парентеральное введение антибиотиков. При необходимости выполняют дренаж и эвакуацию содержимого.

Подострый болевой тиреоидит де Кервена

Подострый болевой тиреоидит представляет собой воспалительное заболевание ЩЖ вирусной природы. В ответ на вирусную инвазию в ЩЖ развивается аутоиммунная воспалительная реакция, морфологически представленная лимфоидной инфильтрацией, скоплением многоядерных гигантских клеток с образованием гранул, эпителиоидными клетками, повреждением фолликулов. Заболевание описал впервые в 1904 г. де Кервен. Сегодня его обнаруживают у 5% лиц, обращающихся к врачу по поводу каких-либо проблем с ЩЖ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют несколько стадий течения заболевания. Часто у больных обнаруживается вирусная продрома, после которой спустя некоторое время развивается первая стадия — болевая. Болевой синдром локализуется на передней поверхности шеи с иррадиацией боли в нижнюю челюсть, ухо, шею, иногда — в грудную клетку. ЩЖ при пальпации плот-

ная, измененная за счет резко болезненных участков. Из общих симптомов у больного наблюдаются слабость, высокая лихорадка. Уже на этой стадии могут появляться симптомы второй стадии — тиреотоксической. Тиреотоксикоз (явный или субклинический) возникает в результате деструкции ЩЖ и утечки тиреоидных гормонов. Тиреотоксикоз обычно нетяжелый, всегда преходящий, его симптомы можно перепутать с общими симптомами воспаления. Следующая стадия — выздоровление, однако ей может предшествовать гипотиреоидная стадия. Гипотиреоз у большинства больных также преходящий, однако в ряде случаев (5–15%) возможно развитие постоянного гипотиреоза. Подострый тиреоидит, как любая вирусная инфекция, склонен к самоизлечению. При благополучном течении подострого тиреоидита выздоровление наступает через 4–6 нед. Однако заболевание склонно к рецидивирующему течению, продолжительность его может увеличиться до 12 мес.

ДИАГНОСТИКА

Заболевание имеет типичные клинические проявления, однако требует лабораторной диагностики. В отличие от острого гнойного тиреоидита, уровень лейкоцитов в периферической крови нормальный или очень незначительно повышен, лейкоцитарная формула не изменена. Отмечают выраженное увеличение СОЭ (его значения обычно превышают 40–60). Захват I^{123} ЩЖ низкий. Сочетание повышенной СОЭ и низкого захвата I^{123} — патогномоничные для подострого тиреоидита признаки. Уровень ТТГ и гормонов ЩЖ зависит от стадии заболевания (тиреотоксическая или гипотиреоидная). При УЗИ ЩЖ находят типичные для заболевания изменения, что помогает в его диагностике.

ЛЕЧЕНИЕ

У части больных заболевание проходит самостоятельно, однако большинству требуется лечение. При нетяжелом течении назначают НПВС, однако чаще в лечении подострого болевого тиреоидита используют глюкокортикоидные гормоны — преднизолон в дозе 30–40 мг/сут. Клиническое улучшение происходит в течение 24–48 ч. Дозу преднизолона начинают уменьшать после нормализации или существенного снижения СОЭ (обычно через неделю). Признаками выздоровления считают нормализацию ТТГ и восстановление захвата I^{123} . Клинические симптомы тиреотоксикоза контролируют с помощью β -адреноблокаторов. В некоторых случаях гипотиреоз требует заместительной терапии L-тироксином *. Поскольку гипотиреоз во многих случаях носит тран-

зиторный характер, лечение целесообразно проводить под контролем ТТГ для своевременной отмены L-тироксина [▲].

Безболевого тиреоидит

Безболевого тиреоидит — заболевание ЩЖ, проявляющееся преходящим тиреотоксическим синдромом, связанным с низким захватом I^{123} . Заболевание описано в 2 вариантах — спорадическом и послеродовом. Его обнаруживают у 5–20% пациентов как причину тиреотоксического синдрома.

Заболевание относят к группе аутоиммунных. Оно характеризуется лимфоидной инфильтрацией ЩЖ, появлением в крови больных антипероксидазных и антитиреоглобулиновых антител. Болеют чаще женщины в возрасте 30–60 лет. Заболевание начинается с клинических проявлений тиреотоксикоза, длительность которого колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев. После тиреотоксической стадии, как и при подостром болевом тиреоидите, может восстановиться эутиреоз или появиться преходящий гипотиреоз. Постоянный гипотиреоз развивается у 5–20% больных. ЩЖ увеличена лишь у 50%, безболезненна при пальпации.

ДИАГНОЗ

Безболевого тиреоидит встречается значительно чаще, чем распознается. Лабораторные данные включают супрессированный ТТГ и нормальный (субклинический тиреотоксикоз), или повышенный уровень тиреоидных гормонов (явный тиреотоксикоз) в тиреотоксическую стадию, или повышенный ТТГ и нормальный (субклинический гипотиреоз), или низкий (явный гипотиреоз) уровень с T_4 . Захват I^{123} ЩЖ низкий. У многих больных в сыворотке крови обнаруживают антитиреоидные антитела (антипероксидазные и/или антитиреоглобулиновые). СОЭ и количество лейкоцитов в крови в норме.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение заболевания состоит в купировании симптомов тиреотоксикоза с помощью β -адреноблокаторов. При развитии гипотиреоза — заместительная терапия L-тироксином [▲].

Послеродовой тиреоидит

Послеродовой тиреоидит считают вариантом безболевого с известным началом — после родов. Распространенность послеродового тиреоидита среди женщин с нормально протекающей беременностью

составляет примерно 7,5%. Пусковым механизмом послеродового тиреоидита считают прекращение связанной с беременностью длительной иммуносупрессии. Тиреотоксическую стадию, начинающуюся обычно на 8–16-й неделе после родов и длящуюся от 8 нед до 8 мес, часто не диагностируют. Заболевание обычно распознают в следующей гипотиреоидной стадии. Гипотиреоидная стадия характеризуется не только разной степенью выраженности симптомов недостатка тиреоидных гормонов, но и значительным увеличением ЩЖ. На этой же стадии у женщин выявляют высокий титр антипероксидазных антител. Длительный или даже постоянный гипотиреоз развивается у 25% женщин. Заболевание рецидивирует при последующих беременностях. Повышенный титр анти тиреоидных антител, обнаруженный на ранних сроках беременности, служит предвестником развития послеродового тиреоидита.

Диагностика сводится к оценке функции ЩЖ. Радиометрию ЩЖ не рекомендуют выполнять, поскольку большинство женщин являются кормящими.

Лечение аналогично таковому при спорадическом варианте безболевого тиреоидита.

Хронический аутоиммунный тиреоидит

Хронический аутоиммунный тиреоидит — воспалительное заболевание щитовидной железы, характеризующееся инфильтрацией ее лимфоидными и плазматическими клетками и наличием той или иной степени выраженности фиброза.

Хронический аутоиммунный тиреоидит — одно из самых частых заболеваний ЩЖ аутоиммунной природы и основная причина гипотиреоза в регионах с достаточным снабжением йодом (аутоиммунный гипотиреоз). Принято выделять 2 формы заболевания:

- с зобом (зобогенный, тиреоидит Хасимото);
- без зоба (атрофический тиреоидит).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основное клиническое проявление хронического аутоиммунного тиреоидита (по крайней мере, зобогенного варианта) — увеличенная, плотная, с нервною поверхностью, безболезненная ЩЖ. Большинство больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом эутиреоидны, у 20–50% обнаруживают гипотиреоз, у 5–10% — тиреотоксический синдром. Гипертиреоз обычно постоянный. Тиреотоксический синдром может быть результатом утечки тиреоидных гормонов из-за деструктивного тиреоидита или развиваться вследствие гиперпродукции гормонов.

Хронический аутоиммунный тиреоидит, как и болезнь Грейвса, может сочетаться с другими заболеваниями аутоиммунной природы (СД 1-го типа, болезнью Аддисона, пернициозной анемией и др.).

ДИАГНОСТИКА

Выявление у больного спонтанного гипотиреоза (явного или субклинического) в регионах с достаточным снабжением йодом с высокой вероятностью свидетельствует о хроническом аутоиммунном тиреоидите.

Диагноз заболевания подтверждают с помощью определения антител к ЩЖ. Аутоантитела к тиреоглобулину находят у 60% больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом, антимицросомальные антитела — у 95% больных. Антитела к рецептору для ТТГ имеют 10% больных зобогенным аутоиммунным тиреоидитом и 20% — атрофическим вариантом.

У 18–77% больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом находят характерные УЗИ-признаки:

- увеличение ЩЖ;
- гипоэхогенную и неоднородную структуру.

Выявление у больного хронического аутоиммунного тиреоидита — показание к оценке функции ЩЖ.

ЛЕЧЕНИЕ

Хронический аутоиммунный тиреоидит обычно не требует лечения. Показанием к лечению считают нарушение функции ЩЖ. Показанием к хирургическому лечению служит большой зоб с синдромом сдавления органов средостения.

Тиреоидит Риделя

Фиброзный тиреоидит Риделя — крайне редкое заболевание. Этиология неизвестна. Заболевание характеризуется интенсивным фиброзом железы с инвазией фиброзных волокон через ее капсулу и фиброзом окружающих структур.

Больные предъявляют жалобы на дискомфорт в области шеи. Щитовидная железа обычно увеличена, резко уплотнена («каменистой плотности»), безболезненна при пальпации. Обычно поражены обе доли. Функция железы часто сохранена, при поражении всей железы может развиваться гипотиреоз. Нередко фиброзный тиреоидит сочетается с пролиферацией фиброзной ткани вне ЩЖ и приводит к развитию медиа-

стинального и ретроперитонеального фиброза, фиброзного холангита, а также фиброза слюнных и слезных желез.

Заболевание можно заподозрить на основании клинических данных. Диагноз устанавливают на основании гистологического исследования, выполненного после хирургической декомпрессии. Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ неинформативна. Описаны спонтанные ремиссии заболевания.

Амиодарониндуцированная дисфункция щитовидной железы

Амиодарон (кордарон[®]) — богатое йодом антиаритмическое лекарственное средство III класса, которое до сих пор широко используют для лечения различных нарушений сердечного ритма. Вследствие высокого содержания йода амиодарон способен оказывать комплексное воздействие на ЩЖ, которое варьирует от изменения тестов, оценивающих функцию ЩЖ (эутиреоидной гипертироксинемии), до явных нарушений ее функции. Сразу после начала терапии амиодароном повышается сывороточная концентрация T_4 и снижается уровень T_3 , в основном за счет торможения периферической конверсии T_4 в T_3 . Уровень ТТГ также повышается сразу после начала терапии амиодароном. Все изменения носят преходящий характер, исчезают обычно к концу 3-го месяца лечения и не являются проявлением дисфункции ЩЖ. У 14–18% лиц, получающих амиодарон, возможно развитие нарушений функции ЩЖ.

Вариант вызванного амиодароном нарушения функции ЩЖ в значительной степени зависит от йодообеспечения региона. У больных, проживающих в областях с высоким потреблением йода, чаще развивается амиодарониндуцированный гипотиреоз, а в регионах с низким потреблением йода — амиодарониндуцированный тиреотоксикоз.

Амиодарониндуцированный гипотиреоз

Амиодарониндуцированный гипотиреоз чаще обнаруживают у женщин и лиц старшего возраста. Предшествующий амиодарониндуцированный тиреотоксикоз значительно увеличивает риск амиодарониндуцированного гипотиреоза. Диагноз амиодарониндуцированного гипотиреоза, так же как и гипотиреоза другой этиологии, подтверждают с помощью стандартных лабораторных тестов. Следует помнить, что преходящее повышение ТТГ в течение первых месяцев лечения наблюдается почти у всех больных, получающих амиодарон, и не требует лечения. Принципы заместительной терапии L-тироксином[®] не отличаются от таковых при гипотиреозе другой этиологии.

Известны 2 типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза.

- Тип I развивается вследствие индуцированной йодом избыточной продукции тиреоидных гормонов ЩЖ лицами, уже имеющими какое-либо ее заболевание. Хроническое избыточное употребление йода может привести к развитию автономного тиреотоксикоза (функциональной тиреоидной автономии ЩЖ) у больных узловым зобом или сделать явной латентно протекавшую болезнь Грейвса.
- Тип II — тиреотоксикоз «утечки» — результат индукции амиодароном деструктивного тиреоидита у лиц с неизменной ЩЖ.

Дифференциальная диагностика амиодарониндуцированного тиреотоксикоза I и II типа не представляет затруднений в тех случаях, когда причиной амиодарониндуцированного тиреотоксикоза I служит автономный тиреотоксикоз (функциональная автономия ЩЖ), и затруднен, когда в основе развития тиреотоксикоза лежит болезнь Грейвса (табл. 59-10). Затрудняет дифференциальную диагностику также наличие смешанных форм заболевания. Определенную помощь в дифференциальной диагностике амиодарониндуцированного тиреотоксикоза I и II типа может оказать оценка свободных тиреоидных гормонов. При амиодарониндуцированном тиреотоксикозе I типа, связанном с болезнью Грейвса, обнаруживают значительное повышение T_4 и T_3 , в то время как при деструктивном тиреоидите T_3 значительно не повышается. Кроме того, у больных амиодарониндуцированным тиреотоксикозом I типа, связанным с болезнью Грейвса, наблюдают повышение титра антител к рецептору ТТГ.

Таблица 59-10. Отличия типов амиодарониндуцированного гипотиреоза

Критерий	I тип	II тип
Зоб, узлы щитовидной железы	Часто присутствуют	Обычно отсутствуют
Захват I^{123}	Нормальный или повышенный	Низкий
Интерлейкин-6	Незначительно повышен	Значительно повышен
Допплеровское сканирование	Увеличенный или нормальный кровоток	Сниженный кровоток
Основное лечение	Тионамиды	Глюкокортикоиды

ЛЕЧЕНИЕ

В отличие от амиодарониндуцированного гипотиреоза, лечение амиодарониндуцированного тиреотоксикоза связано с большими трудностями. Больным амиодарониндуцированным тиреотоксикозом I типа

назначают большие дозы тионамидов (тиамазол — тирозол*, мерказолил* в дозе 40–60 мг/сут или пропилтиоурацил в дозе 600–800 мг/сут). При амиодарониндуцированной тиреотоксикозе II типа показана терапия глюкокортикоидами (дозы преднизолона варьируют от 15 до 80 мг/сут) в течение 7–12 нед. В случае затруднений в определении типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза или подозрении на смешанный вариант рекомендуют комбинацию тионамидов и глюкокортикоидов. В случае неуспешного лечения некоторые авторы рекомендуют тотальную или субтотальную тиреоидэктомию.

Узловые образования щитовидной железы (узловой нетоксический зоб)

Узлом ЩЖ называют образование, которое при пальпации и/или ультразвуковом исследовании отчетливо определяется как отличное от окружающей паренхимы. Узлом в ЩЖ может проявляться любое ее заболевание, узловые образования — самая частая патология ЩЖ. По данным пальпации, распространенность узлов ЩЖ (узлового зоба) в общей популяции составляет 3–7%, по данным УЗИ — 20–76%.

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие узловых образований в ЩЖ связывают с генетически детерминированной гетерогенностью тироцитов. Гетерогенность тироцитов проявляется различным ростовым потенциалом клеток, различной способностью к йодинации. В результате появляются клоны тироцитов, обладающие более высокой пролиферативной активностью, способные давать начало узловым образованиям. В йоддефицитных регионах большой вклад в патогенез узлов вносит дефицит йода, который, с одной стороны, усиливает продукцию ТТГ и чувствительность тироцитов к его действию, с другой — усиливает продукцию ростовых факторов (ИРФ-1, ЭРФ и др.).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Единственным клиническим проявлением узлового зоба может быть лишь факт наличия узла ЩЖ. При очень больших размерах узла (узлов), расположении его за грудиной могут появиться симптомы сдавления органов средостения: нарушение глотания, охриплость голоса и т.д. Часть узлов ЩЖ со временем становятся автономными и вызывают тиреотоксикоз. Подавляющее число узловых образований — доброкачественные, распространенность рака среди узлов ЩЖ составляет 5–10%.

ДИАГНОСТИКА

При клинической оценке обращают внимание на факторы, увеличивающие риск злокачественности узла ЩЖ (табл. 59-11). Определяют функцию ЩЖ, выявляя тем самым гиперфункционирующие узлы, и выполняют морфологическую диагностику для исключения злокачественных узлов и подозрительных на злокачественные. В качестве первого шага оценивают концентрацию ТТГ в сыворотке крови. Если уровень ТТГ низкий ($<0,5$ мМЕ/л), определяют свободный T_3 и свободный T_4 , если высокий ($>4,5-5$ мМЕ/л) — свободный T_4 и антитела к тиреоидной пероксидазе. Рутинное измерение тироглобулина не рекомендуют. Кальцитонин определяют при наличии в семейном анамнезе медуллярного рака. Сцинтиграфию выполняют при низком значении ТТГ, в йод-дефицитных регионах — при пограничных значениях ТТГ.

Таблица 59-11. Факторы, увеличивающие риск злокачественности узла в щитовидной железе

Облучение головы и шеи в анамнезе
Облучение всего тела перед трансплантацией костного мозга
Рак щитовидной железы в семейном анамнезе (родственники первой линии родства)
Пребывание в зоне Чернобыля в возрасте до 14 лет
Быстрый рост узла, охриплость голоса
Фиксация узла к окружающим тканям

УЗИ ЩЖ позволяет выявить, действительно ли в ЩЖ есть узел, уточнить его локализацию, а также определить, есть ли другие узлы.

Тонкоигольную аспирационную биопсию и цитологическое исследование полученного материала выполняют при наличии любого (негиперфункционирующего) узла, размер которого превышает 1 см.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение показано при выявлении злокачественных узлов и подозрительных на злокачественные. Доброкачественные по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии узлы наблюдают. Доброкачественные узлы оперируют, если они оказываются автономными, большими настолько, что приводят к синдрому сдавления или косметическим дефектам, а также если выявлена сопутствующая болезнь Грейвса. Рост доброкачественного узла, по некоторым данным, также считают показанием к хирургическому лечению.

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Физиология

Надпочечники расположены над верхними полюсами почек, в окружающей их клетчатке. И гистологически, и эмбриологически надпочечники представляют собой 2 разных органа:

- корковый слой — образован из мезенхимальной ткани;
- мозговой слой — нейроэктодермального происхождения.

В 3 зонах коркового слоя образуются основные классы стероидных гормонов.

- В наружной клубочковой зоне образуются минералокортикоиды, основной из которых — альдостерон.
- Промежуточная пучковая зона является источником кортизола и некоторых других глюкокортикоидов.
- Во внутренней сетчатой зоне продуцируются надпочечниковые андрогены, главным образом дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭС), андростендион и небольшое количество эстрогенов.

Меньшую часть, около 10% надпочечника, составляет мозговой слой, являющийся источником катехоламинов — адреналина и норадреналина.

Схема биосинтеза надпочечниковых стероидов представлена на рис. 60-1.

ФУНКЦИЯ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Альдостерон и другие минералокортикоиды, связываясь со специфическими рецепторами в дистальных почечных канальцах, вызывают увеличение реабсорбции натрия, секреции калия и ионов водорода, что приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и гипокалиемии. Синтез альдостерона надпочечниками регулируется в основном гиперкалиемией и ангиотензином II. Последний под действием ренина увеличивает синтез и активность альдостеронсинтетазы в клубочковой зоне надпочечников. Продукция ренина юкстагломерулярным

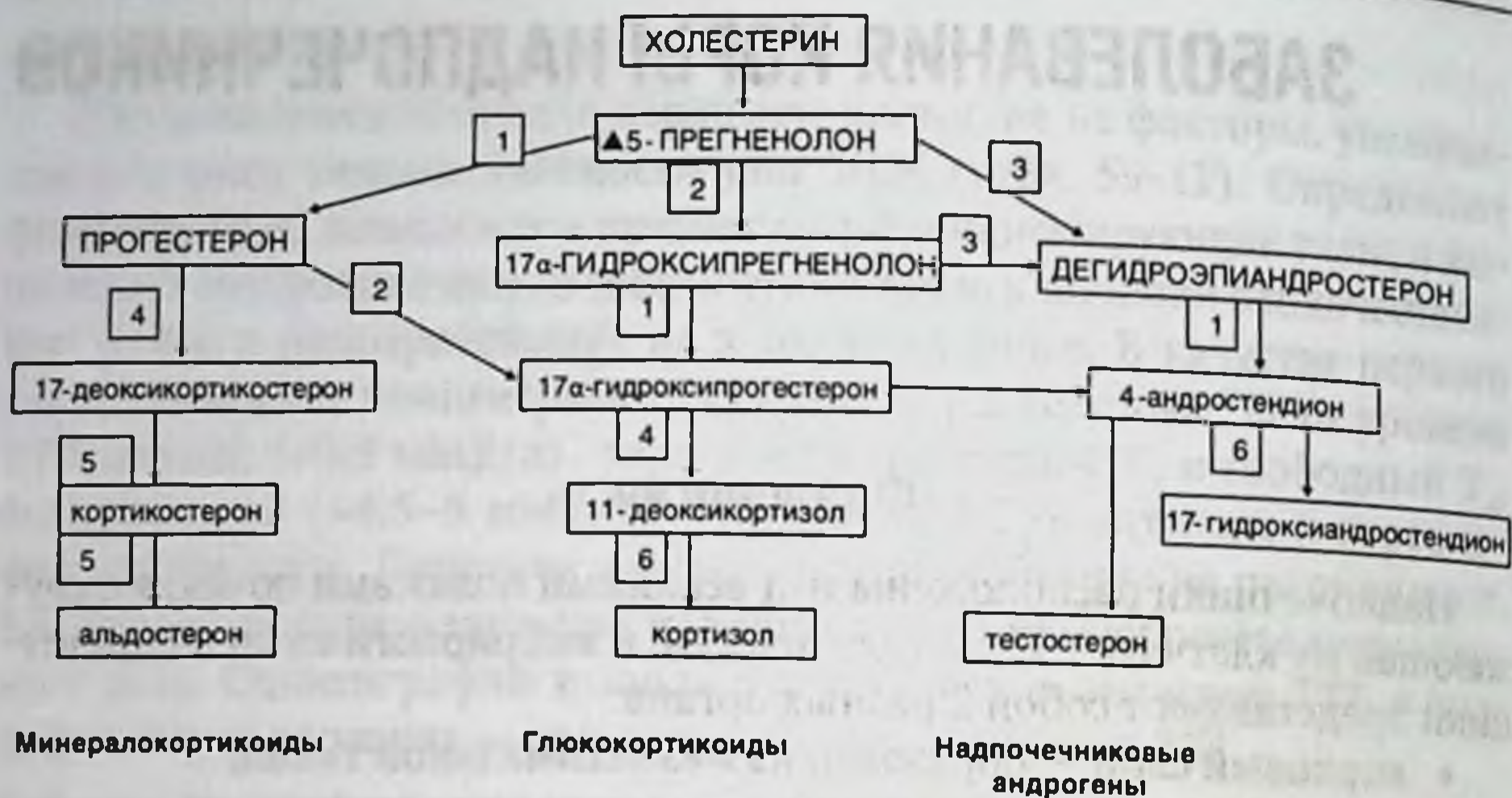


Рис. 60-1. Схема биосинтеза надпочечниковых стероидов. Ферменты, участвующие в биосинтезе надпочечниковых стероидов: 1 — 3-гидроксистероиддегидрогеназа; 2 — 17-гидроксилаза; 3 — 17,20-лиаза; 4 — 21-гидроксилаза; 5 — альдостеронсинтетаза; 6 — 11-гидроксилаза

аппаратом почек, в свою очередь, возрастает в ответ на гиповолемию, снижение плазменной концентрации натрия и повышение стимуляции симпатической нервной системы. Адrenокортикотропный гормон гипофиза (АКТГ) оказывает незначительный эффект на продукцию альдостерона. Тормозят высвобождение альдостерона надпочечниками:

- высокая концентрация его в плазме;
- восстановление объема циркулирующей крови;
- нормализация артериального давления с уменьшением активности ренин-ангиотензиновой системы.

Кортизол и другие глюкокортикоиды, связываясь с экспрессируемыми многими тканями организма глюкокортикоидными рецепторами 2-го типа и их изоформами, участвуют в регуляции метаболизма углеводов, жиров, белков, кальция, процессах воспаления, оказывают влияние на иммунную систему, распределение воды в организме и поведенческие реакции. Кортизол обладает слабым минералокортикоидным эффектом, который может усиливаться в условиях хронической гиперкортизолемии. Основные эффекты глюкокортикоидов перечислены в табл. 60-1. У здоровых людей продукцию кортизола надпочечниками стимулирует АКТГ и другие продуцируемые совместно с ним пептиды в составе проопиомеланокортина. В свою очередь, высвобождение

АКТГ из гипофиза регулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном и аргинин-вазопрессинном. Кортизол по принципу отрицательной обратной связи подавляет секрецию как АКТГ, так и кортикотропин-рилизинг-гормона. Важной особенностью кортизола и регулирующих его продукцию пептидов считают циркадный ритм секреции с максимальной концентрацией в плазме крови в ранние утренние часы и минимальной — к полуночи.

Таблица 60-1. Эффекты глюкокортикоидов

<p>Действие на углеводный обмен:</p> <ul style="list-style-type: none"> - увеличивают содержание глюкозы в крови; - увеличивают глюконеогенез в печени и почках; - увеличивают синтез гликогена в печени; - увеличивают резистентность периферических тканей к инсулину; - уменьшают поглощение глюкозы периферическими тканями 	<p>Действие на обмен кальция и костную ткань:</p> <ul style="list-style-type: none"> - стимулируют остеокласты; - ингибируют остеобласты; - уменьшают всасывание кальция в кишечнике; - стимулируют высвобождение паратиреоидного гормона; - увеличивают экскрецию кальция; - уменьшают реабсорбцию фосфатов
<p>Действие на жировой обмен:</p> <ul style="list-style-type: none"> - увеличивают липолиз <p>Действие на белковый обмен:</p> <ul style="list-style-type: none"> - увеличивают протеолиз 	<p>Действие на соединительную ткань:</p> <ul style="list-style-type: none"> - уменьшают формирование коллагена; - нарушают формирование грануляционной ткани и заживление ран
<p>Действие на иммунную систему:</p> <ul style="list-style-type: none"> - увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов; - уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов; - уменьшают воспаление, ингибируя продукцию простагландинов и лейкотриенов; - ингибируют воспалительный эффект брадикинина, серотонина; - увеличивают количество нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов; - снижают количество циркулирующих эозинофилов, базофилов и лимфоцитов. (эффект перераспределения); - нарушают клеточно-опосредованный иммунитет 	<p>Действие на сердечно-сосудистую систему:</p> <ul style="list-style-type: none"> - увеличивают сердечный выброс; - повышают тонус сосудов; - вызывают задержку натрия; - оказывают перmissive эффект на прессорные гормоны. <p>Действие на почки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - увеличивают почечный кровоток и клубочковую фильтрацию; - увеличивают клиренс свободной воды ингибируют эффект вазопрессина
<p>Действие на центральную нервную систему:</p> <ul style="list-style-type: none"> - нарушают поведение и когнитивные функции 	<p>Другие эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ингибируют высвобождение адренокортикотропного гормона, кортикотропин-рилизинг-гормона, гормона роста, гонадотропин-рилизинг-гормона - замедляют рост скелета; - могут вызывать заднюю катаракту

Дегидроэпиандростерон — основной андроген надпочечников. Из него, как и из других надпочечниковых андрогенов (андростендиона и 11-гидроксиандростендиона), в периферических тканях образуется тестостерон. Известно, что надпочечниковые андрогены принимают участие в формировании вторичных половых признаков у мужчин и женщин, другие их эффекты (особенно дегидроэпиандростерона) в настоящее время активно изучаются. Секреция надпочечниковых андрогенов и эстрогенов контролируется АКТГ.

Клетки мозгового слоя надпочечников (называемые еще хромофинными из-за специфического коричневого цвета окрашивания солями хрома) синтезируют, хранят и высвобождают в периферическую циркуляцию адреналин и норадреналин. Если адреналин продуцируется только мозговым слоем надпочечников, то норадреналин — еще и периферическими симпатическими нервами. Катехоламины обладают широким спектром действия на сердечно-сосудистую систему (увеличивают частоту сердечных сокращений, сердечный выброс, сократимость миокарда, ускоряют проводимость, повышают артериальное давление), метаболические процессы. Допамин, предшественник норадреналина, находят в мозговом слое надпочечников и периферической нервной системе. Допамин действует как нейротрансмиттер в центральной нервной системе.

Болезни коры надпочечников

В подавляющем большинстве случаев спектр патологии надпочечников представлен нарушением функции и/или морфологическими изменениями органа. Нарушение функции, в свою очередь, проявляется в гиперпродукции обычно одного из гормонов:

- кортизола (синдром Кушинга);
- альдостерона (первичный альдостеронизм);
- тестостерона или эстрогенов (опухоли, продуцирующие половые гормоны).

При врожденной гиперплазии надпочечников наблюдают сочетание гиперандрогемии с разной степенью снижения продукции кортизола (при некоторых вариантах) и альдостерона. Гипофункция надпочечников главным образом представлена снижением продукции кортизола (первичной надпочечниковой недостаточностью). Гипоальдостеронизм редко бывает изолированным и обычно наблюдается при сниженной продукции кортизола. Морфологические изменения коры надпочеч-

ников заключаются в наличии доброкачественных и злокачественных новообразований и различного рода гиперплазий. Нарушения функции надпочечников, как правило, сопровождаются изменениями их структуры, в то же время образования в них часто бывают нефункционирующими.

Первичная надпочечниковая недостаточность

Первичная недостаточность коры надпочечников (ПНН, болезнь Аддисона) — редкое заболевание, заболеваемость составляет 93–140 на 1 млн населения (Arlt W., 2003). Основная причина ПНН (93%) — аутоиммунная деструкция коры надпочечников. Надпочечники могут быть единственным пораженным органом или в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома I или II типа. Чаще других встречается сочетание ПНН, сахарного диабета 1-го типа (СД 1-го типа), хронического аутоиммунного тиреоидита (иногда болезни Грейвса), которое носит название аутоиммунного полигландулярного синдрома II типа, или синдрома Шмидта. Обычно его выявляют у женщин среднего возраста. Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа встречается редко, начинается в детстве и включает гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз и надпочечниковую недостаточность. При I типе аутоиммунного полигландулярного синдрома можно обнаружить также хронический агрессивный гепатит, алопецию, витилиго. Гипогонадизм чаще встречается при I типе аутоиммунного полигландулярного синдрома, пернициозная анемия примерно с одинаковой частотой при I и II типе.

Инфекции, приводящие к развитию ПНН, включают туберкулез и грибковое поражение (гистоплазмоз, кокцидиомикоз). Ассоциированные со СПИДом инфекции (например, цитомегаловирусная) могут быть также причиной ПНН. Лимфома надпочечников или метастазы опухолей (чаще других молочной железы, легких, почек) нечасто вызывают развитие ПНН.

Адренолейкодистрофия — связанное с X-хромосомой заболевание (носители — женщины, болеют — мужчины). Характеризуется наряду с ПНН поражением центральной нервной системы. Поскольку ПНН может предшествовать проявлению со стороны ЦНС, следует во всех случаях идиопатической ПНН у мужчин исключать адренолейкодистрофию. Причины ПНН перечислены в табл. 60-2.

Таблица 60-2. Причины первичной надпочечниковой недостаточности

Аутоиммунная деструкция коры надпочечников
Изолированная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона)
Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа
Аутоиммунный полигландулярный синдром II типа
Инфекции
Туберкулез
Грибковая инфекция (гистоплазмоз, кокцидиомикоз)
СПИД
Цитомегаловирусная инфекция
Кровоизлияние в надпочечники
Сепсис (синдром Уотерхауса–Фридериксена)
Тромбоз, эмболии
Коагулопатии
Инфильтративные процессы
Метастатическое поражение обоих надпочечников
Лимфома
Саркоидоз
Амилоидоз
Гемохроматоз
Врожденные заболевания
Врожденная гиперплазия коры надпочечников (дефицит 21 α -гидроксилазы, 11-гидроксилазы, 3 β - α -дегидрогеназы, 20,22-десмолазы)
Адренолейкодистрофия, адреномиелонейропатия, семейный дефицит глюкокортикоидов
Врожденная адренальная гипоплазия
Ятрогенные причины
Билатеральная адреналэктомия
Лечение антикоагулянтами
Лекарства, нарушающие продукцию стероидов (митотан, аминоглутетимид [®] , метирапон [®] , трилостан [®] , кетоконазол, рифампицин)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Хронические формы ПНН развиваются очень медленно и проявляются малоспецифичными симптомами (табл. 60-3): утомляемостью, слабостью, анорексией, снижением массы тела, постуральной гипото-

нией, иногда желудочно-кишечными жалобами (тошнотой, рвотой, диффузными болями в животе). Некоторые пациенты жалуются на снижение либидо, а женщины — на уменьшение количества волос в подмышечных впадинах и лобковой области. Гиперпигментация кожи (вследствие гиперпродукции проопиомеланокортина и составляющих его молекул), особенно в местах, недоступных солнцу, — важный клинический признак ПНН.

Таблица 60-3. Клинические проявления первичной надпочечниковой недостаточности

Клинические признаки	Распространенность, %
Слабость, утомляемость	100
Анорексия	100
Снижение массы тела	100
Гипотония (систолическое АД <110 мм рт.ст.)	88–94
Желудочно-кишечные симптомы	92
Тошнота	86
Рвота	75
Запор	33
Абдоминальные боли	31
Диарея	16
Повышенный солевой аппетит	16
Боли в мышцах и суставах	6–13
Витилиго	10–20

ДИАГНОСТИКА

Нормальное значение утреннего (между 6 и 8 ч утра) общего кортизола в плазме составляет от 275 до 550 нмоль/л. Утренний кортизол в крови меньше 80 (100) нмоль/л, особенно в сочетании с высоким уровнем АКТГ (>100 пкг/дл), с большой вероятностью указывает на наличие ПНН. Наоборот, уровень утреннего кортизола в плазме выше 550 нмоль/л позволяет исключить ПНН (но не всегда вторичную). Во всех остальных случаях, а также при сохранении клинического подозрения требуется проведение стимуляционного теста с АКТГ (1–24-косинтропином). Поскольку уровень общего кортизола в сыворотке значительно варьирует в разных клинических ситуациях, в некоторых случаях рекомендуют дополнительно определять суточную экскрецию свободного кортизола.

При вторичной недостаточности коры надпочечников уровень АКТГ нормальный или сниженный, клинические и лабораторные признаки дефицита минералокортикоидов отсутствуют. В тех случаях, когда причина вторичной недостаточности коры надпочечников — гипопитуитаризм, можно обнаружить клинические и лабораторные признаки дефицита других гормонов гипофиза (табл. 60-4, 60-5). Длительная супрессия АКТГ эндогенными или экзогенными глюкокортикоидами и затем внезапная или очень быстрая их отмена могут привести к развитию вторичной надпочечниковой недостаточности.

Таблица 60-4. Лабораторные показатели у больных первичной надпочечниковой недостаточностью

Лабораторные показатели	Распространенность, %
Электролитные нарушения	92
Гипонатриемия	88
Гиперкалиемия	64
Гиперкальциемия	6
Азотемия	55
Анемия	40
Эозинофилия	17

Примечание. Адаптировано из: Orth D.N., Kovacs W.J., DeBold C.R. // The adrenal cortex. In Wilson J.D., Foster D.W. (eds). Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992.

Таблица 60-5. Диагностические тесты для хронической надпочечниковой недостаточности

Скрининговые тесты	Стимуляционные и дифференциально-диагностические тесты
Кортизол и АКТГ в плазме в ранние утренние часы (6–8 ч)	Тест с косинтропином (АКТГ)
Альдостерон в плазме, активность ренина в плазме	Инсулиновая гипогликемия — при подозрении на вторичную надпочечниковую недостаточность
Суточная экскреция свободного кортизола	

ЛЕЧЕНИЕ

Все больные надпочечниковой недостаточностью должны получать постоянную заместительную терапию гормонами надпочечников, обладающих как минимум глюко- и минералокортикоидным эффектом. Обычно назначают кортизона ацетат* в средней суточной дозе 37,5 мг

или гидрокортизон 25–30 мг/сут в 2 приема, пытаясь воспроизвести суточный ритм секреции кортизола: большую дозу рекомендуют утром, меньшую — во 2-й половине дня, не позднее 18 ч. Многие больные ПНН требуют дополнительного назначения минералокортикоидов (флудрокортизона) в дозе от 50 до 200 мкг/сут, дозу последнего наращивают до нормализации активности ренина в плазме. В некоторых случаях при вторичной надпочечниковой недостаточности в качестве монотерапии, а при первичной — вместе с минералокортикоидами возможна терапия преднизолоном в дозе 5,0–7,5 мг/сут. У больных ПНН также обнаруживают дефицит дегидроэпиандростерона, необходимость в заместительной терапии у которых активно обсуждается в последнее время.

Больные надпочечниковой недостаточностью, получающие заместительную терапию глюкокортикоидами, и их родственники должны быть предупреждены о необходимости увеличения дозы гормонов в случае стресса, лихорадки, интеркуррентных заболеваний. То же следует сделать перед хирургическим вмешательством, в том числе перед экстракцией зуба. При невозможности приема внутрь следует перейти на парентеральное введение гормонов. Больной должен при себе иметь запас лекарства, карточку, в которой указаны его заболевание и необходимая первая помощь.

Вторичная надпочечниковая недостаточность

Помимо поражения собственно коркового слоя надпочечников, гипокортицизм может быть следствием снижения продукции АКТГ гипофизом (вторичная надпочечниковая недостаточность) (табл. 60-6). Дефицит АКТГ может быть единственным или сочетаться с недостатком других гормонов гипофиза (гипопитуитаризмом). Надпочечниковую недостаточность называют третичной при снижении уровня кортикотропин-рилизинг-гормона в связи с поражением гипоталамуса.

Таблица 60-6. Причины вторичной надпочечниковой недостаточности

Опухоли гипофиза или гипоталамуса
Хирургические операции, травмы гипофиза, облучение гипофиза
Инфекции, воспалительные и аутоиммунные процессы в гипоталамо-гипофизарной области
Ишемия или некроз гипофиза
Внезапная отмена экзогенных или прекращение действия эндогенных глюкокортикоидов
Идиопатический (генетически детерминированный) гипопитуитаризм

Клиническая картина вторичной надпочечниковой недостаточности схожа с первичной, за исключением отсутствия клинических и лабораторных признаков, указывающих на дефицит минералокортикоидов, — повышенного солевого аппетита, гиперкалиемии, гипонатриемии. У больных вторичной надпочечниковой недостаточностью не обнаруживают типичной гиперпигментации кожи из-за отсутствия повышения АКТГ и родственных ему пептидов. В тех случаях, когда причиной вторичной недостаточности коры надпочечников является гипопитуитаризм, можно обнаружить клинические и лабораторные признаки дефицита других гипофизарных гормонов.

Концентрация кортизола в сыворотке крови больных вторичной надпочечниковой недостаточностью аналогична таковой при ПНН (см. табл. 60-5), но уровень АКТГ нормальный или низкий. Помогает также определение альдостерона, который снижен при ПНН и обычно нормальный при вторичной надпочечниковой недостаточности. Для подтверждения диагноза часто требуется тест с инсулиновой гипогликемией (см. главу «Болезни гипофиза и гипоталамо-гипофизарной области»).

Принципы заместительной терапии глюкокортикоидами вторичной надпочечниковой недостаточности аналогичны таковым при первичной. Необходимость в минералокортикоидах обычно отсутствует. В случае гипопитуитаризма показана заместительная терапия дефицита других гормонов гипофиза (см. главу «Болезни гипофиза и гипоталамо-гипофизарной области»). Часто требуется лечение лежащего в основе вторичной надпочечниковой недостаточности заболевания гипофиза.

Острая надпочечниковая недостаточность

В клинической картине острой надпочечниковой недостаточности (ОНН), вызванной не столько дефицитом кортизола, сколько минералокортикоидов, доминируют гипотония и шок (табл. 60-7). В некоторых случаях на первый план выступают боли в животе или симптомы, связанные с заболеванием, приведшим к острой надпочечниковой недостаточности (сепсисом, кровоизлиянием в надпочечники). Другие симптомы, присущие хронической надпочечниковой недостаточности, также могут присутствовать (см. табл. 60-3, 60-4).

Таблица 60-7. Лабораторная оценка острой надпочечниковой недостаточности

Определение в сыворотке (или плазме) крови	Калия, HCO_3^- , кортизола, АКТГ, активности ренина, альдостерона
--	--

Оконгание табл. 60-7

Тест с АКТГ	250 мг косинтропина (АКТГ) внутривенно струйно, определение кортизола через 30 мин
Интерпретация тестов	Острая надпочечниковая недостаточность маловероятна, если: – базальный кортизол выше 550 нмоль/л; – кортизол в пробе с АКТГ выше 550 нмоль/л

ЛЕЧЕНИЕ

Принципы лечения острой надпочечниковой недостаточности представлены в табл. 60-8.

Таблица 60-8. Лечение острой надпочечниковой недостаточности

Выполнить скрининговые диагностические процедуры, указанные в табл. 60-5
<p>Не дожидаясь результатов, начать лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> – внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида и 5% глюкозы* в течение как минимум 6 ч, по возможности выполнить тест с АКТГ; – внутривенное или внутримышечное введение по 100 мг гидрокортизона каждые 8 ч до получения результатов скрининговых тестов; – если кортизол в сыворотке крови (базальный или в пробе с АКТГ) выше 550 нмоль/л, прекратить введение гидрокортизона (при нахождении больного в критическом состоянии используется другой протокол); – после стабилизации состояния продолжить диагностический поиск, в том числе установление этиологии острой надпочечниковой недостаточности

Изолированный дефицит альдостерона

Дефицит ренина — самая частая причина изолированного гипоальдостеронизма, который наблюдают у лиц пожилого возраста с хронической болезнью почек. Сахарный диабет, дисфункции автономной нервной системы, длительный прием индометацина или его производных способствуют развитию этого состояния. При обследовании у больных с гипоренинемическим гипоальдостеронизмом обнаруживают гиперкалиемию, гипонатриемию, слабовыраженный метаболический алкалоз. Низкий уровень альдостерона при отсутствии данных о гипокортицизме делает вполне вероятным диагноз изолированного гипоальдостеронизма. Лечение этого состояния заключается в увеличении потребления соли до 4 г в день, в отдельных случаях назначают флудрокортизон.

Синдром Кушинга

Синдром Кушинга — симптомокомплекс, возникающий в результате хронической избыточной секреции надпочечниками кортизола и воздействия его на органы и ткани. Большинство случаев синдрома Кушинга вызваны назначением при ряде заболеваний супрафизиологических доз глюкокортикоидов или хронической передозировкой препарата при лечении надпочечниковой недостаточности (экзогенный синдром Кушинга). Эндогенный синдром Кушинга, в свою очередь, делят на АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый. АКТГ-зависимый синдром Кушинга составляет 80–85% всех случаев и вызван в основном аденомой гипофиза (болезнь Кушинга). Причина оставшихся 15–20% АКТГ-зависимого синдрома Кушинга — эктопическая секреция АКТГ карциноидными опухолями или мелкоклеточным раком легких. АКТГ-независимый синдром Кушинга обусловлен в основном опухолями коры надпочечников (аденомой или карциномой), реже — АКТГ-независимой крупноузловой адренальной гиперплазией (пищевым синдромом Кушинга), первичной пигментной мелкоузловой гиперплазией (изолированной или как часть комплекса *Cateu*) или в рамках синдрома Олбрайта.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина заболевания значительно варьирует в зависимости от его длительности, а также от пола и возраста больных. Зная основные эффекты кортизола, легко перечислить клинические симптомы заболевания. Абдоминальное ожирение развивается вследствие кортизолосредованного накопления висцерального жира преимущественно в области живота. Уменьшение объема бедер и плеч связано скорее с мышечной атрофией, нежели с уменьшением количества жира в этих областях. Следует обратить внимание на то, что для синдрома Кушинга характерно быстрое прогрессирование ожирения. Лунообразное лицо и «бычий горб» впервые описал еще Гарвей Кушинг, как следствие особенностей распределения жира. Истончение кожи, легкая ее травмируемость, а также появление и быстрое прогрессирование типичных стрий — результат катаболического эффекта кортизола. Эти симптомы с высокой вероятностью указывают на заболевание. Менструальная дисфункция может быть одним из первых симптомов заболевания у женщин, мужчин беспокоят снижение либидо и эрек-

гипофункция. Нарушения функции гонад вызваны развитием гипогонадотропного гипогонадизма в условиях хронической избыточной продукции кортизола. Гирсутизм и алопеция – следствие избыточной продукции надпочечниковых андрогенов. Довольно рано у больных обнаруживают натрий- и объемзависимую артериальную гипертензию. Нарушения углеводного обмена в виде сахарного диабета или нарушенной толерантности к глюкозе развиваются в результате повышенной продукции глюкозы в печени и инсулинорезистентности. Стероидиндуцированный остеопороз развивается у 50% больных хроническим гиперкортицизмом и может приводить к бессимптомным переломам позвонков. Нефролитиаз обнаруживают у 50% больных, хотя часто он протекает бессимптомно. Проксимальная мышечная слабость может быть не только результатом катаболического действия стероидов, но и гипокалиемии. Эмоциональные нарушения, включающие депрессию и психозы, вероятно, развиваются в результате потери циркадности ритма секреции кортизола. У детей с синдромом Кушинга наблюдают замедление роста, а в некоторых случаях из-за надпочечниковой гиперандрогенемии наступает преждевременный пубертат. Основные клинические признаки синдрома Кушинга перечислены в табл. 60-9.

Таблица 60-9. Клинические признаки синдрома Кушинга

Симптомы	Распространенность, %
Центральное ожирение	90–100
Лунообразное лицо	
Плелора	
Уменьшение либидо	70–90
Стрии (фиолетовые)	
Менструальная дисфункция	
Гирсутизм	
Эректильная дисфункция	
Гипертензия	
Мышечная слабость	50–70
«Бычий горб»	
Склонность к образованию синяков	
Нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет	
Остеопения/остеопороз	
Эмоциональная лабильность/депрессия	

Окончание табл. 60-9

Симптомы	Распространенность, %
Головная боль	20–50
Боль в спине	
Отеки ног	
Рецидивирующие инфекции	
Гипокалиемический алкалоз	
Нефролитиаз	
Акне	0–20
Алопеция	

ДИАГНОСТИКА

Скрининговые и подтверждающие тесты

Первый шаг в диагностике синдрома Кушинга — отличить больных с хроническим гиперкортицизмом от здоровых, имеющих часто встречаемое сочетание абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета (или нарушения толерантности к глюкозе). В клинической практике для этого используют:

- оценку суточной экскреции свободного кортизола (СЭСК);
- ночной тест с 1 мг дексаметазона;
- малую пробу Лиддла (редко).

Наиболее специфичным из них считают оценку суточной экскреции свободного кортизола, которую выполняют как в качестве скринингового, так и подтверждающего диагноз синдрома Кушинга теста. Однако и этот тест не обладает 100% специфичностью. Он не всегда позволяет исключить так называемый ложный синдром Кушинга у лиц, страдающих депрессией и хроническим алкоголизмом. Более того, оценивая суточную экскрецию свободного кортизола, следует определить у больного уровень креатинина в сыворотке крови для оценки адекватности полученных результатов. В том случае, если суточная экскреция свободного кортизола оказалась нормальной, а клиническое подозрение сохраняется, следует повторить тест через 3–6 мес. Еще Лиддл продемонстрировал, что дексаметазон, назначенный в течение 2 дней в суточной дозе 2 мг, супрессирует продукцию АКТГ гипофизом, и соответственно, кортизола надпочечниками у здоровых людей. Позже было показано, что даже 1 мг дексаметазона, назначенный на ночь, обладает подобным эффектом. В результате появился тест с 1 мг дексаметазона, выявляющий здоровых людей с интактной системой «гипоталамус–гипофиз–надпочечники».

Преимущества теста с 1 мг дексаметазона состоят в простоте выполнения. На ночь (между 11 и 12 ч ночи) пациент принимает 1 мг дексаметазона, на следующее утро, между 8 и 9 ч, определяют общий кортизол в плазме. Концентрация кортизола ниже 138 нмоль/л (5 мг/дл) практически исключает автономную его продукцию. В последнее время в литературе появились новые значения, указывающие на адекватную супрессию кортизола: ниже 50 нмоль/л (1,8 мг/дл). В случае использования других единиц измерения кортизола можно сравнить уровень кортизола после назначения дексаметазона с базальным значением: супрессия считается адекватной, если концентрация кортизола снизилась на 50% и более по сравнению с базальной. Специфичность теста с 1 мг дексаметазона, однако, невысока: у больных с ожирением, ложным синдромом Кушинга адекватное снижение кортизола часто отсутствует. Иногда гиперсекреция кортизола бывает настолько невыраженной, что уловить ее, даже с помощью оценки суточной экскреции свободного кортизола, не удастся, однако у таких пациентов нарушена циркадность ритма секреции, и подтвердить ее удастся с помощью оценки концентрации кортизола в плазме в полночь, значение которой у здоровых людей обычно не превышает 50 нмоль/л (1,8 мг/дл). В качестве альтернативы, особенно у детей, может быть использована оценка кортизола в слюне.

При неинформативности пробы с 1 мг дексаметазона показаны тесты с использованием больших доз. В пробе с 2 мг дексаметазона (вариант малой пробы Лиддла) суточную экскрецию свободного кортизола оценивают до назначения дексаметазона, затем дают 0,5 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 2 сут, на 2-е сутки вновь оценивают суточную экскрецию свободного кортизола. Супрессия считается адекватной при снижении суточной экскреции свободного кортизола на 50% и более по сравнению с базальным значением. Также на фоне этой пробы возможна оценка кортизола в плазме утром натощак до и на 3-и сутки после приема дексаметазона. Несмотря на трудоемкость, тест обладает высокой точностью и может быть также использован как скрининговый или чаще — подтверждающий.

Комбинацию стандартного теста с 2 мг дексаметазона с введением кортикотропин-рилизинг-гормона используют для исключения ложного синдрома Кушинга.

Дифференциальная диагностика

Уровень АКТГ у больных, страдающих АКТГ-зависимым синдромом Кушинга, обычно повышен, в любом случае вследствие автоном-

ной продукции у них отсутствует вечернее снижение гормона. Значения АКТГ в полночь (или хотя бы во 2-й половине дня), превышающие 20 пг/мл, указывают на питуитарную аденому или эктопическую продукцию АКТГ. В случае гиперсекреции кортизола автономными образованиями надпочечников уровень АКТГ супрессирован, как правило, ниже 5 пг/мл. Для визуализации образования и оценки его характера больному выполняют КТ надпочечников. Однако часто значения АКТГ оказываются в диапазоне от 5 до 20 пг/мл, что возможно как при АКТГ-зависимом, так и АКТГ-независимом синдроме Кушинга. В таких случаях показан тест с 8 мг дексаметазона (большая проба Лиддла). Именно Лиддл продемонстрировал, что дексаметазон в дозе 8 мг способен супрессировать продукцию АКТГ питуитарной аденомой. Сегодня используют несколько вариантов большой пробы Лиддла. Так, в одном из вариантов больному назначают 8 мг дексаметазона в сутки в течение 2 дней (по 2 мг через каждые 6 ч), в другом — 8 мг в один прием на ночь. Оценивают в первом варианте суточную экскрецию свободного кортизола до назначения препарата и на 2-й день его приема, во втором — концентрацию кортизола в плазме на следующее утро. Снижение уровня кортизола в пробе на 50% и более по сравнению с базальным значением с высокой вероятностью свидетельствует о наличии у пациента АКТГ-продуцирующей питуитарной аденомы. Супрессия продукции кортизола будет недостаточной или отсутствовать у больных с эктопическим АКТГ-синдромом, так как злокачественные опухоли, как правило, резистентны к любой супрессии и у больных автономно функционирующими образованиями надпочечников, поскольку АКТГ у них уже супрессирован хронической избыточной продукцией кортизола. Для подтверждения диагноза АКТГ-продуцирующей питуитарной аденомы выполняют МРТ гипофиза. Опухоль в гипофизе обнаруживают лишь у 60% больных. В остальных случаях имеется либо очень маленькая опухоль гипофиза, либо у больного эктопический АКТГ-синдром. В большинстве подобных случаев выполняют двустороннюю катетеризацию нижнего петрозного синуса с забором крови на АКТГ (базальный и стимулированный кортикотропин-рилизинг-гормон) с обеих сторон и сравнивают со значением АКТГ в периферической крови, пытаясь уточнить локализацию поражения. Помогает в диагностике эктопического АКТГ-синдрома определение калия и бикарбоната. Более 95% больных со злокачественными опухолями, продуцирующими АКТГ, имеют гипокалиемический алкалоз.

ЛЕЧЕНИЕ

При аденоме коры надпочечников показана адреналэктомия. В связи с длительной хронической гиперпродукцией кортизола аденомой надпочечника функция второго, как правило, подавлена. Больному показана заместительная терапия глюкокортикоидами во время операции и в послеоперационный период вплоть до восстановления функции оставшегося надпочечника. Карцинома надпочечника имеет очень плохой прогноз и требует дополнительной химиотерапии (митотаном). Трансфеноидальное хирургическое вмешательство выполняют больным с питуитарной аденомой, секретирующей АКТГ. При эктопическом АКТГ-синдроме желательно найти опухоль и резецировать ее, часто таким больным показана химио- или лучевая терапия. В тех случаях, когда источник автономной продукции АКТГ не обнаружен, показана лекарственная терапия. Назначают лекарственные препараты с адренолитическими свойствами (митотан) или блокирующие стероидогенез (кетоконазол, аминоглутетимид[®]). Что касается угнетения продукции АКТГ, сегодня нет препарата с доказанной эффективностью. Наиболее эффективной считают комбинацию аналогов соматостатина с каберголином (агонистом допамина). Появившийся недавно новый аналог соматостатина — пасиреотид[®], возможно, будет успешно применяться для лечения больных с АКТГ-продуцирующими питуитарными аденомами.

Первичный альдостеронизм

Первичный альдостеронизм (ПА) — группа заболеваний с неадекватно высоким, относительно независимым от ренин-ангиотензиновой системы, уровнем альдостерона и отсутствием подавления его продукции в пробе с нагрузкой натрия хлоридом. Такая неадекватно высокая продукция альдостерона приводит к поражению сердечно-сосудистой системы, подавлению активности ренина в плазме, гипертензии, задержке натрия, экскреции калия и при длительном существовании — к тяжелой гипокалиемии. Основными причинами ПА считают альдостеронпродуцирующую аденому (очень редко — карциному) и одно- или двустороннюю гиперплазию надпочечников. К редким причинам относят глюкокортикоидподавляемый альдостеронизм. В последние годы появляется все больше доказательств высокой распространенности ПА. ПА выявляют у 10% лиц с артериальной гипертензией и более.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основной клинический признак ПА — артериальная гипертензия. Гипокалиемию обнаруживают нечасто, у 9–37% больных. Известно, что примерно половина больных альдостеронпродуцирующей аденомой и 17% гиперплазией надпочечников имеют калий крови ниже 3,5 ммоль/л. Таким образом, гипокалиемия — поздний признак заболевания, а нормокалиемический альдостеронизм — нередкое явление. У больных ПА можно обнаружить также гипернатриемию, гиперволемию и связанные с гипокалиемией лабораторные и клинические признаки:

- гипокалиемический алкалоз;
- специфические изменения на ЭКГ;
- парестезии;
- мышечную слабость;
- судороги;
- преходящие параличи.

Кроме того, возможны полиурия, никтурия, нарушения углеводного обмена.

ДИАГНОСТИКА

В связи с высокой распространенностью ПА и потенциальной опасностью хронической избыточной продукции альдостерона для сердечно-сосудистой системы рекомендуют активно выявлять ПА в отдельных популяциях (табл. 60-10).

Таблица 60-10. Популяции больных с высоким риском первичного альдостеронизма

Группы больных с относительно высокой распространенностью первичного альдостеронизма
Больные с АД 160–179/100–109 мм рт.ст. и выше
Больные с резистентной артериальной гипертензией
Больные с артериальной гипертензией и спонтанной или индуцированной диуретиками гипокалиемией
Больные с артериальной гипертензией и образованиями в надпочечниках
Больные с артериальной гипертензией и семейным анамнезом ранней (до 40 лет) артериальной гипертензии
Родственники первой линии родства больных с первичным альдостеронизмом

При подозрении на первичный альдостеронизм, помимо оценки уровня калия, пациенту определяют активность ренина в плазме крови.

концентрацию альдостерона в плазме крови и подсчитывают их соотношение (скрининговые тесты; табл. 60-11).

Таблица 60-11. Минимальное соотношение активности ренина в плазме и концентрации альдостерона в разных единицах измерения, превышение которого указывает на первичный альдостеронизм и требует выполнения подтверждающих тестов

	Активность ренина в плазме крови, нг/мл в час	Активность ренина в плазме крови, пмоль/л в 1 мин
Концентрация альдостерона в плазме крови, нг/дл	30 (20)	2,5 (1,6)
Концентрация альдостерона в плазме крови, пмоль/л	750 (1000)	60 (80)

Перед выполнением тестов необходимо проанализировать получаемую пациентом антигипертензивную терапию и по возможности изменить ее на приемлемую для выполнения тестов. Следует подчеркнуть, что антагонисты альдостерона (в частности верошпирон[®]) отменяют за 6 нед до выполнения диагностических тестов, другие антигипертензивные препараты — минимум за 2 нед. Для контроля артериальной гипертензии пациенту необходимо назначить препараты, оказывающие наименьшее влияние на систему «ренин-ангиотензин-альдостерон» (табл. 60-12).

Таблица 60-12. Лекарственные препараты, оказывающие минимальный эффект на активность ренина и концентрацию альдостерона в плазме и используемые во время диагностических тестов

Наименование и класс препарата	Доза
Верапамил медленного высвобождения, блокатор медленных кальциевых каналов негидропиридинового ряда	90–120 мг 2 раза в день, самостоятельно или с другими перечисленными в таблице препаратами
Гидралазин, вазодилататор	10,0–12,5 мг 2 раза в день, дозу увеличивают при необходимости
Празозин, блокатор α-адренорецепторов	0,5–1,0 мг 2–3 раза в день, дозу увеличивают при необходимости
Доксазозин, блокатор α-адренорецепторов	1–2 мг 1 раз в день, дозу увеличивают при необходимости

Дифференциальная диагностика

Высокий уровень альдостерона, низкая активность ренина в плазме крови и высокое соотношение концентрации альдостерона/активности ренина в плазме крови (см. табл. 60-11) указывают на первичный альдостеронизм и требуют выполнения подтверждающих тестов. Высокий уровень альдостерона и высокая активность ренина в плазме крови характерны для вторичного альдостеронизма. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного альдостеронизма приведена в табл. 60-13. Если альдостерон и ренин оказались низкими, следует подозревать избыток других минералокортикоидов (синдром Кушинга, синдром Лиддла). При синдроме Бартера, в отличие от ПА, обнаруживают высокую активность ренина в плазме крови и нормальное АД.

Наиболее известный подтверждающий ПА тест — тест с нагрузкой солью. Больному внутривенно капельно вводят 2 л 0,9% раствора натрия хлорида в течение 4 ч и определяют концентрацию альдостерона в плазме крови в конце инфузии. Уровень альдостерона, превышающий 10 нг/дл, подтверждает наличие первичного альдостеронизма. Спиральную КТ надпочечников выполняют в целях уточнения подтипа ПА и выявления альдостеронпродуцирующей карциномы. Карцинома встречается очень редко, размеры ее обычно больше 4 см в диаметре, и, как правило, при КТ обнаруживают специфические признаки. Часто при КТ обнаруживают двусторонние изменения в надпочечниках, более или менее выраженные в одном из них. В этих случаях, особенно при выборе адреналэктомии как метода лечения ПА, больному показана катетеризация надпочечниковых вен с отдельным определением концентрации альдостерона. При отсутствии значительного одностороннего превышения концентрации альдостерона ПА расценивают как вызванный двусторонней гиперплазией надпочечников. У больного с ранним началом ПА (до 20 лет), имеющим семейный анамнез ПА (с началом в возрасте до 40 лет) или инсульт в молодом возрасте, исключают глюкокортикоидподавляемый альдостеронизм. У больных этим редким генетически детерминированным подтипом ПА обнаруживают повышение 18-гидрокортизола и 18-оксикортизола. Окончательный диагноз глюкокортикоидподавляемого альдостеронизма устанавливают путем генетического тестирования.

Таблица 60-13. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного альдостеронизма

Клинические признаки	Первичный альдостеронизм		Вторичный альдостеронизм	
	АПА	ГПН	реноваскулярная артериальная гипертензия	застойная сердечная недостаточность
АД	Высокое	Повышенное	Очень высокое	Нормальное, повышенное
Отеки	Редко	Редко	Редко	Всегда
Сывороточный натрий	Нормальный, повышен	Нормальный, повышен	Нормальный, снижен	Нормальный, снижен
Активность ренина в плазме крови	Низкая	Низкая	Очень высокая	Высокая
Концентрация альдостерона в плазме крови	Повышена	Повышена	Высокая	Повышена

Примечания: АПА — альдостеронпродуцирующая аденома; ГПН — гиперплазия надпочечников.

ЛЕЧЕНИЕ

При подтверждении одностороннего поражения надпочечников (альдостеронпродуцирующей аденомы, односторонней гиперплазии надпочечников) больному рекомендуют лапароскопическую адrenaлэктомию. После удаления аденомы АД снижается практически у всех больных, полная ремиссия заболевания наблюдается в 50–70% случаев (у части больных, вероятно, наряду с ПА, формируется еще и эссенциальная гипертензия). В тех случаях, когда при катетеризации надпочечниковых вен и оценками альдостерона было обнаружено двустороннее поражение (гиперплазия надпочечников), рекомендуют медикаментозную терапию (антагонистами минералокортикоидов). Спиринолактон (верошпирон[®]) назначают в дозе 300 мг в день, еженедельно его уменьшая (как правило до 100 мг в день), но так, чтобы АД оставалось в пределах целевых значений. Использование современного антагониста минералокортикоидов эплеренона[®] позволяет избежать отрицательного действия спинолактона на продукцию андрогенов. Половине больных для контроля АД требуется дополнительное назначение антигипертензивных средств. Больным с глюкокортикоидподавляемым

альдостеронизмом рекомендуют небольшие дозы глюкокортикоидов, достаточные для нормализации АД и калия.

Врожденная гиперплазия надпочечников

Термин «врожденная гиперплазия надпочечников» включает синдромы, возникающие в результате врожденных ферментативных дефектов на пути биосинтеза кортизола (рис. 60-1). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ферментативные дефекты приводят к разной степени выраженности дефицита кортизола (в некоторых случаях — и альдостерона), что, в свою очередь, сопровождается хронической гиперпродукцией АКТГ гипофизом. АКТГ вызывает гиперплазию надпочечников и увеличивает количество стероидов (главным образом, надпочечниковых андрогенов), синтез которых происходит без участия дефектных ферментов. Надпочечниковая гиперандрогенемия приводит к различной степени выраженности клинических проявлений — от тяжелого вирильного синдрома (включающего бисексуальные наружные половые органы у девочек) до незначительно выраженного гирсутизма у взрослых женщин. Клиническая картина врожденной гиперплазии надпочечников также зависит от того, какой фермент на пути биосинтеза кортизола является дефектным и насколько этот дефект (дефицит) выражен. Значительно чаще других (в 90% всех случаев) причиной врожденной гиперплазии надпочечников служит дефицит P-450C21 (21-гидроксилазы). Классический дефицит 21-гидроксилазы представлен 2 формами: синдромом потери соли и простой вирильной формой, которые обычно выявляют у новорожденных. У взрослых женщин чаще встречается неклассический вариант дефицита 21-гидроксилазы — так называемое позднее начало, основным проявлением которого служит гирсутизм. Заболевание исключают у женщин с гирсутизмом и/или гиперандрогенемией, а также с нарушенной фертильностью. У женщин с дефицитом 21-гидроксилазы, как и у имеющих самую частую причину гиперандрогенемии и хронической ановуляции — синдром поликистозных яичников, обнаруживают повышенный уровень тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона. Специфичным признаком для врожденной гиперплазии надпочечников, вызванной дефицитом 21-гидроксилазы, считают повышение базального уровня 17-ОН-прогестерона и значительный его прирост после введения синактена*. Для подтверждения диагноза также используют генетическое исследование.

Врожденная гиперплазия надпочечников, вызванная дефицитом 11- β -гидроксилазы (P-450c11), представлена вирильным синдромом, артериальной гипертензией, иногда — гипокалиемией).

Дефицит 11- β -гидроксилазы, 3- β -гидроксистероид-дегидрогеназы, а также дефицит 20,22-десмолазы (P-450 scc) и люпоидная гиперплазия надпочечников встречаются крайне редко, характеризуются глубокими нарушениями синтеза гормонов надпочечников, и если выявляются, то в раннем детстве.

Лечение врожденной гиперплазии надпочечников состоит в назначении глюкокортикоидов, дозы и способ назначения которых варьируют в зависимости от возраста больных, вида врожденной гиперплазии надпочечников и цели лечения. Женщинам с дефицитом 21-гидроксилазы назначают глюкокортикоиды для индукции беременности, в случае наступления беременности продолжают их прием для предупреждения вирилизации плода женского пола. При некоторых вариантах врожденной гиперплазии надпочечников показаны заместительная терапия половыми стероидами и коррекция половых органов.

Случайно выявленные образования в надпочечниках

Случайно выявленным образованием в надпочечнике (адrenalной инсиденталомой) принято называть образование больше 1 см, выявленное при визуализации области живота при отсутствии клинических и биохимических признаков патологии надпочечников. Частота выявления, по данным разных авторов, варьирует от 1,1 до 32% и зависит от используемых критериев, наличия сопутствующих заболеваний, возраста исследуемой популяции и, наконец, от интенсивности поиска. При гистологическом исследовании больше половины (52%) случайно выявленных образований оказываются аденомами, 10–14% — карциномами (первичными или вторичными, метастатическими), прочие (кисты, липомы, нейрофибромы, гранулематозные, воспалительные процессы и т.д.) встречаются реже. Обращает на себя внимание тот факт, что 10% инсиденталом надпочечников могут оказаться феохромоцитомой (в том числе нефункционирующей).

ДИАГНОСТИКА

При обследовании больного с инсиденталомой надпочечника следует ответить на 2 вопроса:

- Является ли данное образование гормонально-активным?
- Не является ли данное образование злокачественным?

Для исключения субклинического синдрома Кушинга больному выполняют пробу с 1 мг дексаметазона. ПА исключают даже при нормокалиемии путем оценки соотношения показателей концентрации альдостерона и активности ренина в плазме крови. Наконец, феохромоцитому (с помощью определения суточной экскреции катехоламинов) исключают, несмотря на нормальное АД. Оценка морфологической структуры с помощью КТ, а также быстрота роста образования позволяют заподозрить его злокачественный характер. Тонкоигольную аспирационную биопсию выполняют в случае подозрения на метастазы и при отсутствии данных о локализации первичной опухоли.

ЛЕЧЕНИЕ

Образования больших размеров (>4–6 см) удаляют в связи с высоким риском их злокачественности. Удаляют также образования надпочечников, подозрительные на злокачественные (по данным КТ) и гиперфункционирующие (по данным гормонального исследования). Во всех остальных случаях больных наблюдают, выполняют повторно КТ и оценку гормонального статуса. Увеличение размеров образования, появление признаков гиперфункции служат показанием к адреналэктомии.

Глава 61

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома — редкая опухоль, происходящая из катехоламин-продуцирующих хромоаффинных клеток. Обычная локализация феохромоцитомы — мозговой слой надпочечников, однако опухоль может происходить из любого симпатического ганглия. Надпочечниковая феохромоцитома секретирует адреналин, норадреналин или оба гормона, в то время как вненадпочечниковая феохромоцитома (параганглиома) секретирует, как правило, только норадреналин. Для описания некоторых особенностей феохромоцитомы используют так называемое правило 10:

- 10% феохромоцитом — билатеральные;
- 10% — экстраадренальные;
- 10% — наследственные;
- 10% — злокачественные;
- 10% феохромоцитом встречаются у детей.

Семейная феохромоцитома обычно встречается как часть синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) и других наследственных синдромов. Множественная эндокринная неоплазия-2a включает феохромоцитому, медуллярный рак ЩЖ и гиперпаратиреоз. Множественная эндокринная неоплазия-2b — феохромоцитому, медуллярный рак ЩЖ, слизистые нейромы, утолщение корнеальных нервов, ганглио-нейроматоз кишечника, марфаноподобный синдром. Болезнь Гиппеля-Линдау характеризуется феохромоцитомой, ретинальными ангиомами, церебральной гемангиобластомой, эпидидимальной цистаденомой, кистами почек и поджелудочной железы, раком почки. Феохромоцитома может сопутствовать нейрофиброматозу 1-го типа и быть частью семейной параганглиомы. Генетическое тестирование показано во всех подозрительных на семейный характер случаях.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Феохромоцитома с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин в возрасте 30–50 лет. Основное клиническое проявление фе-

охромоцитомы — артериальная гипертензия, постоянная у половины больных, пароксизмальная — у одной трети. У оставшихся больных отмечают пароксизмы на фоне постоянно высокого АД или АД у них может быть нормальным. Тяжелые пароксизмы повышения АД могут быть спровоцированы некоторыми лекарственными препаратами (β -адреноблокаторами, отдельными анестетиками, трициклическими антидепрессантами, метоклопрамидом, глюкагоном), введением рентгеноконтрастных средств, пальпацией опухоли и даже изменением положения тела. Пароксизмы повышения АД, сопровождаемые чувством страха, сильной головной болью, повышенной потливостью и тахикардией характерны для феохромоцитомы. Кроме того, у больного, страдающего феохромоцитомой, могут быть обнаружены стенокардия, нарушения углеводного обмена, ретинопатия, гиперкальциемия, ортостатическая гипотония, кардиомегалия. Больные могут жаловаться на тошноту, рвоту, боли в животе, запор.

ДИАГНОСТИКА

Феохромоцитома должна быть заподозрена у всех больных, имеющих хотя бы один из следующих признаков: самостоятельно проходящих эпизодов необъяснимых сердцебиений, головной боли, повышенной потливости, тремора, бледности. Резистентная АГ, множественная эндокринная неоплазия, в том числе в семейном анамнезе, надпочечниковая инсиденталомы, гипертензивный ответ на введение рентгеноконтрастных средств и анестезию, начало АГ в молодом возрасте (до 20 лет), идиопатическая дилатационная кардиомиопатия также требуют исключения феохромоцитомы.

Диагноз устанавливают путем измерения катехоламинов: адреналина и норадреналина и/или их метаболитов — метанефрина и норметанефрина. Наиболее подходящим для диагностики феохромоцитомы тестом считают оценку суточной экскреции с мочой катехоламинов (норадреналина и адреналина) и метанефринов (чувствительность — 98%, специфичность — 98%). Если клиническое подозрение велико, следует измерить также метанефрины в плазме крови. Некоторые авторы считают возможным оценивать метанефрины в плазме крови в качестве первой линии диагностики феохромоцитомы в связи с высокой чувствительностью, простотой выполнения и относительной независимостью теста от состояний и лекарственных средств, влияющих на уровень катехоламинов. Диагностическая точность перечисленных выше тестов повышается, если оценка выполнена во время гипертензивного криза

или непосредственно после него. Тест с клонидином позволяет в некоторых случаях исключить феохромоцитому. Снижение метанефринов в плазме крови на 50% и больше по сравнению с базальным значением через 3 ч после приема 0,3 мг клонидина свидетельствует об отсутствии феохромоцитомы. Глюкагон в дозе 0,5–1,0 мг, введенный внутривенно, вызывает через 2 мин увеличение АД (>35/25 мм рт.ст.) и повышение уровня плазменных катехоламинов у нормотензивных больных феохромоцитомой. Однако тест с глюкагоном в рутинной практике не используют.

Как только диагноз феохромоцитомы подтвержден биохимически, для визуализации образования выполняют КТ или МРТ (чувствительность — >95%, специфичность — >65%). Примерно в 65% случаев опухоль локализуется в надпочечниках, в 35% — в области живота. Если опухоль в животе не обнаружена, больному выполняют сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином, меченым I^{123} . Этот радиофармпрепарат преимущественно накапливается в катехоламинпродуцирующих опухолях (чувствительность — 80%, специфичность — 99%). При поиске вненадпочечниковой локализации опухоли также используют МРТ головы, шеи, грудной клетки, позитронно-эмиссионную томографию. Сцинтиграфия с пентетреотидом позволяет обнаружить опухоль, если она имеет соматостатиновые рецепторы.

ЛЕЧЕНИЕ

Перед операцией больному назначают α -блокаторы для контроля АД, при развитии тахикардии возможно добавление β -адреноблокаторов (только после полной блокады α -адренорецепторов). В качестве дополнительного антигипертензивного препарата могут быть использованы блокаторы медленных кальциевых каналов. Использование атропина следует избегать при подготовке к наркозу, вместо фторотана* в качестве средства для наркоза применяют энфлуран. В большинстве случаев опухоль может быть удалена лапароскопически. Гипертонический криз, риск которого увеличивается во время общей анестезии и при любых манипуляциях с опухолью, купируют внутривенным введением нитропруссид натрия или фентоламина. Для предупреждения и лечения интраоперационной гипотонии показана адекватная регидратация. После удаления опухоли нередко развивается преходящая гипогликемия, которую купируют введением глюкозы*.

Больных, оперированных по поводу феохромоцитомы, наблюдают всю жизнь, оценивают суточную экскрецию катехоламинов ежегодно.

В случае повышения уровня катехоламинов больному выполняют КТ для обнаружения рецидива или остаточной болезни. Злокачественная феохромоцитома встречается редко при спорадическом варианте и чаще у лиц с наследственными формами опухоли.

Отличить злокачественную феохромоцитому от доброкачественной сложно даже при гистологическом исследовании, диагноз обычно устанавливают на основании клинической картины (рецидива опухоли, наличия или появления метастазов). При злокачественной феохромоцитоме 5-летняя выживаемость больных составляет менее 50%, хотя в отдельных случаях больные живут более 20 лет.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И ДРУГИЕ ГИПО- И ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Физиология паращитовидных желез и обмен кальция

Четыре паращитовидные железы (ПЩЖ) обычно расположены на задней поверхности щитовидной железы по одной у каждого полюса (2 — у верхних, 2 — у нижних). Они производят паратиреоидный гормон (ПТГ), который считают основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена в синергизме с витамином D_3 и кальцитонином.

Кальций. Участвует в поддержании нормального свертывания крови, ритма сердца, нервно-мышечной возбудимости, мышечного сокращения. Он необходим для поддержания почечных механизмов концентрации мочи. Кальций нужен для нормального развития плода, лактации, входит в состав костей и зубов. Концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости сохраняется постоянной в результате взаимодействия процессов непрерывного поступления и выхода кальция из нее. Кальций поступает в плазму вследствие его всасывания в кишечнике и резорбции кости, а покидает внеклеточную жидкость с секретом желудочно-кишечного тракта, мочой, путем отложения в костной ткани и (в небольшом количестве) с потом. Обмен кальция тесно связан с метаболизмом фосфата и магния. Фосфат служит главным компонентом кости и других тканей, он вовлечен во все метаболические процессы. Фосфат увеличивает синтез витамина D_3 в почках и тормозит всасывание кальция в кишечнике. В свою очередь, увеличение содержания кальция в пище тормозит всасывание фосфата в кишечнике, уменьшает его концентрацию в плазме крови, но увеличивает реабсорбцию фосфата в почках. ПТГ и витамин D_3 регулируют величину экскреции фосфата с мочой. ПТГ тормозит реабсорбцию фосфата в проксимальных канальцах почек и снижает уровень фосфата в плазме крови. Витамин D_3 увеличивает всасывание фосфата в кишечнике и повышает его уровень в крови.

Паратиреоидный гормон. Одноцепочечный пептид, состоящий из 84 аминокислот. Уровень ПТГ в крови регулируется по механизму отрицательной обратной связи. На мембранах паратиреоцитов находятся рецепторы к кальцию, очень чувствительные к его концентрации в плазме. Они тесно связаны с белком 120 кДа (сцепленным с рецептором белком G). Этот белок — «цензор» уровня кальция в плазме. Даже незначительное снижение уровня кальция во внеклеточной жидкости улавливается этим белком, и в ответ увеличивается секреция ПТГ. Возбуждение рецептора высоким уровнем кальция подавляет секрецию ПТГ. Эти рецепторы присутствуют в ПЩЖ и в продуцирующих кальцитонин С-клетках щитовидной железы, а также в ряде других тканей, таких как головной мозг и почки.

Кальций, действующий через эти рецепторы, и витамин D, действующий через свои рецепторы в ядре клетки, регулируют синтез и секрецию ПТГ. При снижении поступления кальция, например, при низком содержании кальция в пище, усиливается продукция ПТГ, а при повышении — снижается.

ПТГ действует через свои рецепторы. Существуют 2 типа рецепторов ПТГ:

- 1-й тип — общий для ПТГ и ПТГ-подобного пептида (ПТГ-ПП; *Parathyroid Hormone-related Peptide* — PTHrP);
- 2-го типа, на который действует только ПТГ.

Рецепторы 1-го типа обнаружены в костной ткани, почках, мышцах, а 2-го типа — в головном мозге, поджелудочной железе и ряде других тканей.

Эффекты ПТГ на костную ткань могут быть прямыми и косвенными, острыми и хроническими (табл. 62-1). Острый эффект ПТГ — изменения костной резорбции — развивается в течение нескольких минут. Хронические эффекты ПТГ (такие как влияние на пролиферацию остеобластов и остеокластов, увеличение ремоделирования кости) развиваются в течение нескольких часов после поступления гормона в кровь и сохраняются в течение многих часов после того, как его поступление закончится. Прямой эффект ПТГ оказывает влияние на остеобласты, на которых есть рецепторы к нему. Через них обеспечиваются эффекты ПТГ на формирование кости. На остеокластах, стимулирующих резорбцию кости, нет рецепторов ПТГ. ПТГ стимулирует остеокласты косвенно, через цитокины (интерлейкины-1, -2, -6) и ферменты, секретлируемые остеобластами под его влиянием.

Таблица 62-1. Основные эффекты паратиреоидного гормона

В почке	В костной ткани
Угнетение транспорта фосфатов и бикарбонатов. Активация транспорта кальция. Активация почечной α_1 -гидроксилазы. Активация Na^+ -/ Ca^{++} -каналов в дистальных канальцах почки	Влияние на синтез коллагена Повышение активности щелочной фосфатазы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы Синтез белка и фосфолипидов Транспорт кальция и фосфата

Второй мишенью ПТГ являются почки (см. табл. 62-1), в которых ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, синтез 1,25-дигидроксивитамина-D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] через активацию почечной 25(OH)D-1-гидроксилазы и ингибирует транспорт фосфатов в проксимальных канальцах. Норма ПТГ в крови — 10–60 пг/мл (1–6 пмоль/л).

С другой стороны, баланс кальция поддерживается действием витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) на поглощение кальция в ЖКТ. Активный витамин D_3 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] (D_3) образуется в почках из его предшественника эргокальциферола, который поступает с пищей, или из предшественников, которые образуются в коже из холестерина под воздействием ультрафиолетовых лучей. Механизм действия витамина D_3 подобен всем стероидным гормонам. Он проходит в цитоплазму клетки, где встречается со своим рецептором и вместе с ним поступает в ядро. В ядре витамин D_3 активирует экспрессию ряда генов. Основными эффекторными органами витамина D_3 считают кость, почки, кишечник. В кости витамин D_3 оказывает прямое действие на остеобласты, в которых есть рецепторы к витамину D_3 . Он стимулирует созревание остеобластов из мезенхимальных клеток костного мозга и синтез ими остеокальцина, коллагена и белков, образующих матрикс (белковую основу) кости, активирует минерализацию матрикса. Также витамин D_3 стимулирует образование остеокластов из клеток моноцитарного ростка костного мозга, их созревание и активность. Кроме того, витамин D_3 стимулирует продукцию остеобластами интерлейкинов-1, -2 и -6, которые активируют остеокласты. Остеокласты секретируют протеолитические ферменты, которые увеличивают резорбцию кости, в ходе которой кальций высвобождается и поступает в кровоток. В почках витамин D_3 увеличивает реабсорбцию фосфата в проксимальных канальцах и поддерживает нормальную реабсорбцию кальция. В кишечнике витамин D_3 увеличивает всасывание кальция путем образования кальцийсвязываю-

щего белка — кальмодулина, вместе с которым кальций всасывается из кишечника во внеклеточную жидкость.

Все вышеперечисленные эффекты витамина D_3 ведут к поддержанию нормального ремоделирования кости и нормального уровня кальция и фосфата в плазме крови. Витамин D_3 также оказывает влияние на гемопоезическую и иммунную системы, регулирует синтез и секрецию инсулина В-клетками островков поджелудочной железы, пролактина — лактотрофами гипофиза и ПТГ — клетками ПЩЖ. Он регулирует синтез цитокинов и секрецию интерлейкина-2 из лимфоцитов и фактора некроза опухоли из моноцитов, уменьшает пролиферацию фибробластов, лимфоцитов, тимоцитов. В норме концентрация витамина D_3 [$1,25(\text{OH})_2D_3$] в плазме крови у взрослых — 10–50 нг/дл (25–125 пмоль/л).

Кальцитонин образуется в парафолликулярных клетках (С-клетках) щитовидной железы. Это полипептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот в виде одной цепи. Основная функция кальцитонина состоит в торможении резорбции кости. Это действие кальцитонин осуществляет через остеокласты, на которых имеются рецепторы к нему. Кроме того, кальцитонин оказывает действие на почки. Клетки проксимальных канальцев имеют рецепторы к кальцитонину, через которые он умеренно тормозит реабсорбцию фосфата и кальция и увеличивает выведение натрия с мочой. Стимулом для синтеза и секреции кальцитонина служит повышение уровня кальция в плазме крови, а снижение — тормозит его секрецию. В норме уровень кальцитонина у мужчин — 3–24 пг/л (0,88–7,6 пмоль/л), у женщин — 2–17 пг/л (0,58–5,0 пмоль/л).

Паратиреоидный гормоноподобный пептид. ПТГ и ПТГ-ПП аналогичны в первых 30 аминокислотах, хотя общая длина ПТГ-ПП — 144 аминокислоты, а ПТГ — только 84 аминокислоты. ПТГ-ПП синтезируется в злокачественных опухолях и вызывает значительную гиперкальциемию, так как его действие и эффекты подобны ПТГ. Как ПТГ, так и ПТГ-ПП осуществляют свое действие через рецептор ПТГ 1-го типа (рис. 62-1, см. также цв. вклейку). В норме ПТГ-ПП синтезируется в нормальных тканях, не вызывая гиперкальциемии, и его эффекты отличаются от ПТГ. В пренатальной жизни он необходим для пролиферации и минерализации хондроцитов и как регулятор транспорта кальция через плаценту. В постнатальной жизни ПТГ-ПП регулирует эпителиально-мезенхимальные связи, которые играют важную роль в развитии молочных желез и волосяных фолликулов. Полагают, что в норме ПТГ-ПП оказывает свои эффекты локально, не поступая в кровоток. Концентрация ПТГ-ПП в плазме крови — менее 1,3 ммоль/л.

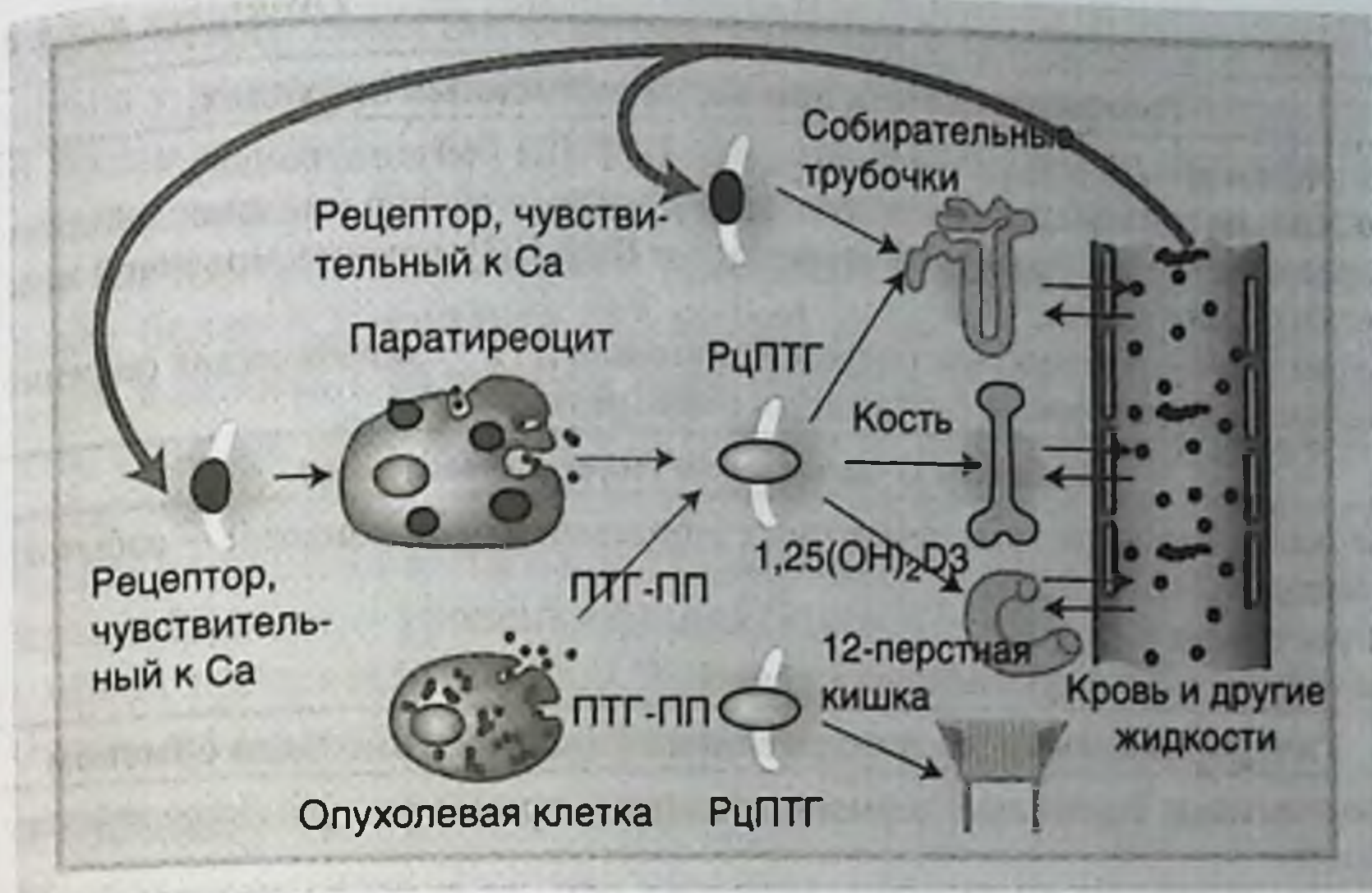


Рис. 62-1. Синтез паратиреоидного гормона (ПТГ) и паратиреоидного гормоноподобного пептида показан слева, а их целевые органы — справа. Оба действуют посредством одного рецептора (1-го типа рецептора ПТГ). Отрицательная обратная связь 1,25-дигидроксивитамина D не показана. Избыток или недостаток ПТГ могут корректироваться либо на уровне секреции ПТГ (и рецептора ПТГ), либо в целевых клетках, имеющих рецепторы ПТГ. Синими стрелками указан внеклеточный поток кальция

Гиперкальциемия

Гиперкальциемией называют повышение уровня кальция в плазме крови выше нормы — 2,1–2,6 ммоль/л (8,5–10,5 мг/дл).

Если гиперкальциемия подтверждается, необходимо установить ее причину. Существует много различных причин гиперкальциемии (табл. 62-2), но 90% случаев приходится на гиперпаратиреоз (ГПТ) и злокачественные опухоли.

Таблица 62-2. Причины гиперкальциемии

Гиперкальциемия при гиперфункции паращитовидных желез
Первичный гиперпаратиреоз:
– спорадический;
– как одно из проявлений синдрома МЭН-1 и МЭН-2а.
Терапия литием.
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

Окончание табл. 62-2

Гиперкальциемия при злокачественных опухолях
<p>Злокачественные опухоли, синтезирующие ПТГ-ПП (легкого, почки). Гиперкальциемия, вызванная остеоллизисом: множественная миелома, лейкемия, лимфома (некоторые лимфомы секретируют ПТГ-ПП); опухоль молочной железы с метастазами в кости. Гиперкальциемия вследствие секреции опухолью ПТГ — эктопическая секреция паратиреоидного гормона (встречается очень редко)</p>
Витамин D-зависимая гиперкальциемия
<p>Гиперкальциемия при гранулематозных заболеваниях (саркоидозе) — избыток витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Гипервитаминоз D. Идиопатическая гиперкальциемия у детей</p>
Гиперкальциемия, ассоциированная с высоким костным обменом
<p>Тиреотоксикоз. Тиреоидные гормоны оказывают прямое резорбтивное действие на кость. Иммобилизация. Тиазидные диуретики. Гипервитаминоз A</p>
Гиперкальциемия, ассоциированная с почечной недостаточностью
<p>Абсорбтивная гиперкальциемия (молочно-щелочной синдром) (при употреблении больших количеств молока, кальцийсодержащих антацидов). Тяжелый вторичный ГПТ. Интоксикация алюминием</p>

Примечания: МЭН — множественная эндокринная неоплазия; ПТГ — паратиреоидный гормон; ПТГ-ПП — паратиреоидный гормоноподобный пептид; ГПТ — гиперпаратиреоз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гиперкальциемия независимо от причины может проявляться:

- повышенной утомляемостью;
- депрессией;
- сонливостью;
- когнитивным дефицитом;
- анорексией;
- тошнотой, рвотой;
- запором;
- нефролтиазом;
- увеличением частоты мочеиспускания;
- полидипсией;
- укорочением интервала Q-T на ЭКГ;
- сердечными аритмиями (у некоторых пациентов).

Связь между тяжестью гиперкальциемии и симптомами может различаться у разных пациентов. Легкая гиперкальциемия обычно протекает бессимптомно. Симптомы появляются при уровне кальция более 2,9–3 ммоль/л (11,5–12,0 мг/дл), но у некоторых пациентов, даже при таких значениях, клинические проявления отсутствуют. При уровне кальция более 3,2 ммоль/л (13 мг/дл) происходит накопление солей кальция в почках с развитием нефролитиаза, коже, сосудистой стенке, легких, сердце с образованием кальцинатов, может развиваться почечная недостаточность, особенно если уровень фосфата в крови остается нормальным или повышается из-за ухудшения почечных функций. Тяжелая гиперкальциемия — уровень кальция более 3,7–4,5 ммоль/л (15–18 мг/дл), может представлять собой опасное для жизни состояние, приводя к развитию комы и остановки сердца.

ДИАГНОСТИКА

Необходимо убедиться, что гиперкальциемия не является результатом ложноположительного лабораторного теста. Ложноположительный результат может быть следствием неправильного взятия крови, гемоконцентрации или гиперальбуминемии. Необходимо повторить анализ.

Дифференциальная диагностика

Клинические особенности и анамнез важны для дифференциальной диагностики. Бессимптомная гиперкальциемия у взрослых обычно связана с первичным ГПТ. При гиперкальциемии, вызванной злокачественными опухолями, пациента к врачу обычно приводят симптомы злокачественной опухоли, а гиперкальциемию обнаруживают во время обследования. Сбор анамнеза по диете, приему витаминов и лекарственных средств помогает диагностировать некоторые менее частые причины. Определение уровня ПТГ — основа дифференциальной диагностики (рис. 62-2; табл. 62-3).

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия — аутосомно-доминантное заболевание, характеризуемое инактивирующей мутацией гена кальцийсвязывающего рецептора, которая приводит к нечувствительности клеток ПЩЖ и канальцев почек к торможению кальцием.

Первичный ГПТ новорожденных — редкое и потенциально смертельное заболевание. У новорожденного значительно увеличены все ПЩЖ, очень высокий уровень ПТГ в сыворотке крови и тяжелая гиперкальциемия (уровень кальция — >4 ммоль/л). Заболевание вызывается гомозиготной инактивирующей мутацией гена кальцийсвязывающего рецептора.



Рис. 62-2. Дифференциальная диагностика причин гиперкальциемии

Таблица 62-3. Дифференциальная диагностика гиперкальциемии с высоким уровнем паратиреоидного гормона

Характеристика	Аденома	Множественная эндокринная неоплазия-1	Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия	Гиперпаратиреоз новорожденных
Тип наследования	Нет	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный
Возраст	55 лет	25 лет	При рождении	При рождении
Экскреция Ca^{2+} с мочой	Норма или повышена	Норма или повышена	Низконормальная	Низконормальная
Уровень паратиреоидного гормона	Высокий	Высокий	Норма	Очень высокий
Паращитовидные железы	Одна увеличена в 20 раз, моноклонально	Все увеличены в 5 раз, моноклонально	Все, но незначительно, поликлонально	Все резко увеличены, поликлонально
Эффективность хирургического лечения	95%	90%	0	Тотальная

ЛЕЧЕНИЕ

Подход к лечению гиперкальциемии зависит от ее тяжести (табл. 62-4).

При умеренной гиперкальциемии — менее 3,0 ммоль/л (12 мг/дл) достаточно адекватной гидратации. Более выраженная гиперкальциемия (уровень кальция — 3,2–3,7 ммоль/л, или 13–15 мг/дл) требует более активного лечения. Еще более высокие уровни кальция опасны для жизни и требуют интенсивной терапии. При тяжелой гиперкальциемии используют комбинацию быстродействующих методов (регидратацию, кальцитонин, затем форсированный диурез) и медленных — бисфосфонатов, что позволяет снизить концентрацию кальция на 0,7–2,2 ммоль/л (3–9 мг/дл) за сутки у большинства пациентов. Этого достаточно, чтобы уменьшить острые симптомы и предотвратить смерть от гиперкальциемического криза. Вторым шагом должно быть выявление причины гиперкальциемии с подключением терапии, направленной на основное заболевание. Эффективность различных терапевтических мер зависит от причины. Для гиперкальциемии, обусловленной передозировкой витамина D, которая сопровождается резким повышением всасывания кальция в кишечнике, эффективно ограничение кальция в пище. При почечной недостаточности нарушена почечная экскреция кальция и наиболее эффективен форсированный диурез. В случае гиперкальциемии при злокачественных опухолях, вызванной усиленной костной резорбцией, эффективны бисфосфонаты и глюкокортикоиды. Они практически не влияют на уровень кальция в крови при первичном ГПТ, но эффективны при саркоидозе и интоксикации витамином D.

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз подразделяют на первичный, вторичный и третичный.

Первичный гиперпаратиреоз

ЭТИОЛОГИЯ

Первичный гиперпаратиреоз (ГПТ) — клинико-биохимический синдром, проявляющийся нарушением кальциевого, фосфатного обмена и метаболизма кости вследствие гиперпродукции ПТГ и усиления его действия на органы и ткани. Повышение уровня ПТГ в крови обычно сопровождается гиперкальциемией и гипофосфатемией.

Таблица 62-4. Лечение тяжелой гиперкальциемии

Лечение	Начало действия	Длительность	Эффекты	Побочные эффекты
Гидратация (изотонический раствор натрия хлорида) до 6 л в день	В течение часов	В течение инфузии	Регидратация	Перегрузка объемом
Форсированный диурез (изотонический раствор натрия хлорида + диуретики (фуросемид до 100 мг каждые 2 ч)	В течение часов	В течение инфузии	Выведение избытка кальция с мочой	Потеря других электролитов
Бисфосфонаты	1-2 дня	В зависимости от генерации	Переход кальция из внутканевой жидкости в кость	
		1-я (итидронат) – 5-7 дней	Ниже, чем у следующих генераций	
		2-я (алендронат, памидронат) – 10-14 дней	Высокопотентны, эффективность средняя	20% случаев – гипофосфатемия, гипомагниемия, гипокальциемия
	3-я (золендронат) – >3 нед		Высокопотентны, внутривенная инфузия, высокоэффективны, длительное действие	Лихорадка, кратковременно гипофосфатемия и гипокальциемия
Кальцитонин (2-8 ЕД/кг внутривенно, подкожно или внутримышечно каждые 6-12 ч)	В течение часов	1-2 дня	Короткодействующий, недостаточно эффективен при тяжелой гиперкальциемии. Блокирует резорбцию кости и увеличивает выделение кальция с мочой, тормозя его реабсорбцию	Тахифилаксия

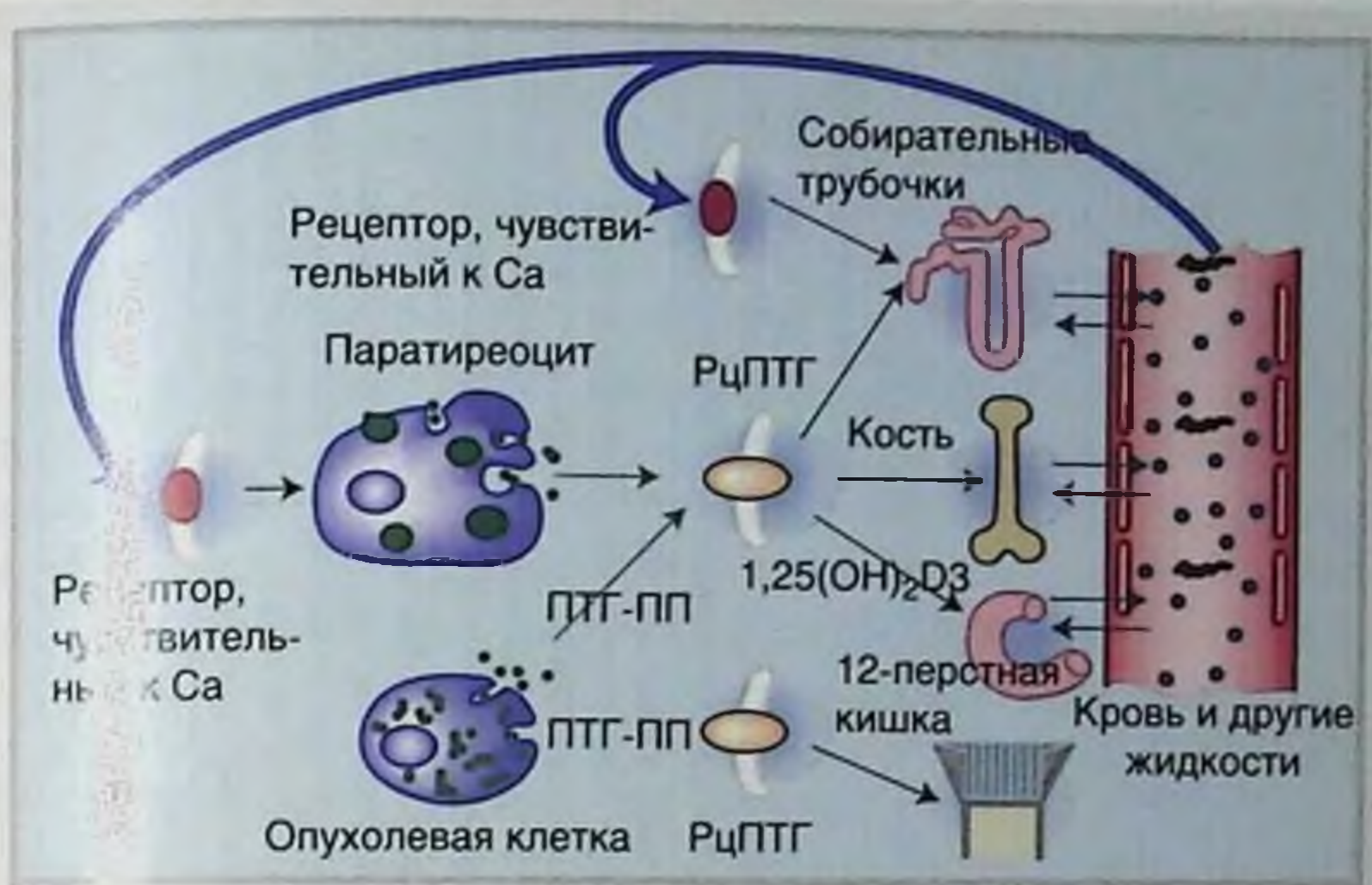


Рис. 62-1. Синтез паратиреоидного гормона (ПТГ) и паратиреоидного гормоноподобного пептида показан слева, а их целевые органы — справа. Оба действуют посредством одного рецептора (1-го типа рецептора ПТГ). Отрицательная обратная связь 1,25-дигидроксивитамина D не показана. Избыток или недостаток ПТГ могут корректироваться либо на уровне секреции ПТГ (и рецептора ПТГ), либо в целевых клетках, имеющих рецепторы ПТГ. Синими стрелками указан внеклеточный поток кальция

Оконзание табл. 62-4

Лечение	Начало действия	Длительность	Эффекты	Побочные эффекты
Фосфат внутрь	Круглосуточно	В течение приема	Хронический прием при гипофосфатемии (при фосфоре < 4 мг/дл)	
Фосфат внутривенно	В течение часов	24–48 ч после завершения инфузии	Короткое действие, высокопотентен, но малоэффективен при тяжелой гиперкальциемии, ХПН, сердечной дисфункции	Эктопические кальцификаты, нарушение функций почек, тяжелая гипокальциемия
Глюкокортикоиды	Дни	Недели	Противоопухолевая активность. Увеличивают мочевую экскрецию кальция и уменьшают его всасывание в кишечнике	Эффективны только при некоторых опухолях, побочные эффекты глюкокортикоидов
Диализ	В течение часов	24–48 ч после сеанса	Используется при почечной недостаточности	Сложная процедура, снижающая качество жизни. Необходимы контроль и восполнение фосфатов

Ежегодная заболеваемость достигает 0,2% у пациентов старше 60 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 30–50 лет. Около 75% пациентов со спорадическим первичным ГПТ — женщины.

В 80% случаев причина первичного гиперпаратиреоза — аденома (автономно функционирующая) одной из ПЩЖ. Они чаще всего расположены в нижних ПЩЖ, но у 6–10% пациентов паратиромы располагаются в тимусе, щитовидной железе, перикарде или позади пищевода (рис. 62-3). Аденокарцинома встречается редко (около 1% случаев). Гиперфункция нескольких ПЩЖ (гиперплазия, множественные аденомы и поликлональная гиперфункция) встречается в 20% случаев. Из них 15% приходится на гиперплазию всех четырех ПЩЖ. Примерно в 5% случаев причиной является синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН-1, МЭН-2а). Первичный ГПТ при МЭН-1 встречается в 90% случаев у лиц после 40 лет. Кроме синдрома МЭН, первичный ГПТ может встречаться в рамках других генетических синдромов. В ряде семей первичный ГПТ сочетается с доброкачественными опухолями челюсти (НРТ-ЈТ-синдром). Кроме того, описывают несиндромный семейный изолированный ГПТ, который может быть как проявлением «неполного» синдрома МЭН, так и самостоятельным генетически детерминированным заболеванием.



Рис. 62-3. Сцинтиграфия с технитрилом (*Technetium-99m Sesta-mibi*), передняя проекция шеи: возможные локализации аденомы паращитовидной железы

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Включает 3 основных синдрома:

- усиление костной резорбции (поражение костей);
- гиперкальциурию (поражение почек);
- гиперкальциемию.

В классических случаях ГПТ проявляется:

- генерализованным поражением костей (фиброкистозным остеитом);
- поражением почек;
- гиперкальциемией и ее последствиями:
 - нарушением психического статуса;
 - нарушениями со стороны пищеварительной и нейромышечной систем.

В последние 10–20 лет 85% больных ГПТ не имеют классических проявлений, и нередко заболевание протекает бессимптомно, без поражения костей, с умеренной гиперкальциемией и выявляется случайно.

Поражение костей. Классический генерализованный фиброкистозный остеит проявляется болями в костях, переломами костей. Вследствие уменьшения минерализации кости могут быть мягкими и легко сгибаться. Сейчас наиболее частым проявлением поражения костей при ГПТ считают остеопороз. В отличие от других причин остеопороза, при ГПТ поражаются длинные трубчатые кости, меньше — трабекулярные, в частности, позвоночник. Может развиваться кальциноз суставных хрящей (у 5% больных).

Поражение почек. Наиболее характерен для ГПТ нефролитиаз. Клинически это проявляется рецидивирующей почечной коликой, часто тяжелой, нередко требующей хирургического вмешательства. Камни, как правило, образуются в обеих почках, обычно оксалатные или фосфатные. Повторные эпизоды нефролитиаза или большие камни могут привести к обструкции мочевыводящих путей, инфекциям и ХПН. Могут развиваться полиурия и полидипсия как следствие гиперкальциурии (осмотический диурез).

Симптомы гиперкальциемии

- Нарушение психического статуса. Гиперкальциемия оказывает токсическое действие на нервные клетки. Больные жалуются на утомляемость, снижение памяти, сонливость. Могут быть депрессии, психозы. При тяжелой гиперкальциемии может развиваться атаксия, в тяжелых случаях — сопор и кома.
- Нейромышечные нарушения. Характерны мышечная слабость, проксимальная миопатия, изменяется походка («утиная походка»). Больной не может долго стоять, поднимать тяжести.

- Нарушения работы пищеварительной системы. Снижен аппетит вплоть до анорексии, тошнота, в тяжелых случаях рвота. Могут быть боли в животе, запор. Может развиваться пептическая язва желудка. В редких случаях возможно развитие панкреатита — хронического или острого.
- Нарушения сердечно-сосудистой системы — брадикардия вплоть до развития асистолии, кальциноз клапанов сердца, гипертрофия ЛЖ, диастолическая дисфункция, ригидность сосудистой стенки. Повышена частота развития АГ, риск сердечно-сосудистой летальности.
- Кератиты и конъюнктивиты.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят при обнаружении высокого уровня ПТГ у пациента с гиперкальциемией. Другие биохимические показатели (магний, фосфор, хлорид и др.) малоспецифичны.

Биохимические данные. Уровень общего кальция в плазме крови — более 2,6 ммоль/л (>10,5 мг/дл), ионизированного кальция — более 1,3 ммоль/л (>5,2 мг/дл). Концентрация фосфата нормальная или ниже нормы — менее 2,5 ммоль/л (<3,5 мг/дл), характерна гиперкальциурия. В плазме крови повышается уровень маркеров костеобразования и резорбции (щелочной фосфатазы, остеокальцина, гидроксипролина в моче). Показана оценка уровня витамина D для исключения его дефицита, клиренса креатинина (по формуле MDRD).

ЭКГ. Укорочение интервала Q–T.

Рентгенологическое исследование. Наиболее раннее проявление генерализованного фиброкистозного остейта — субпериостальная резорбция кортикального слоя кости, лучше видимая при рентгенологическом исследовании фаланг. Рентгенологическое исследование десен позволяет выявить уменьшение или потерю *lamina dura* зубов и неспецифический, но часто встречаемый при гиперпаратиреозе периодонтит.

Денситометрия. Количественная оценка минеральной плотности кости позволяет выявить остеопороз.

Когда диагноз ГПТ подтвержден, необходимо установить локализацию опухоли. УЗИ шеи, реже однофотонная эмиссионная КТ (или КТ/позитронно-эмиссионная томография) используются, чтобы определить локализацию пораженной железы. Наиболее чувствительный метод — двухэтапная субтракционная сцинтиграфия с пертехнетатом и технитрилом (в англоязычной литературе — *sesta-MIBI*) (см. рис. 62-3).

В сложных случаях используют ангиографию с селективным забором крови из вен паращитовидных желез. Во время операции делают забор крови на ПТГ до и через 5 мин после удаления аденомы. Быстрое падение (>50%) уровня ПТГ подтверждает радикальность операции. Тяжелая гиперкальциемия в сочетании с поражением одной паращитовидной железы по данным сцинтиграфии свидетельствует о карциноме. Генетические тесты показаны при подозрении на семейные формы ГПТ (МЭН-1 — мутация в гене *MEN1*, МЭН-2 — мутации в протоонкогене *RET*).

ЛЕЧЕНИЕ

Современные методы лечения ГПТ

- Консервативное лечение.
- Традиционная хирургия.
- Малоинвазивные методы:
 - одностороннее вмешательство под местной анестезией;
 - эндоскопический;
 - радиоуправляемый;
 - этаноловая склерозирующая терапия.

Выбор метода лечения зависит от причины первичного ГПТ и его выраженности. Бессимптомный ГПТ часто лечат консервативно. Этим термином обозначают случаи, когда:

- уровень кальция в сыворотке крови повышен в пределах 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхнего предела нормы (10,2 мг/дл);
- уровень ПТГ в 1,5–2 раза выше нормы или в норме;
- суточная экскреция кальция с мочой — до 400 мг/сут;
- нет данных за остеопороз и нефролитиаз.

Показания к оперативному вмешательству

- Уровень кальция в сыворотке крови выше 11,4–12,0 мг/дл (>2,8–3 ммоль/л) или более чем на 0,3 ммоль/л (1 мг/дл) превышает верхний предел нормы.
- Остеопороз в любой зоне. Исследуют 3 зоны: позвоночник, бедро, лучевую кость (Т-критерий по данным денситометрии ниже –2,5 в любой зоне у мужчин старше 50 лет и женщин в климактерии или Z-критерий ниже –2,5 у женщин в период пременопаузы и мужчин моложе 50 лет).
- Нефролитиаз.
- Молодой возраст (<50 лет).

При аденоме удаляют ПЩЖ, в которой она находится. Оставшиеся железы обычно атрофированы из-за избытка кальция, и после удаления

аденомы может развиваться гипокальциемия. Однако рекомендуют провести ревизию как минимум еще одной железы, чтобы убедиться в отсутствии множественной гиперплазии.

При карциноме ПЩЖ необходимы ревизия шеи, резекция с соблюдением принципов абластики.

При гиперплазии ПЩЖ удаляют 3 железы и половину четвертой. Однако в ряде случаев, особенно при МЭН-синдроме, оставшаяся половина одной железы гиперплазируется и ГПТ персистирует. Альтернативный подход предполагает тотальную паратиреоидэктомию с последующей подсадкой части одной из ПЩЖ в ткани предплечья, откуда ее легко будет удалить в случае рецидива болезни. В последнее время все чаще используют минимально-инвазивные хирургические методы.

Снижение уровня кальция в сыворотке крови происходит в течение суток после успешной операции. В первые 3–5 дней после операции возможна транзиторная гипокальциемия. Острая послеоперационная гипокальциемия может развиваться после тотальной паратиреоидэктомии.

Послеоперационное наблюдение включает контроль уровня кальция в сыворотке, креатинина и ПТГ через 6 мес в течение 1-го года и затем каждые 12 мес. Плотность кости (денситометрия) оценивают с 12-месячными интервалами. Пациентам нужно избегать дегидратации и ограничить потребление кальция (≤ 1000 мг в день).

Консервативное лечение

При отсутствии показаний к хирургическому лечению (или при наличии противопоказаний) у пациентов с асимптоматичным ГПТ с остеопорозом используют гормональную заместительную терапию и бисфосфонаты (алендроновую кислоту — алендронат^{*}). Женщинам в период постменопаузы назначают заместительную терапию эстрогенами в течение года. Лечение бисфосфонатами проводят в течение 2 лет. Этот вариант терапии более безопасен, чем гормональная заместительная терапия. Эти варианты лечения повышают минеральную плотность кости, но не влияют на уровень ПТГ и кальция. Если ГПТ персистирует, ставится вопрос об оперативном лечении.

Пища, богатая фосфатом, и фосфатсодержащие антациды уменьшают всасывание кальция. Новая группа препаратов — кальций-миметики — селективно стимулируют кальцийчувствительный рецептор и подавляют продукцию ПТГ, при длительном (2 года и более) использовании происходят нормализация уровня кальция и снижение ПТГ в сыворотке крови. Не доказано их влияние на минеральную плотность кости. В процессе консервативного лечения необходим мониторинг для своевременного

пересмотра тактики. Проводят контроль уровня кальция в сыворотке крови (2 раза в год) и ежегодный контроль клубочковой фильтрации (по формуле MDRD) и денситометрии. При появлении показаний к хирургическому лечению — повышении уровня кальция более чем на 1 мг/дл выше верхней границы нормы, снижении костной плотности в любой зоне ниже $-2,5$, снижении клубочковой фильтрации (рассчитанной по формуле MDRD <60 мл/мин) — выполняют операцию.

Вторичный гиперпаратиреоз

Гипокальциемия независимо от причины ее возникновения стимулирует секрецию ПТГ и рост ПЩЖ. Вторичный ГПТ может развиваться:

- при недостатке витамина D (рахите);
- хронической почечной недостаточности (уменьшении реабсорбции кальция в почках);
- приеме бисфосфонатов, антиконвульсантов, фуросемида;
- синдроме мальабсорбции и псевдогипопаратиреозе 1б типа.

В ответ на гипокальциемию увеличиваются секреция ПТГ и резорбция кости. В результате уровень кальция в плазме нормализуется. Это приводит к уменьшению минеральной плотности кости, остеомалации и почечной остеодистрофии. Длительная стимуляция ПЩЖ может способствовать развитию аденомы в одной из желез или их гиперплазии. Вторичный ГПТ обычно купируют при устранении причины гипокальциемии. Однако у больных с ХПН вторичный ГПТ может сохраняться длительно и протекать более тяжело, чем у больных с другими причинами гипокальциемии.

Третичный гиперпаратиреоз

При длительной уремии может развиваться ГПТ с нарушением регуляции секреции ПТГ и гиперкальциемией.

При этом происходит гиперплазия клеток паращитовидных желез с формированием автономной гиперсекреции ПТГ.

Гиперкальциемический криз

Гиперкальциемический криз — острое, опасное для жизни состояние, которое может развиваться при повышении уровня общего кальция в сыворотке крови более 3,6 ммоль/л (>14 мг/дл).

Наиболее частой причиной криза считают первичный ГПТ. Реже причиной гиперкальциемического криза могут быть злокачественная

опухоль, секретирующая ПТГ-ПП, и тяжелая интоксикация витамином D.

В основе гиперкальциемического криза лежит значительное увеличение секреции ПТГ или ПТГ-ПП. Резко увеличиваются резорбция кости и мобилизация из нее кальция, увеличивается реабсорбция кальция в почке, быстро нарастает его концентрация в плазме крови.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Состояние больного тяжелое: апатия, сонливость, в дальнейшем при отсутствии лечения развиваются прострация, сопор и кома. Характерны дегидратация, анорексия, тошнота, рвота, резчайшая мышечная слабость, брадикардия, может развиваться асистолия. Вначале отмечают полиурию и полидипсию, затем клубочковая фильтрация снижается и развивается олигурия.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования. Криз развивается при уровне общего кальция в сыворотке крови более 3,6 ммоль/л (>14 мг/дл). При гипоальбуминемии количество общего кальция увеличивают на 0,8 мг/дл на каждый 1 г/дл дефицита альбумина. Нормальный уровень альбумина — 4 г/дл. Например: содержание альбумина в плазме — 3 г, а общего кальция в сыворотке крови — 14,2 мг/дл. Истинное количество общего кальция в сыворотке крови будет: $14,2 + 0,8 = 15$ мг/дл.

ЛЕЧЕНИЕ

Больных с гиперкальциемическим кризом госпитализируют в отделение интенсивной терапии. Необходимо постоянное мониторирование уровня кальция, магния и калия в плазме крови. При гипомагниемии вводят препараты магния. Если больной принимает препараты дигиталиса, необходимо их отменить, так как при гиперкальциемии их эффект увеличивается.

- Регидратация. В течение одного часа вводят внутривенно от 500 до 1000 мл изотонического раствора натрия хлорида, а затем — по 200–300 мл/ч в течение суток. Необходимо измерять диурез и избегать задержки жидкости.
- Петлевые диуретики — фуросемид в дозе 800 мг/сут (по 200 мг 4 раза в день). Могут значительно снизить уровень кальция в плазме крови (1–3 мг/дл).
- Контроль уровня калия и магния в плазме крови. При низком уровне калия вводят калий в дозе 1–2 г в 10% растворе калия хлорида.

- Бисфосфонаты (см. табл. 62-4).
- Кальцитонин назначают в дозе 2–4 ЕД/кг подкожно или внутривенно каждые 6–12 ч, пока уровень кальция не снизится на 1–2 мг/дл.
- Нейтральный фосфат буфер. Снижает активность остеокластов и уровень кальция в плазме крови. Назначают на следующий день после введения пликамицина по 15 мг внутривенно ежедневно до снижения уровня кальция в крови менее 13–12 мг/дл.

Гипокальциемия

Гипокальциемия — снижение уровня общего кальция в сыворотке крови < 2 ммоль/л (< 8 мг/дл), а ионизированного кальция в плазме крови — ниже 1,2 ммоль/л ($< 4,1$ мг/дл).

Хроническая гипокальциемия менее распространена, чем гиперкальциемия. Наиболее частые причины включают хроническую почечную недостаточность, наследственный и приобретенный гипопаратиреоз, дефицит витамина D, нарушение обмена магния (табл. 62-5).

Таблица 62-5. Причины гипокальциемии

Причина	Особенности
Деструкция или удаление ткани ПЩЖ с развитием дефицита ПТГ	
Постхирургический гипопаратиреоз	Частая причина после тотальной тиреоэктоми и паратиреоэктоми
Аутоиммунный гипопаратиреоз	Может быть изолированным и компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома
Индукцированная радиацией деструкция ПЩЖ	Очень редкая причина
Метастатическое поражение ПЩЖ	Очень редкая причина
Отложение металлов в ПЩЖ	Отложение железа — у 10% пациентов с талассемией, реже — при гемохроматозе, очень редко — при болезни Вильсона
Обратимые нарушения секреции и/или активности ПТГ	
Тяжелый дефицит магния	Нарушает активацию рецептора ПТГ. Встречается при алкоголизме, плохом питании, синдроме мальабсорбции, диарее, приеме ряда препаратов (диуретиков, цисплатина, аминогликозидов, амфотерицина В, циклоспорина), метаболическом ацидозе, патологии почек с нарушением магниевого обмена (хроническом пиелонефрите, постобструктивной нефропатии, остром тубулярном некрозе и др.)

Продолжение табл. 62-5

Причина	Особенности
Гипермагниемия	Избыток магния, как и кальция, может активизировать кальцийчувствительные рецепторы и подавить секрецию ПТГ
Гиперчувствительность внеклеточных кальцийчувствительных рецепторов (CaSRs)	Результат мутации, реже — влияния стимулирующих CaSRs аутоантител. Одна из самых частых причин гипопаратиреоза
Подавление секреции ПТГ	
Тяжелая острая гиперфосфатемия	Встречается при: <ul style="list-style-type: none"> – рабдомиолизе; – лизисе опухоли, особенно в условиях почечной недостаточности; – острой почечной недостаточности
Терапия антирезорбтивными препаратами (бисфосфонатами, кальцитонином, пликосмицином)	Может возникнуть при недостаточном потреблении кальция с пищей
Генетические болезни с нарушением синтеза ПТГ или развития ПЩЖ	
Мутация гена ПТГ	Причина изолированного гипопаратиреоза
Мутация или делеция транскрипционных факторов или других регуляторов развития ПЩЖ	Может вызывать изолированный гипопаратиреоз или быть частью синдрома
Мутации митохондриальной ДНК	Проявляются сочетанием гипопаратиреоза с врожденными аномалиями развития
Резистентность к ПТГ	
Псевдогипопаратиреоз 1а типа	Результат инактивирующей мутации гена, кодирующего α -субъединицу G-протеина (GNAS). Гомозиготы нежизнеспособны. У гетерозигот (остеодистрофия Олбрайта) проявления включают умственное недоразвитие, круглое лицо, короткую шею, укорочение IV и V пальца, наличие подкожных оссификатов, ожирение, у женщин — аменорею или олигоменорею, у мужчин — снижение потенции в результате резистентности к гонадотропинам. Часто сочетается с гипотиреозом (резистентностью щитовидной железы к ТТГ). Гипокальциемия, гиперфосфатемия и повышенный уровень ПТГ в сыворотке. Замедлен ответ уринарной цАМФ на ПТГ

Оконгание табл. 62-5

Причина	Особенности
Псевдогипопаратиреоз 1б типа	Селективная резистентность тканей к ПТГ, которая проявляется гипокальциемией, гиперфосфатемией, повышенным уровнем ПТГ. Так же как при 1а типе, характерны замедленный ответ уринарной цАМФ на ПТГ и дефект GNAS
Псевдогипопаратиреоз 2-го типа	Встречается реже, генетический дефект неизвестен, биохимические проявления как при 1-м типе, но ответ уринарной цАМФ на ПТГ нормальный, имеется фосфатурия
Недостаток витамина D ₃	Недостаточное поступление витамина D с пищей; недостаток синтеза витамина D ₃ из-за плохой инсоляции
Нарушение метаболизма витамина D	Терапия антиконвульсантами. Генетический дефект синтеза в почках 1,25-дигидроксивитамина D — 1,25(OH) ₂ D ₃ — врожденная недостаточность фермента — почечной 25-OH-vitD-1-α-гидроксилазы, превращающей 1,25(OH)D ₃ в активный витамин D ₃ (гормон) — 1,25(OH) ₂ D ₃ (рахит 1-го типа)
Неэффективность витамина D	Синдром мальабсорбции. Генетически детерминированная резистентность рецепторов органов-мишеней к 1,25(OH) ₂ D ₃ (рахит 2-го типа)

Примечания: ПЩЖ — паращитовидная железа; ПТГ — паратиреоидный гормон; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ТТГ — тиреотропный гормон; цАМФ — циклическая аденозинмонофосфорная кислота.

Острая гипокальциемия может развиться у пациентов в критическом состоянии (табл. 62-6) или при приеме некоторых лекарств и часто не требует лечения. Транзиторная гипокальциемия отмечена при сепсисе, ожогах, острой почечной недостаточности и массивных инфузиях цитратной крови. Почти у половины пациентов в отделении интенсивной терапии концентрация общего кальция в сыворотке крови менее 2,1 ммоль/л (8,5 мг/дл), уровень ионизированного кальция в плазме крови у большинства из них нормальный. У пациентов с сепсисом может быть снижен и уровень ионизированного кальция в плазме крови, но у большинства тяжелых пациентов основной причиной снижения концентрации кальция служит гипоальбуминемия. Алкалоз увеличивает связывание кальция белком, также делая необходимой оценку ионизированного кальция в плазме крови. Таким образом, окончательную верификацию диагноза гипокальциемии проводят по уровню ионизированного кальция в плазме крови.

Таблица 62-6. Острая гипокальциемия

Причины	Клиническая картина	Лечение
Повреждение ПЩЖ при операции на щитовидной железе. Удаление аденомы ПЩЖ при гиперпаратиреозе	Судорожный синдром, спазм гортани, могут развиваться асфиксия и смерть	<p>Медленно внутривенно струйно 10% раствор глюконата кальция в дозе 10 мл.</p> <p>Внутривенно капельно в дозе 10 мл 10% раствора глюконата кальция в 500 мл 5% растворе глюкозы* в течение 6 ч.</p> <p>Мониторинг уровня кальция в крови. Необходимо обеспечить уровень кальция >2 ммоль/л и $<2,7$ ммоль/л. Затем переходят на прием глюконата кальция внутрь 200–400 мг через каждые 2 ч. Если при переходе на прием кальция внутрь уровень его в крови снижается <2 ммоль/л, вновь переходят на капельное внутривенное введение.</p> <p>Терапию витамином D начинают одновременно с переходом на прием кальция внутрь — кальцитриол в дозе 0,5–2,0 мкг/день.</p> <p>При судорогах — противосудорожные препараты: фенobarбитал, фенитоин.</p> <p>При гипомагниемии — внутривенно капельно магния хлорид в дозе 0,25 ммоль/кг в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 4 ч</p>

Примечание. ПЩЖ — паращитовидная железа.

Редкие причины

- Острый панкреатит.
- Переливание цитратной крови вызывает гипокальциемию путем соединения кальция с цитратом — образуется цитрат кальция.
- Остеобластные метастазы.

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз — клинико-биохимический синдром недостатка паратиреоидного гормона (ПТГ), характеризуемый гипокальциемией и ее клиническими проявлениями.

ПРИЧИНЫ

- Врожденный, генетически детерминированный:
 - аутоиммунный;
 - семейный, или генетически обусловленный:
 - ◇ дефекты в молекуле ПТГ;
 - ◇ дефект в регуляции секреции ПТГ;
 - ◇ врожденная гипоплазия или аплазия паращитовидных желез (синдром Ди Георге и др.).
- Приобретенный:
 - постхирургический: удаление или повреждение паращитовидных желез при операциях на шее (распространенность — 0,9–1,6% в крупных центрах);
 - радиационный, следствие облучения шеи;
 - инфильтративный (отложение железа, меди).
- Функциональный, вызванный недостатком или избытком магния.

ПАТОГЕНЕЗ

Недостаток ПТГ, обусловленный вышеперечисленными причинами, приводит к уменьшению активности остеокластов, резорбции кости и поступления кальция из костной ткани в кровь. Уменьшается синтез активного витамина D_3 в почках, всасывание кальция в кишечнике и снижается ремоделирование кости. В почках из-за недостатка ПТГ увеличивается реабсорбция фосфата и развиваются гипокальциемия и гиперфосфатемия. Гипокальциемия ведет к уменьшению порога возбуждения нервов и мышц, повышается активность моторных и сенсорных нервов.

Наследственный (генетически детерминированный) гипопаратиреоз может встречаться изолированно, без других проявлений (идиопатический гипопаратиреоз). Чаще он протекает в сочетании с другими отклонениями, такими как врожденная гипоплазия тимуса или недостаточность других эндокринных желез: надпочечников, щитовидной железы, яичников (аутоиммунный полигландулярный синдром). В основе наследственного изолированного гипопаратиреоза лежит мутация гена рецепторов кальция на мембранах клеток паращитовидных желез — снижение чувствительности рецепторов к уровню кальция в крови и недостатку секреции ПТГ. В результате развивается гипокальциемия. Идиопатический наследственный гипопаратиреоз чаще проявляется в течение первых 10 лет жизни, но может появиться позже.

Аутоиммунный гипопаратиреоз. Может быть изолированным или входить в аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, который включает недостаточность коры надпочечников, сахарный диабет 1-го типа, иммунодефицит (недоразвитие тимуса), кожно-слизистый кандидоз, аллопецию, витилиго и перницитозную анемию. Ответственной за развитие этого синдрома является мутация гена в хромосоме 21q22,3, блокирующая кодон, обеспечивающий синтез белка — аутоиммунного регулятора. Аутоиммунный полигландулярный синдром также обычно проявляется в детском возрасте (5–9 лет). Вырабатываются антитела к клеткам паращитовидных и других эндокринных желез, входящих в аутоиммунный полигландулярный синдром (коре надпочечников, щитовидной железе, половым железам и др.), вызывающие гипофункцию органов-мишеней.

Редкие генетические синдромы

- **Синдром Ди Георге** (велокардиальный синдром). Встречается с частотой 1 случай на 4000–5000 рождений. Для него характерно недоразвитие жаберных дуг, приводящее к различным степеням гипоплазии ПЩЖ и тимуса, порокам развития лица и сердца, неспособности к обучению. Клинически проявляется гипопаратиреозом, иммунодефицитом, врожденными дефектами сердечно-сосудистой системы, лицевых костей черепа и других органов. Большинство пациентов умирают в раннем детстве из-за тяжелых инфекций, гипокальциемии и пороков сердца. Некоторые доживают до среднего возраста. Большинство случаев — следствие спорадических делеций в коротком плече хромосомы 22, но описана аутосомно-доминантная форма с делецией в хромосоме 22q11.2. Этот дефект хромосомы 22 называют DSG1. Позже был идентифицирован дефект (транслокация) в хромосоме 10p, который назван DSG2; фенотипически носители этих дефектов не отличаются.
- **Синдром HDR.** Аутосомно-доминантный дефект, приводящий к развитию гипопаратиреоза, глухоты и недоразвитию почек. Характеризуется транслокацией в хромосоме 10 (DSG2), как и при синдроме Ди Георге. Однако отличается отсутствием иммунодефицита и сердечных дефектов.
- **Синдром Кеннея–Кэффи** (*Kenney–Caffey*) включает гипопаратиреоз, низкорослость, остеосклероз и утолщение коркового слоя костей.
- **Синдром Савьяда–Сакати** (*Sanjad–Sakati*). Дефект впервые был описан у азиатов, включает нарушения роста и другие проявления

дисморфогенеза. Это аутосомно-рецессивный синдром, характеризующийся мутацией гена на хромосоме 1q42-q43.

- **Синдром Кенса-Сайра** (*Kearns-Sayre*) включает гипопаратиреоз, офтальмоплегию, пигментную ретинодистрофию и миопатию.
- **Синдром MELAS** включает энцефалопатию, молочный ацидоз и инсультоподобные эпизоды. Оба эти синдрома (синдромы Кенса-Сайра и MELAS) характеризуются мутациями или делециями в митохондриальных генах.
- **Синдром Барттера** сопровождается нарушениями в электролитном и кислотно-основном балансе, включая гипокальциемию и гиперкальциурию, иногда нефрокальцинозом и другими особенностями. Вовлечены несколько типов ионных каналов и транспортеров вследствие мутации хромосомы 3q13CaSRs (ауто-сомно-доминантной).
- **Дефект в молекуле ПТГ.** Описаны несколько случаев семейного гипопаратиреоза, при которых причиной была мутация в гене ПТГ, которая привела к синтезу дефектной молекулы ПТГ и снижению его концентрации.
- **Дефект секреции ПТГ.** Гипокальциемия и гиперкальциурия — главные особенности ауто-сомно-доминантного синдрома гиперкальциурической гипокальциемии, который вызван активирующей мутацией связывающего кальций рецептора в клетках паращитовидных желез и почек. Эти мутации вызывают чрезмерное торможение кальцием секреции ПТГ. Гипокальциемия обычно умеренная и бессимптомная. Лечение следует проводить осторожно, так как повышение уровня кальция в крови ведет к дальнейшему увеличению мочевой экскреции кальция и может вызвать нефрокальциноз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Остро возникший гипопаратиреоз (например, постоперационный) может вызвать гипокальциемию с развитием парестезий, спазмов мышц (тетании). Напротив, при хроническом гипопаратиреозе гипокальциемия развивается настолько медленно, что единственным симптомом может быть снижение зрения из-за катаракты.

Типичны следующие проявления.

- Симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости:
 - парестезии, в основном вокруг рта и в пальцах;
 - тетания в виде спазма отдельных групп мышц (наиболее опасны ларинго- или бронхоспазмы). Подтвердить ее наличие позволяют положительные симптомы Хвостека и Труссо:

- ◇ симптом Хвостека. Поколачивание по области выхода лицевого нерва — на 1 см кпереди и несколько ниже бугорка ушной раковины. Положительный симптом — от слабого подергивания уголка рта на стороне поколачивания до ярко выраженного сокращения всех лицевых мышц («рыбий рот»);
- ◇ симптом Труссо. В манжетку тонометра, надетую на руку пациента, нагнетают воздух до достижения отметки на 20 мм рт.ст. выше уровня систолического давления. Положительный симптом — появление карпального спазма («рука акушера»);
- судороги. Описаны 2 типа судорог:
 - ◇ генерализованная тетания, характеризуемая продолжительным тоническим спазмом мышц;
 - ◇ эпилептиформный судорожный синдром, подобный эпилепсии.
- Гипервентиляция (нередко сопровождает судороги).
- Тахикардия, повышенная потливость, бледность кожи.
- Проявления со стороны сердца: замедление реполяризации, удлинение интервала Q–T на ЭКГ, систолическая дисфункция, может развиваться кардиомегалия с рефрактерной к терапии конгестивной сердечной недостаточностью.
- Проявления со стороны ЦНС. Отложение кальция в базальных ганглиях может проявляться как истинный паркинсонизм.
- Проявления со стороны кожи и зубов. Кожа сухая, шелушащаяся. Ломкие ногти. У детей нарушается образование зубной эмали, плохой рост зубов, дефекты в корнях зубов.
- Проявления со стороны глаз — лентикулярная катаракта.
- При длительно текущем гипопаратиреозе и недостаточном лечении может развиваться синдром мальабсорбции.

ДИАГНОСТИКА

Анализ медицинской и семейной истории помогает установить причину гипокальциемии. Операция на органах шеи предполагает постоперационный гипопаратиреоз. Семейная история гипокальциемии предполагает генетическую причину. Наличие других аутоиммунных эндокринопатий или кандидоза заставляет заподозрить АПС 1-го типа. Иммунодефицит и другие врожденные дефекты указывают на синдром Ди Георге.

Лабораторные исследования

Необходимо оценить уровень кальция — общего (откорректированного по уровню альбумина; см. формулу в разделе «Гиперкальциемиче-

ский криз») и ионизированного, белка, фосфора, магния, креатинина, ПТГ и витамина D.

Уровень общего кальция в сыворотке крови — менее 8 мг/дл, ионизированного кальция в плазме крови — менее 4 мг/дл, уровень фосфата в сыворотке крови — выше 5 мг/дл. В моче гипофосфатурия, гипокальциурия. Уровень ПТГ в сыворотке крови низкий — менее 1 пмоль/л.

Дифференциальная диагностика

Оценка уровня витамина D важна для исключения дефицита витамина D как причины гипокальциемии. При классическом дефиците витамина D увеличен уровень ПТГ, а уровень фосфора в крови низок или на нижней границе нормы, в отличие от гипопаратиреоза, при котором фосфор повышен. Измерения кальция, магния и креатинина в суточной моче могут также быть полезными в диагностике. Низкий уровень кальция в моче может быть как при тяжелом гипопаратиреозе, так и при дефиците витамина D. У больных с гипокальциемией вследствие мутаций во внеклеточном кальцийчувствительном рецепторе отношение кальция к креатинину в суточной моче существенно выше, чем у больных с другими типами гипопаратиреоза (в среднем 0,362 против 0,093). При выявлении дефицита магния оценивают его уровень в суточной моче. Увеличенный или даже просто поддающийся определению уровень магния предполагает его потерю почкой как причину дефицита магния, так как почка должна сохранять магний при его дефиците. Генетические исследования показаны при подозрении на генетические синдромы.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение включает препараты витамина D (предпочтительно кальцитриол) (табл. 62-7) в сочетании с высоким потреблением кальция с пищей или в виде препаратов (табл. 62-8). Для большинства пациентов компенсация обеспечивается витамином D в дозе 40 000–120 000 МЕ в сутки (1–3 мг/сут) в сочетании с употреблением 1,0–1,5 г элементарного кальция в сутки. Требуется регулярный контроль для своевременной коррекции терапии. В отличие от эупаратиреозидных пациентов (ежедневная потребность — 200 МЕ/сут, у пожилых пациентов — 800 МЕ/сут), у пациентов с гипопаратиреозом необходима в 100 раз более высокая доза витамина D. Это связано с уменьшением преобразования витамина D в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у таких больных. Более удобно использование кальцитриола по 0,5–1,0 мкг, особенно при сложностях с подбором дозы витамина D. Кальцитриол также обеспечивает быстрое развитие

эффекта (несколько дней) по сравнению с жирорастворимым витамином D, требующим несколько недель для развития эффекта.

Таблица 62-7. Основные препараты витамина D, используемые для лечения гипопаратиреоза

Препарат	Дозы, вид	Колебания ежедневной дозы	Время, через которое может развиваться токсический эффект
Эргокальциферол (витамин D ₂)	Драже по 500 МЕ. Спиртовой раствор 0,5%	25 000– 200 000 ЕД 500 мг раствора 15 000 МЕ	6–18 нед (препарат медленнодействующий)
Дигидротахистерол	Таблетки по 0,125; 0,2 и 0,4 мкг	0,2–1,0 мкг	1–3 нед (препарат быстродействующий)
Кальцифедиол	Капсулы по 20 и 50 мкг	20–200 мкг	3–5 нед (препарат средней длительности)
Кальцитриол	Капсулы по 0,25 и 0,5 мкг	0,25–5,0 мкг	0,5–2 нед (препарат быстродействующий)
Оксидевит*	Капсулы по 0,001 мг	0,001–0,003 мг	1–3 нед (препарат быстродействующий)

Таблица 62-8. Препараты кальция

Препарат	Содержание элементарного кальция, мг в таблетке
Карбонат кальция	250
Карбонат кальция-500	500
Фосфат кальция	600
Цитрат кальция	200
Ацетат кальция	169

Кальций и витамин D восстанавливают нормальный баланс фосфора и кальция, но не нормализуют полностью сниженную реабсорбцию кальция в почках, типичную для гипопаратиреоза. В связи с этим необходим контроль экскреции кальция с мочой, чтобы избежать гиперкальциурии на фоне терапии витамином D и кальцием. При гиперкальциурии высок риск нефролитиаза. Тиазидные диуретики при соблюдении низкосолевой диеты значительно снижают экскрецию кальция с мочой (примерно на 100 мг/сут) и могут использоваться для уменьшения гиперкальциурии.

Внутривенное назначение препаратов кальция обосновывают прежде всего тяжестью клинических проявлений. Тяжелые симптомы [например, эпилепсия, ларингоспазм, бронхоспазм, проявления со стороны сердца (застойная сердечная недостаточность) и изменение психического статуса] требуют внутривенного введения кальция, даже если его уровень в крови снижен незначительно (например, 7–8 мг/дл, или 1,75–2,0 ммоль/л).

Уровень кальция, фосфора и креатинина в крови должен контролироваться еженедельно на этапе подбора дозы и дважды в год, когда режим лечения стабилизирован. Кальций в моче и креатинин контролируют дважды в год. Цель терапии — контроль симптомов, уровня кальция в низконормальном диапазоне (около 8,0–8,5 мг/дл, или 2,0–2,12 ммоль/л), суточная экскреция кальция ниже 300 мг, фосфата кальция — ниже 55 мг. Более высокие уровни могут привести к осаждению солей фосфата кальция в мягких тканях (в почках, хрусталике и базальных ганглиях). Ежегодно — офтальмологический осмотр в щелевой лампе для контроля развития катаракты.

Трансплантация ткани паращитовидной железы и лечение паратиреоидным гормоном

Эти методы лечения малодоступны. Аллотрансплантация ПЩЖ требует иммуносупрессии, которая может быть более опасна, чем болезнь, от которой она избавляет. Иногда выполняют аутооттрансплантацию ПЩЖ в предплечье. Аутооттрансплантаты могут представлять собой свежую ткань ПЩЖ или ткань ПЩЖ, удаленной ранее и замороженной. Показанием к аутооттрансплантации ПЩЖ считают высокую вероятность послеоперационного гипопаратиреоза. Половина трансплантаций неудачна, а после успешных операций высок риск развития рецидивов ГПТ, так как ткань ПЩЖ, используемая для трансплантата, патологически изменена.

Для лечения гипопаратиреоза можно использовать синтетический человеческий ПТГ, который вводят подкожно 1 раз в день. Увеличение мочевой экскреции кальция при этом меньше, чем при лечении кальцием и кальцитриолом. В РФ препараты синтетического ПТГ не зарегистрированы.

Псевдопсевдогипопаратиреоз

Псевдопсевдогипопаратиреоз встречается в семьях с псевдогипопаратиреозом типа 1а. Он развивается при комбинации инактивирующей мутации *GNAS1* и остеодистрофии Олбрайта без резистентности к другим гормонам, которая характеризует псевдогипопаратиреоз. Гормональная устойчивость подавлена, когда видоизмененный ген *GNAS1* унаследован от отца.

ЧАСТЬ VIII

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА

Глава 63

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (СД) — группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, возникающей в результате дефектов секреции инсулина, эффектов инсулина или одновременного воздействия этих факторов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Медико-социальная значимость СД обусловлена:

- его высокой распространенностью;
- сохраняющейся тенденцией к росту заболеваемости;
- хроническим течением;
- высокой инвалидизацией и смертностью больных в результате развития поздних сосудистых осложнений;
- необходимостью создания системы специализированной помощи больным.

По данным Государственного регистра больных СД, на 2008 г. в России зарегистрировано более 2,8 млн больных СД, большинство из которых (85–90%) страдают СД 2-го типа. Учитывая выраженную клиническую симптоматику и острое начало, фактическая и регистрируемая распространенность СД 1-го типа совпадают. Напротив, распространенность СД 2-го типа, регистрируемая по статистике обращений, не отражает реальной ситуации, так как фактическое число больных в 3–4 раза превышает официальные цифры. В мире в настоящее время насчитывают 285 млн больных СД. Международная федерация диабета (IDF) прогнозирует увеличение количества больных СД в 2025 г. до 380 млн человек.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999), выделяют следующие клинические категории.

- Сахарный диабет 1-го типа (аутоиммунный, идиопатический) — деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности.
- Сахарный диабет 2-го типа (с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее).
- Гестационный сахарный диабет (возникает во время беременности).
- Другие типы сахарного диабета:
 - генетические нарушения функций β -клеток;
 - генетические нарушения действия инсулина;
 - болезни экзокринной части поджелудочной железы (панкреатит, травма/панкреатэктомия, опухоли, гемохроматоз, фиброкалькулезная панкреатопатия и др.);
 - заболевания эндокринной системы (акромегалия, синдром Кушинга, глюкагонома, феохромоцитомы, гипертиреоз, соматостатинома, альдостерома и др.);
 - диабет, индуцированный приемом лекарственных средств или химических веществ (пентамидина, никотиновой кислоты, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, агонистов β -адренорецепторов, тиазидных диуретиков, интерферона- α и др.);
 - диабет, индуцированный инфекциями (врожденная краснуха, цитомегаловирусная инфекция и др.);
 - необычные формы иммуноопосредованного диабета (синдром мышечной скованности, антиинсулиновые антитела к рецепторам);
 - другие генетические синдромы, иногда ассоциированные с диабетом.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В развитии диабета участвуют несколько патогенетических механизмов — от аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы с развитием абсолютного дефицита инсулина до нарушений, вызывающих развитие резистентности рецепторов периферических тканей-мишеней к действию инсулина (инсулинорезистентности). Недостаточность дей-

ствия инсулина вследствие неадекватной секреции и/или сниженного ответа на инсулин в тканях составляет основу нарушений метаболизма углеводов, жиров и белков. У одного и того же пациента нарушения секреции и действия инсулина могут сосуществовать, и неясно, какой дефект первичен.

Согласно современным представлениям, СД 1-го типа — аутоиммунное заболевание, в котором изменения гуморального и клеточного иммунитета играют определяющую роль. Иммунокомпетентными клетками инфильтрируются островки Лангерганса, развиваются инсулит и деструкция β -клеток с абсолютной инсулиновой недостаточностью. СД 1-го типа, несмотря на острое классическое начало заболевания, характеризуется длительным скрытым периодом. Выделяют следующие стадии этого процесса:

- генетическую предрасположенность (антигены главного комплекса гистосовместимости HLA, особенно II класса);
- гипотетический триггерный фактор (вирусная инфекция, стресс, характер питания, химические факторы);
- иммунные нарушения при сохранении нормальной секреции инсулина [с определением иммунологических маркеров СД 1-го типа — аутоантител к антигенам β -клеток, инсулину, декарбоксилазе глутамовой кислоты, тирозинфосфатазам (IA2 α и IA-2 β)];
- выраженные иммунные нарушения с прогрессирующим снижением секреции инсулина вследствие развивающегося инсулита при нормальном уровне гликемии;
- клиническую манифестацию, развивающуюся после гибели 80–90% массы β -клеток;
- полную деструкцию β -клеток.

Для некоторых форм СД 1-го типа этиологические факторы не установлены. У таких пациентов, в основном африканского и азиатского происхождения, не определяются маркеры аутоиммунного поражения β -клеток. Заболевание проявляется повторными эпизодами кетоацидоза с выявлением дефицита инсулина различной степени выраженности между эпизодами. Эта форма диабета наследственная, не ассоциированная с системой HLA.

В основе СД 2-го типа лежат резистентность к инсулину и его недостаточность, чаще относительная, чем абсолютная. Первоначально инсулинорезистентность связывали с дефектом инсулиновых рецепторов, образованием антител к инсулину. Однако главной причиной ее оказа-

лись нарушения пострецепторных внутриклеточных процессов. Большинству больных СД 2-го типа свойственна избыточная масса тела, или ожирение, — основная причина развития инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность может развиваться у лиц с нормальной массой тела, но избыточным абдоминальным отложением жира. Установлено значение гормонов и цитокинов, производимых жировыми клетками, в развитии инсулинорезистентности. Лептин действует на гипоталамус, ускоряя метаболизм глюкозы. Содержание адипонектина в крови обратно связано со степенью ожирения и резистентности к инсулину. Фактор некроза опухоли- α угнетает метаболизм глюкозы. Глюкотоксичность и липотоксичность привлекают к себе все большее внимание в качестве патогенетических факторов СД 2-го типа.

СКРИНИНГ

Скрининг для выявления СД следует проводить у всех людей 45 лет и старше, особенно при ИМТ не менее 25 кг/м^2 . Если СД не выявлен, обследование повторяют один раз в 3 года. Обследование для выявления СД следует проводить чаще или в более молодом возрасте у людей с избыточной массой тела и дополнительными факторами риска, к которым относят:

- низкую физическую активность;
- СД у родственников первой линии родства;
- принадлежность к этнической группе высокого риска;
- наличие у женщин в анамнезе гестационного диабета или родов ребенка массой тела более $4,1 \text{ кг}$;
- АГ;
- уровни ХС ЛПВП менее $0,9 \text{ ммоль/л}$ (35 мг/дл) и/или триглицеридов более $2,82 \text{ ммоль/л}$ (250 мг/дл);
- поликистоз яичников;
- нарушенную гликемию натощак или нарушенную толерантность к глюкозе при предыдущем исследовании;
- анамнез сердечно-сосудистых заболеваний.

Скрининг на диабет/нарушения углеводного обмена возможен по определению гликемии натощак и/или данным перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Наиболее эффективно использование неинвазивной шкалы риска в сочетании с диагностическим ОГТТ у пациентов с высоким риском развития СД. Пациентам с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием при отсутствии СД следует выполнять ОГТТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Жалобы

Основные клинические симптомы хронической гипергликемии и дефицита инсулина:

- полиурия (в том числе в ночное время);
- жажда;
- полидипсия;
- сухость во рту;
- снижение массы тела;
- слабость и утомляемость.

Кроме того, больные СД могут предъявлять жалобы на снижение остроты зрения, либидо и потенции, кожный зуд, повышенную подверженность инфекциям.

Клинические проявления и особенности течения СД зависят от его типа. Для СД 1-го типа, как правило, характерны острое начало заболевания и быстрое развитие выраженных метаболических нарушений. СД 1-го типа нередко впервые проявляется тяжелым ацидозом или диабетической комой.

СД 2-го типа характеризуется длительной доклинической бессимптомной стадией, и к моменту установления диагноза более чем у половины пациентов уже есть осложнения. У больных СД 2-го типа наряду с признаками нарушения углеводного обмена нередко отмечают ожирение или избыточную массу тела, АГ, ИБС. Причиной первого обращения к врачу могут стать проявления микро- и макроангиопатии. СД 2-го типа может быть впервые выявлен у больных с инфарктом миокарда или инсультом. Иногда первое проявление СД 2-го типа — гиперосмолярная кома. Спонтанное развитие диабетического кетоацидоза встречается редко, как правило, вследствие тяжелого интеркуррентного заболевания.

Объективное обследование

Питание при СД может быть нормальным, пониженным или повышенным. При декомпенсации кожа, губы и язык сухие, тургор подкожной жировой клетчатки снижен. При СД 1-го типа выявляется диабетический рубец (гиперемия щек, подбородка, лба) вследствие расширения капилляров кожи. Ксантоматоз как следствие гиперлипидемии наблюдают у больных СД 2-го типа. Возможно появление витилиго, пигментации на голенях (диабетической дермопатии, или «пигментной голени»), липоидного некробиоза кожи. При длительном и плохо компенсиро-

ванном СД выявляют трофические язвы стоп и голеней как следствие тяжелой ангиопатии и нейропатии.

Частый признак СД — кожные инфекции: фурункулез, остиофолликулит, панариции, паронихии, грибковые поражения слизистых оболочек и ногтей.

Первыми признаками СД могут быть гингивиты, альвеолярная пиорея, пародонтоз, прогрессирующий кариес.

ДИАГНОСТИКА

Сахарный диабет диагностируют при наличии любого из перечисленных критериев.

- Симптомы диабета и «случайный» уровень глюкозы в плазме крови не менее 11,1 ммоль/л (200 мг/дл). Случайное определено как любое время суток без учета времени, прошедшего после последнего приема пищи. Классические симптомы диабета включают полиурию, полидипсию и необъяснимую потерю массы тела.
- Глюкоза в плазме крови натощак — не менее 7,0 ммоль/л (126 мг/дл). Натощак определено как отсутствие потребления калорий в течение, по крайней мере, 8 ч.
- Двухчасовая глюкоза в плазме — не менее 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) при ОГТТ, выполненном согласно рекомендациям ВОЗ.

Диагноз СД должен быть подтвержден повторным определением гликемии в другие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с выраженной декомпенсацией углеводного обмена или симптомами. ОГТТ проводят в случаях сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза. Гликемия определяется до и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой. Нагрузка глюкозой составляет для взрослых 75 г глюкозы, растворенной в 300 мл воды, для детей — 1,75 г глюкозы на 1 кг массы тела (но ≤ 75 г), выпитой в течение 3–5 мин.

Учитывая, что критерии нарушений углеводного обмена основываются на определении глюкозы в плазме, при выявлении гликемии другими методами следует пользоваться формулами пересчета:

$$\text{глюкоза в плазме (ммоль/л)} = 0,558 + 1,119 \times \\ \times \text{уровень глюкозы в цельной крови (ммоль/л);}$$

$$\text{глюкоза в плазме (ммоль/л)} = 0,102 + 1,066 \times \\ \times \text{уровень глюкозы в капиллярной крови (ммоль/л);}$$

$$\text{глюкоза в плазмы (ммоль/л)} = 0,137 + 1,047 \times \\ \times \text{уровень глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л).}$$

Оценка уровня гликемии натощак и/или через 2 ч после ОГТТ позволяет диагностировать различные нарушения углеводного обмена: нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак, рассматриваемые как предиабет или категории повышенного риска развития СД; сахарный диабет (табл. 63-1).

Таблица 63-1. Диагностические критерии нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999)

	Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг/дл)		
	цельная кровь		плазма
	венозная	капиллярная	венозная
Нормальные показатели углеводного обмена			
Натощак и через 2 ч после ОГТТ	3,3–5,5 (59–99)	3,3–5,5 (59–99)	4,0–6,1 (72–110)
	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)
Сахарный диабет			
Натощак, или через 2 ч после ОГТТ, или через 2 ч после приема пищи (постпрандиальная гликемия), или «случайная» гликемия (в любое время дня вне зависимости от приема пищи)	≥6,1 (≥110)	≥6,1 (≥110)	≥7,0 (>126)
	≥10,0 (≥180)	≥11,1 (≥200)	≥11,1 (>200)
	≥10,0 (≥180)	≥11,1 (≥200)	≥11,1 (≥200)
Нарушенная толерантность к глюкозе			
Натощак (если определяется) и через 2 ч после ОГТТ	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)	<7,0 (<126)
	≥6,7 (≥120) <10,0 (<180)	≥7,8 (≥140) <11,1 (<200)	≥7,8 (≥140) <11,1 (<200)
Нарушенная гликемия натощак			
Натощак и через 2 ч после ОГТТ (если определяется)	≥5,6 (≥100)	≥5,6 (≥100)	≥6,1 (≥110)
	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)	<7,0 (<126)
	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)

Американская диабетологическая ассоциация, основываясь на результатах крупных эпидемиологических исследований, представленных Международным комитетом экспертов в 2009 г., предлагает использовать показатель гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}) не менее 6,5% для диагностики СД. Значения Hb_{A1c} 5,7–6,4% предлагается включить в категории повышенного риска диабета (ранее — предиабет) наряду с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натощак. Hb_{A1c} — биохимический показатель крови, отражающий среднее

содержание глюкозы в плазме крови за длительный период — до 3 мес (в отличие от измерения глюкозы в крови, которое дает представление об уровне гликемии только на момент исследования). Определение Hb_{A1c} для целей диагностики СД и предиабета следует проводить только в лабораториях с использованием соответствующих стандартизированных методов.

Наряду с гипергликемией лабораторными симптомами СД считают глюкозурию, редко — кетоновые тела в моче в небольших концентрациях. Глюкоза полностью реабсорбируется в канальцах почек при ее концентрации в плазме крови до 10 ммоль/л, при превышении этого порога глюкоза выводится с мочой.

Дифференциальная диагностика

Поскольку диагноз СД устанавливают по уровню гликемии, дифференциальную диагностику проводят между различными типами диабета (табл. 63-2). У части пациентов сложно четко определить тип СД. СД 2-го типа может дебютировать кетоацидозом, а СД 1-го типа может начинаться поздно, прогрессировать медленно, несмотря на аутоиммунную природу заболевания.

Таблица 63-2. Дифференциально-диагностические признаки сахарного диабета 1-го и 2-го типа

Признак	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Распространенность, %	10–15	85–90
Наследственная предрасположенность	Нехарактерна	Характерна
Масса тела	Чаще снижена	Чаще повышена
Характер начала заболевания	Обычно быстрое развитие симптомов	Обычно незаметное, медленное
Возраст пациента при манифестации заболевания	Чаще 15–24 года	Чаще >40 лет
Симптоматика	Резко выражена	Выражена слабо
Уровень инсулина/С-пептида в крови	Низкий/отсутствует	Вначале повышен
Количество инсулиновых рецепторов	В норме	Снижено
Ассоциация с HLA-гаплотипами	Обычно есть	Обычно нет
Аутоантитела к антигенам β -клеток	Определяются	Отсутствуют
Риск кетоацидоза	Высокий	Низкий
Инсулинорезистентность	Нет	Есть

Окончание табл. 63-2

Признак	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Ответ на терапию пероральными сахароснижающими препаратами	Отсутствует	Чаще присутствует
Потребность в инсулине	Жизненная	Вначале обычно отсутствует, затем развивается

Структура диагноза

- Сахарный диабет, указать тип (1-й, 2-й):
 - течение (легкое, средней тяжести, тяжелое);
 - фаза (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация).
- Диабетические микроангиопатии:
 - ретинопатия [указать стадию на левом глазу (OS), на правом глазу (OD)];
 - состояние после лазерной фотокоагуляции или оперативного лечения (в каком году);
 - нефропатия (указать стадию);
 - диабетическая нейропатия (указать форму);
 - синдром диабетической стопы (указать форму).
- Диабетические макроангиопатии:
 - ИБС (указать форму);
 - сердечная недостаточность (указать функциональный класс по NYHA);
 - цереброваскулярные заболевания (указать какие);
 - периферическая ангиопатия (указать тип и стадию).
- Артериальная гипертензия.
- Дислипидемия (если есть).
- Сопутствующие заболевания.

Определение степени тяжести сахарного диабета

СД 2-го типа на диетотерапии без микро- и макрососудистых осложнений расценивают как СД легкой формы.

Течение средней степени тяжести устанавливают при СД 1-го и 2-го типа на сахароснижающей терапии без осложнений или при наличии начальных стадий осложнений: непролиферативной стадии диабетической ретинопатии, стадии микроальбуминурии, диабетической нефропатии, диабетической полинейропатии.

Тяжелую форму диагностируют при лабильном течении СД с частыми гипогликемиями и/или кетоацидотическими состояниями, а также при СД 1-го и 2-го типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями: препролиферативной или пролиферативной стадиями диабетической ретинопатии, стадиями протеинурии или хронической почечной недостаточности диабетической нефропатии, синдромом диабетической стопы, автономной полинейропатией, постинфарктным кардиосклерозом, сердечной недостаточностью, перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой, окклюзионным поражением нижних конечностей.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные цели лечения больных СД: устранение симптомов заболевания, профилактика острых и хронических осложнений, снижение смертности и улучшение качества жизни. Целей лечения достигают модификацией образа жизни с помощью организации рационального питания и расширения объема физических нагрузок, сахароснижающей фармакотерапией, обучением больных и самоконтролем гликемии, ранним лечением осложнений и сопутствующих заболеваний.

Показания к госпитализации

Показаниями к госпитализации считают острые осложнения СД (тяжелый кетоацидоз или кому), прогрессирование сосудистых осложнений. Пациентов с СД 1-го типа госпитализируют в дебюте заболевания для подбора инсулинотерапии и обучения больного самоконтролю гликемии и принципам рационального питания, при ургентных состояниях (инфекциях, интоксикациях, оперативных вмешательствах). Больных СД 2-го типа также госпитализируют при выраженной декомпенсации углеводного обмена, требующей перевода на инсулинотерапию.

Обучение больных

Результаты лечения диабета в значительной степени зависят от поведения больного, выполнения им сложных контрольных и лечебных мероприятий, умения принимать решения медицинского характера (планирования приема пищи вне дома, определения количества вводимого инсулина, купирования гипогликемии и т.д.). Для освоения таких навыков и умений, способствующих достижению конкретных терапевтических целей, необходимо обучение больных. Обучающие мероприятия следует проводить силами медицинского персонала, подготовленного

в области принципов обучения больных и стратегий изменения образа их жизни (диабетологом/эндокринологом, медицинской сестрой, медицинским психологом). Терапевтическое обучение больных осуществляют от момента выявления заболевания и на всем его протяжении. Цели и задачи обучения должны быть конкретизированы в соответствии с состоянием пациента. Обучение можно проводить как в индивидуальном порядке, так и в группах больных. Для группового обучения используют специально разрабатываемые структурированные программы, адресованные конкретному контингенту больных (больным СД 1-го типа; больным СД 2-го типа на диете и пероральных препаратах; больным СД 2-го типа, получающим инсулин; детям и подросткам, больным СД, и их родственникам; беременным, больным СД). Индивидуальное обучение можно проводить с любым пациентом, желательно с детьми и беременными с СД.

Самоконтроль гликемии

Самоконтроль гликемии рассматривается как важная часть эффективного лечения СД, которая позволяет больному оценивать изменения гликемии в реальном времени. Врач использует результаты самоконтроля для оценки эффективности и безопасности терапии. Рекомендую пациенту метод самоконтроля уровня глюкозы в крови, врач должен убедиться в том, что пациент правильно понял инструкции по проведению исследования, сможет самостоятельно его выполнять и в соответствии с полученными результатами корректировать факторы образа жизни и медикаментозное лечение. Пациентам, лечение которых осуществляется путем множественных инъекций инсулина, рекомендуют не менее чем 3-кратный ежедневный самоконтроль уровня глюкозы. Для других категорий пациентов частота самоконтроля определяется индивидуальными потребностями. Постоянное мониторирование уровня глюкозы в сочетании с интенсивной инсулинотерапией может быть средством снижения Hb_{A1c} у определенной категории пациентов — больных СД 1-го типа в возрасте не менее 25 лет. В наибольшей степени самоконтроль гликемии показан пациентам с недавно выявленным СД, склонным к частым гипогликемиям, а также лицам, мотивированным на достижение жесткого контроля уровня гликемии.

Немедикаментозное лечение

Рациональное питание. Соблюдение диеты считают необходимой составной частью лечения больного СД вне зависимости от варианта сахароснижающей терапии, направленной на нормализацию массы тела и

поддержание нормального уровня гликемии. Основные принципы рационального питания при СД 1-го типа:

- определение калорийности питания;
- исключение рафинированных углеводов;
- соблюдение регулярного приема пищи.

Суточную калорийность покрывают за счет углеводов на 55–60%, белков — на 15–20%, жиров — на 20–25%. Из повседневного рациона исключают продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (сахар, мед, кондитерские изделия, варенье, сладкие напитки). Потребление насыщенных жиров ограничивают до 10%; замещают насыщенные жиры моно- и полиненасыщенными в соотношении 1:1:1. Пациентам с СД 1-го типа необходимо документировать потребление (считать хлебные единицы — ХЕ) зерновых, жидких молочных продуктов, некоторых сортов овощей (картофеля, кукурузы), фруктов и ягод. Доступны таблицы содержания ХЕ в различных продуктах и ориентировочной суточной потребности в ХЕ в зависимости от массы тела и уровня физической активности пациента. Для усвоения 1 ХЕ (12 г глюкозы) требуется 1–2 ЕД инсулина.

Питание больного СД 2-го типа должно соответствовать современным рекомендациям по здоровому питанию. При избыточной массе тела необходимо добиваться ее снижения путем ограничения энергетической ценности рациона. Рекомендуют:

- существенное ограничение высокоэнергетических продуктов, богатых жирами, алкоголя, сахара и сладостей;
- употребление в меньшем количестве продуктов средней энергетической ценности, состоящих из белка и крахмала;
- употребление без ограничений низкоэнергетических продуктов (овощей, зелени, низкокалорийных напитков).

Физические нагрузки. Физическая нагрузка снижает уровень глюкозы в плазме крови и повышает чувствительность тканей к инсулину. У больных СД 2-го типа аэробная нагрузка и упражнения с сопротивлением сопровождаются снижением Hb_{A1c} на 0,66% независимо от изменения массы тела.

Режим физических нагрузок должен быть индивидуализирован с учетом возраста больного, наличия поздних осложнений СД, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. При декомпенсации заболевания (особенно в состоянии кетоацидоза) физические нагрузки противопоказаны, так как могут ухудшить состояние больного. При отсутствии противопоказаний рекомендуются нагрузки умеренной интен-

сивности, общей продолжительностью не менее 2,5 ч в неделю, не реже 3 раз в неделю (с перерывами не более 2 последовательных дней).

У больных, получающих сахароснижающие препараты, физическая нагрузка может спровоцировать гипогликемию, риск которой повышается во время выполнения физической нагрузки и в ближайшие 12–40 ч после периода длительных и тяжелых физических упражнений. Больным СД 1-го типа следует определять уровень гликемии до, во время и после физической нагрузки. При легких и умеренных физических нагрузках продолжительностью не более 1 ч требуется дополнительный прием 15 г легкоусвояемых углеводов на каждые 40 мин физической активности. При интенсивных занятиях спортом необходимо снижение дозы инсулина, действующего в период выполнения физической нагрузки и в последующие 6–12 ч, на 20–50%.

Медикаментозное лечение

Сахароснижающие лекарственные средства классифицируют по основному механизму действия.

- Инсулины.
- Лекарственные средства, повышающие секрецию инсулина (секретогоги):
 - производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, гликвидон, глимепирид, глипизид);
 - меглитиниды (натеглинид, репаглинид).
- Лекарственные средства, преимущественно повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (сенситайзеры):
 - бигуаниды (метформин);
 - тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон).
- Лекарственные средства, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике, — ингибиторы α -глюкозидаз (акарбоза, миглитол).
- Инкретин-миметики:
 - аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (эксенатид, лираглутид);
 - ингибиторы дипептидилпептидазы типа IV (ситаглиптин, вилдаглиптин).
- Аналоги амилина (прамлинтид).

Инсулины. Инсулины классифицируют по происхождению (человеческий, свиной и бычий, аналоги человеческого инсулина) и продолжительности действия (ультракороткого действия — аспарт, глулизин, лизпро; короткого — инсулин растворимый; средней продолжительности — инсулина-цинк комбинированного суспензия, инсулин изофан;

длительного действия — гларгин, детемир, инсулина-цинк кристаллического суспензия; комбинированные (двухфазные) инсулины — инсулин растворимый/инсулин изофан, инсулин аспарт двухфазный, лизпро двухфазный). В России разрешены только генно-инженерные инсулины человека или аналоги инсулина человека.

Важнейшим эффектом инсулина является снижение гликемии вследствие стимуляции утилизации глюкозы периферическими тканями, подавления глюконеогенеза и гликогенолиза. Препараты инсулина используют для лечения всех типов СД. В лечении СД 1-го типа инсулины играют центральную роль.

Препараты инсулина вводят подкожно, при необходимости (в ургентных ситуациях, при оперативных вмешательствах и т.д.) можно вводить внутримышечно и внутривенно. На фармакокинетику препаратов инсулина оказывают влияние доза инсулина, место инъекции, путь введения, наличие липодистрофий и липом, локальная температура, мышечная работа. Особая кинетика всасывания новых инсулинов длительного действия — гларгина и детемира — позволяет избежать пиков концентрации препарата в крови, что обеспечивает поддержание равномерной физиологичной базальной инсулинемии. Побочными эффектами инсулина являются гипогликемия, увеличение массы тела, местные реакции (липоатрофия, липогипертрофия), преходящие отеки ног, нарушение зрения после начала инсулинотерапии вследствие изменения рефракции хрусталика. Применение аналогов инсулина короткого и длительного действия, ингаляционного инсулина, выгодно отличающихся от традиционных препаратов инсулина по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, улучшает качество лечения больных СД.

Производные сульфонилмочевины (ПСМ). ПСМ обладают наиболее выраженным гипогликемическим действием среди всех сахароснижающих препаратов, снижая уровень Hb_{A1c} при монотерапии в среднем на 1,5%. На сегодняшний день в мире доступно более 20 различных ПСМ. Препараты I поколения практически не применяют, поскольку ПСМ II поколения (гликвидон, гликлазид, глибенкламид, глипизид, глимепирид) значительно превосходят их по выраженности гипогликемического действия и реже вызывают побочные эффекты.

Основной механизм действия заключается в способности связывания ПСМ со специфическими сульфонилмочевинными рецепторами β -клеток поджелудочной железы, что приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, деполяризации мембраны, входу каль-

ция внутрь клеток и как следствие — высвобождению запасов инсулина из внутриклеточных депо и выбросу инсулина в кровь. Применение ПСМ оправдано только у пациентов с сохранной функцией панкреатических β -клеток. Следует избегать назначения высоких доз ПСМ, так как постоянная гиперстимуляция β -клеток приводит к их истощению, а медикаментозно вызываемая гиперинсулинемия усиливает периферическую инсулинорезистентность, формируется резистентность к действию ПСМ.

ПСМ применяют как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Назначать 2 разных ПСМ одновременно нельзя. ПСМ назначают, начиная с минимальных доз, при необходимости дозу постепенно увеличивают с интервалом 1–2 нед, рекомендуют принимать за 30 мин до еды. Начало действия ПСМ — через 2–3 ч после приема (микронизированная форма глибенкламида — через 1 ч). Большинство препаратов принимают 1–2 раза в день. ПСМ применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами.

Противопоказаниями к назначению лекарственных препаратов, повышающих секрецию инсулина, являются СД 1-го типа, беременность и лактация, тяжелая почечная и печеночная недостаточность. Наиболее частый и серьезный побочный эффект ПСМ — гипогликемия, к которой особенно склонны пожилые больные, а также с нарушенной функцией почек. Чаще гипогликемию вызывают препараты, выводящиеся медленно и преимущественно почками, например, глибенкламид, глимепирид и гликлазид редко вызывают гипогликемию. При назначении секретогогов необходимо проводить обучение больного в отношении распознавания, купирования и профилактики гипогликемии. Стимулируя секрецию инсулина, ПСМ повышают аппетит и могут способствовать повышению массы тела, что нежелательно у больных СД с избыточным весом.

Меглитиниды. Благодаря особенностям механизма действия и фармакокинетики сахароснижающие препараты этой группы заняли отдельную нишу в лечении СД 2-го типа и получили название прандиальных регуляторов гликемии. Меглитиниды, подобно ПСМ, оказывают влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы панкреатических β -клеток, но действуют посредством других рецепторов. Меглитиниды восстанавливают раннюю фазу секреции инсулина. Вследствие короткого периода действия не развивается длительная гиперинсулинемия. По сравнению с ПСМ меглитиниды больше снижают постпрандиальный уровень гликемии, но в меньшей степени — уровень гликемии натощак.

Меглитиниды всасываются в ЖКТ за очень короткое время, обеспечивая начало действия через несколько минут после приема, продолжительность действия — около 1 ч, их принимают непосредственно перед едой, или во время еды, или через несколько минут после еды. Имитация физиологической секреции инсулина на прием пищи при лечении препаратами этой группы позволяет пациентам более гибко подходить к соблюдению режима питания и снизить риск гипогликемии. Применение меглитинидов сопровождается сопоставимым с ПСМ риском увеличения массы тела, но гипогликемия встречается реже.

Бигуаниды. Метформин — единственный бигуанид, разрешенный к применению. Метформин, связываясь с фосфолипидами клеточных мембран, вызывает следующие эффекты:

- снижает продукцию глюкозы в печени;
- увеличивает утилизацию глюкозы периферическими тканями, снижая инсулинорезистентность;
- задерживает всасывание углеводов в тонкой кишке, способствует снижению массы тела;
- снижает концентрацию свободных жирных кислот в плазме крови, оказывает благоприятный эффект на липидный обмен.

Сахароснижающая эффективность монотерапии ПСМ и метформином сопоставима. Метформин (в отличие от ПСМ) не вызывает гипогликемии и увеличения массы тела.

Общими противопоказаниями к назначению препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину, считают СД 1-го типа, беременность, лактацию. Кроме того, противопоказаниями к назначению метформина служат все факторы, предрасполагающие к развитию лактат-ацидоза: нарушенные функции почек (креатинин в сыворотке более 124 мкмоль/л у женщин, 133 мкмоль/л у мужчин) и печени, сердечная недостаточность, злоупотребление алкоголем, тяжелое состояние, сопровождаемое гипоксией и/или ацидозом, оперативное вмешательство. Обычно препарат хорошо переносится. Побочные эффекты проявляются в виде желудочно-кишечных нарушений (тошноты, дискомфорта в эпигастральной области, метеоризма, диареи, металлического привкуса во рту), которых можно избежать, если начинать лечение метформином с малых доз и принимать препарат во время или после еды.

Тиазолидиндионы (глитазоны). Механизм действия тиазолидиндионов, аналогично метформину, основан на повышении чувствительности периферических тканей к инсулину. Тиазолидиндионы — высокоаф-

финные агонисты ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом PPAR- γ . PPAR- γ регулируют транскрипцию генов, отвечающих за метаболизм углеводов и жиров. Снижение инсулинорезистентности на фоне терапии тиазолидиндионами происходит за счет повышения синтеза транспортеров глюкозы, увеличивается транспорт глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов, где активируются процессы синтеза гликогена и гликолиза.

Тиазолидиндионы противопоказаны при сердечной недостаточности III и IV функционального класса по классификации NYHA, а также при уровне АЛТ выше верхней границы нормы в 2,5 раза. Тиазолидиндионы не вызывают гипогликемию, но их применение сопровождается развитием других побочных эффектов, среди которых наибольшее значение имеют увеличение массы тела (дозо- и времязависимый эффект), задержка жидкости в организме, отеки стоп, сердечная недостаточность. Вероятность задержки жидкости в организме возрастает при одновременном использовании тиазолидиндионов и инсулина. Данную комбинацию следует с осторожностью назначать пациентам с повышенным риском развития сердечной недостаточности.

Ингибиторы α -глюкозидаз. Механизм действия ингибиторов α -глюкозидаз связан с их действием на ферменты щеточной каемки энтероцитов. Действуя в верхних отделах тонкой кишки, эти препараты замедляют процессы ферментирования сложных углеводов и снижают скорость всасывания моносахаридов. Используя способность ингибиторов α -глюкозидаз эффективно снижать постпрандиальную гликемию, чаще всего их используют в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами. Они менее эффективны в отношении снижения гликемии по сравнению с метформином или ПСМ. Поскольку углеводы всасываются дистально, не наблюдается симптомов мальабсорбции или снижения массы тела, но увеличенное поступление полисахаридов в толстую кишку может приводить к метеоризму и диарее. Выраженность побочных эффектов можно уменьшить, если начинать лечение с небольших доз и увеличивать дозу постепенно.

Инкретин-миметики. К инкретин-миметикам, используемым в терапии СД 2-го типа, относят 2 класса препаратов:

- агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) (эксенатид, лираглутид);
- ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP IV) (ситаглиптин, вилдаглиптин).

Инкретины вырабатываются в кишечнике и играют основную роль в инсулиновом ответе на прием пищи. При СД 2-го типа содержание инкретинов и их эффект снижены.

- **Эксенатид** — синтетический аналог GLP-1, обладает глюкозозависимым стимулирующим эффектом на секрецию инсулина, подавляет постпрандиальную секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и снижает аппетит, вследствие чего снижаются уровень гликемии и масса тела. Эксенатид вводится подкожно, максимальной концентрации достигает через 2 ч, длительность действия — 10 ч. Эксенатид длительного действия находится в стадии клинических испытаний. Основным побочным эффектом эксенатида — тошнота, которая на фоне длительного приема беспокоит реже.
- **Ингибиторы DPP IV** подавляют активность фермента, разрушающего GLP-1, увеличивая, таким образом, длительность действия эндогенного GLP-1. Эффекты ингибиторов DPP IV аналогичны таковым синтетических аналогов GLP-1, но (в отличие от последних) не вызывают снижения массы тела. Ингибиторы DPP IV являются препаратами для приема внутрь, их назначают в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или тиазолидиндионами.

Аналоги амилина. Прамлинтид — синтетический аналог амилина — пептидного гормона, секретируемого β -клетками поджелудочной железы в ответ на прием пищи наравне с инсулином. Прамлинтид замедляет опорожнение желудка, подавляет секрецию глюкагона и снижает аппетит. Быстро всасывается при подкожном применении. Показан в качестве дополнительной терапии больным СД 1-го или 2-го типа с постпрандиальной гипергликемией и/или увеличением массы тела на фоне инсулинотерапии. Характерными побочными эффектами прамлинтида являются гипогликемия, реакции со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, потеря аппетита). Прамлинтид не следует назначать в комбинации с ингибиторами α -глюкозидаз и препаратами, влияющими на моторику ЖКТ.

Принципы сахароснижающей терапии сахарного диабета 1-го типа

В условиях абсолютного дефицита инсулина при СД 1-го типа заместительная инсулинотерапия — единственный метод лечения. Используют базис-болюсный принцип инсулинотерапии в целях имитации физиологического выделения гормона в течение суток. Базис-болюсный режим осуществляют введением инсулина длительного действия (1–2 инъекции) в сочетании с инъекциями инсулина короткого действия перед основными приемами пищи. Базальный инсулин подавляет продукцию глюкозы в период между приемом пищи и сном, при этом же-

лательно, чтобы базальное замещение инсулина имело постоянное значение и составляло приблизительно половину суточной дозы инсулина. Прандиальное введение инсулина, или болюс, ограничивает колебания постпрандиальной гипергликемии и может составлять 10–20% общей суточной дозы инсулина на каждый прием пищи. Коррекцию дозы инсулина проводят ежедневно на основании данных концентрации глюкозы в крови в течение суток. Существующие в настоящее время виды инсулина позволяют индивидуализировать режим инсулинотерапии в зависимости от потребностей пациента.

Принципы сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа

Для большинства больных СД 2-го типа оправданным считают целевой уровень Hb_{A1c} менее 7,0%. Не выявлено преимуществ более интенсивного гликемического контроля ($Hb_{A1c} \leq 6,5\%$) у больных СД 2-го типа. Решение об интенсификации терапии с достижением уровня Hb_{A1c} менее 7,0% следует принимать индивидуально с учетом потенциальных преимуществ и риска для конкретного пациента. Следует учитывать такие факторы, как возраст, предшествующая длительность СД, ожидаемая продолжительность жизни, риск развития гипогликемий, наличие сердечно-сосудистой патологии, множественных сердечно-сосудистых факторов риска, выраженных микрососудистых осложнений, способность осуществлять соответствующий режиму терапии интенсивный самоконтроль гликемии. К категории больных, которым показан целевой уровень Hb_{A1c} менее 7,0% (возможно <6,5%), могут быть отнесены лица молодого и среднего возраста с впервые выявленным СД 2-го типа или небольшой длительностью СД, с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, без микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний. Напротив, менее строгий целевой уровень Hb_{A1c} может быть рекомендован больным пожилого возраста, с длительным СД 2-го типа, небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, с тяжелыми гипогликемиями, выраженными микро- или макрососудистыми осложнениями, высоким сердечно-сосудистым риском.

Выбор сахароснижающего препарата должен быть основан в первую очередь на его сахароснижающей эффективности с учетом профиля безопасности для конкретного пациента. В настоящее время не доказаны преимущества какого-либо класса препаратов или их комбинаций в отношении влияния на риск осложнений. Снижение риска осложнений определяется достижением хорошего контроля гликемии, а не специфическими дополнительными свойствами сахароснижающих препаратов (табл. 63-3). При значительном повышении уровня гликемии (Hb_{A1c}

Таблица 63-3. Характеристика сахароснижающей способности и негликемических эффектов различных видов терапии

Вмешательство	Ожидаемое снижение Hb_{A1c} при монотерапии, %	Преимущества	Недостатки
Ряд 1. Наиболее обоснованная терапия Шаг 1. Начало терапии Изменение образа жизни со снижением массы тела и увеличением физической активности	1-2	Широкие возможности	Низкая приверженность, недостаточная эффективность для большинства больных в течение 1-го года
Метформин	1,5	Нейтрален в отношении массы тела	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, противопоказан при почечной недостаточности
Шаг 2. Продолжение терапии Инсулин	1,5-3,5	Нет ограничений дозы, быстрый эффект, улучшает липидный профиль	1-4 инъекции в день, необходимость частого контроля гликемии, гипогликемия, прибавка массы тела, высокая стоимость аналогов
Препараты сульфонилмочевины	1,0-2,0	Быстрый эффект	Прибавка массы тела, гипогликемия (особенно глибенкламид)
Ряд 2. Менее обоснованная терапия Тиазолидиндионы	0,5-1,4	Улучшают липидный профиль (пиоглитазон), потенциально уменьшают риск инфаркта миокарда (пиоглитазон)	Задержка жидкости, усугубление ХСН, прибавка массы тела, переломы костей, дорогостоящие, потенциально увеличивают риск инфаркта миокарда (росиглитазон)

Оконгание табл. 63-3

Вмешательство	Ожидаемое снижение Hb_{A1c} при монотерапии, %	Преимущества	Недостатки
Агонисты глюкагоноподобного пептида-1	0,5–1,0	Снижение массы тела	2 инъекции в день, частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, долгосрочная безопасность не установлена, дорогостоящие
Другая терапия Ингибиторы α -глюкозидазы	0,5–0,8	Нейтральны в отношении массы тела	Часто побочные эффекты со стороны ЖКТ, прием 3 раза в сутки, высокая стоимость
Глиниды	0,5–1,5	Быстрый эффект	Прибавка массы тела, прием 3 раза в сутки, гипогликемия, высокая стоимость
Прамлинтид	0,5–1,0	Снижение массы тела	3 инъекции в день, частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, долгосрочная безопасность не установлена, высокая стоимость
Ингибиторы дипептидилпептидазы IV	0,5–0,8	Нейтральны в отношении массы тела	Долгосрочная безопасность не установлена, высокая стоимость

Примечания: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

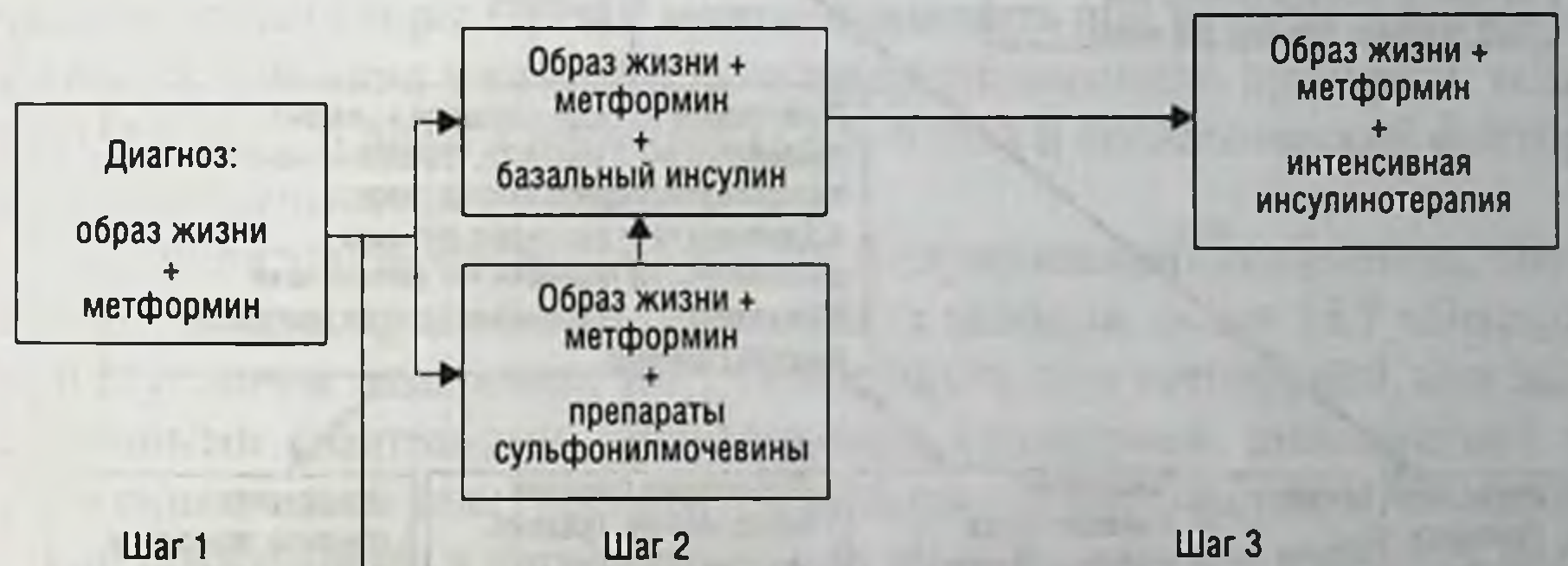
>8,5%) рекомендуют использование классов препаратов с быстрой сахароснижающей способностью или более раннее начало комбинированной терапии.

На согласительной конференции Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета в 2008 г. разработан следующий алгоритм лечения СД 2-го типа (рис. 63-1).

Терапия первого ряда предпочтительна для большинства пациентов с СД 2-го типа. При установлении диагноза СД 2-го типа первым шагом в лечении, наряду с модификацией образа жизни, считают применение метформина (поскольку в большинстве случаев только изменение образа жизни не приводит к достижению целевых показателей гликемии). При непереносимости метформина или противопоказаниях к его назначению можно использовать ПСМ.

Второй сахароснижающий препарат должен быть добавлен в течение 2–3 мес от начала терапии, если на фоне изменения образа жизни и приема метформина в максимальной дозе не достигнут целевой уро-

Ряд 1. Наиболее доказанный терапевтический эффект



Ряд 2. Менее подтвержденный терапевтический эффект

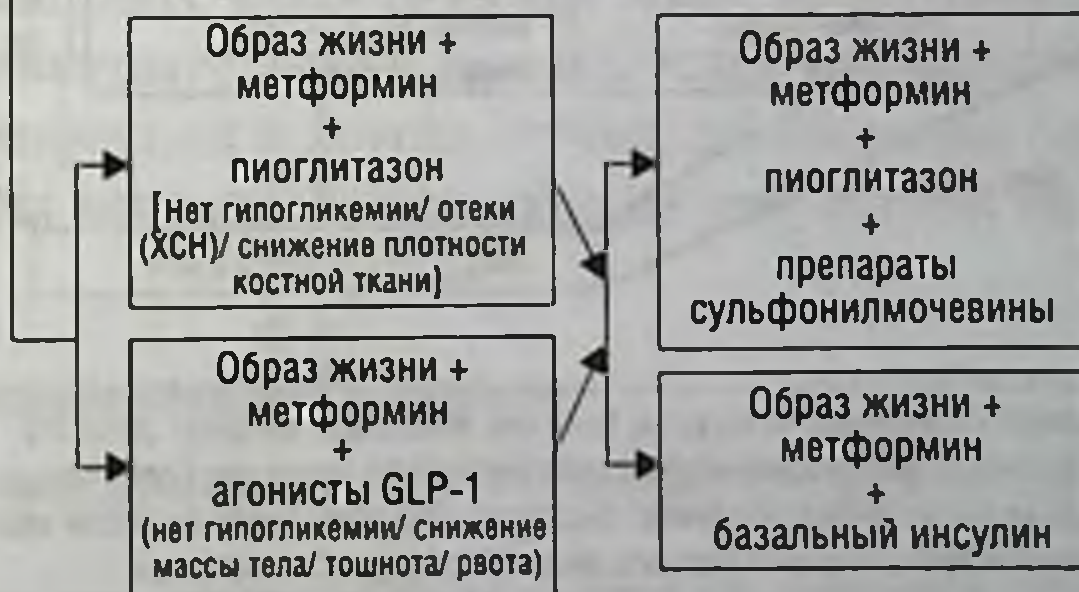


Рис. 63-1. Алгоритм коррекции гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа

вень гликемии. В качестве препаратов второго ряда рекомендуют инсулин или ПСМ. Инсулин назначают при уровне Hb_{A1c} более 8,5% или при наличии симптомов гипергликемии, начинают инсулинотерапию с использования базального инсулина (средней продолжительности или продленного действия) однократно в сутки. Алгоритм инсулинотерапии представлен на рис. 63-2.

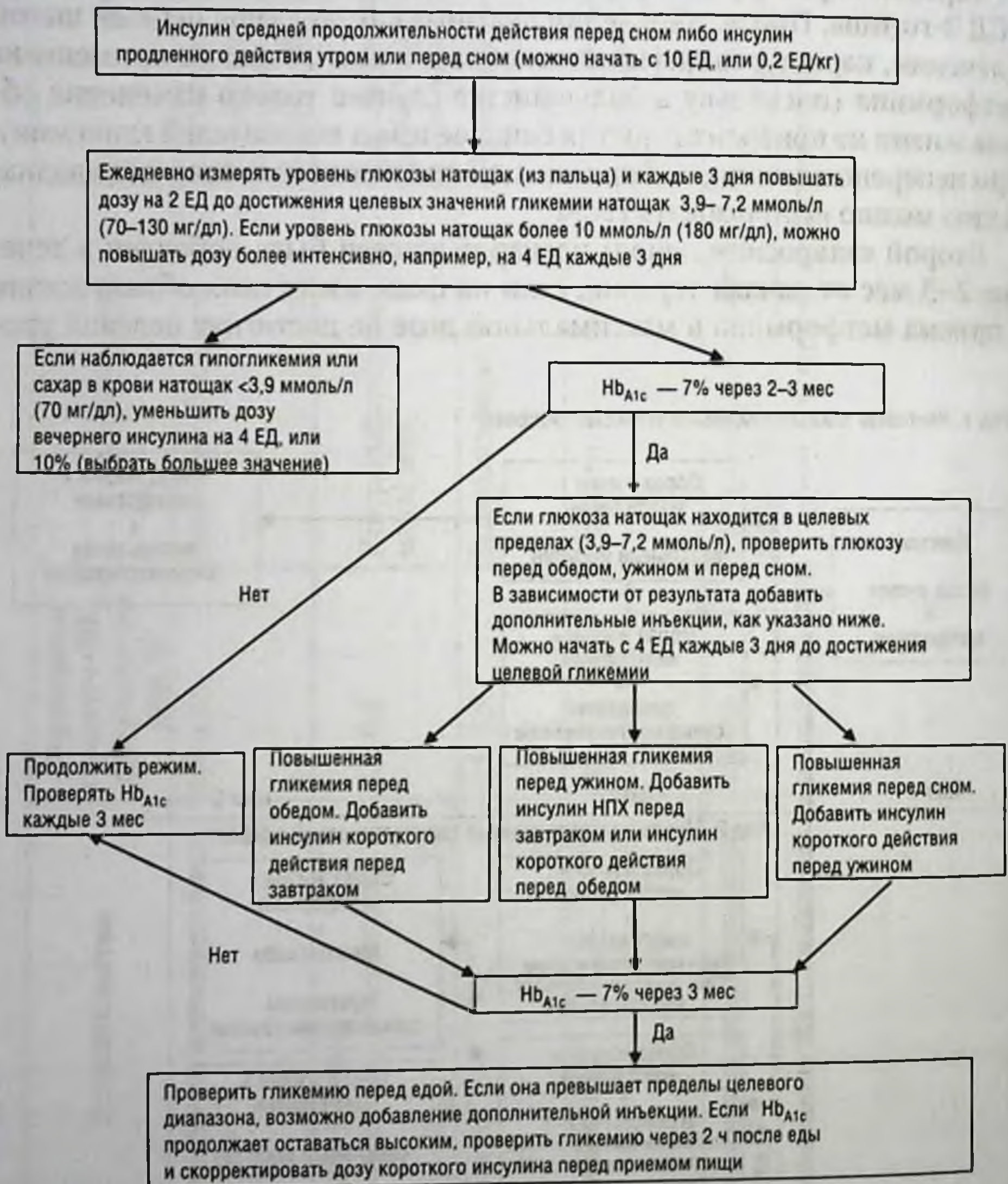


Рис. 63-2. Алгоритм инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2-го типа

Если при изменении образа жизни в сочетании с метформином и базальным инсулином или ПСМ не достигнут целевой уровень гликемии, следующим шагом должно быть усиление инсулинотерапии. Интенсификация инсулинотерапии заключается в добавлении инсулина короткого или ультракороткого действия перед приемами пищи для снижения постпрандиальной гликемии. С началом инсулинотерапии прием секретогогов следует прекратить. Добавление 3-го препарата внутрь возможно, если уровень Hb_{A1c} близок к целевому значению ($<8,0\%$), однако в сравнении с инсулинотерапией этот вариант менее эффективен и дорогостоящ. Быстрые темпы интенсификации терапии оправданы лишь при явном дефиците инсулинсекреторной функции. У большинства пациентов с умеренным повышением уровня Hb_{A1c} ($7,5-8,5\%$) при длительном периоде титрования целевой уровень гликемии может быть достигнут на терапии пероральными сахароснижающими препаратами или их комбинации с базальным инсулином.

Препараты 2-го ряда рекомендуют в клинических ситуациях, когда важен индивидуальный подход (низкий риск гипогликемий и снижение массы тела). Агонисты амилина, ингибиторы α -глюкозидазы, меглитиниды, ингибиторы DPP IV можно применять при недостаточном эффекте метформина в качестве 2-го сахароснижающего препарата, если уровень Hb_{A1c} близок к целевому ($<7,5-8,0\%$) и экономический фактор не имеет значения для пациента.

У пациентов с неконтролируемым СД с признаками катаболизма, глюкозой в плазме крови более $13,9$ ммоль/л натощак, более $16,7$ ммоль/л при случайном измерении, Hb_{A1c} более $10,0\%$, или кетонурией, или выраженными симптомами гипергликемии (полиурией, полидипсией и снижением массы тела) препаратом выбора считают инсулин. Абсолютными показаниями к инсулинотерапии при СД 2-го типа являются диабетический кетоацидоз, диабетическая кома, необходимость большого хирургического вмешательства, декомпенсация углеводного обмена на фоне тяжелых инфекций и других острых заболеваний (инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, острой пневмонии), беременность.

Критерии компенсации сахарного диабета

Критерии компенсации сахарного диабета перечислены в табл. 63-4.

Таблица 63-4. Критерии компенсации сахарного диабета

Показатели		Компенса- ция	Субкомпен- сация	Декомпен- сация
Hb _{A1c} %		≤7,0	7,1–7,5	>7,5
Самоконтроль глюкозы в капил- лярной крови, ммоль/л (мг%)	гликемия натощак	5,0–6,0 (90–109)	6,1–6,5 (110–120)	>6,5 (>120)
	постпрандиаль- ная гликемия (че- рез 2 ч после еды)	7,5–8,0 (136–144)	8,1–9,0 (145–160)	>9,0 (>160)
	гликемия перед сном	6,0–7,0 (110–126)	7,1–7,5 (127–135)	>7,5 (>135)

ОСЛОЖНЕНИЯ

Диабетические микроангиопатии

К диабетическим микроангиопатиям относятся:

- диабетическая ретинопатия;
- нейропатия;
- нефропатия.

Сосудистые нарушения могут возникать при любых формах СД. При этом продолжительность и тяжесть его течения коррелируют с выраженностью сосудистых осложнений. В их патогенезе придают значение расстройствам углеводного, жирового и белкового обмена. Предполагают 2 механизма повреждения клеток, связанных с гликемией:

- гликозилирование конечных продуктов метаболизма;
- ускорение полиолового пути обмена с последующей активацией протеинкиназы С.

Гликозилированные продукты обмена накапливаются в различных тканях и участвуют в повреждении клеток посредством активации цитокинов и комплемента, усиления синтеза фактора роста, стимуляции реакций окисления. Протеинкиназа С стимулирует высвобождение трансформирующего фактора роста-β и играет важную роль в пролиферации клеток и усилении сосудистой проницаемости. Определенное значение в развитии микроангиопатии придают изменениям микроциркуляции, дисфункции эндотелия.

Ведущим гемодинамическим фактором развития и прогрессирования диабетической нефропатии является внутриклубочковая гипертензия. Дисбаланс в регуляции тонуса приносящей и выносящей артериол клубочков — следствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы. Полагают, что повышение гломерулярного давления усиливает фильтрацию белка и гликозилированных конечных продуктов обмена. Со временем их накопление в мезангиуме может стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток и образование матрикса, вызывая развитие гломерулосклероза. Компенсаторная гиперфильтрация развивается в непораженных клубочках, однако в дальнейшем процесс прогрессирует.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия — микрососудистое осложнение СД с поражением сосудов сетчатки, приводящее в терминальной стадии к полной слепоте. Диабетическую ретинопатию выявляют в среднем у 40% больных СД 1-го типа, у больных СД 2-го типа — в 20% случаев уже в момент постановки диагноза. Обычно она возникает раньше нефропатии.

Согласно рекомендованной ВОЗ классификации диабетической ретинопатии, различают стадии:

- непролиферативную;
- препролиферативную;
- пролиферативную.

Непролиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется расширением вен и капилляров, микроаневризмами, кровоизлияниями, экссудативными очагами, расположенными преимущественно в парамакулярной зоне. Зрение, как правило, не нарушено. Препролиферативная стадия сопровождается более выраженными изменениями: множественными кровоизлияниями, мягкими и твердыми экссудативными очагами, интравитреальными сосудистыми аномалиями. Изменения на сетчатке захватывают макулярную зону, что сопровождается снижением остроты зрения. Пропролиферативная стадия характеризуется неоваскуляризацией не только по всему полю сетчатки, но и в области диска зрительного нерва, кровоизлияниями в стекловидное тело. Осложнениями этой стадии диабетической ретинопатии являются тракционная отслойка сетчатки, рубеоз радужки, вторичная глаукома.

Обязательные методы исследования, определение стадии диабетической ретинопатии осуществляет офтальмолог. Офтальмологическое исследование следует провести взрослым и детям с СД 1-го типа через 3–5 лет после начала СД, пациентам с СД 2-го типа — вскоре после установления диагноза. В последующем следует выполнять ежегодные офтальмологические исследования. «Золотым стандартом» ведения пациентов является цифровая архивация данных офтальмологического исследова-

ния (состояния глазного дна). Оптимальный контроль гликемии и АД снижает риск и/или замедляет прогрессирование ретинопатии. Эффективными методами лечения являются лазерная коагуляция сетчатки, витреэктомия (при пролиферативной стадии). Установлено, что применение ангиопротекторов при диабетической ретинопатии малоэффективно и опасно в отношении возникающих осложнений.

Наряду с ретинопатией, другими клиническими проявлениями диабетической офтальмопатии являются диабетическая катаракта, заболевания век (блефарит, халазион и т.д.), транзиторные нарушения остроты зрения при значительных колебаниях гликемии.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия — патогенетически связанное с СД поражение нервной системы, классифицируемое в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (дистальная или периферическая диабетическая нейропатия) и/или вегетативной нервной системы (висцеральная или автономная диабетическая нейропатия) при исключении других причин их поражения.

Диабетическая нейропатия в той или иной форме развивается у подавляющего числа больных, с одинаковой частотой развивается у больных СД 1-го и 2-го типа. Основной патогенетический фактор — хроническая гипергликемия, приводящая к изменению структуры и функции нервных клеток.

При дистальной симметричной нейропатии в патологический процесс сперва вовлекаются наиболее длинные нервные волокна, поэтому первые клинические симптомы появляются в области стоп; при прогрессировании процесса симптомы возникают в проксимальных отделах. Поражение сенсорных волокон проявляется снижением или полной потерей температурной, болевой, вибрационной, тактильной чувствительности, что повышает риск травматизации стоп и развития синдрома диабетической стопы. Пациенты предъявляют жалобы на онемение, чувство покалывания, «ползания мурашек», зябкости, жжения в области стоп. Возможно развитие слабости мышц конечностей (слабость при ходьбе и невозможность удерживать предметы рукой). При поражении моторных волокон развиваются атрофия мелких мышц стопы, деформация пальцев стоп.

Разновидностью дистальной сенсорной нейропатии считают острую болевую нейропатию. Пациенты предъявляют жалобы на чувство жжения, колющие, режущие боли в области стоп и голеней. Характерны усиление болевого синдрома в покое, особенно в вечернее и ночное время.

ослабление днем, при физической нагрузке. Выявляется повышенная чувствительность к тактильным раздражителям.

Сердечно-сосудистая автономная нейропатия является наиболее изученной и клинически важной формой диабетической автономной нейропатии: нарушение вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы в 4 раза повышает риск желудочковых аритмий и внезапной смерти. Она проявляется тахикардией в покое, ортостатической гипотонией, снижением вариабельности сердечного ритма, в том числе отсутствием адекватного прироста ЧСС при нагрузке, отсутствием изменений ЧСС при глубоком дыхании, пробе Вальсальвы, ортостатической пробе. Часто встречается автономная диабетическая нейропатия ЖКТ (дисфагия, чувство переполнения желудка, тошнота, ночная и постпрандиальная диарея, сменяющаяся запором, недержание стула), мочеполовой системы (нарушение опорожнения мочевого пузыря, атония мочевого пузыря, эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция). Реже автономная нейропатия проявляется нарушением зрачкового рефлекса, нарушением адаптации к темноте, бессимптомной гипогликемией, нарушением потоотделения, терморегуляции.

Диабетическая ретинопатия диагностируется на основании жалоб, данных стандартизованного клинического обследования с использованием специальных шкал количественной оценки интенсивности болевых ощущений и инструментальных методов исследования, включающих количественные сенсорные, электрофизиологические и автономные функциональные тесты. Всех пациентов при установлении диагноза, впоследствии ежегодно, необходимо обследовать на наличие дистальной симметричной нейропатии. При дистальной нейропатии необходим специальный уход за стопами для снижения риска ампутации. При выявлении пациента направляют к специалисту по диабетической стопе. Основной мерой профилактики и лечения диабетической нейропатии считают достижение и поддержание целевых значений гликемии.

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия — специфическое поражение сосудов почек при СД, сопровождаемое формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием ХПН. Выделяют следующие стадии диабетической нефропатии:

- микроальбуминурии;
- протеинурии с сохранной азотвыделительной функцией почек;
- ХПН.

В настоящее время диабетической нефропатией страдает одна треть пациентов, нуждающихся в гемодиализе. Распространенность этого осложнения зависит от длительности заболевания. В первые 3–5 лет СД 1-го типа диабетическая нефропатия развивается редко, через 20 лет — почти у 30%. При постановке диагноза СД 2-го типа у 17–30% больных обнаруживают микроальбуминурию (МАУ), у 7–10% — протеинурию, у 1% — ХПН. При СД 1-го типа стойкая протеинурия в течение 5–7 лет приводит к развитию терминальной ХПН у 80% пациентов. У больных СД 2-го типа протеинурическая стадия менее агрессивна, ХПН диагностируют реже. У больных СД 2-го типа диабетическое поражение почек накладывается на исходно имеющиеся заболевания почек, структурно-функциональные возрастные изменения, что не позволяет объективно оценить частоту развития и особенности течения диабетической нефропатии.

Стадия МАУ — единственная обратимая стадия диабетической нефропатии при своевременно назначенной терапии, характеризуется отсутствием снижения клубочковой фильтрации (СКФ). Появление протеинурии свидетельствует о склерозировании около 50% клубочков почек и необратимости этого процесса. С этой стадии диабетической нефропатии СКФ неуклонно снижается. Протеинурическая стадия с сохранной азотвыделительной функцией характеризуется прогрессированием других микро- и макрососудистых осложнений СД. Выявляют отеки стоп, голеней, регистрируют АГ. На стадии ХПН больные предъявляют жалобы на слабость, сонливость, быструю утомляемость, тошноту, рвоту. Обнаруживают выраженные отеки, стабильно повышенное АД.

Поражение почек при СД может быть обусловлено не только специфическим осложнением СД, но и рядом других заболеваний инфекционного, сосудистого, токсического генеза. В связи с этим наиболее актуален термин «хроническая болезнь почек».

У пациентов с СД 1-го типа длительностью не менее 5 лет и у всех пациентов с СД 2-го типа с момента установления диагноза следует ежегодно выполнять тест на МАУ. У всех взрослых пациентов с СД независимо от уровня экскреции альбумина с мочой, по крайней мере, ежегодно следует определять креатинин в сыворотке для оценки СКФ и определения стадии хронической болезни почек. Для профилактики нефропатии и замедления ее прогрессирования наряду с коррекцией гипергликемии необходима нормализация АД. В качестве препаратов выбора в лечении больных СД 1-го типа с МАУ рассматривают ингибиторы АПФ.

У больных СД 2-го типа с МАУ нефропротективный эффект доказан для антагонистов рецепторов к ангиотензину II.

Синдром диабетической стопы

Под синдромом диабетической стопы понимают наличие гнойно-некротического или деструктивного процесса на стопе в условиях полинейропатии и/или ангиопатии. Синдром диабетической стопы характеризуется поражением кожи и мягких тканей, костей и суставов и проявляется в виде трофических язв, кожно-суставных изменений и гнойно-некротических процессов. Среди всех терминальных осложнений СД язвенные дефекты стоп являются наиболее частыми. Синдром диабетической стопы наблюдают у 15–25% больных СД. Это осложнение — основная причина ампутаций нижних конечностей, которая приводит к ранней инвалидизации и повышению летальности больных СД.

Наиболее важными механизмами развития синдрома диабетической стопы считают дистальную сенсомоторную и автономную нейропатию. Образование язвенного дефекта происходит под воздействием внешних повреждающих факторов, среди которых наиболее часто встречается избыточное давление на определенные участки стопы с образованием зон гиперкератоза. Согласно этиопатогенетической классификации, выделяют следующие формы синдрома диабетической стопы:

- нейропатическую (до 60% случаев) — без остеоартропатии и диабетическую остеоартропатию (стопу Шарко);
- нейроишемическую (смешанную; до 35% случаев);
- ишемическую (до 5% случаев).

Клинические особенности нейропатической формы синдрома диабетической стопы:

- возникает при длительности СД 1-го типа более 10 лет;
- часто встречаются другие осложнения СД, злоупотребление алкоголем;
- часто возникают рецидивы язв стоп;
- язвы стоп безболезненные, окружены гиперкератозом, локализируются в участках наибольшего давления на стопе (подошве, пальцах);
- кожа розовая, сухая, теплая на ощупь, пульсация на артериях стоп сохранена;
- определяется нарушение вибрационной, болевой и температурной чувствительности по типу «носков» и «перчаток»;
- обнаруживают деформации пальцев и свода стопы.

Ишемическая форма синдрома диабетической стопы диагностируется у пациентов старше 45 лет, при длительности заболевания более 15 лет, другие осложнения диабета могут быть не столь выраженными, сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, курением. Язвы болезненны, кожа вокруг истончена, локализация язв — на пятке, кончиках пальцев, кожа бледная или цианотичная, холодная на ощупь, пульсация на артериях снижена или отсутствует, чувствительность может быть сохранена, костные изменения развиваются редко.

Обучение больных методам профилактики диабетической стопы существенно снижает риск ее возникновения и развития тяжелых осложнений. Условиями профилактики поражений стоп при СД считают хороший контроль заболевания, регулярный осмотр стоп (врачом — при каждом визите пациента, больным — ежедневно), знание, умение и соблюдение больным правил ухода за ногами. Исследование стоп должно включать осмотр, пальпацию, определение чувствительности с помощью камертона и монофиламента. Для выявления заболевания периферических артерий необходимо определить наличие признаков перемежающейся хромоты, оценить пульсацию тыльных артерий стоп. Учитывая, что у многих пациентов заболевание периферических артерий бессимптомно, большое значение приобретает оценка лодыжечно-плечевого индекса АД.

Больные с синдромом диабетической стопы требуют активного пожизненного наблюдения в кабинете диабетической стопы и обеспечения ортопедическим пособием. В ведении пациентов с наличием или высоким риском язвенных поражений стоп следует использовать мультидисциплинарный подход. Основными целями лечения считают заживление язвенного дефекта и предотвращение ампутации стопы. Применяют обработку раневого дефекта, функциональную разгрузку конечности и антибактериальную терапию по показаниям.

Сердечно-сосудистая система при сахарном диабете

В настоящее время основная причина смерти при СД — заболевания сердечно-сосудистой системы. Поражение сердечно-сосудистой системы при СД ассоциируется, прежде всего, с АГ, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью.

У больных СД существенно ускоряется развитие атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий. Прогрессированию атеросклероза способствуют другие факторы риска атеросклероза (АГ, ожирение, курение), а также метаболические и другие расстройства.

характерные для СД: повышение уровня ЛПНП, снижение содержания ЛПВП, увеличение окисления и гликирования липопротеинов, уменьшение активности липопротеинлипазы, усиление агрегации и адгезии тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция, прокоагуляция. Эти изменения в значительной степени связаны с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией.

Тяжелый коронарный атеросклероз при СД нередко приводит к развитию инфаркта миокарда. Следует учитывать возможность безболевого его течения вследствие поражения нервных окончаний сердца. Поражение сердца при СД может быть следствием микроангиопатии без стенозирующего коронаросклероза. Диабетическая кардиомиопатия характеризуется дилатацией камер сердца, снижением сократительной способности миокарда и развитием застойной сердечной недостаточности.

Атеросклеротическое поражение периферических артерий часто сочетается с микроангиопатией, что затрудняет проведение реконструктивных оперативных вмешательств. При этом боли в ногах по типу перемежающейся хромоты следует дифференцировать от полиневритических. Кожа на голенях и стопах обычно холодная, тонкая, бледная. Пульсация на периферических артериях ослаблена или отсутствует. Тяжелое поражение периферических артерий нередко служит причиной ампутации конечности.

Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией по изучению диабета в 2007 г. предложены показатели целевых значений гликемии, АД, липидного обмена (табл. 63-5).

Таблица 63-5. Целевые показатели терапии у больных сахарным диабетом с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Показатель	Целевые уровни
Артериальное давление, мм рт.ст.	
Систолическое/диастолическое	<130/80
При наличии почечной недостаточности, протеинурии >1 г/сут	<125/70
Гликемический контроль	
Hb _{A1c} , %	≤6,5
Уровень глюкозы в плазме венозной крови, ммоль/л (мг/дл)	<6.0 (108)
Натощак	<7,5 (135) при СД 2-го типа
Постпрандиальная (пиковая)	7,5–9,0 (135–160) при СД 1-го типа

Оконгание табл. 63-5

Показатель	Целевые уровни
Показатели липидного профиля, ммоль/л (мг/дл)	
Общий холестерин	<4,5 (175)
Холестерин ЛПНП	≤1,8 (70)
Холестерин ЛПВП	>1,0 (40)
Триглицериды	<1,7 (150)
Общий холестерин/холестерин ЛПВП	<3
Отказ от курения	Обязательно
Регулярная физическая активность, мин в день	>30–45
Контроль массы тела	
Индекс массы тела, кг/м ²	<25
При наличии избыточной массы тела ее снижение, %	10
Окружность талии (оптимально, этнические различия), см	
Мужчины	<94
Женщины	<80
Соблюдение диеты	
Потребление поваренной соли, г в день	<6
Потребление жиров, % дневного калоража	<10
Насыщенные	<2
Трансжиры	4–8
Полиненасыщенные, n=6	2 г в день линоленовой кислоты
Полиненасыщенные, n=3	или 200 мг в день жирных кислот с очень длинными цепями

Примечания: ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Острые осложнения

К острым, угрожающим жизни осложнениям СД относят:

- диабетический кетоацидоз;
- гиперосмолярное гипергликемическое состояние;
- лактат-ацидоз;
- гипогликемические состояния.

Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома

Диабетический кетоацидоз — острая декомпенсация СД, характеризующаяся абсолютной или выраженной относительной инсулиновой недостаточностью, гипергликемией (>13,9 ммоль/л) и гиперкетонемией (>5 ммоль/л), ацетонурией, метаболическим ацидозом (рН <7,3) с раз-

личной степенью нарушения сознания или без нарушения. Пусковые факторы:

- интеркуррентные заболевания (инфекционно-воспалительные процессы, особенно мочевыводящих и дыхательных путей, инфаркт миокарда, инсульт и др.);
- хирургические вмешательства и травмы;
- беременность;
- несвоевременная диагностика СД, особенно 1-го типа;
- нарушения режима лечения;
- недостаточный контроль и самоконтроль уровня гликемии;
- длительная терапия ГК, диуретиками в больших дозах, антипсихотическими препаратами.

Диабетический кетоацидоз развивается в течение нескольких дней, реже — в течение суток с нарастанием симптомов дегидратации: полиурии, жажды, слабости, снижения работоспособности, анорексии, снижения массы тела. Впоследствии присоединяются признаки кетоза и ацидоза: тошнота, рвота, боли в животе, головные боли, нарушения сознания различной степени.

При физикальном обследовании обнаруживают сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи и глазных яблок, снижение мышечного тонуса, артериальную гипотензию, тахикардию. Определяются запах ацетона в выдыхаемом воздухе, одышка, при выраженном ацидозе — дыхание Куссмауля. Возможно развитие диабетического псевдоперитонита (ложного острого живота), для которого характерны абдоминальные боли, частая рвота, напряжение и болезненность брюшной стенки, уменьшение перистальтики. Эти симптомы связаны с действием кетоновых тел на ЖКТ и дегидратацией брюшины. Постепенно развивается нарушение сознания: сонливость, оглушение, сопор, кома.

Основными принципами лечения диабетического кетоацидоза считают:

- устранение дефицита инсулина и снижение гипергликемии;
- регидратацию;
- коррекцию электролитных нарушений и ацидоза;
- лечение заболеваний, которые могли служить пусковыми факторами кетоацидоза.

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (гиперосмолярная некетоацидотическая кома, гипергликемическое некетоацидотическое состояние) — острая декомпенсация СД с резко выраженной гипергликемией (как правило, >35 ммоль/л) и резко выраженной дегидратацией

при отсутствии кетоза и ацидоза. Гиперосмолярное гипергликемическое состояние диагностируют в 6–10 раз чаще, чем диабетический кетоацидоз. Большинство больных составляют пациенты с СД 2-го типа в возрасте 57–70 лет.

Основная причина гиперосмолярного гипергликемического состояния — выраженная относительная инсулиновая недостаточность в сочетании с обезвоживанием. Провоцирующими факторами служат:

- состояния, ведущие к дегидратации и инсулиновой недостаточности (инфекционные заболевания, особенно с лихорадкой, рвотой, диареей);
- другие острые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, острый панкреатит, массивные кровотечения, ожоги, почечная недостаточность);
- прием больших доз диуретиков, аналогов соматостатина, симпатомиметиков, ГК;
- ограничение потребления жидкости при жажде.

Факторами риска считают также пожилой возраст и женский пол.

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние развивается медленно, в течение нескольких дней или недель, с нарастанием полиурии, жажды, слабости, адинамии, снижением массы тела, головными болями. Полиурия сменяется олиг- и анурией. При физикальном обследовании выявляют признаки выраженной дегидратации:

- сухость кожи и слизистых оболочек;
- снижение тургора кожи;
- мягкость глазных яблок при пальпации;
- артериальную гипотензию;
- тахикардию.

Отсутствуют запах ацетона в выдыхаемом воздухе и дыхание Куссмауля. Нарушения сознания различной степени присутствуют почти у всех больных, возможен делирий. Для гиперосмолярного гипергликемического состояния характерна полиморфная неврологическая симптоматика: судороги, парезы, параличи, нистагм, вестибулярные нарушения. Неврологические нарушения нередко доминируют в клинической картине, неустойчивы и исчезают на фоне устранения гиперосмолярности. Крайне важна дифференциальная диагностика с отеком мозга, учитывая схожесть неврологической симптоматики и принципиальные различия в лечении.

При лабораторном исследовании выявляют выраженную гипергликемию, гипернатриемию при отсутствии кетонемии, нарушений кислотно-основного состояния.

Основные принципы лечения гиперосмолярного гипергликемического состояния:

- регидратация;
- снижение гиперосмолярности плазмы путем уменьшения гипернатриемии и гипергликемии;
- устранение гипоксии;
- лечение сопутствующих заболеваний, которые могли быть причиной гиперосмолярного гипергликемического состояния.

Лактат-ацидоз

Лактат-ацидоз — метаболический ацидоз с большой анионной разницей (≥ 10) и концентрацией молочной кислоты в крови более 4 ммоль/л. Различают лактат-ацидоз типа А (гипоксический) и типа В (связанный с повышенным образованием и сниженной утилизацией лактата). Гипоксический лактат-ацидоз может развиваться при кардиогенном, эндотоксическом, гиповолемическом шоке, хронической сердечной недостаточности, асфиксии, отравлении угарным газом. Причинами лактат-ацидоза типа В являются почечная или печеночная недостаточность, тяжелая анемия, онкологические заболевания и гемобластозы, тяжелые инфекции, декомпенсированный СД, судорожные синдромы, синдром мальабсорбции, феохромоцитома, бигуаниды, кокаин, отравление парацетамолом, салицилатами, спиртами, цианидами.

При СД чаще развивается смешанный лактат-ацидоз, в большинстве случаев при наличии противопоказаний к приему метформина — состояний, которые сами способны вызвать лактат-ацидоз. Клинические проявления лактат-ацидоза напоминают декомпенсацию СД или усиление побочных эффектов метформина: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, слабость, адинамия. Характерный признак — стойкая миалгия, обусловленная накоплением лактата, не купируемая приемом анальгетиков; ее появление возможно задолго до ухудшения общего состояния. Гиперлактатемия и ацидоз снижают сократимость миокарда и порог фибрилляции, приводя к развитию острой сердечной недостаточности и аритмиям.

При физикальном обследовании выявляют нарушения сознания различной степени, бледность и сухость кожных покровов и слизистых оболочек, артериальную гипотонию, тахикардию, дыхание Куссмауля, нарушения ритма сердца.

Основные принципы лечения сводятся к выведению из организма лактата и метформина, борьбе с шоком, ацидозом, электролитными нарушениями, а также коррекции состояний, которые могли быть причиной лактат-ацидоза.

Гипогликемия и гипогликемическая кома

Гипогликемия — снижение концентрации глюкозы в плазме менее 2,8 ммоль/л с симптомами или менее 2,2 ммоль/л вне зависимости от симптомов. Гипогликемическая кома — гипогликемия, сопровождаемая потерей сознания.

Основной причиной гипогликемии является избыток инсулина по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) либо из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью) и/или при ускорении их утилизации (при мышечной работе). Различают этиологические факторы гипогликемии, связанные с сахароснижающей терапией (передозировкой или изменениями фармакокинетики инсулина, ПСМ, меглитинидов, повышенной чувствительностью к инсулину) или питанием (пропуском приема пищи или недостаточным содержанием углеводов в рационе, приемом алкоголя, незапланированными физическими нагрузками без приема углеводов до и после нагрузки). Гипогликемия часто возникает внезапно, на фоне удовлетворительного самочувствия у пациентов, получающих сахароснижающую терапию. Вероятность гипогликемии особенно велика при интенсифицированной инсулинотерапии, что требует регулярного контроля содержания глюкозы в плазме крови.

Клинические проявления гипогликемии неспецифичны, представлены нейрогенными и нейрогликопеническими симптомами. Тахикардия, тремор, бледность, беспокойство, тревожность, повышенное потоотделение, чувство голода, парестезии (нейрогенные симптомы) связаны с компенсаторной активацией вегетативной нервной системы. Слабость, повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания, головокружение, зрительные, речевые, поведенческие нарушения, нарушения координации движений, судороги, нарушения сознания обусловлены снижением поступления в центральную нервную систему основного энергетического субстрата — глюкозы. При гипогликемической коме кожные покровы влажные, тургор нормальный, дыхание ровное, неучащенное. Решающим в диагностике считают лабораторные исследования.

Легкую гипогликемию пациент способен купировать самостоятельно приемом 1–2 ХЕ простых углеводов (4–5 кусков сахара, предпочтительно растворенного в воде или чае, или 200 мл сладкого фруктового сока/сахаросодержащего газированного напитка). После купирования гипогликемии, вызванной действием пролонгированного инсулина, рекомендуют дополнительный прием 1 ХЕ медленноусвояемых углеводов (один кусок хлеба).

При нарушении сознания (тяжелой гипогликемии) или его отсутствии (гипогликемической коме) показано медикаментозное лечение. При тяжелой гипогликемии прием углеводов внутрь противопоказан из-за риска развития аспирации. Внутривенно струйно вводят 40–100 мл 40% раствора глюкозы до полного восстановления сознания. В домашних условиях рекомендуется подкожное или внутримышечное введение глюкагона в дозе 1 мг, сознание обычно восстанавливается через 5–10 мин. Глюкагон — антагонист инсулина, усиливает распад и тормозит синтез гликогена в печени, стимулирует образование глюкозы из аминокислот, повышает уровень сахара в крови. Глюкагон неэффективен при алкогольной гипогликемии и гипогликемии, вызванной передозировкой инсулина, ПСМ или меглитинидов. При отсутствии восстановления сознания после внутривенного струйного введения 40% глюкозы начинают внутривенное капельное введение 5–10% раствора глюкозы, которое может продолжаться до нормализации уровня гликемии у пациентов пожилого возраста, при нарушении функций почек, если гипогликемическая кома вызвана передозировкой пероральных сахароснижающих препаратов пролонгированного действия.

При отсутствии возможности измерить гликемию и уточнить причину потери сознания у больного СД необходимо внутривенно ввести 40–100 мл 40% раствора глюкозы, что позволит вывести пациента из комы, если гипогликемия является причиной потери сознания, и не ухудшит состояние пациента, если кома вызвана другой причиной.

При своевременном купировании легкой гипогликемии прогноз благоприятный. При тяжелой гипогликемии прогноз определяется длительностью пребывания в коме и развитием осложнений.

ПРОГНОЗ

Прогноз СД 1-го типа зависит от возраста, в котором дебютировало заболевание: чем меньше возраст, тем короче продолжительность жизни. Доказана возможность поддержания компенсации углеводного обмена в течение жизни и предупреждения развития сосудистых осложнений.

При эффективной терапии СД 2-го типа прогноз для жизни больных относительно благоприятен. При неадекватном контроле гликемии возрастает риск микро- и макрососудистых осложнений. В исследовании UKPDS установлено значение достижения контроля гликемии для профилактики сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа. Показано, что снижение Hb_{A1c} на 1% позволяет уменьшить:

- вероятность развития всех осложнений СД на 21%, микрососудистых осложнений — на 35%, инфаркта миокарда — на 18%, инсульта — на 15%;
- смертность, связанную с СД, — на 25%;
- общую смертность — на 25%.

ПРОФИЛАКТИКА

Единственная возможность снижения заболеваемости СД 1-го типа — первичная профилактика у лиц с высоким генетическим риском в целях предупреждения развития или замедления аутоиммунной реакции против собственных β -клеток. Однако, учитывая данные многочисленных исследований, свидетельствующих об отсутствии эффективных методов профилактики СД 1-го типа, Американская диабетологическая ассоциация не рекомендует проводить скрининг для выявления групп риска развития СД 1-го типа.

Результаты контролируемых исследований свидетельствуют о возможности предотвращения или отдаления развития СД 2-го типа у пациентов высокого риска при изменении образа жизни или медикаментозной терапии определенными лекарственными средствами. Профилактику СД 2-го типа следует проводить у лиц с избыточной массой тела и предиабетом. Этой группе пациентов показана регулярная физическая активность умеренной интенсивности (≥ 150 мин/нед), снижение массы тела (у лиц с ожирением — на 5–7% массы тела в год). Особое внимание уделяют изменению питания — снижению потребления жиров до 25% суточной калорийности рациона, употреблению пищи, богатой клетчаткой. В качестве лекарственных средств, способных предотвратить или отсрочить развитие СД 2-го типа у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, рассматривают метформин, ингибиторы α -глюкозидаз (акарбозу), тиазолидиндионы (росиглитазон). Однако в настоящее время медикаментозную профилактику СД 2-го типа не рекомендуют для широкого использования.

Глава 64

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Термин «метаболический синдром X» был введен 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-го типа;
- абдоминальное ожирение;
- артериальную гипертензию (АГ);
- дислипидемию — увеличение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов при сниженном содержании липопротеинов высокой плотности (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 распространенность 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 употребление углеводов и животных жиров.

ПАТОГЕНЕЗ

Иницирующие 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 счет 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-го типа и атеросклероза.

— Первоначальный ответ на инсулинорезистентность — гиперинсулинемия — в течение определенного времени позволяет поддерживать нормальную концентрацию глюкозы в крови благодаря усвоению глюкозы инсулинозависимыми 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-го типа.

— Развитие висцерального ожирения — в определенной степени также следствие инсулинорезистентности. Под действием избыточной концентрации инсулина усиливается активность 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы, сопровождаемая 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 ее в области сальника и брыжейки.

- Висцеральное ожирение способствует развитию других метаболических нарушений. Чувствительность висцеральной жировой ткани к стимуляторам липолиза (катехоламинам и липопротеинлипазе) выше, чем у подкожной жировой клетчатки. В связи с этим при висцеральном ожирении возрастает поступление свободных жирных кислот в кровь, активирующих глюконеогенез и продук-

цию глюкозы печенью (в результате которой возникает гипергликемия натощак), а также стимулирующих синтез триглицеридов и ЛПНП гепатоцитами. Кроме того, нарушается печеночный клиренс липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) со снижением образования ЛПВП. Ряд составляющих метаболического синдрома (гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия) участвуют в развитии дисфункции эндотелия, 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 ведет к активации свертывающей 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 осложненных 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 маркером выраженной инсулинорезистентности и/или сахарного диабета 2-го типа. Следует подчеркнуть, что в клинической картине сахарного диабета 2-го 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, причем 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 поддается 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 корректируются немедикаментозными методами лечения (диетой и др.).

Нарушения обмена мочевой кислоты часто наблюдают у больных с метаболическим синдромом. Их прогностическая значимость определяется развитием уратного тубулоинтерстициального нефрита, ранними маркерами которого служат гипоизостенурия и АГ. Мочевой синдром бывает выражен минимально или вообще отсутствует. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что нарушения обмена мочевой кислоты связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. У больных с 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;
 - негроидная раса.
- Синдром проявляется храпом, регистрируемыми эпизодами апноэ, немотивированной дневной сонливостью. Сон не приносит

отдыха. Пациент обычно страдает ожирением, АГ. В анамнезе, как правило, выявляют подобные нарушения у родственников, а сам больной ранее перенес 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.

Диагностические критерии метаболического синдрома (Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов) приведены ниже.

- Основной признак — центральный (абдоминальный) тип ожирения:
 - окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.
- Дополнительные критерии:
 - артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт.ст);
 - повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
 - снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
 - повышение уровня ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л;
 - гипергликемия натощак (уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
 - нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и 2 дополнительных критериев служит основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

Диагностика метаболического синдрома имеет ряд особенностей.

- Важно оценивать показатели углеводного и липидного обмена в динамике.
- Необходимо проводить суточное мониторирование АД и ЭКГ, особенно в амбулаторных условиях.
- Больным с метаболическим синдромом показано количественное определение микроальбуминурии в целях 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).

ЛЕЧЕНИЕ

Ведение больных с метаболическим синдромом подразумевает, прежде всего, мониторинг выявленных факторов риска. Предупреждение их неблагоприятных эффектов возможно при своевременно начатой медикаментозной терапии с обязательной коррекцией образа жизни.

Немедикаментозное лечение

Диету больных с метаболическим синдромом составляют с учетом ограничений, рекомендуемых пациентам с нарушениями углеводного обмена. Может быть рекомендована всем пациентам гипополипидемическая 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 птицей и морской рыбой. 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.

Медикаментозное лечение

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 гипергликемии показано назначение стимуляторов секреции инсулина — производных сульфонилмочевины (глибенкламида, глимепирида). Для

контроля постпрандиальной гипергликемии целесообразно использование короткодействующих агонистов сульфонилмочевинных рецепторов β -клеток поджелудочной железы (натеглинида). Чувствительность периферических тканей к инсулину повышает недавно внедренный в клиническую практику класс препаратов — инсулин-сенситайзеры (тиозолидиндионы).

- Лечение ожирения проводят по общим правилам (см. главу «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.
- В целях 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-го типа.
 - В последние годы продемонстрированы преимущества антагонистов рецепторов ангиотензина II (лозартана, валсартана, ирбесартана, эпросартана), заключающиеся не только в их положительном влиянии на сердечно-сосудистый и почечный прогноз, но и в благоприятном влиянии на обмен мочевой кислоты (оказывает мягкое урикозурическое действие).
 - С учетом выраженности активации симпатической нервной системы при метаболическом синдроме может быть показано назначение селективных агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов (рилменидина, моксонидина).
 - 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 неопределенного 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 склонности к тахикардиям и/или ИБС предпочтение следует отдавать кардиоселективным представителям этой группы (бисопрололу, метопрололу). Следует избегать препаратов с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолола).

- 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 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 с метаболическим синдромом, как правило, относят к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем им показано назначение статинов (симвастатина, правастатина, ловастатина), особенно при дислипидемии. При изолированной гипертриглицеридемии возможно назначение фибратов (фенофибрата). Во время приема антигиперлипидемических препаратов обязательно проводят контроль активности АЛТ, АСТ и КФК. Нежелательно назначать НПВС и антибиотики группы макролидов, 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 прием аллопуринола.
- У больных неалкогольным стеатогепатитом обратное развитие печеночного процесса наблюдают при успешном лечении ожирения и дислипидемии. При синдроме холестаза показаны препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Хирургическое лечение

Лечение синдрома обструктивного 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.

ПРОГНОЗ

Без коррекции факторов риска прогноз при метаболическом синдроме неблагоприятен и определяется преимущественно сердечно-сосудистыми осложнениями, а также поражением почек (при сахарном диабете 2-го типа, выраженной АГ, высокой гиперурикемии). Ниже перечислены маркеры неблагоприятного прогноза.

- Неконтролируемая АГ.
- Гипертрофия левого желудочка и/или эхокардиографические признаки нарушения его сократимости. Любые осложненные варианты поражения органов-мишеней в анамнезе (например, инфаркт миокарда).
- Микроальбуминурия.
- Некомпенсированный сахарный диабет 2-го типа.
- Диабетическая нефропатия с протеинурией, ишемическая болезнь почек, почечная недостаточность.
- Признаки атеросклеротического поражения сосудов любой локализации, особенно диагностируемые в возрасте до 50 лет.
- Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин.
- Синдром обструктивного ночного апноэ.

Глава 65

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 в. распространенность ожирения будет продолжать расти.

ЭТИОЛОГИЯ

У большинства больных ожирением выделить единственную причину заболевания не представляется возможным.

Большое значение имеют 2 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 дешевыми продуктами, содержащими преимущественно углеводы и небольшое количество животных белков. Вместе с тем в рационе всех слоев 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. В связи с этим 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:

- синдрома Прадера–Вилли (сочетание мышечной гипотонии, гипогонадизма, ожирения, умственной отсталости);

- синдрома Альстрема (пигментная дегенерация сетчатки, прогрессирующее ухудшение зрения и слуха, ожирение);
- синдрома Барде–Бидля (комбинация ожирения, гипогонадизма, пигментной дегенерации сетчатки, полидактилии и умственной отсталости);
- синдрома 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 определенный 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 приема 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-го типа. По-видимому, сама по себе гиперлептинемия может приводить к развитию или нарастанию инсулинорезистентно-

сти. 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 липопротеинлипазы 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, связанного с инсулинорезистентностью, в клинических исследованиях пока не доказана.
- ИЛ-6 — еще один медиатор воспаления, синтезируемый адипоцитами. Как и ФНО- α , ИЛ-6 тормозит активность липопротеинлипазы 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 маркеров системного воспаления, в том числе СРБ.
- Бурая жировая ткань — 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 с помощью синтезируемых в жировой ткани митохондриальных разобщающих белков 1, 2 и 3-го типов.
 - Разобщающий белок 1-го типа экспрессируется только в бурой жировой ткани, и подтверждений 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 легких, 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 разобшающего белка 2-го типа.

— Значение разобшающего 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 (m^2) (табл. 65-1).
- Предложены классификации ожирения, основанные на этиологическом и патогенетическом принципах.
- 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 бедер в настоящее время не используют. Висцеральный тип ожирения, как правило, связан с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа, АГ, дислипидемией и нарушениями обмена мочевой кислоты. У больных с висцеральным типом ожирения значительно выше риск развития заболеваний ССС и смерти от других причин.

Таблица 65-1. Классификация ожирения (ВОЗ, 1997)

Тип массы тела	Индекс массы тела, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<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	>40,0	Чрезвычайно высокий

В настоящее время особое значение придают абдоминальному ожирению, характеризующемуся отложением гормонально-активной жировой ткани в брюшной полости и на передней брюшной стенке. Его считают первым этапом развития метаболического синдрома. (см. главу «Метаболический синдром»).

Абдоминальное ожирение — прогностически наиболее неблагоприятный тип ожирения, сопряженный со значительным повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, хронических заболеваний почек и некоторых злокачественных опухолей (рака тела матки, рака простаты, рака молочной железы, рака толстой кишки). Абдоминальное ожирение может быть диагностировано и при нормальном индексе массы тела.

Абдоминальное ожирение — основной диагностический критерий метаболического синдрома — диагностируют при увеличении окружности талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

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-го 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 ее связь с образом жизни (характером питания, физической активностью, профессией).

При обследовании больного ожирением необходимо 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 — индекса 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 ее на целевом уровне, но и в уменьшении риска осложнений, что может быть достигнуто при комплексном воздействии на все факторы риска (АГ, дислипидемию, инсулинорезистентность). В связи с тем что ожирение — 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.

Немедикаментозное лечение

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 (индексом массы тела $< 35 \text{ кг/м}^2$) достаточно снизить калорийность рациона на 300–500 ккал/сут, в то время как в более тяжелых случаях ее 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. Таковую

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 удается 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, она усиливает эффект диетотерапии и сама по себе снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. Подбирать уровень физических нагрузок следует индивидуально с учетом 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 ее 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 ее 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 к 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.

Медикаментозное лечение

ЛС, используемые для лечения ожирения, подразделяют на 2 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 приеме.

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 (≤ 12 нед) курсов. Снижение массы тела при их приеме 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 приема 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 гг. XX в., однако уже спустя первые 5 лет после начала их назначения стали появляться данные об увеличении частоты клапанных пороков сердца и первичной легочной гипертензии, развивавшихся на фоне их приема.
- Препараты с комбинированным действием (ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина) не усиливают высвобождение серотонина, в связи с чем не считаются опасными с точки зрения развития поражений легочно-сосудистого русла и клапанного аппарата сердца. Сибутрамин — представитель этой группы, разрешенный для длительного применения. Уже в течение первых 6 мес приема сибутрамина возникает снижение массы тела на 5–8%. Препарат назначают в дозе 5–15 мг/сут. Самые частые

побочные эффекты, обуславливающие 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 печеночно-клеточной недостаточности, закрытоугольной форме глаукомы, тяжелой 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 кишки, тем самым снижая их всасывание. Сам препарат практически не всасывается и в связи с этим не оказывает системного действия. Орлистат целесообразно принимать длительно. 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 $CB1$ -эндоканнабиоидных рецепторов (стимуляция их сопровождается активацией пищевого поведения и адипогенеза). Вместе с тем пока остается противоречивым влияние этих препаратов, в частности римонабанта[®], на долгосрочный прогноз больных.

Эффективность и безопасность прочих средств, используемых для лечения ожирения, в том числе травяных сборов, в состав которых входят растения, содержащие аналоги эфедрина, в контролируемых клинических исследованиях не изучались, в связи с чем рекомендовать их для применения в клинической практике не следует.

Продолжают изучать 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.

Больных ожирением следует настойчиво предостерегать от применения средств нетрадиционной медицины, в том числе восточной: как правило, они не приводят к желаемому снижению массы тела, но обуславливают развитие опасных для жизни нежелательных явлений.

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 в целях уменьшения абсорбции 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 отдаленные 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/м² 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 бронхиальной астмы). Для оценки риска осложнений определяют индекс массы тела и окружность талии. Кроме того, следует учитывать наличие сопут-

ствующих заболеваний и других факторов риска. Сочетание нескольких факторов риска (например, курения и сахарного диабета 2-го 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 и ренин-ангиотензиновой систем, 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-го типа. На каждую единицу индекса массы тела (при индексе массы тела $>22 \text{ кг/м}^2$) относительный риск развития сахарного диабета увеличивается примерно на 25%. Следует отметить, что параллельно увеличению частоты ожирения в популяции отмечают значительное увеличение заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа. Важную роль в развитии инсулинорезистентности и диабета 2-го 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 у 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 сахарным диабетом). Следует учитывать, что различные факторы риска обычно потенцируют действие друг друга, т.е. при наличии двух факторов суммарный риск может уве-

личиться не в 2, а в 4 раза и более. 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 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 объема циркулирующей крови, 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, 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 менопаузы. Вероятно, это объясняется тем, что жировая ткань продуцирует эстрогены, которые вызывают повышение риска развития рака молочной железы у женщин в период постменопаузы.

Глава 66

ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз — системное поражение скелета, характеризующееся одновременным уменьшением количества минеральных и органических составляющих костной ткани. При этом снижаются плотность и прочность костной ткани, но ее структура, а также форма и размер костей могут определенное время оставаться неизменными.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Остеопороз — медико-социальная проблема, поскольку распространенность связанных с ним переломов костей, приводящих к инвалидизации и иногда к смерти, растет. 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 распространенностью падений в пожилом возрасте (причина почти 90% переломов этой локализации). Ожидают, что к 2050 г. распространенность 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 тромбоэмболия легочной артерии.
- Частота переломов позвонков также продолжает расти, хотя истинная распространенность 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:

- гипогонадизм:

- ◆ женский (гиперпролактинемия, гипоталамическая аменорея, недостаточность эндокринной функции яичников любого происхождения);

- ◆ мужской (первичный, вторичный);

- гипотиреоз;

- гиперпаратиреоз;

- дефицит соматотропного гормона.

- Прием 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, незавершенный остеогенез, гомоцистеинурия, синдром Элерса–Данло);

- ревматоидный артрит.

- ХПН.

Существуют факторы риска переломов, обусловленных остеопорозом.

- Наибольшее значение имеют пожилой и старческий возраст, а также женский пол (в том числе преждевременная менопауза).

- Гипогонадизм — важный фактор риска остеопороза и связанных с ним переломов у женщин: у молодых — первичного или вторич-

ного 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 Клайнфелтера, гипопитуитаризм, гиперпролактинемия и кастрация (например, оперативное вмешательство при раке предстательной железы).

- Среди факторов риска переломов, обусловленных остеопорозом, большое значение имеет прием 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 зависимости 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 перенесших хотя бы один перелом шейки бедренной кости или позвонка. Имеются схожие данные о переломах других локализаций. Риск новых переломов особенно велик у пациентов, перенесших 2 перелома позвонков и более, так как вероятность новых переломов у них повышается в 12 раз.
- Наличие переломов, связанных с остеопорозом, у близких родственников также считают фактором риска. Риск переломов проксимального отдела бедренной кости почти в 2 раза выше у лиц, чьи родители переносили данный вид перелома.
- Длительная иммобилизация ведет 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 приеме 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;
 - повышенную резорбцию 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 неизменной 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 ее 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 недо-

статочности этих гормонов существенно повышается чувствительность остеобластов к факторам, способствующим трансформации их в остеокласт.

Один 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, глюкокортикоидных гормонов. Преобладание медиаторов активации остеокластов и/или дефицит факторов их супрессии сопровождаются 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 период постменопаузы, у которых есть еще хотя бы один (помимо менопаузы) фактор риска перелома, обусловленного остеопорозом.
- Женщины, у которых отмечался перелом кости в период 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 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, лечение оправдано и без 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. 66-1).

Таблица 66-1. 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

Примечание. SD — стандартное отклонение.

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 (остеомалации при недостаточном питании, остеоартрите).

Для оценки состояния костной системы используют также другие методы исследования.

- **УЗИ костной ткани.** Метод 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 в целях оценки риска перелома, особенно конкретной локализации.

- **КТ.** Обладает высокой информативностью в оценке состояния костей любой локализации. Однако результаты ее 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.
- **Рентгенография костей.** Несмотря на недостаточную информативность, остается скрининговым методом диагностики остеопороза. В настоящее время существуют специальные способы анализа рентгенограмм костей, позволяющие более достоверно оценить выраженность резорбции костной ткани.
- **Определение концентрации тиреотропного и паратиреоидного гормонов, кортизола, уровня витамина D в сыворотке крови.** В некоторых случаях назначают для уточнения происхождения остеопороза. Относительно специфичным биохимическим маркером повышенной резорбции костной ткани считают гидроксипролин.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение остеопороза делят на немедикаментозное и лекарственное. Некоторые немедикаментозные методы 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 назначить препараты кальция.
- При наличии риска дефицита витамина D (например, у пожилых и/или лиц, страдающих хроническими заболеваниями) рекомендуемая доза в суточном рационе составляет 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.

Медикаментозное лечение

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 прием 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 приливов.
- Возможной альтернативой гормональной заместительной терапии служат бисфосфонаты (например, алендроновая кислота), эффективно предупреждающие остеопороз, в том числе у женщин в период постменопаузы. Лечебные дозы бисфосфонатов в 2 раза выше, чем профилактические. При приеме этих препаратов возможны нарушения работы желудочно-кишечного тракта. В настоящее время бисфосфонаты считают препаратами выбора в лечении остеопороза. Их эффективность в профилактике остеопоретических переломов была убедительно доказана в длительных плацебо-контролируемых клинических исследованиях. В клинической практике чаще всего применяют алендронат*, который назначают внутрь 1 раз в неделю или месяц. Другой препарат этой группы — золедроновую кислоту — вводят внутривенно 1 раз в год (!).

- Риск переломов, обусловленных остеопорозом, существенно снижается при длительном применении кальцитонина. Этот препарат назначают интраназально в виде спрея раз в сутки. Синтетический кальцитонин лосося рассматривают в качестве альтернативы гормональной заместительной терапии и алендронату⁴.
- 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 действенным методом контроля эффективности лечения служит повторное определение минеральной плотности костной ткани.

ЧАСТЬ IX

ПИТАНИЕ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

В последние десятилетия возрастает значение питания в профилактике и комплексной терапии многих заболеваний. В области профилактической медицины целенаправленная сбалансированная диета в комбинации с физической активностью считается важнейшей мерой предупреждения сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета, ожирения, желчнокаменной болезни. Более того, правильное питание может увеличить продолжительность жизни на 25–40%.

Алиментарные факторы обладают большим потенциалом воздействия на патогенетические механизмы развития различных заболеваний. Среди процессов, которые подвержены изменениям под влиянием тех или иных компонентов пищевого рациона, — липидный спектр плазмы, уровень АД, свертываемость крови, сердечный ритм, функция сосудистого эндотелия, системное воспаление, чувствительность к инсулину и уровень гомоцистеина в плазме.

Использование новых диетических приемов, продуктов заданного химического состава расширяет возможности диетотерапии в современных условиях. 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. В связи с этим, 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.

ДИЕТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Быстрый рост распространенности 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 заболевания 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.

— 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 мед 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 вызывать псевдоаллергические реакции путем 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 гистаминаподобных веществ: специй и пряностей (лука, чеснока, горчицы, хрена), 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. Рецепттура 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 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 обнаруживаются на овощах, фруктах, в сырах, твороге. Именно 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 трехкратной 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 тар-

тразин также способен вызывать тяжелый 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:
 - при тяжелой, плохо контролируемой бронхиальной астме с преобладанием в клинической картине атопического компонента;
 - сочетании 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 туберкулезе, в детском и старческом возрасте. В последние годы показана эффективность коротких (5–9 дней) курсов голодания, которые можно проводить 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. Вследствие 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 путем ограничения легкоусвояемых углеводов (сахара, меда, варенья, сиропов) до 30 г и

поваренной соли до 6–8 г/сут. В рационе больных бронхиальной астмой важно обеспечить достаточное содержание природных антиоксидантов (витаминов А, Е, С, селена), 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, 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 на яйца запрещают сдобные кондитерские изделия, макароны, блины. Разработаны специальные элиминационные диеты для больных пищевой аллергией на яйца, молоко, пшеницу, сою, кукурузу, дрожжи.

Для достижения хорошего лечебного эффекта при пищевой аллергии важно нормальное функционирование ЖКТ, определяющее возможность прохождения пищевых аллергенов через кишечно-печеночный барьер. Воспалительные заболевания ЖКТ, избыточный бактериальный рост, снижение желудочной и панкреатической секреции нарушают барьерную функцию кишечника и делают возможным всасывание нерасщепленных продуктов, обладающих сенсibiliзирующей активностью. В случае предположительного диагноза пищевой аллергии необходимо исследование органов ЖКТ. Больным пищевой аллергией особенно рекомендуют специализированные кисломолочные пробиотические продукты (кефир, йогурт, простоквашу, творог) и пищевые волокна, которые улучшают регенерацию, трофику и состояние местного иммунитета слизистых оболочек органов ЖКТ.

ДИЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Хронические гепатиты — наиболее распространенная форма хронического поражения печени. Растущая распространенность хронических гепатитов и их развитие практически во всех возрастных группах определяют важность этой проблемы. Программа лечения хронических вирусных гепатитов включает 2 основных направления:

- этиотропную терапию, направленную на подавление репликации вируса;
- патогенетическое (базисное) лечение.

В качестве одного из основных компонентов базисной терапии используют лечебное питание. Кроме того, лечение большого количества пациентов с легкими 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 существующие метаболические расстройства у больных неосложненным течением хронического гепатита при отсутствии печеночной недостаточности.

Питание больного хроническим гепатитом зависит от фазы болезни.

Питание больного хроническим гепатитом в состоянии ремиссии

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 энер-

гии и незаменимых пищевых веществ. Требования, которым должен соответствовать рацион, следующие.

- Оптимальный уровень потребления белка.
- Сбалансированность отдельных групп питательных веществ (белков, жиров, углеводов) с учетом 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 количества больных в тяжелом и крайне тяжелом 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 (ПНЖК), 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. Обострение хронического гепатита и синдром холестаза сопровождаются плохой переносимостью жиров и обуславливают 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-го типа и ИБС.
 - Не менее половины потребляемых жиров должны составлять источники мононенасыщенных (оливковое масло), ω -6 полиненасыщенных (подсолнечное и кукурузное масла) и ω -3 полиненасыщенных (жиры морских рыб) жирных кислот. 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. Рекомендуют 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). Сбалансированности углеводной части рациона достигают оптимальным соотношением легкоусвояемых углеводов (20%), медленноусвояемых углеводов (75%) и пищевых волокон (5%). Препятствуя застою желчи, пищевые волокна благоприятно влияют на ее состав и литогенный индекс. [Частное от деления количества холестерина, находящегося в данной желчи, на количество холестерина, которое может быть растворено при

данном соотношении желчных кислот, лецитина и холестерина. Литогенный индекс равен 1 — желчь насыщена, более 1 — желчь перенасыщена (литогенна), менее 1 — желчь ненасыщена (нелитогенна)]. Балластные вещества обладают рядом потенциально важных для больных гепатитом свойств: адсорбцией желчных кислот и токсических веществ, регулирующим влиянием на микрофлору кишечника, нормализацией 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.

Питание при обострении хронического гепатита и проявлениях диспепсического синдрома

При обострении хронического гепатита и проявлениях диспепсического синдрома (тошноте, рвоте, плохом аппетите) 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 диетой запрещается употребление жирных сортов мяса и рыбы, консервов, копченостей, грибов, алкогольных напитков, крепкого кофе, а также богатых щавелевой кислотой и эфирными маслами овощей (щавеля, редиса, редьки, лука, чеснока), сдобных продуктов, пирожных, тортов, выпечки. Блюда должны быть отварными, запеченными или тушеными. Жареные продукты исключают, 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 протертом виде.

Питание при тяжелом обострении хронического гепатита

При тяжелом обострении хронического гепатита, протекающем с явлениями интоксикации, выраженным диспепсическим синдромом и желтухой, назначают стол № 5а. Он обеспечивает механическое и химическое щажение органов пищеварения и создает 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 протертом виде. В целях 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 соков и молочной пищи).

Глава 69

АГЛЮТЕНОВАЯ ДИЕТА

Назначение аглютеновой диеты — базисная терапия глютенной 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. 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 пищу дают в протертом 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 приема пищи должна составлять не менее 6 раз в сутки.

- Из питания полностью исключают сельскохозяйственные культуры, содержащие глютен (рожь, пшеницу, ячмень, овес) и продукты

их переработки (муку, хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия, пшеничную, манную, овсяную, перловую 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 (печенья, блинов, оладий). 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 объему.
 - ягоды и фрукты — рекомендуют употреблять в виде киселей, желе, муссов и компотов. Нежелательно включать в рацион сырые овощи с высоким содержанием пищевых волокон (белокачанную капусту, репу, бобовые) и эфирных масел (редис, редьку, 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 глютенной энтеропатией приоритетное значение придается обеспечению в рационе достаточного количества легкоусвояемого белка. Рекомендуют нежирные сорта мяса (говядины, курицы, индейки, кролика) и рыбы (судака, леща, трески).

карпа, щуки, хека 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 (кефира, простокваши) зависит от их переносимости. Положительное действие аглутеновой 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 илеоюнита и злокачественных опухолей тонкой кишки).

ДИЕТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Постоянный рацион пациентов 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 пищи составляет 55–60% углеводов, 15–20% белков и 25–30% жиров.

При ожирении у больного 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. В связи с этим 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 в сутки, или до 25% 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 приемам пищи, так как массивная жировая нагрузка может спровоцировать обострение заболевания. Основную долю потребляемых жиров должны составлять источники мононенасыщенных (оливковое масло), ω -6- (нерафинированные подсолнечное и кукурузное 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 запору.

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. Проведенные исследования доказали благоприятное влияние такой диеты на химический состав желчи 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 ее состава). Именно 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.

В целях 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: эссентуки № 4, 17, 20, смирновскую, боржоми, арзни, джермук.

Выявление и лечение сниженной сократительной способности желчного пузыря служат обязательным компонентом профилактических мероприятий. В целях устранения застоя желчи 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 приемами пищи возрастает содержание холестерина в желчи и снижается содержание желчных кислот. Не менее 30% пищевого рациона нужно съесть 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, курицу, рыбу, компот, кисель. На ужин можно советовать запеканки (из творога, круп, овощей, фруктов), овощное рагу, вареники. Между основными приемами пищи рекомендуют употреблять овощи, фрукты, сухарики, орехи.

ДИЕТА ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Диетотерапия традиционно служит основой комплексного лечения острого и хронического гломерулонефрита. Выбор диеты и продолжительность ее соблюдения зависят от течения болезни, выраженности нарушений функций почек и ССС.

Основной принцип диетотерапии при остром гломерулонефрите — ограничение потребления поваренной соли и жидкости. При отеках, 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 эффекты, способствует уменьшению отеков и устранению сердечной недостаточности, понижает возбудимость ЦНС и в известной мере обладает десенсибилизирующими свойствами, так как не только бедна натрием, но и содержит мало белка. Через 3–4 дня при отсутствии АГ и выраженных отеков считают допустимым прием 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 обоснованно. Допустимо применение в умеренных количествах приправ (лука, перца, горчицы, хрена, петрушки 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 ее назначении необходимо учитывать:

- клиническую форму;
- фазу (ремиссия или обострение);
- стадию (компенсированная или с явлениями ХПН) заболевания.

Цель диетотерапии состоит в сохранении поврежденной почечной ткани и устранении основных проявлений заболевания (отеков, гипертензии, мочевого синдрома). В то же время длительное применение диеты не должно отрицательно сказываться на общем питании больного, его самочувствии и работоспособности. Именно 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 сыворотке крови — $<0,25$ ммоль/л) рекомендуют умеренное ограничение белка до 0,7–0,8 г/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/кг массы тела. При этом 75% этого количества должен составлять белок высокой биологической ценности (мясо птицы, молочные продукты, рыба, яйца, соя).
- Концентрация креатинина в сыворотке крови 0,5 ммоль/л и более (снижение скорости клубочковой фильтрации — <15 мл/мин) — показание к снижению потребления белка до 0,3–0,4 г/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 добав-

ляют препараты, содержащие незаменимые аминокислоты и их кетонные аналоги, которые позволяют длительно поддерживать положительный азотистый баланс при низкобелковой диете.

- При тяжелой 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 масел и жира морских рыб), оказывающих вазодилатационный и антиагрегантный эффекты, 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 труднодостижима. Наличие массивных и упорных отеков 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 тяжелого побочного явления, как азотемия. Именно поэтому при упорных и стойких отеках рекомендуют проводить так называемые зигзаги, т.е. периодически то увеличивать (при уменьшении отеков), то снова строго ограничивать количество поваренной соли в пищевом рационе.

— Количество потребляемой в течение суток жидкости, учитывая жидкие блюда, не должно превышать 600–800 мл и зависит от объема суточного диуреза и динамики отечного синдрома. Уменьшению отеков 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, черную смородину, черноплодную рябину), укрепляющие сосудистую стенку и уменьшающие ее проницаемость.

Глава 72

ДИЕТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Рекомендации по изменению образа жизни, включающие соблюдение специальной диеты, физические нагрузки, отказ от курения и алкоголя, — обязательный компонент в программе лечения артериальной гипертензии. Примерно у половины пациентов с мягкой артериальной гипертензией удается достичь оптимального уровня АД только с помощью перечисленных мероприятий. У лиц с более высоким уровнем АД немедикаментозное лечение позволяет существенно снизить дозы антигипертензивных препаратов. Пациенту необходимо знать, что отказ от изменения образа жизни — одна из частых причин устойчивости к терапии.

Диета при АГ должна обеспечивать оптимальный минеральный состав рациона, в первую очередь — сбалансированное потребление натрия и калия. Эта рекомендация основана на результатах широкомасштабных эпидемиологических исследований и клинических наблюдений, которые убедительно показывают четкую взаимосвязь между количеством натрия в рационе и уровнем АД. Сегодня не вызывает сомнения, что даже умеренная тенденция к повышению АД, а особенно развитие стойкой АГ, требует той или иной степени ограничения натрия.

При мягкой АГ для снижения содержания натрия в рационе бывает достаточно знания двух простых правил.

- Большинство продуктов растительного происхождения содержат меньше соли, чем продукты животного происхождения.
- Свежие необработанные продукты содержат намного меньше поваренной соли, чем продукты, подвергшиеся кулинарной обработке.

Таким образом, проще всего снизить ежедневное потребление ионов натрия, употребляя 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. Рекомендуется полностью исключить из рациона пищевые продукты, содержащие много соли (консервированные, соленые, копченые), а также не досаливать

готовую пищу за столом. Для приготовления пищи лучше использовать специальные образцы соли с пониженным содержанием натрия и обогащенные калием. Их применяют вместо обычной соли в количестве 5–6 г (1 чайная ложка) в сутки.

При высоком уровне АД целесообразно более строгое ограничение поваренной соли в рационе. В этом случае рекомендуется готовить всю пищу без соли, а для улучшения ее вкусовых качеств использовать сок лимона, зелень (петрушку, укроп, кинзу), чеснок, лук, хрен. Если отсутствуют противопоказания со стороны ЖКТ, можно добавлять в пищу душистый перец, базилик, лавровый лист, тмин, корицу, карри и другие пряности. При достижении нормального АД или его стойкой стабилизации солевой режим можно расширить, допуская подсаливание готовой еды (в которую поваренную соль при приготовлении не добавляли) в количестве 2–3 г/сут.

Положительный эффект от ограничения натрия значительно усиливается при обогащении рациона калием и кальцием, обладающими натриуретическим действием. Возможно, что калий оказывает и самостоятельный гипотензивный эффект. Особенно важно обеспечить адекватное потребление калия при лечении диуретиками. Калий содержится в основном в продуктах растительного происхождения. Особенно много его в сухих фруктах — кураге, черносливе, изюме, вишне, а также в фасоли, горохе, бананах, абрикосах и достаточно много в картофеле (568 мг на 100 г), за счет которого в основном и удовлетворяется физиологическая потребность в калии. Рекомендуемая норма калия — 3500 мг ежедневно. В лечебных рационах количество калия может быть увеличено до 6000 мг в день за счет продуктов, богатых калием, — картофеля, круп, овощей и фруктов.

По некоторым данным, кальций обладает гипотензивным эффектом. Количество кальция в рационе больных АГ должно соответствовать возрастным нормам:

- 1000 мг для женщин 25–50 лет и мужчин 25–65 лет;
- 1200–1500 мг для беременных, женщин в постменопаузе и мужчин старше 65 лет.

Из источников кальция предпочтительны молочные продукты с минимальной жирностью в количестве 2–3 порции в день. Одну порцию составляет чашка кефира, простокваши, ряженки или йогурта, стакан молока, 50 г сыра. Помимо молочных продуктов, достаточно высоким содержанием кальция отличаются зеленые овощи, бобовые, орехи и цитрусовые.

Суточная потребность в магнии составляет:

- 400 мг в день для мужчин до 30 лет;
- 420 мг для мужчин старше 30 лет;
- 310 мг в день для женщин до 30 лет;
- 320 мг в день для женщин старше 30 лет.

Потребность в магнии почти наполовину обеспечивается хлебом и крупяными изделиями. Из других источников следует отметить орехи, овощи (особенно темно-зеленого цвета), пшеничные отруби, соевую муку, миндаль, горох, абрикосы и белокочанную капусту.

Тесная взаимосвязь АГ с ожирением и нарушениями липидного обмена требует обязательного контроля энергетической ценности суточного рациона: его калорийность должна соответствовать энергетическим затратам организма. При ожирении назначают редуцированный по калорийности вариант диеты, в котором снижения калорийности достигают за счет уменьшения количества животного жира и рафинированных углеводов. Гипокалорийная диета должна обязательно сочетаться с физическими нагрузками. Наиболее подходящими для больных АГ считаются регулярные (3–7 раз в неделю по 30–40 мин) динамические нагрузки умеренной интенсивности: плавание, ходьба, велосипед и др. Они эффективно снижают АД, при этом риск каких-либо неблагоприятных последствий (повышения систолического АД, выраженной тахикардии, нарушения сердечного ритма) сводится к минимуму. Нежелательны анаэробные нагрузки, направленные на увеличение мышечной массы: штанга, занятия на силовых тренажерах.

При построении диеты для больных АГ должна быть предусмотрена ее антиатеросклеротическая направленность, что достигается тщательным подбором количественного и качественного состава жира. Жировая часть рациона должна обеспечивать до 25–30% общей калорийности диеты, при этом 7–10% должно приходиться на насыщенные жирные кислоты, 15% — на мононенасыщенные, 7–10% — на полиненасыщенные жирные кислоты.

Незаменимыми факторами питания считают ω -3-ПНЖК — эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты. Всем больным с АГ рекомендуют включать в рацион как минимум 2 порции жирной морской рыбы в неделю (лосося, сардин, скумбрии, тунца). Установлено, что ω -3-ПНЖК оказывают умеренное дозозависимое гипотензивное действие, выраженность которого прямо пропорциональна степени повышения АД. Гипотензивный эффект ω -3-ПНЖК, по всей видимости, обусловлен положительным действием на функциональное состояние

эндотелия сосудов, в частности, улучшением эндотелийзависимой дилатации.

Оптимальное содержание углеводов в рационе питания больного с АГ составляет от 45 до 60%. Среди них должны преобладать источники сложных углеводов — разнообразные овощи, крупы, хлопья различных злаков, макаронные изделия из цельных зерен и коричневый рис, хлеб ржаной и пшеничный из муки грубого помола, отрубной хлеб («Здоровье», «Русский», «Барвихинский»). Ограничение рафинированных углеводов до 35–40 г/сут, а в редуцированной по калорийности диете — их полное исключение оказывает благоприятное влияние на состояние симпатoadреналовой системы (снижается концентрация катехоламинов в сыворотке крови).

Желательно принимать пищу 4–5 раз в день, распределяя ее приблизительно следующим образом:

- 30% — первый завтрак;
- 10–20% — второй завтрак;
- 30% — обед;
- 20% — ужин.

Соблюдение дробного частого питания создает оптимальные условия для функционирования сердечно-сосудистой системы и способствует нормализации гемодинамики у больных артериальной гипертензией.

Среди факторов, снижающих степень лечебного эффекта диетической и лекарственной терапии, следует особо отметить алкоголь. Выраженное гипертензивное действие, вызываемое употреблением даже малых количеств алкоголя, обнаружено в целом ряде эпидемиологических исследований. В связи с этим 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.

Специальная диета для больных АГ разработана Национальным институтом сердца, легких и крови США (табл. 72-1). Диета *DASH* (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) — сбалансированный полноценный рацион, основу которого составляют минимально обработанные зерновые продукты, фрукты, овощи, нежирные молочные продукты и рыба. Антигипертензивная эффективность диеты *DASH* объясняется нормализацией электролитного профиля за счет низкого содержания соли и большого количества обладающих естественным диуретическим эффектом калия, кальция и магния. Важно подчеркнуть, что соль в диете *DASH* специально не ограничивается, а ее малое количество в рационе

достигается за счет преобладания свежих овощей и фруктов. Диета отличается высоким содержанием калия, магния, кальция, пищевых волокон, легкоусвояемых белков, каротиноидов, фолиевой кислоты. Отсутствие отрицательных побочных эффектов и оптимальный состав рациона (близкий к средиземноморской диете) позволяют применять диету *DASH* не только в лечении АГ, но и в качестве долгосрочной диетической стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 72-1. Диетические рекомендации для контроля артериальной гипертензии (*DASH*) (Национальный институт сердца, легких и крови США)

Группы продуктов	Количество порций в день*	Объем одной порции	Наименование продуктов
Зерно и зерновые продукты	7–8	1 ломтик хлеба, 80 г сухого зерна, 120 г вареного риса, овсянки и т.п.	Хлеб, овсяная крупа, геркулес, рис
Овощи	4–5	160 г сырых листовых овощей, 160 г вареных овощей, 180 мл овощного сока	Томаты, картофель, морковь, горох, тыква, брокколи, репа, капуста и др.
Фрукты	4–5	180 мл фруктового сока, 40 г сухофруктов, 1 фрукт среднего размера	Абрикосы, бананы, финики, виноград, апельсины, дыня, арбузы, персики, изюм, клубника и др.
Молочные продукты	2–3	240 мл молока, 120 мл йогурта, 45 г сыра	Обезжиренное молоко, нежирные йогурт и сыр
Мясо, птица, рыба	≤2	84 г вареного мяса, рыбы или птицы	Постное мясо, птица без кожи, рыба
Орехи, семена, бобы	4–5 в нед	42 г орехов, 14 г семян, 80 г бобовых	Миндаль, фундук, арахис, грецкий орех, фасоль

* Энергетическая ценность — 2000 ккал в день.

ДИЕТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца, занимают ведущее место в структуре смертности населения развитых стран. Эксперты ВОЗ в резолюции «Глобальная стратегия ВОЗ в области рациона питания» подчеркивают, что несбалансированное питание — одна из ведущих причин сердечно-сосудистых заболеваний. В основе современных представлений о роли факторов питания в развитии сердечно-сосудистых заболеваний лежат результаты крупных проспективных исследований. В них показано, что сформировавшийся в развитых странах так называемый западный тип питания с характерным для него избытком животных жиров и рафинированных углеводов создает предпосылки для возникновения ИБС, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа (табл. 73-1). Преобладание в рационе зерновых продуктов, фруктов, овощей, оливкового масла и морской рыбы, напротив, уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 73-1. Основные компоненты рациона питания и риск развития ишемической болезни сердца по результатам эпидемиологических исследований

Уменьшают риск ИБС	Увеличивают риск ИБС
Цельные злаки Морская рыба (ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты) Нежирные молочные продукты Овощи и фрукты Бобовые Орехи Пищевые волокна Мононенасыщенные жиры (оливковое, рапсовое масла)	Красное мясо Рафинированные углеводы Продукты фаст-фуда Насыщенные жиры Трансжиры Сахар Недостаток пищевых волокон

Результаты эпидемиологических исследований и клинических испытаний позволили сформулировать основные принципы диеты для первичной и вторичной профилактики ИБС.

- Ограничение насыщенных жиров, трансжиров и экзогенного холестерина.
- Увеличение употребления ω -3-ПНЖК (главным образом за счет морской рыбы).
- Включение в рацион максимального количества овощей, фруктов и цельных злаков.

Данные позиции нашли отражение в рекомендациях ведущих экспертных организаций. В качестве примера приведем диетические рекомендации Американской ассоциации сердца.

- Необходимо соблюдать баланс между калорийностью питания и энергетическими затратами. Критерием адекватного энергетического баланса считают сохранение нормальной массы тела.
- При выборе круп, хлеба и макаронных изделий предпочтение отдают продуктам из цельного зерна, богатым пищевыми волокнами.
- В рационе должны быть широко представлены свежие овощи, ягоды и фрукты различного цвета.
- Необходимо включать в рацион как минимум 2 порции жирной морской рыбы в неделю.
- Сократить количество насыщенных жиров (они должны обеспечивать менее 7% суточной калорийности), трансжиров (<1%) и холестерина (<300 мг). Заменить их полиненасыщенными (подсолнечное, соевое) и мононенасыщенными (оливковое, рапсовое масло) жирами. Отдавать предпочтение нежирным молочным продуктам. Оптимальное общее содержание жира в рационе — от 25 до 35%.
- Минимизировать употребление сладостей, особенно напитков с добавлением сахара. Злоупотребление такими напитками, содержащими большое количество калорий и при этом не дающими чувства насыщения, может привести к ожирению.
- Уменьшить количество натрия в рационе до 1,5–2,3 г в день, что эквивалентно 3–6 г поваренной соли.
- Сохранять умеренность в употреблении алкоголя. Для женщин допустимая норма — 1 ЕД в день, для мужчин — 2 ЕД (1 ЕД — один бокал вина, 250 мл пива, 20–25 мл водки или коньяка). Лицам с повышенным уровнем триглицеридов необходимо более строгое ограничение алкоголя.

Учитывая роль избытка насыщенных жиров в развитии нарушений липидного обмена, ограничение их количества в рационе рассматривается как главный компонент гиполипидемической диеты. Значительная часть насыщенных жиров и холестерина поступает в рацион из продуктов животного происхождения: сливочного масла, мяса, колбас, яиц, сыров и цельномолочных продуктов. Очень высока жирность кондитерских изделий из песочного и сдобного теста, картофельных чипсов, майонеза, сгущенного молока, шоколада. В связи с этим рекомендуют свести употребление перечисленных продуктов до минимума, а при возможности — совсем исключить их. Красное мясо (свинину, говядину, баранину) лучше заменить нежирным белым мясом птицы и кролика, а также рыбой.

Общее количество жира не должно превышать 30% калорийности рациона. Из этого количества 70–80% должны составлять растительные масла (подсолнечное, оливковое, кукурузное, хлопковое, соевое, льняное, рапсовое и др.) — источники моно- и полиненасыщенных жирных кислот семейств ω -6 и ω -3 (табл. 73-2). Желательно воздерживаться от употребления гидрогенизированных жиров (твердого маргарина, кулинарного жира), оказывающих неблагоприятное влияние на липидный, углеводный обмен и функцию сосудистого эндотелия.

Таблица 73-2. Содержание ω -3-полиненасыщенных жирных кислот в морской рыбе и морепродуктах

Рыба	ω -3-ПНЖК, г на 100 г продукта	Количество, обеспечивающее 1 г ω -3-ПНЖК
Тунец свежий	0,28–1,51	66–357
Лосось	1,28–2,15	42,5–70,9
Скумбрия	0,4–1,85	54–250
Сельдь атлантическая	2,01	50
Сардины	1,15–2,0	50–87
Тунец консервированный	0,31	323
Треска	0,28	357
Пикша	0,24	417
Креветки	0,32	313
Морской гребешок	0,2	500

Большие перспективы в профилактике и лечении ИБС среди элементов питания в настоящее время связывают с ω -3-полиненасыщенными жирными кислотами (ω -3-ПНЖК). Интерес к ним появился после наблюдений за коренными жителями северных территорий, которые практически не страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы и не имеют признаков атеросклероза, несмотря на значительное содержание животных жиров в пище. При этом рацион коренного населения Севера содержит значительное количество ПНЖК класса ω -3, основные представители которых — эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты — содержатся в морской рыбе и мясе морских животных. Положительные эффекты, подобные эффектам эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот морской рыбы, характерны и для α -линоленовой кислоты, которая содержится в некоторых растительных продуктах: льняном, соевом, рапсовом маслах, грецких орехах, злаках, овощах и фруктах.

Жирные кислоты класса ω -3 обладают высокой биологической активностью и оказывают влияние на многие факторы, вовлеченные в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Установлена способность ω -3-ПНЖК уменьшать ответ на прессорное действие катехоламинов и ангиотензина II и потенцировать эндотелийзависимую дилатацию артерий. Этим объясняется их умеренное гипотензивное действие. Кроме того, ω -3-ПНЖК оказывают гиполипидемическое действие, снижая уровень триглицеридов и в меньшей степени — холестерина ЛПОНП. Недавно установлена способность ω -3-ПНЖК предупреждать возникновение угрожающих жизни желудочковых аритмий в условиях острой ишемии и реперфузии миокарда. Особое значение антиаритмогенное действие ω -3-ПНЖК имеет для больных с высоким риском внезапной смерти — после перенесенного инфаркта миокарда.

Для профилактики ИБС рекомендуют употреблять жирную морскую рыбу (скумбрию, сельдь, тунца, лосося, сардины, палтус, семгу, нототению, форель) как минимум 2 раза в неделю. Информация о содержании ω -3-ПНЖК в морской рыбе и морепродуктах представлена в табл. 73-2. Больным ИБС необходимо ежедневно включать в рацион 1 г ω -3-ПНЖК в виде морской рыбы или в виде добавок ω -3-ПНЖК в капсулах. Пациентам с гипертриглицеридемией требуется 2–4 г ω -3-ПНЖК ежедневно в виде капсулированных препаратов рыбьего жира. При этом употребление ω -3-ПНЖК в количестве, превышающем 3 г в день, требует постоянного врачебного контроля из-за повышенного риска кровотечений.

Среди компонентов рациона с гиполипидемическим действием отдельно следует отметить растительные стерины и стано́лы, которые

в небольшом количестве содержатся в соевом, кокосовом, рапсовом маслах, орехах, семечках, зерновых продуктах. Обладая структурным сходством с холестерином и конкурируя с ним за всасывание в тонкой кишке, фитостерины снижают уровень холестерина ЛПНП на 6–15%. При добавлении фитостеринов/станолов к терапии статинами регистрируют дополнительное снижение холестерина ЛПНП на 5–7%. Однако гиполипидемический эффект проявляется только при употреблении 2 г растительных стеринов в день, что значительно превышает их содержание в типичном рационе питания (200–400 мг). Для решения этой проблемы разработаны продукты, обогащенные эстерифицированными растительными стеринами — маргарины, йогурты, соки, хлебобулочные изделия.

Важное место в рационе питания больных ИБС занимают продукты, богатые пищевыми волокнами. Растворимые пищевые волокна обладают ярко выраженным липидоснижающим действием, которое объясняют уменьшением всасывания холестерина и желчных кислот в тонкой кишке, а также тормозящим влиянием продуктов ферментации пищевых волокон — короткоцепочечных жирных кислот — на синтез холестерина в печени. Большое количество растворимых пищевых волокон содержат овсяная и перловая крупы, нешлифованный рис, персики, яблоки и бобовые. Больным атерогенной дислипидемией рекомендуют включать не менее 5 г растворимых пищевых волокон в ежедневный рацион питания, что приблизительно соответствует чашке овсяных или ячменных хлопьев.

Полезно ежедневно употреблять 2–3 порции продуктов из цельного зерна. К ним относят коричневый и дикий рис, макароны из муки грубого помола, попкорн, овсяную, гречневую и перловую крупы, из сортов хлеба — ржаной, зерновой, пшеничный из муки грубого помола с отрубями. Активные действующие вещества цельных злаков относятся к различным группам:

- антиоксидантам (витамин Е, селен);
- растительным стеринам;
- полифенолам;
- минералам (магний, калий).

Эти вещества почти полностью удаляются в процессе промышленной обработки злаков, поэтому в рафинированных зерновых содержатся в минимальном количестве.

Ежедневное употребление овощей, зелени и фруктов должно быть не ниже 400 г, или 5 порций. Одну порцию составляет фрукт или овощ

среднего размера, чашка свежих овощей, половина чашки вареных овощей, стакан свежесжатого сока. Среди овощей отдельно стоит выделить горох, фасоль, чечевицу, цветную капусту. Благодаря высокому содержанию солей фолиевой кислоты они снижают уровень гомоцистеина крови, их рекомендуют в количестве 2–4 порций в неделю. Полезны также соевые продукты, обладающие сбалансированным аминокислотным составом, высоким содержанием фосфолипидов, ПНЖК и пищевых волокон. Уникальными компонентами, определяющими лечебную эффективность продуктов переработки сои, считают 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, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

В качестве естественного примера хорошо сбалансированного рациона питания для больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы можно привести средиземноморскую диету. Представление о ней сложилось после наблюдений за традиционным питанием жителей Греции и южной Италии. Это рацион, основой которого служат свежие сезонные фрукты и овощи, злаки, морская рыба, фасоль, оливковое масло. Диета содержит достаточное количество ПНЖК класса ω -3 за счет регулярного употребления морской рыбы и растительных источников α -линоленовой кислоты: грецких орехов, льняного и рапсового масел. В качестве основного источника жиров используется оливковое масло с характерным для него высоким содержанием олеиновой кислоты, относящейся к мононенасыщенным жирным кислотам. Растительные продукты — овощи, фрукты, зелень, чеснок, бобовые — обеспечивают рацион пищевыми волокнами, калием, магнием и антиоксидантами. По мнению экспертов Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов, средиземноморская диета (или ее адаптированный вариант) — оптимальный пищевой рацион как для больных ИБС, так и для здоровых лиц.

Глава 74

ДИЕТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Лечение сахарного диабета (СД) — одна из самых актуальных проблем современной медицины в связи с неуклонным ростом его распространенности и значительным влиянием на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Целью лечения сахарного диабета считают длительное поддержание компенсации углеводного обмена. Это позволяет купировать клинические симптомы заболевания и предупредить острые осложнения. В то же время успешная профилактика поздних осложнений СД достижима только при условии коррекции сопутствующих нарушений липидного обмена и нормализации повышенного АД.

Для больных СД 1-го типа основной акцент делают на четком планировании углеводной части рациона в соответствии с дозой инсулина и уровнем физической активности. Количество углеводов в диете должно быть постоянным и по возможности равномерно распределенным по всем приемам пищи. Стандартизировать количество принятых углеводов в рационе помогает понятие хлебной единицы, позволяющее при составлении меню грамотно заменять одни продукты другими.

С учетом роли ожирения в современной концепции патогенеза СД 2-го типа залогом успешного лечения этого заболевания служит снижение избыточной массы тела. Оно оказывает благоприятное воздействие на всю совокупность метаболических факторов риска:

- улучшает чувствительность периферических тканей к действию инсулина;
- корригирует атерогенные изменения в системе транспорта липидов;
- нормализует АД.

У двух третей и более больных СД 2-го типа, похудевших на 30%, полностью нормализуются показатели углеводного обмена.

В настоящее время установлена высокая клиническая эффективность и безопасность умеренно низкокалорийной диеты, которая предусматривает превышение энергетических затрат над калорийностью су-

точного 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 СД 2-го 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.

У лиц с нормальной массой тела калорийность рациона должна соответствовать физиологическим потребностям с учетом возраста, пола, уровня энерготрат и составлять в среднем 2000–2400 ккал/сут.

Для оптимального контроля постпрандиальной (после приема пищи) гликемии необходимо тщательно планировать состав углеводной части рациона. Поскольку метаболические последствия приема углеводов зависят не только от их количества, но и в немалой степени от качественных особенностей, современная тактика диетотерапии СД предусматривает преимущественное использование продуктов с низким гликемическим индексом.

В основе разделения углеводов по гликемическому индексу лежит их различная способность повышать уровень глюкозы в сыворотке крови после приема пищи. Чем выше гликемический индекс, тем быстрее продукты всасываются, а значит, тем больше повышают уровень глюкозы в сыворотке крови после еды. Из рациона больных СД нужно исключить быстровсасываемые рафинированные углеводы, которые играют существенную роль в модуляции постпрандиальной гипергликемической реакции: сахар, кондитерские изделия, мороженое, мед, сладкие газированные напитки. Эти продукты можно использовать только для купирования внезапной гипогликемии. Ограничивают обладающие высоким гликемическим индексом хлебобулочные изделия из муки высшего сорта, рис и манную крупу, а также фрукты с высоким содержанием углеводов (виноград, ананас, хурму, финики, инжир). В целях улучшения вкусовых свойств пищи рекомендуют использовать сахарозаменители (с учетом противопоказаний):

- сорбитол (≤ 20 г/сут);
- сахарин;
- аспартам.

Основу рациона больных СД 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 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. Овощи, фрукты, ягоды и зелень разрешены во всех видах, но наибольшую пользу они приносят при отсутствии тепловой обработки.

Соблюдение принципов гиполлипидемической диеты, безусловно, важно для больных СД, 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 30%, насыщенных жиров — до 7% общей калорийности пищевого рациона. Количество общего холестерина должно составлять менее 200 мг/сут. Не рекомендуют насыщенные жиры (твердые 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 (колбас, сосисок), жирных сортов сыра, кондитерских изделий, цельного молока и сливок.
- Замена красного мяса (говядины и др.) белым (курицей, индейкой, кроликом).
- Тщательное удаление жира с мяса и кожи с птицы перед приготовлением.
- Использование таких способов кулинарной обработки, как приготовление на гриле и на пару, отваривание и тушение.
- Основную долю потребляемых жиров должны составлять источники мононенасыщенных (оливковое масло), ω -6-ПНЖК (нерафинированные подсолнечное и кукурузное масла) и ω -3-ПНЖК (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 свертывающей системы крови, а также повышает чувствительность к инсулину. Можно рекомендовать

употребление умеренно жирной морской рыбы (скумбрии, сельди, тунца, ставриды) 2–3 раза в неделю.

- Оптимальное количество белков в рационе больных сахарным диабетом соответствует нормам для здоровых лиц, составляя 0,8–1,0 г белка на 1 кг массы тела, или 15–20% суточной энергетической ценности рациона. Из продуктов, богатых белками, предпочтительны нежирные сорта мяса и рыбы, нежирные молоко, кефир, творог, сыры (осетинский, адыгейский и другие сорта, где жира <30%), бобовые. Из общего количества белков не менее 50% должны составлять источники растительного белка — бобовые, орехи и зерновые.

ДИЕТА ПРИ ОЖИРЕНИИ

На протяжении последних десятилетий во всем мире наблюдают быстрый рост распространенности ожирения, который можно рассматривать как результат взаимодействия генетических факторов и неблагоприятных изменений образа жизни, характерных для современного общества. Если в 60-е гг. прошлого столетия средняя энергетическая ценность рациона составляла 2200 ккал в день для мужчин и 1500 для женщин, к 2000 г. она увеличилась до 2700 и 1950 ккал соответственно. Изменения произошли и в структуре питания: в рационе стали преобладать жирные продукты и сахар при недостатке овощей, фруктов и продуктов из цельного зерна. Ситуацию усугубляет малоподвижный образ жизни, который не может компенсировать негативного влияния рафинированного высококалорийного питания. Несмотря на то что снижение массы тела всего на 10% — реальная мера профилактики развития сопутствующих ожирению заболеваний, результаты лечения ожирения в настоящее время остаются неудовлетворительными.

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.

Перед началом диетотерапии необходимо оценить фактическое питание пациента. Большую помощь здесь может оказать дневник питания, который позволяет проанализировать пищевой рацион пациента, количество реально съеданной пищи и ситуации, провоцирующие лишние приемы пищи. В конечном итоге пищевой рацион надо планировать с учетом обнаруженных нарушений в питании на основе следующих принципов.

- Снижения калорийности рациона.
- Ограничения употребления жиров, легкоусвояемых углеводов и алкоголя.

- Увеличения употребления низкокалорийных продуктов, богатых пищевыми волокнами.
- Сбалансированности рациона по содержанию белков, витаминов и минеральных веществ.
- Многократного (4–5 раз в день) питания с основными приемами пищи в первой половине дня.
- Использования разгрузочных дней.

Важно объяснить пациенту, что скорость снижения массы тела не должна быть главным показателем эффективности диетической программы. Более того, все методы, которые обеспечивают быстрое снижение массы тела, не способствуют длительному сохранению достигнутого результата. Поскольку снижение массы тела на 5–10% в течение 6–12 мес сопровождается достоверным уменьшением риска для здоровья и реально осуществимо для большинства больных, именно эти значения целесообразно использовать в качестве начальной цели. В дальнейшем (по возможности) нужно стремиться к достижению нормальной массы тела (индекс массы тела — $<25 \text{ кг/м}^2$).

Для больного ожирением единственный способ снизить массу тела — обеспечить превышение энергетических затрат над калорийностью питания. Наиболее распространенный подход — назначение сбалансированной диеты с ограничением калорийности рациона на 500–1000 ккал в день. Плюс такой диеты — формирование у пациента навыков рационального питания, которые в дальнейшем помогут удержать полученный результат. Более интенсивное снижение массы тела может быть показано больным с высоким риском развития метаболических осложнений, массивным (морбидным) ожирением (индекс массы тела — $>40 \text{ кг/м}^2$) и синдромом ночного апноэ, а также перед проведением плановых хирургических операций. Чем значительнее степень ожирения, тем большим может быть снижение энергоемкости рациона, которая иногда достигает 40–50% и используется в течение 3–6 нед только под наблюдением врача.

Расчет энергетической ценности суточного рациона, выполняемый индивидуально для каждого пациента, включает несколько этапов.

- Определение величины основного обмена с учетом возраста, пола, роста и массы тела (по формуле Харриса–Бенедикта).
- Расчет суточного расхода энергии в зависимости от уровня физической нагрузки.
- Расчет суточной калорийности, необходимой для снижения массы тела (получают вычитанием из показателя суточного расхода энергии 500–1000 ккал, при необходимости — больше).

Формула Харриса–Бенедикта [масса тела (кг), рост (см), возраст (годы)]. Для мужчин:

$$66,473 + (13,752 \times \text{масса тела}) + (5,003 \times \text{рост}) - (6,755 \times \text{возраст});$$

для женщин:

$$665,095 + (9,563 \times \text{масса тела}) + (1,85 \times \text{рост}) - (4,676 \times \text{возраст}).$$

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 приема 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.

Важной составляющей программы по снижению массы тела служит регулярность питания. Пятиразовый режим питания включает 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и 2 дополнительных (второй завтрак и полдник). Минимальный промежуток между приемами 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 прием 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 приемов пищи не должна превышать 200 ккал.

Больным с ожирением необходима комплексная модификация качественного состава питания. В первую очередь, необходимо ограничить содержание жиров в рационе и увеличить потребление фруктов и овощей, зерновых продуктов, морской рыбы.

Избыточное употребление жиров считают критическим фактором возникновения ожирения. Если в начале XX в. 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 25–30% суточной калорийности, считают ключевым звеном алиментарной коррекции ожирения. Доля животных

жиров не должна превышать 10% их общего количества, а содержание холестерина — 300 мг/сут.

Сложные, или медленноусвояемые, углеводы служат основным источником калорий при ограничении жиров и обладают высоким насыщающим эффектом. За счет 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 СД, а также если 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/кг массы тела в сутки и зависит от уровня физической активности, пола и возраста. При сбалансированном питании за счет 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. В связи с этим 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 жирностью 3,5 и 2,5% следует заменять молоком 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 следующим эффектам пищевых волокон:

- подавлению аппетита за счет создания чувства быстрого насыщения;
- стимуляции моторики ЖКТ;
- замедлению и уменьшению абсорбции жиров и легкоусвояемых углеводов в кишечнике.

Оптимальным считают прием 25–30 г клетчатки в сутки. Для обеспечения этого количества основу питания должна составлять растительная пища — цельнозерновые крупы, фрукты и овощи, бобовые. Для обогащения рациона клетчаткой можно использовать отруби: пшеничные,

рисовые, овсяные. Разовую дозу отрубей (обычно начиная с 1 чайной ложки 3 раза в день, постепенно доводя до 3–6 столовых ложек в день) заваривают кипятком, дают настояться в течение часа, затем добавляют к фруктовым сокам, кашам, супам и гарнирам. Для успешного действия пищевых волокон необходимо соблюдение питьевого режима: суточный прием жидкости должен составлять не менее 1,5 л. Для увеличения количества пищевых волокон в рационе рекомендуют следующее.

- Начинать день с зерновых продуктов, которые содержат в среднем 5 г клетчатки на порцию (каш, овсяных и других хлопьев, необжаренных мюсли без добавления сахара).
- Дополнять завтрак фруктами и ягодами.
- По возможности употреблять овощи в сыром виде.
- Включать в рацион необработанные зерновые: каши, цельнозерновой хлеб и макароны из твердых сортов пшеницы.
- Использовать как можно чаще бобовые (фасоль, горох, чечевицу), добавляя их в супы и салаты.
- Использовать свежие и сушеные фрукты для перекусов между приемами пищи.

Овощи и фрукты, наряду с продуктами из цельных злаков, должны составлять основу рациона питания при ожирении. Они обладают небольшой калорийностью и низким гликемическим индексом (за исключением винограда, фиников и инжира), содержат оптимальный набор витаминов, минералов, антиоксидантов, растительных фитонутриентов и клетчатки. Следует употреблять как минимум 5 порций овощей и фруктов в день, причем лучше, если в рационе будут присутствовать овощи и фрукты из разных цветовых групп: белой, желто-оранжевой, зеленой, красной и фиолетовой. Нужно отдавать предпочтение таким способам кулинарной обработки овощей и фруктов, которые будут максимально сохранять их полезные свойства, не добавляя при этом лишнего жира, сахара и соли.

Важным компонентом программы лечения ожирения считают физические нагрузки, которые не только увеличивают эффективность диеты, но и оказываются главным прогностическим фактором сохранения достигнутой массы тела. Физические нагрузки повышают функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной систем и благотворно влияют на большинство метаболических параметров. Кроме того, они минимизируют нежелательный процесс «потери» мышечной ткани, который всегда сопровождает процесс похудения.

На начальном этапе рекомендуют 30–45 мин аэробных физических нагрузок умеренной интенсивности (50–70% максимальной ЧСС) в течение 3–5 дней в неделю с постепенным увеличением продолжительности и частоты нагрузки до 60 мин, если это возможно. Критерий адекватной нагрузки — появление легкой одышки, увеличение частоты сердечных сокращений не более чем на 75% исходной, удовлетворительная оценка самочувствия и отсутствие атипичных реакций на нагрузку. Для больных, которые вели неактивный образ жизни, начальная программа упражнений должна быть неинтенсивной и непродолжительной (10–15 мин в день), постепенно увеличиваясь до 30 мин в день. В свободное время следует избегать пассивного отдыха (просмотра телевизора, компьютерных игр).

ЧАСТЬ X

ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

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 приема ЛС (гипотензивных, гиполипидемических препаратов, антиагрегантов, иммунодепрессантов).
- Часто назначают большое число препаратов одновременно (полипрагмазия).
- Возможен неконтролируемый прием ЛС, отпускаемых без рецепта (анальгетиков, седативных и снотворных препаратов).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Распространенность различных нежелательных эффектов у пациентов, применяющих ЛС, достигает 50%. Риск развития нежелательных эффектов существенно выше у определенных групп риска (табл. 76-1). Помимо возраста, на вероятность появления нежелательных эффектов влияет недостаточность органов, участвующих в метаболизме и экскреции ЛС (прежде всего, почечной и печеночной). Имеют значение доза и длительность приема ЛС, тем более что некоторые из них способны накапливаться в организме.

Таблица 76-1. Группы риска развития нежелательных эффектов

Группа риска	Факторы, предрасполагающие к развитию нежелательных эффектов
Дети (особенно младшего возраста)	Наибольшая в популяции частота нежелательных эффектов. Затруднение подбора стандартных доз. Активность метаболизма и экскреции, как правило, снижена
Пожилые лица	Прием большого количества ЛС, нередко неконтролируемый. Функции почек и печени нередко бывают нарушены
Хроническая почечная недостаточность	Концентрация препарата в крови может быть выше терапевтической, что связано со снижением его экскреции. ЛС может вызывать дальнейшее ухудшение функций почек
Хроническая печеночная недостаточность	Снижение скорости метаболизма многих ЛС, обуславливающее пролонгирование их действия. Возможность усугубления печеночно-клеточной недостаточности под действием ЛС
Больные отделений интенсивной терапии (особенно с нарушениями сознания)	Полноорганный недостаток. Трудность контроля переносимости препаратов

Окончание табл. 76-1

Группа риска	Факторы, предрасполагающие к развитию нежелательных эффектов
Больные с нарушениями психики	Трудность контроля переносимости лекарственных препаратов. Риск приема 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 приема лекарственных препаратов. Потенцирование токсического действия многих ЛС

Примечание. ЛС — лекарственное средство.

По механизмам развития нежелательные эффекты можно разделить на следующие виды.

- Нежелательные эффекты ЛС, которые могут быть связаны с основным эффектом препарата. Примером служит развитие артериальной гипотензии при приеме 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 ее основе лежит врожденная недостаточность ферментов метаболизма ЛС. Приобретенная идиосинкразия — следствие перенесенных и/или хронических заболеваний.

Особое место среди нежелательных эффектов ЛС занимают аллергические реакции. Развитие их не зависит от дозы препарата. Серьезную

угрозу для жизни больных представляют такие острые аллергические реакции, как:

- генерализованный бронхоспазм;
- массивный гемолиз;
- анафилактический шок.

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 (то есть 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 степени тяжести их течения (табл. 76-2).

Таблица 76-2. Классификация нежелательных эффектов по степени тяжести

Тяжесть	Характеристика
Легкая	Нет необходимости в отмене лекарственного средства и/или специальном лечении. Нежелательный эффект корректируется уменьшением дозы лекарственного средства
Средней тяжести	Требуют отмены препарата и специального лечения
Тяжелая	Угрожают жизни, требуют немедленной отмены препарата и специального лечения
Смертельная	Непосредственно приводят к смерти на фоне приема лекарственного средства

Перспективные 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, в 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 лекарственной интоксикации.

Лекарственный препарат	Токсичность
Антикоагулянты (варфарин)	Кровотечение
Антиаритмические препараты (дигоксин)	Тошнота, рвота, нарушение зрения
Противосудорожные препараты (карбамазепин)	Головокружение, тошнота, рвота
Антипсихотические препараты (галоперидол)	Сухость во рту, запор, нарушение зрения
Сердечные гликозиды (дигоксин)	Тошнота, рвота, нарушение зрения
Метилксантины (теофиллин)	Тахикардия, тремор, бессонница
Препараты лития	Тошнота, рвота, нарушение зрения

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;
- НПВС;
- контрастные вещества, используемые при проведении лучевых методов исследования;
- витамины (особенно группы В).

Большинство ЛС, вызывающих лекарственную болезнь, больные принимают самостоятельно, без назначения врача. Четкой зависимости между проявлениями лекарственной болезни и дозой препарата не установлено, однако известно, что вероятность ее развития существенно увеличивается при одновременном (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 приема ЛС, однако нередко наблюдают выраженные подъемы температуры тела (до 39–40 °С), сопровождаемые ознобом. Лихорадка чаще возникает через 1–2 нед после

начала терапии, хотя может появиться сразу же после 1-го приема препарата.

- Кожные симптомы лекарственной болезни разнообразны, многие из них аллергической природы. Один из самых характерных вариантов поражения кожи — узловатая эритема, которую наблюдают также при саркоидозе, туберкулезе и злокачественных опухолях.
- Многие пациенты с лекарственной болезнью предъявляют жалобы на боли в суставах (артралгии). Варианты суставного синдрома при лекарственной болезни разнообразны: от артралгий, не сопровождаемых деформациями, до типичных артритов, например подагрического при приеме больших доз диуретиков.
- Гематологические нарушения — одни из самых распространенных проявлений лекарственной болезни (табл. 77-1).
 - Наиболее прогностически неблагоприятными считают агранулоцитоз и гипопластическую анемию. Гипопластическую анемию вызывают хлорамфеникол, многие цитостатики. Последняя группа ЛС, наряду с сульфаниламидами и анти тиреоидными 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 встречаемых проявлений лекарственной болезни. При значительном увеличении содержания эозинофилов в крови ($>1,5 \times 10^9/\text{л}$) в различных органах (легких, сердце) формируются инфильтраты из этих клеток.
- Многие ЛС могут вызывать дисфункцию эндокринных желез. Большинство нарушений функций эндокринных желез, индуцированных лекарствами, обратимы и проходят при отмене или уменьшении дозы препарата.
 - 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 лития, сульфаниламиды, интерфероны, амиодарон).
 - При приеме ГК нередко формируется медикаментозный синдром Иценко–Кушинга.

Таблица 77-1. Гематологические проявления лекарственной болезни

Проявление	Лекарственные средства
Аплазия костного мозга	Хлорамфеникол, соли золота, пеницилламин, фенилбутазон
Анемия	Аминосалициловая кислота, каптоприл, цефалоспорины, сульфаниламиды, хлорпромазин, цисплатин, инсулин, хинидин
Тромбоцитопения	Ацетазолamid, ацетилсалициловая кислота, карбамазепин, циметидин гепарин, дилтиазем, рифампицин
Гранулоцитопения	Полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, фенилбутазон, цефалоспорины, фенитоин
Гиперплазия лимфоидной ткани	Фенитоин

Клиническая картина лекарственной болезни может быть схожей с системным заболеванием, чаще с проявлениями узелкового периартериита 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 периартериита, наблюдавшаяся в странах Европы и США в 1950-х гг. и связанная с распространением сульфаниламидов. Некоторые препараты (аллопуринол, изониазид, фенотиазины) могут вызвать некротизирующие васкулиты, ассоциированные с АТ к компонентам цитоплазмы нейтрофилов. 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 распространенный некроз мягких тканей.
- При синдроме Лайелла (токсическом эпидермальном некролизе) внезапно появляются распространенная 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 легких

Формы лекарственного поражения легких

- К числу наиболее распространенных неспецифических легочных 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 отеком Квинке. Развитие лекарственной бронхиальной астмы связывают, прежде всего, с приемом ацетилсалициловой кислоты и других НПВС.
- «Аспириновая» астма была описана в первые 15 лет с момента получения ацетилсалициловой кислоты. Установлено, что ведущими медиаторами бронхиальной обструкции при «аспириновой» астме служат лейкотриены, образуемые из арахидоновой кислоты под действием липоксигеназы, которая активируется при блокаде циклооксигеназы ЛС. Для заболевания характерна зависимость приступов бронхиальной обструкции от приема соответствующих препаратов.
- Считают, что к «аспириновой» астме существует наследственная предрасположенность. При обследовании больных нередко вы-

являют так называемую аспириновую триаду, включающую следующие компоненты:

- ◇ полипоз верхних дыхательных путей;
- ◇ непереносимость аспирина⁴;
- ◇ бронхиальную астму.

— 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 легких.

— Выделяют острую и хроническую формы интерстициальной болезни легких, индуцированной ЛС.

- ◇ Острое лекарственное поражение интерстиция легких, проявляющееся преимущественно лихорадкой и малопродуктивным кашлем, 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 локализованные в базальных и средних отделах легких. Результаты спирографии указывают преимущественно на рестриктивный тип поражения легких. При КТ в легочной ткани можно определить очаги активного альвеолита (симптом «матового стекла»).

- ◇ Для хронической формы лекарственного поражения легочного интерстиция характерны малопродуктивный кашель и медленно нарастающая одышка. Лихорадку и эозинофилию наблюдают значительно реже, чем при остром варианте. При длительном приеме препарата возможно развитие диффузного фиброза легочного интерстиция.

— Поражение интерстиция легких могут вызывать многие антибактериальные ЛС (цефалоспорины, сульфаниламиды, пенициллины, изониазид). Клиническая картина нитрофуранового поражения легких 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 легочного интерстиция может развиваться у больных, длительно получающих амиодарон.
 - ◇ Показано, что риск развития «амиодаронового легкого» выше у больных, получающих препарат в дозе более 400 мг/сут или страдающих любой хронической болезнью легких.
 - ◇ Наиболее распространенным клиническим вариантом «амиодаронового легкого» считают постепенно нарастающий фиброз легочного 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 легочного интерстиция.
 - ◇ В ряде случаев в клинической картине «амиодаронового легкого» преобладает лихорадка, а при рентгенологическом исследовании в легких выявляют локализованные инфильтраты. Эту форму «амиодаронового легкого» чаще наблюдают после хирургических вмешательств, проводимых под общей анестезией, и ангиографических процедур.
 - ◇ Основным методом лечения всех форм «амиодаронового легкого» служит своевременная отмена препарата. В тех случаях, когда замена амиодарона другим антиаритмическим препаратом невозможна, назначают ГК.
- Поражение легочного интерстиция может развиваться при терапии цитостатиками (метотрексатом, циклофосфамидом, мелфаланом, хлорамбуцилом, блеомицином). У больных, получающих блеомицин, частота данного нежелательного эффекта достигает 10%. Прогноз блеомицинового поражения легких 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 легких характерны продолжение прогрессирования после отмены ЛС и низкая эффективность терапии ГК.
- Многие группы препаратов также могут вызвать интерстициальную болезнь легких:
 - ◇ противовоспалительные препараты (препараты золота, НПВС, фенилбутазон);
 - ◇ противосудорожные и антипсихотические препараты (фенитоин, карбамазепин, хлорпромазин);

- ◇ 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 легких был описан в 1960-х гг., когда большое распространение получили ЛС, снижающие аппетит, используемые для коррекции массы тела. При приеме некоторых представителей этой группы препаратов наблюдали развитие поражения сосудистого русла и интерстиция легких, неотличимое от первичной легочной 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, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, при назначении в неадекватных дозах могут вызвать развитие разнообразных нежелательных эффектов, являющихся, как правило, чрезмерно выраженным проявлением их терапевтического действия. Антигипертензивные препараты в чрезмерных дозах вызывают артериальную гипотензию, а большинство антиаритмических средств могут оказывать проаритмогенное действие. Однако нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы свойственны и ЛС, не используемым в кардиологической практике (табл. 77-2).

Таблица 77-2. Лекарственные препараты, вызывающие поражения сердечно-сосудистой системы

Варианты	Лекарственные средства
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

Окончание табл. 77-2

Варианты	Лекарственные средства
Сердечная недостаточность или отеки	Эстрогены, индометацин, фенилбутазон
Артериальная гипотензия	Леводопа, морфин, фенотиазины, протамина сульфат
Артериальная гипертензия	Циклоспорин, глюкокортикоиды, ингибиторы моноаминоксидазы с симпатомиметической активностью, нестероидные противовоспалительные препараты, симпатомиметики, оральные контрацептивы, трициклические антидепрессанты с симпатомиметической активностью
Перикардит	Эметин
Тромбозмболии	Оральные контрацептивы

Помимо вышеуказанных нарушений, ЛС могут вызвать следующие нежелательные эффекты.

- Одним из самых распространенных нежелательных эффектов ЛС, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, считают синдром удлиненного 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 (синдрома Романо-Уорда) и глухоты (синдрома Джервелла и Ланге-Нильсена) в семейном анамнезе. Идентифицировано несколько генетических маркеров синдрома удлиненного интервала Q-T, большинство из них кодируют отдельные формы калиевых и натриевых каналов.
 - Удлинение интервала Q-T нередко вызывают различные лекарственные препараты:
 - ◆ антиаритмические препараты классов:
 - ◆ Ia – хинидин, прокаинамид, дизопирамид;
 - ◆ III – соталол, амиодарон, ибутилид;
 - ◆ 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 «пируэта» и внезапной смерти. Следует учитывать, что только антиаритмические препараты Ia и III класса 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 сердечно-сосудистой системы считают кардиомиопатию, индуцированную некоторыми цитостатиками (доксорубицином, циклофосфамидом). 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, что у больных, получающих некоторые препараты (циклоспорин, антиретровирусные препараты), наблюдают ускорение прогрессирования атеросклероза. Однако в целом роль воздействия ЛС в развитии атеросклероза остается не доказанной и по-прежнему требует подтверждения в исследованиях.

Лекарственные поражения желудочно-кишечного тракта

Самые частые проявления лекарственного поражения ЖКТ — тошнота, рвота и диарея.

- Тошнота и рвота — ведущие факторы, ухудшающие переносимость многих цитостатических ЛС.
- Диарея может возникать при назначении различных ЛС:
 - любых слабительных ЛС в больших дозах;
 - диуретиков (фуросемида, гидрохлоротиазида);

- метилксантинов;
- холинергических препаратов;
- ингибиторов холинэстеразы;
- хинидина;
- колхицина;
- ингибиторов АПФ;
- блокаторов H_2 -рецепторов (ранитидина);
- антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина);
- простагландинов (мизопростола).

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 приеме антибактериальных препаратов (цефалоспоринов, ампициллина, эритромицина, аминогликозидов) 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 возбудителем двух 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, отеки). У больных с тяжелой диареей нередко наблюдают выраженную дегидратацию. При колоноскопии выявляют выраженные воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки, на которой расположены характерные белесоватые бляшки. Однако, поскольку последние могут отсутствовать, для подтверждения диагноза необходимо бактериологическое исследование, а также определение токсинов А и В в испражнениях. Наиболее надежный 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 приема, а также соблюдении правил асептики и антисептики в стационарах.

НПВС — одна из самых значимых в популяции причин язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Ведущим фактором, способствующим развитию НПВС-ассоциированных эрозий и язв слизистой оболочки, считают блокаду синтеза простагландинов (в частности, простагландин E_2) под действием этих препаратов. Вероятность появления НПВС-ассоциированных язв и эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки максимальна в первые 3 мес терапии. У большинства пациентов наблюдают субклиническое течение поражения, однако при наличии нижеперечисленных факторов возможны появление характерных симптомов и формирование осложнений (желудочно-кишечных кровотечений, перфораций). Этими факторами являются следующие:

- Пожилой возраст.
- Прием НПВС 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. 77-3), особенно при других предрасполагающих факторах (злоупотреблении алкоголем, желчнокаменной болезни, выраженной гипертриглицеридемии). Лекарственный панкреатит, как правило, развивается в течение 1-го месяца приема препарата. Лекарственному панкреатиту, как правило, несвойственно тяжелое течение.

Таблица 77-3. Лекарственные препараты, вызывающие панкреатит

Доказанные	Возможные
Азатиоприн Эстрогены Метронидазол Диуретики (тиазидные, фуросемид) Сульфаниламиды Метилдопа Тетрациклины Вальпроевая кислота	Диуретики (хлорталидон, этакриновая кислота) Месалазин Парацетамол Циметидин Нитрофураны Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Наркотики (кокаин, амфетамин)

Представители многих классов ЛС могут вызывать разнообразные варианты поражения печени (табл. 77-4). Острое лекарственное поражение печени с некрозом обширных зон гепатоцитов нередко сопровождается выраженной печеночно-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 гепатитов В и С. В связи с этим назначение значительного количества ЛС требует контроля активности печеночных трансаминаз, маркеров холестаза и показателей синтетической функции печени.

Таблица 77-4. Варианты лекарственного поражения печени и их причины

Вариант поражения	Причины
Некроз гепатоцитов с развитием печеночно-клеточной недостаточности	Симвастатин, парацетамол
Хронический гепатит: – с преобладанием синдрома холестаза; – с преобладанием синдрома цитолиза; – аутоиммунный гепатит; стеатогепатит	Амоксициллин + клавулановая кислота, пироксикам, галоперидол НПВС, галотан, фенитоин, изониазид, оксациллин Метилдопа, диклофенак Амиодарон, глюкокортикоиды, тетрациклин, вальпроевая кислота
Гранулематоз печени	Фенилбутазон, аллопуринол
Фиброз	Метотрексат, витамин А (при передозировке)

Окончание табл. 77-4

Вариант поражения	Причины
Опухоли	Эстрогены, хлорвинил
Поражения печеночных сосудов: – тромбоз печеночных вен; – веноокклюзионная болезнь; – артериит	Эстрогены Азатиоприн 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. НПВС 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 функций почек относят рентгеноконтрастные вещества. Развитие ОПН при их введении может быть связано как с нарушениями внутрпочечной 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 (йогексола, йопромида), достаточной гидратации перед исследованием и предварительном назначении недигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов (верапамила, дилтиазема).
- Преходящее повышение концентрации калия и креатинина в крови часто наблюдают при назначении ингибиторов АПФ и

блокаторов рецепторов ангиотензина II у пожилых лиц с распространенным атеросклерозом. Их причиной служит двусторонний атеросклеротический стеноз почечных артерий (ишемическая болезнь почек), при котором эти препараты вызывают дальнейшее ухудшение почечного кровотока. Факторами риска ухудшения функций почек при приеме препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, считают одновременный прием диуретиков или НПВС, 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 доплеровском режиме.

- Некоторые ЛС могут вызвать нефропатии с преимущественным поражением клубочка. Описаны случаи быстро прогрессирующего 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 НПВС продают без рецепта, поэтому их прием нередко приобретает бесконтрольный характер.
 - В развитии анальгетической нефропатии имеют значение длительность употребления и количество принятых НПВС. Описаны больные, употребившие в течение 20–30 лет до 30 кг НПВС. Вероятность анальгетической нефропатии выше при приеме комбинированных препаратов, включающих несколько НПВС.
 - 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 НПВС 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, сопровождаемое 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 (эритроцитурии, абактериальной лейкоцитурии). К числу ранних проявлений относят снижение относительной плотности мочи, диагностируемое при пробе Зимницкого. При КТ обнаруживают кальцинацию сосочков. Существует 2 группы диагностических критериев анальгетической нефропатии.

◆ Большие критерии:

- ◆ ежедневный прием анальгетиков в течение года и более;
- ◆ уменьшение размеров почек, неровность их контуров и кальцинаты в них при УЗИ;
- ◆ уменьшение объема почек, неровность их контуров и кальцинаты в мозговом веществе при КТ.

◆ Малые критерии:

- ◆ любой хронический болевой синдром;
- ◆ 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 НПВС, 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).
- Распространенный атеросклероз.
- Хроническую сердечную недостаточность.
- Злоупотребление алкоголем, наркотиками.
- Любое хроническое заболевание почек (в том числе реципиентов почечного трансплантата).
- Большое количество принимаемых ЛС (полипрагмазию).

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, ее вызвавшего. В ряде случаев возможна замена альтернативным 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 препарата. В настоящее время к некоторым ЛС созданы специфические нейтрализующие АТ (например, бычья АТ к дигоксину). Их используют, главным образом, для лечения острых интоксикаций.

Профилактика лекарственной болезни заключается в рациональном назначении ЛС с соответствующей коррекцией дозы у пациентов групп риска (пожилых, больных бронхиальной астмой, ХПН). Сведения о ранее принимаемых ЛС требуют детального уточнения. Наиболее надежным источником информации служит медицинская документация (выписные эпикризы, амбулаторные карты). Кроме того, в предупреждении лекарственной болезни сохраняет свое значение борьба с самостоятельным неконтролируемым применением ЛС.

ЧАСТЬ XI ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Глава 78 ИНФЕКЦИЯ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) — комплекс клинических проявлений, вызываемых вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1).

Помимо термина «ВИЧ-инфекция», используют термин «синдром приобретенного иммунодефицита» (СПИД). С 1980-х гг. темпы роста распространенности ВИЧ-инфекции продолжают увеличиваться, и к началу XXI в. это заболевание уже приобрело характер пандемии. У ВИЧ-инфицированных пациентов под СПИДом понимают развернутые стадии заболевания, имеющие определенную клиническую картину.

Поскольку большинство проявлений ВИЧ-инфекции обусловлено поражениями внутренних органов (легких, ССС, почек, ЖКТ), их диагностику и лечение проводят при активном участии врачей терапевтических специальностей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Первые случаи обнаружения ВИЧ-инфекции 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, что существует единая причина развития вторичного иммунодефицита, осложняющегося 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, ставших 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 насчитывали более 45 млн ВИЧ-инфицированных лиц. В некоторых странах Центральной Африки распространенность ВИЧ-инфекции уже достигла 50%.

До 90% всех случаев инфицирования связано с употреблением наркотиков. Однако значение полового пути передачи продолжает возрастать. Важно отметить, что распространенность ВИЧ-инфекции растет параллельно показателям заболеваемости вирусными гепатитами с парентеральным путем передачи (гепатитами В и С). Как и в отношении ВИЧ, ведущая роль в передаче вирусов гепатитов 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 перенесенных заболеваниях. Выделяют следующие факторы риска.

- Употребление инъекционных наркотиков.
- Гомосексуализм.
- Наличие 2 половых партнеров и более 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 ее 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 (подсемейству лентивирусов). Этот вирус близок к Т-лимфотропным вирусам человека I и II типа. 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. Возможностью незначительных изменений в геноме, не затрагивающих основных генов, определяется 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

Существует несколько механизмов поражения иммунной системы ВИЧ-1.

- Основная мишень для ВИЧ-1 в организме человека — CD4⁺-Т-лимфоциты. Этот вирус не только значительно снижает активность Т-лимфоцитов, но и вызывает значительное уменьшение количества этих клеток в организме. Кроме того, CD4⁺-Т-лимфоциты служат основным местом персистенции 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 и из-за реализации не прямых повреждающих эффектов вируса.
- ◇ Образование Т-клеточных синцитиев — гигантских многоядерных клеточных ассоциаций, формирующихся при взаимодействии комплекса gp120-CD4-инфицированного Т-лим-

- фоцита 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 перекрестных 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 поражения 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 них 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 Эпштейна–Барр

и цитомегаловирусом. Сродство ВИЧ к В-клеткам, как показано в экспериментальных исследованиях, невелико.

- Помимо Т-хелперов, ВИЧ также способен проникать в клетки моноцитарного ряда (в том числе в костный мозг) и реплицироваться там. Моноциты и макрофаги практически не подвержены цитопатическому действию вируса и, таким образом, служат одним из основных резервуаров его длительного персистирования. Активность инфицированных макрофагов как антигенпрезентирующих 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 повышены. 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 НК-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 вирусемией, проявляющейся своеобразным гриппоподобным синдромом.

Наращение вирусемии 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 клинических проявлений и количества CD4⁺-Т-клеток в крови (табл. 78-1).

Таблица 78-1. Классификация ВИЧ-инфекции

Количество CD4 ⁺ -Т-клеток в 1 мм ³ крови	Клинические категории		
	А	В	С
	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.

- Стадии инкубации.
- Стадии первичных проявлений:
 - А — острая лихорадочная фаза;
 - Б — бессимптомная фаза;
 - В — персистирующая генерализованная лимфаденопатия.
- Стадии 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 диарея или лихорадка в течение 1 мес и более, волосистая лейкоплакия, туберкулез легких, 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, внелегочный туберкулез, кахексия, диссеминированная саркома Капоши, поражения ЦНС различной этиологии.
- Терминальной стадии.

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 внелегочный кокцидиомикоз или гистоплазмоз.
 - Внелегочный криптококкоз.
 - Хронический кишечный криптоспоридиоз.
 - Цитомегаловирусная инфекция, в том числе с поражением органа зрения (ретинит).
 - Герпетическая инфекция с поражением внутренних органов (легких, пищевода).
 - Саркома Капоши, распространенная или с поражением внутренних органов.
 - Лимфомы любой локализации, в том числе лимфома Беркитта.
 - Инфекция, вызванная *Mycobacterium tuberculosis* любой локализации.
 - Диссеминированная или внелегочная 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.

Поражения легких

При ВИЧ-инфекции возможны следующие виды поражения легких.

- Острый бронхит, проявляющийся кашлем с мокротой, — один из самых частых вариантов поражения легких как в общей популяции, так и у ВИЧ-инфицированных лиц. При рентгенографии грудной клетки можно выявить только уплотнение перибронхиальной ткани, более четко 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 распространенной причиной пневмонии у ВИЧ-инфицированных, страдающих легочной 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 сохраненном 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 легких у больных развернутой ВИЧ-инфекцией бывает пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, которая обязательно проявляется непродуктивным кашлем и прогрессирующей одышкой (как правило, выявляют гипоксе-

мию), 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 легких может приводить к летальному исходу. Лечение пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, приведено ниже.

— В начале заболевания назначают следующие ЛС:

- ◇ ко-тримоксазол внутривенно в дозе 5 мг/кг в пересчете на триметоприм каждые 6–8 ч;
- ◇ клиндамицин внутривенно в дозе 600–900 мг каждые 8 ч плюс примахин внутрь в дозе 15–30 мг однократно;
- ◇ клиндамицин в дозе 450–600 мг 3–4 раза в сутки внутрь плюс 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, — туберкулез (до 53% всех случаев). Туберкулез у ВИЧ-инфицированных имеет ряд характерных особенностей, но, как правило, хорошо поддается специфическому лечению (плохой ответ на стандартные схемы терапии свидетельствует о присоединении иной инфекции, например *Pneumocystis carinii*).

— Возможность диффузного поражения ткани легких 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 легких.

— Характерно быстрое формирование внелегочных очагов.

- Больные ВИЧ-инфекцией подвержены грибковым заболеваниям легких, из которых самыми частыми бывают гистоплазмоз и кокцидиомикоз. Помимо неспецифических проявлений (лихорадка, кашель), всегда обнаруживают рентгенологические признаки болезни: диффузную альвеолярную инфильтрацию, которая

более характерна для гистоплазмоза, локализованные очаги — для кокцидиомикоза. Бронхолегочный аспергиллез наблюдают реже. Факторами риска его развития считают прием ГК, длительную антибактериальную терапию и курение марихуаны. Для диагностики всех вариантов грибковых поражений легких у ВИЧ-инфицированных лиц предпочтительно проводить КТ грудной клетки. Характерная черта грибковых поражений легких у ВИЧ-инфицированных — возможность развития молниеносных форм с развитием грибкового сепсиса, характеризующегося неблагоприятным прогнозом.

- Поражение легких у ВИЧ-инфицированных может быть вызвано цитомегаловирусом. Однако диагноз цитомегаловирусной пневмонии считают 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 легких. Чаще всего развивается саркома Капоши. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных нередко возникают неходжкинские лимфомы.

Поражения сердечно-сосудистой системы

Признаки поражения ССС выявляют уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. 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 распространенных форм поражения сердца у ВИЧ-инфицированных: ее частота достигает 15,9 случая на 1000 больных бессимптомной ВИЧ-инфекцией.

— Дилатационная кардиомиопатия вызывается несколькими причинами.

- ◇ В основе дилатационной кардиомиопатии при ВИЧ-инфекции нередко бывает миокардит. Среди этиологических факторов миокардита выделяют *Toxoplasma gondii*, вирусы Эпштейна-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 — веществ, прямо угнетающих сократимость миокарда.
- ◇ Синдром мальабсорбции при ВИЧ-инфекции, особенно в сочетании с диареей, приводит к существенным нарушениям электролитного гомеостаза. 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 В₁₂, карнитина, а также снижение активности гормонов щитовидной железы и соматотропина.
- ◇ В формировании дилатационной кардиомиопатии у ВИЧ-инфицированных играют роль воздействие на миокард ЛС, используемых для лечения ВИЧ-инфекции или ее осложнений, в том числе злокачественных опухолей. К таким ЛС относят препараты ИЛ-2, интерферона, доксорубин, а также употребление пациентами кокаина.
- Клиническая картина ВИЧ-ассоциированной дилатационной кардиомиопатии определяется проявлениями застойной сердечной недостаточности. Основным методом 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 выраженном отежном синдроме и/или мерцательной аритмии показаны сердечные гликозиды. Целесообразно проведение контрольной ЭхоКГ каждые 4 мес.

- ВИЧ-инфекция часто сопровождается появлением перикардального выпота, причины которого различны: бактериальные и вирусные инфекции, опухоли (первичные и метастатические), обменные нарушения (гипотиреоз). Перикардальный 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 к обследованию на ВИЧ-инфекцию. Для мониторинга выраженности перикардального 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 легких, сопровождаемые развитием выраженного интерстициального фиброза, могут осложняться вторичной легочной гипертензией. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных выше заболеваемость первичной легочной гипертензией. Считают, что пусковым фактором ее развития служит дисфункция эндотелиальных клеток сосудов легочного 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, есть сообщения о проатерогенном эффекте некоторых ЛС, используемых для лечения ВИЧ-инфекции (ингибиторов протеазы ВИЧ).
- При ВИЧ-инфекции может возникнуть опухолевое поражение сердца. Специфических проявлений опухолей сердца нет, самым частым признаком бывает перикардальный 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.

Поражения желудочно-кишечного тракта

Ниже перечислены заболевания ЖКТ, возникающие при ВИЧ-инфекции.

- Поражения полости 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-тримоксазол (местно), при тяжелом течении — амфотерицин В внутрь, при рефрактерных к терапии случаях — амфотерицин В внутривенно;
 - волосатая лейкоплакия полости рта чаще локализуется на языке и, как правило, остается бессимптомной. Однако при болях 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 локализируются 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 флуконазол, а при тяжелом течении — амфотерицин В. При эзофагите, вызванном цитомегаловирусом, назначают ганцикловир, при неинфекционном афтозном эзофагите — ГК.
- Самый распространенный 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 гепатитов В и С, особенно у лиц, употреблявших инъекционные наркотики. Кроме того, причинами гепатита у ВИЧ-инфицированных могут быть цитомегаловирус, вирусы Эпштейна–Барр и простого герпеса. *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.

Поражения почек

Варианты поражения почек при ВИЧ-инфекции разнообразны.

- ВИЧ-инфицированные в большей степени, чем общая популяция, подвержены развитию гломерулонефрита, ассоциированного с вирусами гепатитов В и С (криоглобулинемического), а при развитии злокачественных опухолей — мембранозной нефропатии и АА-амилоидоза.
- 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 тубулоинтерстициального 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 Ag — рецептора к некоторым хемокинам. Кроме того, к развитию ВИЧ-ассоциированной нефропатии предрасполагает парентеральное введение наркотиков.
- ВИЧ-ассоциированная нефропатия — один из вариантов фокально-сегментарного гломерулосклероза, характерными чертами которого считают отек эндотелиальных клеток клубочков 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 маркеров 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, сопровождаемых коллапсом капиллярных петель клубочков. Кроме того, обнаруживают атрофию канальцев с участками их кистозного расширения, пролиферацию подоцитов, зоны лимфоцитарной инфильтрации и тубулоинтерстициальный 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 быстро прогрессирующего 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 (каптоприла, эналаприла, фозиноприла, периндоприла). Если пациент получает противовирусные ЛС, назначение ингибиторов АПФ возможно даже при выраженной почечной недостаточности.
- ♦ Среди других групп препаратов, используемых для лечения ВИЧ-ассоциированной нефропатии, выделяют ГК и циклоспорин. Однако есть сообщения, 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 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 эту опухоль описал в 1872 г. венгерский дерматолог Мориц Капоша-Кон. Предполагают, что саркома Капоши происходит из эндотелиоцитов (ее клетки экспрессируют характерные маркеры CD34 и EN-4). Большинство случаев заболевания, наблюдаемых 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-го типа. Этот вирус постоянно обнаруживают в клетках саркомы Капоши. Основной путь передачи этого вируса — половой.
- Элементы саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных первоначально локализованы 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 черного 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 слезных 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 легочного кровотечения. Кроме того, саркома Капоши может поражать печень, селезенку, надпочечники.
- При саркоме Капоши проводят химиотерапию. В качестве монотерапии используют доксорубин, даунорубин, паклитаксел. Кроме того, назначают комбинации блеомицина с винкристином, доксорубина с блеомицином и винкристином.
- ВИЧ-инфекция может сопровождаться развитием В-клеточных лимфом, как правило, высокодифференцированных. Среди факторов, предрасполагающих к развитию лимфом у ВИЧ-инфицированных, ведущую роль отводят вирусу Эпштейна-Барр. ВИЧ-ассоциированные неходжкинские лимфомы, как правило, расположены 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 и рака прямой кишки (анального канала), а также шейки матки обусловлена высокой частотой инфицированности папилломавирусом ВИЧ-инфицированных лиц. Эти пациенты подлежат более частому скринингу на эти опухоли с использованием методики Папаниколау.

Связь ВИЧ-инфекции с другими новообразованиями не установлена.

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-синтазе). Это сопровождается развитием соответствующих заболеваний (антифосфолипидного синдрома, криоглобулинемического васкулита, дерматомиозита и др.). В целом у ВИЧ-инфицированных возможно развитие клинических проявлений, аналогичных любому ревматологическому заболеванию (ревматоидному артриту, системной красной волчанке, болезни Шегрена).
- Ранние неврологические проявления ВИЧ-инфекции свидетельствуют о выраженных нарушениях гематоэнцефалического барьера. У больных терминальной стадией ВИЧ-инфекции развивается так называемая ВИЧ-ассоциированная деменция, проявляющаяся выраженными нарушениями когнитивной функции, чувствительности, а также эмоциональными расстройствами (депрессией или патологическим возбуждением).

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

Для подтверждения диагноза применяют следующие методы исследования.

- В качестве скринингового используют ИФА в целях выявления АТ к поверхностным белкам вируса (p24 и gp160). В период, предше-

ствующий появлению АТ, у больных острой ВИЧ-инфекцией (от нескольких недель до 2 мес) результат может оказаться ложно-отрицательным.

- Обнаружение РНК ВИЧ в крови проводят методом ПЦР, который позволяет определить уровень вирусной нагрузки в динамике, в том числе и при назначении лечения. Клинически значимым считают увеличение или снижение вирусной нагрузки, по крайней мере, в 3 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 назначают в комбинациях, составляемых по правилам так называемой HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) — высокоактивной антиретровирусной терапии.

Терапия ВИЧ-инфекции должна быть пожизненной. Пациента следует убедить строго соблюдать рекомендации врача, в том числе сроки приема 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 (парентеральным использованием наркотиков, проституцией), 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 могут стать оппортунистические инфекции, злокачественные опухоли, поражение ЦНС и внутренних органов. У больных ВИЧ-инфекцией также нередко наблюдают увеличение скорости развития распространенного атеросклероза. Высокоактивная антиретровирусная терапия позволяет существенно замедлить прогрессирование ВИЧ-инфекции. Продолжительность жизни пациента во многом определяется его приверженностью к лечению и длительностью ранней (бессимптомной) стадии ВИЧ-инфекции.

ЧАСТЬ XII

НЕКОТОРЫЕ НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

Глава 79

КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Под нарушением сознания понимают расстройство отражения окружающей среды, предметов, явлений и их связей, проявляющееся полной невозможностью или неотчетливостью 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 2 группы.

- Изменения сознания — продуктивные формы нарушения сознания, развиваемые на фоне бодрствования и характеризующиеся расстройством психических функций, извращенным восприятием окружающей среды и собственной личности, обычно не сопровождаемым обездвиженностью. Они являются ведущими проявлениями большинства психических заболеваний и рассматриваются в психиатрии. К ним относят:
 - делирий;
 - аменцию;
 - сумеречные расстройства сознания.
- Угнетения сознания — непродуктивные формы нарушения сознания, характеризующиеся дефицитом психической активности со снижением уровня бодрствования, отчетливым угнетением интеллектуальных функций и двигательной активности. 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). Она рекомендована Министерством здравоохранения и социального развития в качестве рабочей классификации.

- **Ясное сознание.** Характеризуется бодрствованием, способностью к активному вниманию, полному речевому контакту. Больной осмысливает вопросы и дает адекватные ответы на них, полностью и быстро выполняет команды, самопроизвольно открывает глаза. Отмечают быструю и целенаправленную реакцию на любой раздражитель, сохранность всех видов ориентации (в себе, в месте, времени, окружающих лицах, ситуации и др.), правильное поведение. Возможна ретро- и антероградная амнезия.
- **Оглушение.** Форма помрачения сознания, характеризуемая повышением порога всех внешних раздражителей, замедлением и затруднением течения психических процессов, частичным отсутствием ориентации в окружающей среде. Оглушение имеет 2 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 функций тазовых органов сохранен. Поведение не всегда упорядоченное. Выявляют неполную ориентацию в окружающей обстановке, месте и времени при относительной сохранности ориентации в собственной личности. Выражена ретро- и антероградная амнезия.
 - **Глубокое оглушение (II).** Отмечают почти постоянное состояние сна. Возможно двигательное возбуждение. Речевой контакт затруднен и ограничен. На обращение после настойчивых требований больной может односложно ответить «да» или «нет», нередко с персеверациями может сообщить свое 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 функций тазовых органов, дезориентацию в обстановке, месте, времени, лицах и др., нередко при сохраненности элементов ориентации в собственной личности.

- Сопор. Состояние ареактивности, глубокая стадия оглушения, при которой 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 присутствуют 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.
 - Умеренная кома (I) («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 миимику 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 рефлекс обычно сохранены, брюшные рефлекс угнетены, сухожильные — чаще повышены. Появляются рефлекс орального автоматизма и патологические стопные. Глотание резко затруднено. Защитные рефлекс верхних двигательных путей относительно сохранены. Контроль сфинктеров органов таза нарушен. Дыхание и сердечно-сосудистая деятельность сравнительно стабильны, резких отклонений не наблюдается.

— Глубокая кома (II). 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 гипо- или арефлексию без двустороннего мидриаза. Дыхание и сердечно-сосудистая деятельность спонтанные, 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. 79-1). Состояние больного, согласно шкале Глазго, оценивают по трем признакам, каждому из которых дают оценку в баллах. Баллы суммируют.

Таблица 79-1. Оценка степени угнетения сознания по шкале Глазго

Признак	Степень его выраженности	Баллы
Открывание глаз	Произвольное.	4
	На обращенную речь.	3
	На болевой раздражитель.	2
	Отсутствует	1
Речевая реакция	Ориентированность полная.	5
	Спутанная речь.	4
	Ответ по смыслу не соответствует вопросу, «словесная крошка».	3
	Нечленораздельные звуки.	2
	Речь отсутствует	1

Окончание табл. 79-1

Признак	Степень его выраженности	Баллы
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; 9-10 баллов — сопор; 6-8 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 шкалу Глазго используют 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. главу «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 тяжелых 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;
- объемные;
- другие поражения.

- Комы в результате гипоксических нарушений (при острой дыхательной недостаточности, шоках, после сердечно-легочной реанимации, вследствие внешней гипоксии — утопления, удушья, 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 интоксикацией:
 - эндогенной (печеночная, уремическая комы);
 - экзогенной (кома при отравлениях, в том числе алкоголем, фосфорорганическими соединениями и др.).

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.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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, в целях 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 емкости, в которых могли 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 приеме каких-либо препаратов, алкоголя, о предшествующих заболеваниях (например, сахарном диабете, заболеваниях почек, печени и сердца, АГ). Выясняют жалобы, предъявляемые 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, 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 и 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 в целях выявления апноэ, гипо- и гипервентиляции, патологического типа дыхания (например, Чейна–Стокса).
- Оценивают состояние ССС: определяют частоту и характер пульса, АД на обеих руках.
- Выявляют симптомы, указывающие на черепно-мозговую травму или травму шейного отдела позвоночника:
 - ссадины, кровоподтеки, гематомы;
 - истечение крови или ликвора из наружного слухового прохода;
 - периорбитальные гематомы;
 - двигательную реакцию в ответ на легкую 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-вишневые — 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 (острого живота) и признаков внутреннего кровотечения или асцита.

Неврологическое обследование у больных с нарушенным сознанием трудно выполнить достаточно детально. В таких случаях приходится ограничиваться приемами, 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 внутричерепного давления. 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 базилярной 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 (синдромом 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 глазных яблок в стороны, вверх или вниз. В бессознательном состоянии глазные яблоки обычно отклонены в сторону и фиксированы.
 - Плавающий (блуждающий) взор свидетельствует о сохраненности 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 остается 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 калорической пробе [методом исследования функционального состояния вестибулярного аппарата, основанном 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 баллов и менее 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 (продолговатого мозга).

- **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 неба, язычок отклонен 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 пары черепных нервов обе дужки мягкого неба 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 разным быстроте и амплитуде защитной реакции на болевое раздражение (поочередно исследуют все конечности).
 - Декортикация (одно- 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 верхних и нижних конечностей. 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 угнетенным сознанием определяют путем исследования тонических рефлексов — симптома ригидности затылочных мышц, симптомов Кернига и Брудзинского. 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 отека мозга и выраженностью менингеального синдрома.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования

При коме неизвестного происхождения прежде всего необходимо исключить гипогликемию путем определения концентрации глюкозы в сыворотке крови. Кроме того, определяют гематокрит и содержание лейкоцитов в крови, газовый состав крови, концентрацию мочевины, ионов натрия, калия, бикарбоната, хлора, брома, этанола, а также проводят спектроскопию для выявления сульф- 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 «Острые отравления»). У больных в состоянии глубокой комы для предотвращения аспирации промывание желудка проводят 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 внутричерепного давления вследствие объемного процесса.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика некоторых патологических процессов, наиболее часто вызывающих нарушения сознания, приведена в табл. 79-2.

Таблица 79-2. Клинические проявления патологических процессов, наиболее часто вызывающих нарушения сознания

Причина	Проявления
Острое алкогольное отравление	Запах алкоголя изо рта; чаще сонливость, а не кома, реакции на болевые раздражители сохранены; лицо и конъюнктивы 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 «Острые отравления»)
Черепно-мозговая травма	Кома развивается остро или постепенно; часто удается 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); артериальное давление непостоянно; рефлексы изменены, часто отмечаются недержание мочи или кала и параличи; при КТ и МРТ выявляют признаки внутричерепного кровоизлияния или перелома черепа
Острое нарушение мозгового кровообращения	Возраст старше 40 лет, наличие сердечно-сосудистой патологии или артериальной гипертензии; 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. 79-2

Причина	Проявления
Гипогликемия	Начало может быть острым, с судорогами, которым обычно предшествуют возбуждение, головокружение, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, сердцебиение, головная боль, боли в животе, чувство голода; кожные покровы влажные и бледные; гипотермия; реакции зрачков сохранены; глубокие рефлексy усилены; положительный рефлекс Бабинского; гипогликемия во время приступа. До начала приступа возможно изменение поведения, иногда с разрушительными тенденциями
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 «Острые отравления»)

Примечания: КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Обширные первичные очаговые повреждения структур в обоих полушариях, выраженный отек полушарий, приводящие к сдавлению ствола головного мозга (инсульты, кровоизлияния различной локализации, объемные процессы), могут сопровождаться атаксией, асимметричным поражением черепных нервов, геми- или тетрапарезом, гомо- или билатеральным выпадением чувствительности. Часто происходит прогрессирующее ухудшение состояния больного, характеризуемое углублением комы, развитием поражений глазодвигательных нервов, отсутствием движений глазных яблок (парезом) 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 свет, сохранены движения глазных яблок (либо наблюдается феномен «глаз куклы»), вызываются роговичный и глотательный рефлексy, 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 есть 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 ее высвобождении.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение коматозного больного следует проводить одновременно с оценкой его состояния и установлением причины комы. Уже первые результаты осмотра могут потребовать проведения неотложных мероприятий:

- остановки кровотечения;
- сердечно-легочной реанимации;
- поддержания проходимости дыхательных путей — наиболее целесообразно проведение интубации трахеи;
- иммобилизации шейного отдела позвоночника (при подозрении на его повреждение);
- обеспечения доступа к вене и коррекции гиповолемии и других типов шоковых состояний;
- проведения оксигенотерапии (для борьбы с гипоксией, сопровождающей почти все случаи нарушения сознания);
- катетеризации мочевого пузыря;
- коррекции водно-электролитного и кислотно-основного дисбаланса;
- специальной лекарственной терапии.

Необходимо через короткие промежутки времени контролировать температуру тела, пульс, частоту дыхания и АД.

Первичная медикаментозная лечебно-диагностическая тактика при комах включает следующие мероприятия:

- введение тиамин в дозе 0,1 г внутривенно;
- введение глюкозы* (по 10–20 мл 40% раствора внутривенно), но только после введения тиамин (иначе высока вероятность развития энцефалопатии Гайе–Вернике);
- 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, ориен-

тируясь на эффект, в общей дозе до 2 мг (необходимо помнить, что введение налоксона способно спровоцировать выраженное двигательное возбуждение и быстрое развитие синдрома отмены опиатов);

- учитывая высокую частоту отравлений бензодиазепинами, пациентам, находящимся в коматозном состоянии, целесообразно введение флумазенила в дозе 300 мкг внутривенно; данное вещество оказывает также незначительный антигипоксический эффект;
- дальнейшая терапия зависит от этиологии комы.

Во избежание аспирации пероральный путь введения больному противопоказан. Нужно избегать назначения стимулирующих препаратов. При длительных коматозных состояниях необходимы парентеральное питание и профилактика пролежней.

Глава 80

СМЕРТЬ МОЗГА

Смерть мозга — полное и необратимое прекращение всех функций головного мозга, регистрируемое при работающем сердце и искусственной вентиляции легких (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, 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 внутричерепного давления и обусловленного этим прекращения мозгового кровообращения (тяжелой закрытой черепно-мозговой травмы, спонтанных и иных внутричерепных кровоизлияний, инфаркта мозга, опухолей мозга, закрытой острой гидроцефалии и др.), а также вследствие открытой черепно-мозговой травмы, 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 считают сочетание факта прекращения функций головного мозга с доказательством необратимости этого прекращения. Обычно достаточно доказательства смерти коры головного мозга. Вегетативные функции могут поддерживаться достаточно долго. Для того 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 (при отсутствии применения седативных или наркотических препаратов, общих анестетиков и миорелаксантов).

- 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 определяют путем 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, прежде всего на мозг и сердце. Отключение больного от аппарата ИВЛ следует проводить с помощью специально разработанного разъединительного теста (теста апноэтической оксигенации).

Разъединительный тест проводят 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) следует катетеризировать одну 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 — ≥ 200 мм рт.ст.) с подобранной минутной вентиляцией легких и оптимальным положительным конечным экспираторным давлением;
- после выполнения вышеуказанных мероприятий 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 путем 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 $p_a\text{CO}_2$ 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 проводят повторную регистрацию результатов неврологического осмотра согласно критериям смерти мозга. Разъединительный тест повторно не выполняют. Данный период наблюдения может быть сокращен, если сразу же после установления отсутствия функций мозга проводят двукратную (с интервалом ≥ 30 мин) панангиографию четырех магистральных сосудов головы (общих сонных и позвоночных артерий), выявляющую прекращение мозгового кровообращения. В данной ситуации смерть мозга констатируют 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 проводят регистрацию результатов неврологических осмотров, выявляющих отсутствие функций мозга в соответствии с критериями смерти мозга. Данный период наблюдения также может быть сокращен, если сразу же после установления отсутствия функций мозга проводят двукратную панангиографию магистральных артерий головы, выявляющую прекращение мозгового кровообращения. При регистрации неврологических осмотров необходимо учитывать, что спинальные рефлексy и автоматизмы могут наблюдаться в условиях продолжающейся ИВЛ.

Глава 81. ШОК И КОЛЛАПС

См. главу «Ишемическая болезнь сердца», раздел «Инфаркт миокарда».

Глава 82. ОСТРАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

См. главу «Острая дыхательная недостаточность».

Глава 83. ОТЕК ЛЕГКИХ

См. главу «Сердечная недостаточность», раздел «Острая сердечная недостаточность».

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 развиваются:

- нарушения дыхания (различной формы) — в 30–35% случаев;
- расстройства гемодинамики — в 25%;
- коматозное состояние — в 35–40%;
- 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. Отравляющие вещества поступают в организм:

- при приеме внутрь — в 74% случаев;
- через кожу — в 8,2%;
- при вдыхании — в 6,7%;
- попадании в глаза — в 6%;
- парентерально — в 0,3%.

Основная причина отравлений — несоблюдение правил хранения отравляющих веществ и работы с ними. Тяжелыми, в том числе смертельными чаще бывают отравления, совершаемые с суицидальными целями.

К смертельным исходам чаще приводят отравления оксидом углерода, спиртами и гликолями, неорганическими химическими веществами, углеводородами, моющими и чистящими средствами.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Диагностика направлена на выявление специфических для вещества (или группы веществ) симптомов поражения. Тем не менее отравления могут маскироваться под различные заболевания. В таких случаях заподозрить отравление позволяет тщательный сбор анамнеза, выявляющий внезапное появление симптомов, наличие у больного психических заболеваний, выраженного стресса.

В большинстве случаев при внимательном изучении клинических проявлений 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. Следует 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 степени тяжести отравления (Линден К., Лавджой Ф., 2002) (табл. 84-1).

Таблица 84-1. Шкала степени тяжести отравлений средствами, возбуждающими и угнетающими центральную нервную систему

Степень тяжести отравления	Средства, возбуждающие ЦНС	Средства, угнетающие ЦНС
Легкая	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 рефлексy сохранены

Окончание табл. 84-1

Степень тяжести отравления	Средства, возбуждающие ЦНС	Средства, угнетающие ЦНС
Средняя	Делирий, мания, гиперпирексия, тахикардия	Кома, реакции на боль нет, большинство рефлексов утрачено, угнетение дыхания
Тяжелая	Кома, судороги, падение АД, шок	Кома, реакции на боль, рефлексов нет, угнетение дыхания, падение АД, шок

Лабораторные и инструментальные исследования

Проводят специфические токсикологические исследования для экстренного обнаружения токсических веществ в биологических средах организма (крови, моче, спинномозговой жидкости). С этой целью применяют газожидкостную, тонкослойную хроматографию, спектрофотометрию. Неспецифические биохимические исследования проводят для диагностики токсического поражения функций печени, почек и других систем.

При необходимости проводят:

- электроэнцефалографию — для дифференциальной диагностики отравлений психо- и нейротропными токсическими веществами, особенно у пострадавших, находящихся в коматозном состоянии, а также для определения тяжести и прогноза отравления;
- ЭКГ — для оценки характера и степени токсического поражения сердца, диагностики нарушений ритма и проводимости;
- оксигемометрию и спирографию;
- фибробронхоскопию — для экстренной диагностики и лечения химических ожогов верхних дыхательных путей;
- экстренную фиброэзофагогастродуоденоскопию — в целях оценки 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.

Основные принципы лечения

- 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.
- адсорбцию отравляющего вещества и выведение его из кишечника с помощью адсорбентов, слабительных средств, очистительной клизмы.
- ускорение выведения токсического вещества из организма путем многократного введения активированного угля, форсированного диуреза, плазмафереза, гемосорбции, гемодиализа, замещения крови пострадавшего донорской кровью.

Специфическая (антидотная) терапия. Эффективна в ранней фазе острых отравлений. Ее применяют при условии достоверной диагностики вида интоксикации.

Основные механизмы действия антидотов:

- 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;
- реактивация 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.

Симптоматическое лечение. Направлено на поддержание жизненно важных функций и необходима:

- при нарушениях дыхания (обеспечение проходимости дыхательных путей, вентиляции и оксигенации крови);
- нарушениях функций ССС (поддержание гемодинамики, лечение нарушений ритма и проводимости);
- психоневрологических расстройствах;
- поражениях почек (коррекция нарушения метаболизма) и печени.

Необходимо проводить разъяснительную работу по соблюдению правил техники безопасности. Существуют группы повышенного риска отравлений:

- лица с психическими заболеваниями;
- страдающие алкоголизмом;
- работающие на вредном производстве.

Отравление этанолом

Смертельная концентрация этанола в крови — 5–8 г/л, смертельная разовая доза — 4–12 г/кг массы тела (около 300–500 мл 96% этанола). 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, сопровождаемое подавлением процессов возбуждения в ЦНС, что обусловлено изменением метаболизма нервной ткани, нарушением функций медиаторных систем, снижением утилизации кислорода. За счет 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;
- влажные крупнопузырчатые хрипы в легких;
- 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 2 периода поверхностной алкогольной комы:
 - I период. Укол или давление в болевых точках тройничного нерва, а также вдыхание паров аммиака сопровождаются расширением зрачков, мимической реакцией, защитными движениями рук;
 - II период. В ответ на подобные раздражители возникают лишь слабый гипертонус верхних и нижних конечностей, миофибрилляции. Зрачковые рефлексы могут быть угнетены.
- Глубокая кома. Полная утрата болевой чувствительности, отсутствие или резкое снижение роговичного, зрачковых, сухожильных рефлексов, атония, снижение температуры тела.

Лабораторные и инструментальные исследования

- Изменения на 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;
 - газожидкостная хроматография.
- Целесообразно проведение химико-токсикологического исследования мочи пациента, так как при этом возможно определение не только факта отравления этанолом, но и фармакокинетических особенностей (фаз адсорбции или элиминации) этанола.

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика ведения

При тяжелой алкогольной интоксикации пострадавшего госпитализируют в токсикологический центр. В целях обеспечения адекватной вентиляции легких 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 легких. Принципиальным считают необходимость разделения дыхательного и пищеварительного контуров при промывании желудка. Применяют 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 выполняют экстренную бронхоскопию в целях санации дыхательных путей. Для разрешения ателектазов показан постуральный дренаж. Катетеризация мочевого пузыря необходима при наличии у пациента коматозного состояния.

Отсутствие положительной динамики состояния больного в течение 3 ч на фоне проводимой терапии свидетельствует о нераспознанных сопутствующих поражениях (черепно-мозговой травме, ателектазе легких и др.) или ошибочном диагнозе.

Медикаментозное лечение

- Введение 1–2 мл 0,1% раствора атропина подкожно для уменьшения гиперсаливации и бронхореи.

- При тяжелых гемодинамических расстройствах противошоковая терапия включает введение плазмозаменителей (декстрана, гидроксиэтилкрахмала), повидона + натрия хлорид + калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат, 5% раствора глюкозы*, 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно, аналептиков, преднизолона в дозе 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).
- При доказанном рН менее 7,1 для коррекции метаболического ацидоза применяют 600–1000 мл 4% раствора натрия гидрокарбоната внутривенно капельно. Во всех остальных случаях используют изотонический раствор натрия хлорида.
- Для ускорения окисления алкоголя и нормализации обменных процессов используют глюкозу* в дозе 40–60 мл 40% раствора с инсулином внутривенно капельно (но только после введения тиамина в дозе 0,1 г), витамины В₁, В₆, С, РР. Применение глюкозы* без предшествующего введения тиамина способно вызвать синдром Гайе–Вернике.
- Тяжелая гипотония свидетельствует об отравлении не алкоголем, а его суррогатами! Применение плазмоэкспандеров также свидетельствует о полиорганной недостаточности, а при алкогольной коме инфузию проводят только кристаллоидными растворами.

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 легких, синдрома Мендельсона.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Течение и прогноз зависят от своевременности оказанной помощи (98–99% случаев летальных исходов наступают на догоспитальном этапе).

Отравление суррогатами алкоголя

Острое отравление суррогатами алкоголя связано с приемом этилового спирта, содержащего примеси различных веществ (в том числе вследствие недостаточной очистки этилового спирта), или употреблением других одно- или многоатомных спиртов.

Суррогаты алкоголя, приготовленные на основе этилового спирта

Такие суррогаты содержат различные примеси. К ним относят следующие субстанции.

- Гидролизный и сульфитный спирты, которые получают из древесины путем гидролиза, они токсичнее этилового спирта.
- Денатурат — технический этиловый спирт с примесью метилового спирта, альдегида и других (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 приеме 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 этиловый спирт

Обычно это другие одно- или многоатомные спирты — так называемые ложные суррогаты: метиловый спирт (метанол, древесный спирт), этиленгликоль.

Летальная доза при приеме внутрь метанола составляет около 100 мл (без предварительного приема 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 приеме внутрь составляет 100 мл.

ПАТОГЕНЕЗ

Отравление метанолом

Метанол быстро всасывается в желудке и тонкой кишке. Концентрация достигает максимума через 1–2 ч после приема. Метаболизируется в печени алкогольдегидрогеназой с образованием формальдегида и муравьиной кислоты. Окисление метанола протекает значительно медленнее, чем этилового спирта. Метанол и его метаболиты выводятся почками, а часть (10%) — в неизмененном виде через легкие. Токсическое действие заключается в психотропном (наркотическом), нейротоксическом (дистрофии зрительного нерва и поражении сетчатки глаза), нефротоксическом и метаболическом (тяжелый метаболический ацидоз) эффектах. При быстром начале лечения эти нарушения обратимы. При тяжелом отравлении снижается сократимость миокарда, возникают брадикардия и шок.

Отравление этиленгликолем

Этиленгликоль быстро всасывается в желудке и кишечнике. Концентрация этиленгликоля в крови достигает максимума через 2 ч после приема внутрь. Выделяется в неизмененном 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 гидрической дистрофии. Токсическое действие состоит в поражении гепатоцитов и эпителия канальцев почек, приводящем к острой печеночно-почечной недостаточности. В тяжелых случаях возможны поражение клеток ЦНС с присоединением отека мозга, развитие тяжелого 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 налетом, зрачки расширены, с ослабленной реакцией на свет. Возможны психомоторное возбуждение, судороги, гипертонус мышц конечностей, ригидность затылочных мышц, кома. Может возни-

катель тахикардия с последующим замедлением и нарушением сердечного ритма. АД повышено, затем снижается.

Отравление этиленгликолем

Сначала возникает легкое 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 тяжелых отравлениях возникают потеря сознания, ригидность затылочных мышц, тонико-клонические судороги. Отмечают глубокое, шумное дыхание, могут развиваться острая сердечная недостаточность, отек легких. Через 2–5 сут возникают анурия, токсические гепатит и нефропатия вплоть до развития острой почечной или острой печеночно-почечной недостаточности.

Лабораторные и 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). Следует отметить, что сейчас в РФ не зарегистрированы препараты этанола для внутривенного введения.

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. Рекомендуют введение преднизолона, тиамин, трифосаденина, аскорбиновой кислоты, глюкозо-новокаиновой смеси (200 мл 40% раствора глюкозы* и 20 мл 2% раствора прокаина) внутривенно капельно.

Показания к гемодиализу:

- тяжелый 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 серьезен, особенно при отравлении этиленгликолем из-за часто развивающейся ОПН, при которой иногда возникает необходимость в пересадке донорской почки. В тяжелых случаях при отравлении метанолом развивается быстро прогрессирующая острая сердечно-сосудистая недостаточность в сочетании с центральными нарушениями дыхания.

Отравление веществами прижигающего действия

Вещества прижигающего действия повреждают кожу и слизистые оболочки, а также внутренние органы.

ЭТИОЛОГИЯ

К веществам прижигающего действия относят:

- различные кислоты (азотную, серную, соляную, фосфорную, хромовую, борную, щавелевую кислоты, уксусную эссенцию — 70% раствор уксусной кислоты);
- щелочи [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, хлорную 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

Щелочи обладают местным прижигающим эффектом, вызывая колликвационный некроз. Кислоты, кроме местного прижигающего (коагуляционный некроз), также оказывают гемотоксическое (гемолитическое) и нефротоксическое (гемоглобинурийный нефроз особенно характерен при отравлении органическими кислотами) действия. Щелочи 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. Калия перманганат обладает метгемоглобинообразующими свойствами. Хромовая кислота и ее 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, отек, гиперемию, язвы. Для разных химических веществ характерны различные следы химического ожога.

- Серная и соляная кислоты — серовато-белые пятна.
- Азотная кислота — желтый и зеленовато-желтый струп.
- Уксусная эссенция — поверхностные бело-серые ожоги.
- Карболовая кислота — ярко-белые пятна, напоминающие налет извести.
- Хромовая кислота — коричнево-красные пятна.
- Нитрат серебра — пятна белого или серого цвета, рвотные массы белесые, чернеют на свету.
- Перманганат калия — пятна темно-коричневого цвета.
- Борная кислота — сыпь ярко-красного цвета.
- Концентрированные растворы йода — пятна желтого 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 отека гортани и нарушения откашливания избыточного слюноотделения из-за болей.

При тяжелых поражениях (особенно при приеме веществ прижигающего действия внутрь) происходит резорбция отравляющего вещества, клинически проявляющаяся поражением ЦНС (комой, судорогами, нарушением дыхания), явлениями токсического ожогового шока (экзотоксического шока) 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 дальнейшем 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.

Лабораторные и инструментальные исследования

При отравлении кислотами рН крови становится ниже 7,24. Обнаруживают признаки гемолитической анемии. Содержание свободного гемоглобина в плазме крови при легком гемолизе — менее 5 г/л, средней степени тяжести — до 10 г/л, тяжелом — свыше 10 г/л.

ЛЕЧЕНИЕ

Режим и диета

Рекомендуют госпитализацию в токсикологический центр. При локальных поражениях полости рта и гортани без явлений асфиксии — госпитализацию в лор-отделение. Назначают диету № 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 — инстилляцией 0,5% раствора тетракаина, 1–2% раствора лидокаина.
- При отеке гортани и угрозе асфиксии проводят санацию ротоглотки, ингаляции адреномиметиков (эпинефрина) и ГК (преднизолона). Дексаметазон применяют только для профилактики этого состояния. При отсутствии эффекта необходимы трахеостомия и ИВЛ.

- Для предупреждения стриктур пищевода при ожогах щелочами применяют ГК (преднизолон в дозе 30 мг внутривенно дважды в сутки). 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. Вызывать рвоту 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 легкой степени (химическом ожоге слизистых оболочек зева и глотки без нарушения гемодинамики и дыхания) проводят:

- инстилляцию лидокаина при поражении глаз;
- по 2 мл дротаверина или бенциклана, 1 мл 0,1% раствора атропина, 1 мл 1% раствора дифенгидрамина подкожно (по инструкции препарата, в РФ не рекомендуют подкожное введение дифенгидрамина — только внутривенно или внутримышечно);
- промывание желудка через зонд холодной водой.

При средней степени тяжести (химическом ожоге слизистой оболочки ЖКТ без нарушения дыхания, гемодинамики, пищеводно-желудочного кровотечения) в дополнение к вышеуказанным мероприятиям показаны:

- по 1 мл 2% раствора тримеперидина (или 1 мл 2% раствора кодеина + морфин + наркотин* + папаверин + тебаин) внутривенно;
- по 30 мг преднизолона внутривенно 2 раза в сутки (при ожогах щелочами);
- по 400 мл гидроксиэтилкрахмала (или декстрана) внутривенно капельно;
- по 2 мл пентоксифиллина; 200 мл 5% раствора глюкозы* с 50 мл 0,5% раствора прокаина; 300 мл 4% раствора натрия гидрокарбоната, натрия ацетата + натрия хлорид в дозе 400 мл внутривенно капельно;
- возможно усиление обезболивания ингаляцией динитрогена оксида.

При тяжелой степени [химическом ожоге слизистой оболочки ЖКТ с возможными пищеводно-желудочным кровотечением, шоком, ожогом дыхательных путей, гемолизом (моча красного или темно-вишневого цвета)] в дополнение к вышеуказанным мероприятиям назначают:

- преднизолон в дозе 60 мг внутривенно (при ожогах щелочами);
- при компенсированном ожоговом стенозе гортани — 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 — коникотомию.

Специфическая (антидотная) терапия

Антидотная терапия зависит от вида прижигающего вещества. Ниже перечислены отравляющие вещества и антидоты к ним.

- Хромовая кислота и ее производные — комплексообразующие соединения, например, димеркаптопропансульфонат натрия или пеницилламин.
- Перманганат калия — натрия тиосульфат.
- Нитрат серебра — зондовое промывание желудка 5% раствором натрия хлорида в целях образования нерастворимого хлорида серебра.
- Йод — натрия тиосульфат до 300 мл/сут 30% раствора внутривенно капельно.

Неспецифическое медикаментозное лечение

Для лечения ожогового шока применяют 800 мл декстрана, глюкозо-новокаиновую 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, гидрокортизона в дозе 125 мг, кортикотропина в дозе 40 ЕД). Натрия гидрокарбонат (в объеме до 1500 мл 4% раствора) вводят внутривенно капельно при появлении темной мочи и развитии метаболического ацидоза. При ожоге пищевода вводят ГК (дексаметазон в дозе 1 мг/м² внутривенно каждые 6 ч в течение 2–3 нед).

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение необходимо для обработки коагулированных тканей, при перфорации желудка, отеке 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 похудением 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 путем конъюгации с глюкуроновой кислотой (90%); 75% введенного вещества выводится с мочой в первые сутки в виде конъюгатов. Смертельная доза морфина при приеме внутрь составляет 0,5–1,0 г, при внутривенном 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 (легкое 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 (тяжелое 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.

Лабораторные и 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 — в наркологический стационар.

Тактика ведения

Необходимо обеспечить адекватную вентиляцию легких (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 тяжелых 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. Кроме того, применяют налорфин. Введение налоксона способно вызвать быстрое развитие синдрома отмены опиатов, необходимо помнить о возможных двигательных и поведенческих нарушениях у пациента после инъекции.

Неспецифическое медикаментозное лечение

Заключается в применении 1–2 мл 0,1% раствора атропина подкожно (в РФ атропин при отравлении опиатами используют только в условиях реанимационного отделения, следует помнить о возможности формирования микст-делирия). Аналептики (камфору, никетамид, кофеин) применяют только при поверхностной коме. Во всех остальных случаях они строго противопоказаны (из-за развития судорожных состояний и дыхательных осложнений).

Отравление снотворными средствами и транквилизаторами

Снотворные средства и транквилизаторы — самые частые лекарственные препараты, вызывающие бытовые отравления. Вследствие схожести клинической картины и методов лечения отравления эти средства 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, гипопроотеинемия, гипотермия увеличивают не связанную с белками плазмы фракцию барбитуратов, усиливая их токсический эффект. Максимальная концентрация в плазме барбитала достигается через 4–8 ч после приема 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, отек мягких мозговых оболочек и множественные периваскулярные кровоизлияния.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Угнетение ЦНС проявляется в виде сонливости, спутанности сознания, комы. При тяжелых отравлениях барбитуратами возможны гипотермия, угнетение дыхания, артериальная гипотензия и отек легких. При отравлении бензодиазепинами кома и угнетение дыхания встречаются редко, в основном при одновременном приеме с другими средствами, угнетающими ЦНС.

Лабораторные и инструментальные исследования

Обнаруживают респираторный и метаболический ацидоз. Спектрофотометрический метод позволяет определить содержание барбитуратов в крови (поверхностная кома развивается при содержании фенобарбитала в крови >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 легких, 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. Применяют только при коматозном состоянии. Первая доза — 300 мкг внутривенно, через 10–15 мин обычно требуется повторное введение. Необходимо отметить, что вследствие высокой распространенности отравлений бензодиазепинами введение флумазенила целесообразно при любом подозрении на отравление психоактивными веществами.

Неспецифическое медикаментозное лечение

Симптоматическую терапию применяют для ликвидации тяжелых 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 В₁ и В₆ до 10 мл 5% раствора в сутки, витамин В₁₂ до 800 мкг, до 10 мл 5% аскорбиновой кислоты внутривенно). Аналептики (камфору, 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 развиваться:

- пневмония (обычно двусторонняя нижнедолевая, очаговая);
- трофические расстройства (буллезный 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, шаткую походку);
- эмоциональную лабильность;
- депрессию;
- тромбоэмболические осложнения.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от количества токсического вещества и своевременности оказанной помощи. Смертельная доза переменна; обычно смертельным считают одномоментный прием 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, диметон, 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, имели отравление фосфорорганическими или карбаматными соединениями. Среди пострадавших преобладали мужчины.

ПАТОГЕНЕЗ

Отравление возникает при поступлении фосфорорганических соединений в организм через рот, кожу, дыхательные пути. При приеме внутрь 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, легких, 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 никотинамидаденин-динуклеотидфосфата. 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 действия). Нехолинергические механизмы (воздействие на протеолитические ферменты, систему свертывания крови, токсическое действие на печень и др.) обычно играют большую роль при повторном поступлении в организм небольших доз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Основные клинические симптомы

- Миоз — один из наиболее характерных признаков интоксикации, который может служить критерием тяжести состояния (при тяжелых 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 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 подергивания (наиболее характерный признак). В некоторых случаях фасцикуляторные подергивания распространяются на мимическую мускулатуру, большие грудные мышцы, мышцы верхних и нижних конечностей, подергивания мышц языка возникают во всех случаях перорального отравления. Распространенность 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 отек легких, что может стать причиной неправильной диагностики и лечения. Центральная форма нарушений дыхания обусловлена изменением функций дыхательных мышц: гипертономусом дыха-

тельных мышц и ригидностью грудной клетки, затем — параличом мускулатуры.

- Нарушения функций ССС — развиваются ранний гипертензивный синдром вследствие выраженного повышения уровня адреналина в крови (повышения систолического АД до 200–250 мм рт.ст., диастолического — до 150–160 мм рт.ст.), резкая брадикардия (ЧСС — до 30 в минуту), замедление внутрижелудочковой проводимости, АВ-блокада. В тяжелых случаях возникают резкое снижение ударного объема, объема циркулирующей крови, падение АД, центрального венозного давления 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 легких отравлениях (когда прочие симптомы интоксикации выражены слабо) и сопровождаться тошнотой, рвотой, схваткообразными болями в животе, диареей.

Стадии отравления

- I стадия — возбуждение (развивается через 15–20 мин после поступления токсического вещества). 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.
- II стадия — характерны гиперкинезы и судороги, заторможенность, сопор, в тяжелых случаях — кома. Миофасцикуляции чаще в области лица, груди и голеней, в тяжелых случаях — фасцикуляции почти всех мышц тела. Возможны генерализованные эпилептиформные судороги, тонические судороги, а также ригидность грудной клетки с уменьшением ее экскурсии. Выявляют выраженный миоз, реакция зрачков на свет отсутствует. Отмечают повышенную потливость, гиперсаливацию, бронхорею. АД повышается до 240/160 мм рт.ст., затем резко падает вплоть до коллапса. Могут быть тенезмы, диарея.
- III стадия — 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 приеме внутрь — раннее возникновение диспепсических расстройств. Рецидив интоксикации возникает у 5–6% больных на 2–8-е сутки после отравления.

Лабораторные и 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 стадии — 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 возникают 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. Частое развитие острого респираторного дистресс-синдрома.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика отравлений фосфорорганическими соединениями и психотропными средствами представлена в табл. 85-2.

Таблица 85-2. Дифференциальная диагностика острых отравлений психотропными средствами и фосфорорганическими соединениями

Стадия	Психотропные средства	Фосфорорганические соединения
I	Глубокий сон, миоз, гиперсаливация, брадикардия	Психомоторное возбуждение, миоз, повышенная потливость, гиперсаливация, бронхорея, повышенное АД

Оконгания табл. 85-2

Стадия	Психотропные средства	Фосфорорганические соединения
II	Поверхностная кома, болевая чувствительность сохранена, ослабление зрачковых и роговичного рефлексов, развитие эпилептических припадков, гиперсаливация, бронхорея, тахикардия, гипотония	Заторможенность, сопор, отсутствие реакции зрачков на свет, повышенная потливость, гиперсаливация, бронхорея, асинхронные фибрилляции мышц, гиперкинезы хореоидного типа, тонические судороги, брадикардия, высокое АД, диарея
III	Глубокая кома, отсутствие глазных и сухожильных рефлексов, болевой реакции, дыхание редкое, поверхностное, акроцианоз, гиперсаливация, гипотония, тахикардия	Глубокая кома, арефлексия, миоз, гиперсаливация, паралич мускулатуры, поверхностное дыхание, дыхание 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 (энтеросорбента) или 5 г повидона в 100 мл кипяченой воды (слабительное).

При II стадии в дополнение к вышеуказанным мероприятиям рекомендуют:

- 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);
- электрокардиостимуляция 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 зараженным воздухом. При попадании фосфорорганических соединений на кожу и глаза пораженные 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 легких, 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 бронхорее с нарушением дыхания по центральному типу (ригидности или паралича грудной клетки). При ИВЛ необходима тщательная санация трахеобронхиального дерева, предпочтительны режимы вентиляции по давлению, при подозрении на острый респираторный дистресс-синдром — в режиме ПДКВ.

В последующем проводят инфузионную терапию, форсированный диурез, гемосорбцию, перитонеальный диализ, гемодиализ. Большинство фосфорорганических соединений быстро покидает сосудистое русло (за счет депонирования в тканях или гидролиза), поэтому указанные методы целесообразно применять в первые часы отравления (прежде всего, при отравлении карбофосом).

Гемодиализ

Показания к гемодиализу:

- тяжелое 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, неопределимых 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 первого часа лечения вплоть до купирования всех симптомов мускариноподобного действия фосфорорганического соединения и развития признаков атропинизации (сухости кожи и слизистых оболочек, умеренной тахикардии, мидриаза). В I стадии вводят по 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 (нарушением сердечной проводимости, рецидивом острой симптоматики отравления, токсическим гепатитом).

- Тримедоксима бромид (дипироксим^{*}) — реактиватор холинэстеразы преимущественно периферического действия. На I стадии вводят по 150 мг внутримышечно (общая доза на курс лечения составляет 150–450 мг), на 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 тримедоксима бромидом (дипироксимом^{*}) по 1,2 г внутримышечно или внутривенно. При необходимости через 30–40 мин инъекции повторяют (общая доза — ≤3–4 г). Изонитрозин^{*} применяют в сочетании с тримедоксима бромидом на II стадии при выраженных

нарушениях психической активности (заторможенности, коме). 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 (гемосорбции, гемодиализе) поддерживающие дозы холиноблокаторов и реактиваторов необходимо увеличить на 25–30%.

Неспецифическое медикаментозное лечение

Симптоматическая терапия необходима для ликвидации тяжелых 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), норадреналин, допамин. Для профилактики психомоторного возбуждения и при судорогах вводят магния сульфат, диазепам. При выраженном делирии и судорожном статусе рекомендуют средства для неингаляционного наркоза, например натрия оксибутират (натрия оксибат^{*}).

Категорически противопоказано введение морфина, сердечных гликозидов, аминофиллина.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Пневмония, возникающая в результате тяжелых нарушений дыхания и микроциркуляции в легких, — основная причина смерти у больных на поздних стадиях отравления. Поздние интоксикационные психозы обычно носят характер алкогольного делирия (у лиц, злоупотребляющих алкоголем) с выраженными расстройствами сознания, галлюцинациями, гипертермией и неврологическими признаками отека мозга. Возможно развитие полиневритов.

ПРОГНОЗ

Прогноз серьезный и зависит от количества токсического вещества и своевременности оказанной помощи. У больных с явлениями шока при отравлении фосфорорганическими соединениями летальность составляет приблизительно 60%.

Отравление оксидом углерода

Оксид углерода (угарный газ) встречается в выхлопных газах автомобиля, в табачном и промышленном дыму. Он образуется при неполном сгорании древесины, природного газа.

ПАТОГЕНЕЗ

Оксид углерода, попадая в кровь через альвеолы, связывается с гемоглобином, образуя карбоксигемоглобин. У оксида углерода очень высокое сродство к гемоглобину (в 210 раз выше, чем у кислорода). Также оксид углерода быстро связывается с миоглобином, препятствуя его соединению с кислородом, и вызывает угнетение тканевого дыхания. В результате развиваются гипоксия тканей, усиление анаэробного метаболизма. Оксид углерода выводится через легкие. При дыхании атмосферным воздухом он полностью элиминируется через 4–6 ч.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Жалобы на чувство нехватки воздуха. При осмотре кожных покровов отмечают выраженный цианоз, тахипноэ. Появляются симптомы поражения ЦНС в виде эмоциональной лабильности, спутанности сознания, нарушения координации движения. При тяжелых отравлениях оксидом углерода возможно развитие отека мозга. Поражения ССС проявляются приступами стенокардии, нарушениями ритма, острой сердечной недостаточностью. Со стороны ЖКТ беспокоят тошнота, рвота, диарея.

Легкое отравление возникает при кратковременном воздействии окиси углерода (содержание в крови карбоксигемоглобина — 15–20%). При умеренном отравлении содержание карбоксигемоглобина составляет 20–40%, при тяжелом — 40–50%, при крайне тяжелом — превышает 60% в крови.

Лабораторные и инструментальные исследования

- Определение карбоксигемоглобина в крови.
- Оценка кислотно-основного состояния.
- Измерение S_aO_2 и p_aO_2 .

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика ведения

Немедленная эвакуация пострадавшего из зоны воздействия оксида 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. В РФ зарегистрирован специфический антидот при отравлении угарным газом — ацизол^а. Ацизол^а — высокоэффективный антидот против отравления монооксидом углерода (угарным газом), а также эффективный антигипоксикант. Препятствует образованию карбоксигемоглобина, уменьшает сродство гемоглобина к оксиду углерода, улучшает газотранспортные свойства крови. Применяют при угрозе отравления или поражении оксидом углерода (СО) и другими продуктами термоокислительной деструкции. Как антигипоксическое средство может быть применен при многих заболеваниях, сопровождаемых ишемией, гипоксией внутренних органов. Может быть использован при лечении состояний, вызванных дефицитом цинка.

Неспецифическое медикаментозное лечение

При нарушении ритма сердца и снижении АД показано симптоматическое лечение.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от степени отравления: крайне тяжелое отравление оксидом углерода часто заканчивается летальным исходом. При отравлениях, сопровождаемых потерей сознания, через 2–3 нед могут развиться психоневрологические нарушения.

ЧАСТЬ XIII

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Наследственные болезни накопления (*Lysosomal Storage Diseases*) — группа заболеваний, развивающихся при нарушении распада углеводсодержащих соединений и накоплении макромолекул в различных органах и тканях организма в результате генетически обусловленного дефицита ферментов.

Среди них наибольшее значение имеют следующие группы болезней:

- мукополисахаридозы (МПС);
- муколипидозы;
- гликопротеинозы;
- сфинголипидозы;
- ряд других лизосомных болезней накопления (болезнь Помпе).

К настоящему времени выделено около 100 различных нозологических форм болезней накопления.

До недавнего времени медицина не располагала эффективными средствами лечения больных с наследственными болезнями накопления. Терапия носила паллиативный характер. С 90-х гг. XX столетия начата клиническая коррекция лизосомных болезней накопления с помощью практически безопасной и эффективной ферментозаместительной терапии (*Enzyme Replacement Therapy*). Суть этой терапии — введение в организм пациента фермента с нормальной активностью. Модифицированная форма фермента помогает проникать ему в клетки тканей-мишеней, катализируя гидролиз субстратов накопления. Поскольку период полужизни фермента в клетке составляет несколько десятков часов, необходимо проводить ферментозаместительную терапию в течение всей жизни.

В данном разделе отражены только те формы патологии, которые наблюдаются главным образом у юношей и у взрослых.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Среди всех лизосомных болезней накопления наиболее часто встречаются мукополисахаридозы. При этой патологии в результате недостаточности лизосомальных ферментов меняется катаболизм основного вещества соединительной ткани — гликозаминогликанов. Происходит накопление их в лизосомах клеток, что приводит к грубым клеточным изменениям и формированию характерной клинической картины.

Первые сведения о мукополисахаридозах появились в 1917 г., когда *C. Hunter* описал у двух братьев, 8 и 9 лет, изменения опорно-двигательного аппарата, гепатосплено- и кардиомегалию, а также небольшое снижение интеллекта. Спустя 2 года *G. Gurler* наблюдала идентичную, но более тяжелую клиническую картину заболевания у 2 мальчиков, не состоявших в кровном родстве.

Согласно современной классификации, в настоящее время выделяют 14 типов мукополисахаридозов.

Данные о типе наследования, частоте встречаемости заболевания, локализации генов и лизосомных ферментах, снижение активности которых формирует соответствующую нозологическую форму патологии, а также о фракциях гликозаминогликанов, экскретируемых с мочой при различных типах мукополисахаридозов, обобщены в табл. 86-1.

С помощью ДНК-диагностики установлено, что мутация Q70X является самой частой в российской популяции больных с недостаточностью фермента α -L-идуронидазы и составляет 52,6%, что сравнимо с частотой этой мутации в скандинавских странах — 62%. Мутацию W402X обнаруживают в России только у 6,1% пробандов. Сравнительный анализ показывает, что генотипы Q70X/Q70X, Q70X/W402X, а также сочетание мутаций Q70X и W402X с мелкими делециями влекут за собой формирование тяжелых клинических проявлений Гурлер-синдрома.

В литературе описаны наиболее частые мутации в гене идуронатсульфатазы (синдром Хантера). Среди таких мутаций в российской популяции регистрируются следующие: G374G (экзон 8) у 7,9% больных, мутации в кодоне 88 — у 7,9% пробандов и мутации в кодоне 467 — у 9,5% пациентов.

Таблица 86-1. Типы наследования, частота встречаемости, локализация генов, снижение активности соответствующих лизосомальных ферментов и экскретируемые с мочой гликозаминогликаны (ГАГ) при разных типах мукополисахаридозов

Тип мукополисахаридоза	Тип наследования и частота встречаемости	Локализация гена	Недостаточность лизосомального фермента, фракции ГАГ
IN	Аутосомно-рецессивный (A/P); 1:40 000	4p 16.3	α -L-идуронидаза; ГС, ДС
IN/S	A/P; 1:40 000	4p 16.3	α -L-идуронидаза; ГС, ДС
IS	A/P; 1:500 000	4p 16.3	α -L-идуронидаза; ГС, ДС
II (легкая и тяжелая формы)	Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой 1:70 000	Xq27.1-q28	Идуронатсульфатаза; ГС, ДС
IIIA	A/P; 1:114 000	17q 25.3	Гепаран-N-сульфатаза; ГС
IIIB	A/P; 1:211 000	17q 21	N-ацетил-N, α -D-глюкозаминидаза; ГС
IIIC	A/P; 1:1 407 000	Xp.14	Ацетил-КоА: α -глюкозаминидаза-N-ацетилтрансфераза; ГС
IIID	A/P; 1:1 056 000	12q 14	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатсульфатаза; ГС
IVA	A/P; 1:40 000	16q 24.3	N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатаза; КС
IVB	A/P; 1:300 000	3p 21.33	β -галактозидаза; КС
VI (легкая и тяжелая формы)	A/P; 1:235 000	5q11-q13	Арилсульфатаза B; ДС
VII	A/P; 1:2 111 000	7q 21.11	β -глюкуронидаза; ХС

Примечания: ГС — гепарансульфат; ДС — дерматансульфат; КС — кератансульфат; ХС — хондроитинсульфат.

С практической точки зрения все типы мукополисахаридозов целесообразно делить на 2 группы:

- Гурлер-подобный фенотип;
- Моркио-подобный фенотип.

Последний включает синдромы Моркио А и В, а остальные 12 – характеризуются Гурлер-подобным фенотипом.

Больным Гурлер-подобным фенотипом свойственны типичные общие внешние признаки. Как правило, они включают:

- низкий рост с диспропорциональным строением скелета (относительно длинными конечностями, короткими туловищем и шеей);
- грубые черты лица (запавшее переносье, нередко экзофтальм, густые сросшиеся брови, полные губы, большой, нередко не помещающийся в полости рта язык);
- костные деформации (кифосколиозы, воронкообразную форму грудной клетки);
- контрактуры крупных и мелких суставов;
- мышечную гипотонию;
- пупочные и пахово-мошоночные грыжи;
- гипертрофию лимфоидного глоточного кольца;
- гипертрихоз;
- гепатоспленомегалию.

Типична патология:

- центральной нервной системы (снижение интеллекта, обычно довольно грубое);
- органов зрения (помутнение роговицы, глаукома);
- слуха (тугоухость различной степени выраженности);
- сердечно-сосудистой системы (недостаточность клапанов сердца, гипертрофия миокарда, нарушения сердечного ритма);
- бронхолегочной системы (синусобронхопатии с образованием обильного количества слизисто-гнойного отделяемого, снижение показателей функции внешнего дыхания, апноэ).

Больных Моркио-подобным фенотипом отличают:

- диспропорциональная карликовость;
- грубоватые черты лица;
- килевидная деформация грудной клетки;
- гиперподвижность межфаланговых и тугоподвижность крупных суставов;
- «браслетки», «четки», увеличение объема коленных суставов и их вальгусная установка;
- нормальный интеллект.

Патология других органов и систем идентична изменениям у больных с Гурлер-подобным фенотипом.

Дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь между типами мукополисахаридозов с Гурлер-подобным фенотипом. Синдрому Гурлер свойственны ранняя манифестация заболевания (первые месяцы жизни), быстрое прогрессирование болезни, грубая задержка психоречевого и моторного развития и небольшая (как правило, ≤ 10 лет) продолжительность жизни, в связи с чем терапевты не успевают встретиться с пациентами с I типом мукополисахаридоза.

Другие клинические варианты синдрома Гурлер (синдромы Гурлер-Шейе и Шейе) характеризуются более легким течением и значительно большей продолжительностью жизни ($>45-50$ лет), что предусматривает возможность обращения таких больных к терапевтам.

Тяжелая форма синдрома Хантера (II тип мукополисахаридоза) по клинической симптоматике и продолжительности жизни мало отличается от синдрома Гурлер и обычно не встречается в практике терапевта. Однако пациенты с легкой формой болезни вполне могут наблюдаться у таких специалистов. Синдром Хантера встречается, как правило, только у мальчиков. Это обусловлено рецессивным, сцепленным с X-хромосомой типом наследования.

Синдром Марото-Лами отличают карликовый рост и нормальный интеллект. Продолжительность жизни больных может достигать 30-35 лет, поэтому они вполне могут находиться в поле зрения терапевтов, кардиологов и других «взрослых» специалистов.

Больных Гурлер-подобным фенотипом нередко направляют к эндокринологам с диагнозом «гипотиреоз». Однако нормальные уровни ТТГ, гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4) и холестерина в сыворотке крови пациентов позволяют снять этот диагноз.

Больным с синдромом Моркио (IV тип мукополисахаридоза) свойственны карликовый рост, высокий интеллект и большая продолжительность (>70 лет) жизни. Такие пациенты вполне могут встретиться в практике терапевта.

В лечении больных мукополисахаридозами используют симптоматическую, заместительную и корригирующую терапию. Применяют:

- ноотропные препараты;
- витамины;
- препараты, улучшающие антиоксидантную защиту.

Лечение включает также использование медикаментозных средств, направленных на борьбу с остеопорозом, нередко встречаемым при мукополисахаридозах:

- альфакальцидола (оксидевита[®]);

В настоящее время все большую актуальность приобретает новая технология лечения мукополисахаридозов — ферментозаместительная терапия. Данный метод лечения успешно разрабатывается и совершенствуется американскими компаниями «GENZYME», «BioMarin» и американско-британской компанией «Shire». Разработаны ферменты:

- ларонидаза (альдуразим[®]) — для ферментозаместительной терапии больных с 3 клиническими вариантами I типа мукополисахаридоза (IH-, IH-/S- и IS- типы);
- идурсульфаз (элапраза[®]) — для лечения больных с синдромом Хантера — II типом мукополисахаридоза;
- галсульфаз (наглазим[®]) — для ферментозаместительной терапии больных с VI типом мукополисахаридоза — синдромом Марото-Лами.

Все 3 препарата зарегистрированы в России.

Принцип ферментозаместительной терапии основан на восстановлении уровня энзиматической активности, достаточной для гидролиза накопленных субстратов и для предотвращения их дальнейшего накопления. Препараты вводят парентерально в различных дозах на 1 кг массы тела, длительно (3–4 ч), с периодичностью 1 раз в неделю, пожизненно.

Критериями эффективности лечения ферментозаместительными медикаментами являются:

- 6-минутный тест (увеличение расстояния, проходимого больным);
- улучшение дыхательных функций;
- исчезновение апноэ;
- сокращение размеров левого желудочка сердца и печени;
- снижение почечной экскреции гликозаминогликанов (в среднем на 64,8%).

Однако эти изменения касаются только детей младшего возраста и с легкой формой болезни. У более взрослых лиц, имеющих тяжелую клиническую картину заболевания, положительная динамика на фоне лечения выражена слабее.

Побочные эффекты регистрируют примерно у одной трети больных, и все они относятся к умеренной или средней степени тяжести. Из них чаще всего встречаются:

- боли в области спины;

- гиперемия;
- головная боль;
- озноб и повышение температуры тела;
- тахикардия;
- сыпь;
- снижение или повышение артериального давления;
- боли в брюшной полости и диарея.

Практически у всех пациентов в процессе лечения происходит накопление антител класса IgG к ферментозаместительным препаратам. Однако до настоящего времени остается неясным влияние образования антител на безопасность и эффективность энзимозаместительной терапии. В комплекс терапевтических воздействий при мукополисахаридозах обязательно входят:

- занятия лечебной физкультурой с преимущественным воздействием на опорно-двигательный аппарат (позвоночник и суставы);
- общий массаж.

По показаниям осуществляют хирургические вмешательства, включая:

- операции по поводу карпального туннельного синдрома;
- протезирование клапанов сердца;
- протезирование тазобедренного сустава.

Социальная адаптация и реабилитация. Многолетнее катamnестическое наблюдение больных показывает, что под влиянием комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий, особенно у пациентов с синдромами Гурлер–Шейе, Шейе, Хантера (легкая форма), Моркио А и Марото–Лами (I–V, V, II, IVA и VI типы болезни), наблюдаются стабилизация основного патологического процесса, успешная социальная адаптация и профориентация пробандов. Взрослые больные получают высшее или среднее специальное образование, преимущественно гуманитарное (социолог, педагог, экономист, юрист и пр.).

Больные могут состоять в браке и иметь здоровых детей. В связи с рецессивным, X-сцепленным типом наследования мукополисахаридоза II типа (синдром Хантера) дочери мужчин всегда являются облигатными (обязательными) носительницами гена синдрома Хантера, и риск рождения у них мальчиков с синдромом Хантера очень высок — составляет 50%.

Основой профилактики мукополисахаридозов считают медико-генетическое консультирование семей с последующей пренатальной диагностикой (определением активности лизосомных ферментов в биоптатах хориона, пуповинной крови плода). Все больше возрастает значение ДНК-диагностики мукополисахаридозов.

Глава 87

СФИНГОЛИПИДОЗЫ

Гликолипидозы объединяют большую группу болезней накопления гликолипидов, развивающихся в основном в результате наследственного нарушения распада углеводного компонента этих соединений. Поскольку основными гликолипидами человека являются сфингогликолипиды, для наследственных нарушений распада гликолипидов используют термины «сфингогликолипидозы» или «сфинголипидозы».

Сфинголипидозы представлены главным образом следующими формами:

- Gm- ганглиозидозами;
- Gm2-ганглиозидозами;
- галактосиалидозами;
- метахроматической лейкодистрофией;
- болезнью Ниманна–Пика;
- болезнью Гоше;
- болезнью Фабри.

Ганглиозидозы — генетически гетерогенная группа заболеваний, принадлежащих к классу сфинголипидозов. Сфинголипиды — мембранные компоненты клеток нервной системы. Отдельные ганглиозиды были впервые обнаружены в моче больных методом тонкослойной хроматографии в начале 60-х гг. прошлого века. Развитие ганглиозидозов обусловлено дефицитом лизосомальных ферментов, обеспечивающих катаболизм ганглиозидов, что приводит к накоплению последних в различных тканях и преимущественно в нервной системе.

Согласно современной классификации, выделяют Gm1- и Gm2-ганглиозидозы. Знак G обозначает ганглиозид; m — моносиалид; цифры 1 и 2 указывают на число молекул сахара в цепи.

Gm1-ганглиозидоз связан с дефицитом лизосомного фермента β -галактозидазы. В зависимости от степени тяжести течения и сроков манифестации выделяют 3 типа:

- тип I — тип Нормана–Ландинга, системный инфантильный ганглиозидоз, генерализованный Gm1-ганглиозидоз;

- тип II — синдром Дери, поздний инфантильный Gm1-ганглиозидоз, ювенильный Gm1-ганглиозидоз;
- тип III — хронический Gm1-ганглиозидоз, ганглиозидоз взрослых.

Первые 2 типа проявляются в раннем возрасте — от 3 мес до 3 лет.

Тип III манифестирует у взрослых (нарушениями походки и речевыми расстройствами). Клиническая картина данного типа характеризуется прогрессирующей дистонией и незначительными деформациями позвоночника. Интеллектуальное развитие не страдает. Ганглиозидозам Gm1 и Gm2 свойственно развитие кардиомиопатий.

Gm1-ганглиозидозы — заболевания, связанные с накоплением в клетках ганглиозидов вследствие мутации гена, кодирующего синтез β -D-галактозидазы.

Gm1-ганглиозидоз I типа

Болезнь впервые описана в 1964 г., названа «семейный нейровисцеральный липидоз». Gm1-ганглиозидоз I типа является наиболее распространенным из всех ганглиозидозов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Известны различные локализации гена, ответственного за дефицит фермента β -галактозидазы: на хромосоме 3, в локусе p21.33, на хромосомах 12 и 22.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание манифестирует с рождения или в первые месяцы жизни. Характеризуется прогрессирующим отставанием в психомоторном развитии, судорогами, мышечной гипотонией, поражением опорно-двигательного аппарата (кифосколиозом, контрактурами конечностей), глаз (помутнением роговицы), паренхиматозных органов (гепатоспленомегалией), гирсутизмом. Нередко уже при рождении окружающие обращают внимание на необычный фенотип ребенка: удлиненную верхнюю губу, гипертрофию десен, макроглоссию, низко посаженные ушные раковины, отечные веки. Болезнь заканчивается летально примерно в 1,5–2 года от бронхопневмонии.

Лабораторные и рентгенофункциональные исследования

При биохимических исследованиях в лейкоцитах и культуре фибробластов кожи определяют значительное снижение активности лизосомного фермента β -галактозидазы.

С мочой больных экскретируются большие количества олигосахаридов.

Наиболее важными диагностическими рентгенологическими признаками являются субпериостальные образования в длинных трубчатых костях и ребрах, последующая деминерализация костной ткани, расширение диафизов, скошенность эпифизеальных пластинок.

При гистологических исследованиях фиксируют набухшие, «пенистые» клетки в печени, селезенке, лимфатических узлах, кишечнике, легких, почечных клубочках и канальцах. При световой микроскопии в нейронах коры головного мозга находят раздутые клетки с пикнотическими ядрами, смещенными к периферии.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфической терапии не существует. Лечение носит симптоматический характер.

Возможна пренатальная диагностика заболевания — определение активности фермента β -галактозидазы в клетках хориона, амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

Gm1-ганглиозидоз II типа

Gm1-ганглиозидоз II типа (синдром Дерри) впервые выделен из общей группы ганглиозидозов в 1968 г.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген патологии картирован на коротком плече хромосомы 3, в локусе p21.33, мутации в котором приводят к дефициту лизосомного фермента β -галактозидазы и накоплению Gm1-ганглиозида в нервных клетках. Наряду с этим во внутренних органах, прежде всего паренхиматозных, также происходит существенное отложение Gm1-ганглиозида.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Сроки манифестации варьируют до 16-го месяца жизни. Началу болезни предшествует, как правило, период нормального раннего развития ребенка.

Первыми признаками патологии являются:

- задержка или регресс двигательных функций;
- раздражительность;
- гиперакузия.

Имеются неустойчивость детей при стоянии и ходьбе, их частые падения, некоординированные движения рук. Судорожные пароксизмы имеют различный характер, но наиболее типичны миоклонии. Заболевание прогрессирует, и к 3 годам жизни дети не могут самостоятельно ходить и сидеть, формируется спастика, появляется псевдобульбарная симптоматика в виде слюнотечения и поперхиваний при глотании. Неуклонно снижается интеллект.

Летальный исход наступает обычно спустя 3–10 лет с момента начала заболевания от бронхопневмонии.

Лабораторные исследования

В лейкоцитах и культуре фибробластов кожи отмечают снижение активности β -галактозидазы. С мочой больных выделяется повышенное количество продуктов распада гликопротеинов — кератаноподобных фракций и различных веществ, содержащих галактозу.

При рентгенологическом исследовании выявляют гипоплазию тел позвонков.

Патологоанатомические исследования позволяют выявить умеренную атрофию коры головного мозга и выраженную — мозжечка. Вследствие накопления продуктов распада гликопротеинов и кератансульфата отмечается интенсивное увеличение количества «баллонированных» (раздутых) клеток в печени, селезенке, легких, костном мозге.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение носит симптоматический характер и включает противосудорожные препараты, комплекс витаминов и антиоксидантов.

Для этого типа ганглиозидоза возможна пренатальная диагностика.

Gm1-ганглиозидоз III типа

Распространенность патологии не установлена. Заболевание наиболее часто встречается в Японии.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТОГЕНЕЗ

Gm1-ганглиозидоз III типа наследуется аутосомно-рецессивным путем.

Болезнь, так же как и другие типы Gm1-ганглиозидоза, обусловлена дефицитом лизосомного фермента β -галактозидазы, и ее патогенез идентичен патогенезу I типа Gm1-ганглиозидоза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Сроки манифестации заболевания колеблются от 3 до 30 лет. Доминирует в клинической картине неврологическая симптоматика с превалированием экстрапирамидных расстройств. Ранними признаками считают неустойчивость и дистонию с постепенным нарастанием степени выраженности. Позже присоединяются дизартрия, дисфагия, глазодвигательные нарушения, изменения почерка. Снижение интеллекта может заканчиваться деменцией. Могут наблюдаться умеренные костно-суставные изменения. Заболевание может продолжаться несколько десятилетий.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные и рентгенофункциональные исследования

В лейкоцитах и культуре фибробластов кожи больных определяют снижение активности лизосомного фермента β -галактозидазы.

В моче обнаруживают повышенное количество кератаноподобных фракций и различных веществ, содержащих галактозу.

Патоморфологические исследования констатируют при световой микроскопии в нейронах базальных ганглиев баллонирование цитоплазмы и содержание в ней нечетких гранул. В базальных ганглиях определяют потерю нейронов и глиоз. Накопление ганглиозида Gm1 наблюдают только в клетках базальных ганглиев головного мозга.

Gm2-ганглиозидоз

Gm2-ганглиозидозы — заболевания, связанные с накоплением в клетках и тканях ганглиозидов. В основе данных заболеваний лежит дефицит ферментов — гексозаминидаз, в норме осуществляющих катаболизм ганглиозидов.

Gm2-ганглиозидоз обусловлен дефицитом гексозаминидаз и включает 5 типов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

По тяжести и срокам манифестации клинических признаков ганглиозидозы условно разделяются на острые, подострые и хронические формы.

- Острые формы манифестируют, как правило, в раннем детском возрасте и быстро приводят к гибели детей.
- Подострые формы манифестируют в 2–10-летнем возрасте с последующей регрессией психомоторного развития.

- Манифестация хронических форм варьирует от юношеского возраста до взрослого.

В клинической картине доминируют неврологическая симптоматика, расстройства координации, атаксия, нарушение речевых и бытовых навыков, судороги. У некоторых больных выявляют атрофию зрительных нервов и пигментную ретинопатию. В клиническом фенотипе могут преобладать спиноцеребеллярная дегенерация (прогрессирующая спинальная мышечная атрофия) или психозы (гебефреническая шизофрения). Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Gm2-ганглиозидоз I типа

Gm2-ганглиозидоз I типа (болезнь Тея–Сакса) был впервые назван «семейная амавротическая идиотия».

Частота гетерозиготного носительства составляет 1:167 и 1:31 в общей и еврейской популяциях соответственно.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТОГЕНЕЗ

Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген, кодирующий α -субъединицу гексозаминидазы, картирован на длинном плече хромосомы 15, в локусе Q23–q24 — 15q23–q24. Дефект α -субъединицы гексозаминидазы влияет на активность фермента гексозаминидазы А, что приводит к накоплению Gm2-ганглиозида в структурах центральной нервной системы.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Макроскопически головной мозг выглядит увеличенным. Определяется атрофия коры мозга, мозжечка, зрительных нервов, а также увеличение желудочков. В белом веществе мозга часто выявляют участки некроза. При длительном течении заболевания отмечается уменьшение количества нейронов в коре. Отчетливо фиксируются пролиферация глии и гипомиелинизация белого вещества головного мозга. Гистохимически включения в нейронах положительно окрашиваются на фосфолипиды, фосфоглицериды, сульфатиды и сфинголипиды.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание манифестирует на 4–6-м месяце жизни. До этого срока развитие детей соответствует возрасту. Первые признаки болезни — аномальная стартовая акустико-моторная реакция, маятникообразный нистагм и утрата способности сидеть.

Аномалии стартовой акустико-моторной реакции проявляются следующим образом: после воздействия сенсорного раздражителя (чаще всего акустического — хлопок в ладоши, громкий стук, яркий свет, прикосновение и др.) у ребенка наблюдается внезапное кратковременное разгибание плеч и в отдельных случаях ног.

Примерно с 4 мес у ребенка начинает проявляться регресс двигательных функций, сочетающейся, как правило, с быстрым прогрессированием задержки нервно-психического развития. Теряется интерес к игрушкам и окружающим предметам, утрачивается эмоциональный контакт с родителями. Резко снижается острота зрения, и к 8 мес обычно развивается полная слепота.

В поздних стадиях болезни возникают судорожные пароксизмы, имеющие генерализованный тонико-клонический характер и нередко провоцируемые шумовыми эффектами.

На 3-м году жизни развиваются глубокая деменция, кахексия, децеребрационная ригидность.

Лабораторные и рентгенофункциональные исследования

При биохимических исследованиях в лейкоцитах крови и культуре фибробластов кожи определяют снижение активности фермента гексозаминидазы А при нормальной или повышенной активности гексозаминидазы В.

Рентгенография костей черепа позволяет выявить их расхождение.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Необходимо медико-генетическое консультирование. Пренатальная диагностика основывается на определении активности ферментов гексозаминидаз А и В в биоптатах ворсин хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

Лечение заболевания носит симптоматический характер.

Gm2-ганглиозидоз II типа

Gm2-ганглиозидоз II типа (болезнь Сандхоффа) был впервые описан в 1968 г.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Ген патологии картирован на длинном плече хромосомы 5, в локусе Q13–5q13.

Заболевание обусловлено дефектом β -субъединицы гексозами-нидазы, которая определяет дефицит гексозаминидаз как А, так и В. В результате снижается активность обоих ферментов, что приводит к накоплению Gm2-ганглиозидов в центральной нервной системе.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При патоморфологических исследованиях регистрируют значительное увеличение размеров мозга при атрофии мозжечка и зрительных нервов, истончение коры больших полушарий. Световая микроскопия мозговой ткани выявляет большое количество клеток-«баллонов», ядра которых оттеснены к периферии клеток, а цитоплазма представляется пенистой. Характерны признаки диффузной демиелинизации в белом веществе больших полушарий, мозжечке и стволе мозга.

Внутриклеточные липидные включения с образованием пенистой цитоплазмы определяются в биоптатах печени, почек, поджелудочной железы и лимфатических узлах.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют инфантильную и ювенильную формы болезни.

Инфантильная форма манифестирует в возрасте 4–6 мес. Первые признаки заболевания идентичны начальным клиническим симптомам болезни Тея–Сакса: аномальная акустико-моторная реакция, нистагм, мышечная гипотония с последующей спастичностью, задержка нервно-психического развития и судороги. Могут наблюдаться гепатомегалия и кардиомиопатия.

Заболевание отличается быстро прогрессирующим течением с психическим регрессом, снижением массо-ростовых показателей.

Ювенильная форма болезни характеризуется более мягким и медленно прогрессирующим течением, при котором больные доживают до зрелого возраста.

Лабораторные исследования

При биохимических исследованиях в лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи и слезной жидкости определяется снижение активности лизосомных гидролаз — гексозаминидаз А и В. В моче обнаруживаются N-ацетилглюкозаминсодержащие олигосахариды.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Показано медико-генетическое консультирование. Пренатальный диагноз базируется на определении активности ферментов гексозами-

нидаз А и В в биоптатах ворсин хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

Лечение носит симптоматический характер.

Gm2-ганглиозидоз III типа

Первоначально Gm2-ганглиозидоз III типа (болезнь Бернхеймера-Сейтельберга) рассматривался в структуре поздних инфантильных форм амавротической идиотии.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Болезнь обусловлена снижением активности фермента гексозаминидазы А (хотя остаточная активность фермента присутствует).

Gm2-ганглиозидоз III типа отличают меньшее, чем при типах I и II, накопление Gm2-ганглиозида в структурах центральной нервной системы.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При патоморфологических исследованиях выявляют атрофические изменения преимущественно в зрительных буграх и зрительных трактах. Обнаруживают нейроны с пенистой цитоплазмой.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание начинает проявляться к концу 1-го или началу 2-го года жизни ребенка:

- задержкой психомоторного развития;
- неустойчивостью походки;
- нарушением координации движений;
- иногда атаксией.

По мере прогрессирования болезни появляются спастичность и судороги.

Летальный исход заболевания наступает обычно в возрасте 5–10 лет.

Лабораторные, функциональные и патоморфологические исследования

В поздних стадиях болезни на глазном дне диагностируют атрофию дисков зрительных нервов.

В лейкоцитах и культуре фибробластов кожи находят снижение активности фермента гексозаминидазы А с сохранением остаточной активности энзима.

При КТ и МРТ головного мозга на поздних стадиях выявляют церебральную и cerebellарную атрофию.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Лечение носит симптоматический характер и идентично другим типам Gm2-ганглиозидозов.

Профилактика заболевания — медико-генетическое консультирование семей. Пренатальная диагностика базируется на определении активности ферментов гексозаминидаз в биоптатах хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

Gm2-ганглиозидоз IV типа

Gm2-ганглиозидоз IV типа впервые описан в 1969 г.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТОГЕНЕЗ

Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген Gm2-ганглиозидоза картирован на длинном плече хромосомы 5, в локусе Q31-q33.1 — 5q31-q33.1. Заболевание обусловлено недостаточностью активатора протеина, что приводит к снижению катаболизма и накоплению Gm2-ганглиозида. Активность ферментов гексозаминидаз А и В при этом остается нормальной. Высказывают предположения, что часть случаев IV типа Gm2-ганглиозидоза может быть связано со структурными изменениями гексозаминидазы А.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При патоморфологических исследованиях констатируют атрофию коры большого мозга и мозжечка. При световой микроскопии обнаруживают отек нейронов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Сроки манифестации заболевания и клиническая картина идентичны амавротической идиотии Тея-Сакса. Летальный исход наступает в 2–4 года.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные и функциональные исследования

Нейрорадиологические исследования (КТ, МРТ) неспецифичны и на поздних стадиях позволяют диагностировать атрофию коры.

При биохимических исследованиях в лейкоцитах и культуре фибробластов кожи определяется дефицит Gm2-активатора протеина.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое и не отличается от терапии других типов ганглиозидозов.

Галактосиалидоз

Галактосиалидоз — форма в группе болезней накопления, которая связана с комбинированным дефицитом 2 энзимов — β -галактозидазы и нейроамнидазы, вторичных по отношению к дефицитному лизосомальному белку — протективному белку катепсину (PPCA-белку), стабилизирующему β -D-галактозидазу и нейрамнидазу. Ген заболевания локализован на хромосоме 20q13.1.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Почти 60% всех больных галактосиалидозом приходится на юношеские и взрослые формы, при этом преобладают мужчины.

Начальные проявления могут наблюдаться с раннего периода детства (так называемый инфантильный тип), однако для заболевания характерен широкий диапазон манифестации болезни от 1 года до 40 лет. При манифестации во взрослом периоде у больных наблюдаются:

- огрубление черт лица (по типу гаргоилизма);
- снижение высоты позвонков (платиспондилия);
- неврологические симптомы (миоклонус-эпилепсия, генерализованные судороги, мозжечковая атаксия, прогрессирующая умственная отсталость);
- отставание роста;
- снижение слуха (находят у половины больных);
- снижение остроты зрения (в 70–80% случаев);
- тугоподвижность суставов.

Наблюдаются характерные изменения глазного дна:

- симптом «вишневой косточки»;
- помутнение роговицы;
- точечная катаракта и цветовая слепота (реже).

У 50% больных определяется диффузная ангиокератома. Как правило, висцеромегалия отсутствует. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическое.

Болезнь Ниманна–Пика

Заболевание впервые описал немецкий педиатр А. *Niemann* в 1914 г. *L. Pick* в 1927 г. обобщил результаты клинико-патологоанатомических наблюдений нескольких больных и выделил характерные гистологические критерии, свойственные данному заболеванию.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТОГЕНЕЗ

В 1961 г. выделили 4 типа болезни Ниманна–Пика: классическую инфантильную, или неврологическую форму (тип А); висцеральную, без неврологических признаков (тип В); подострую, или ювенильную форму (тип С); и новошотландский вариант (тип D). В образцах тканей пациентов с болезнью Ниманна–Пика типов А и В наблюдается снижение активности кислой сфингомиелиназы.

В настоящее время в группу под общим названием «болезнь Ниманна–Пика» объединяют 4 типа заболевания: А, В, С1 и С2, и хотя все они сходны клинически, но с биохимической и молекулярно-генетической точек зрения они представляют собой 3 принципиально разных заболевания. Описаны взрослые формы болезни Ниманна–Пика — типы Е и F.

Развитие вариантов А и В болезни Ниманна–Пика связано с мутациями в гене сфингомиелинфосфодиэстеразы I (*SMPD-I*), который кодирует фермент — кислую сфингомиелиназу (ASM). Результатом мутаций в гене *SMPD-I* является снижение ее активности. При этом нарушается расщепление сфингомиелина на фосфохолин и церамид и происходит его накопление в клетках всех органов и тканей, включая головной мозг.

При типе В сфингомиелин накапливается преимущественно во внутренних органах и практически не откладывается в головном мозге.

Ген *SMPD-I* картирован на хромосоме 11, в локусе 11p15.4–p15.1. У пациентов с типом А болезни Ниманна–Пика активность ASM составляет 5% и менее нормы, а у пациентов с типом В остаточная активность ASM более высокая.

Развитие типа С болезни Ниманна–Пика — нарушение структуры трансмембранного белка, участвующего в переносе экзогенного холестерина, которое связано с мутациями в гене *NPC1* (локус 18q11–q12 хромосомы 18), ведущими к мутациям в гене *NPC2* (локус 14q24 хромо-

сомы 14) и приводящими к нарушению структуры холестеринсвязывающего белка. Таким образом, мутации в генах *NPC1* или *NPC2* ведут к накоплению неэтерифицированного холестерина в клетках.

В 95% случаев причиной являются мутации в гене *NPC1*, а в остальных — мутации в гене *NPC2*.

Болезнь Ниманна–Пика имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Приблизительная частота болезни Ниманна–Пика типов А и В составляет около 1:100 000 и типа С — 1:150 000.

Заболевание встречается у детей различных этнических групп, но преимущественно (в 30–50% всех описанных случаев) у евреев ашкенази. Частота типа А среди еврейской популяции составляет 1:30 000.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Макроскопически отмечают увеличение размеров и плотности печени, селезенки, лимфатических узлов. Поверхность среза селезенки выглядит желтовато-розовой, а лимфатических узлов и печени — желтой. Характерны снижение общей массы мозга, атрофия белого вещества больших полушарий, умеренное расширение желудочков. При световой микроскопии выявляют во многих органах и тканях клетки с липидными включениями. Цитоплазма клеток выглядит пенистой за счет множества вакуолей. Световая микроскопия структур центральной нервной системы позволяет констатировать уменьшение числа нейронов, их деформацию за счет липидных включений внутри лизосом. При исследованиях пораженных органов и тканей выявляют накопление сфингомиелина и неэтерифицированного холестерина. Особенно много включений в клетках печени и селезенки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Манифестация заболевания типа А приходится в основном на ранний возраст ребенка — от 4 до 6 мес. Обращают внимание на симптомокомплекс вялого ребенка, беспокойство, трудности вскармливания, иногда тошноту, рвоту, диарею, беспричинные подъемы температуры тела, респираторные нарушения. Характерны увеличение печени и селезенки, желтуха, генерализованная лимфаденопатия. Возможны судорожные пароксизмы, чаще в виде миоклоний, нистагм и снижение остроты зрения. Постепенно происходят регресс приобретенных навыков, снижение интереса к окружающему миру. На 2-м году жизни ребенка становятся очевидными кахексия и задержка роста. В терминальных стадиях болезни формируются спастичность, опистотонус, бульбарные

нарушения, отсутствие сухожильных рефлексов. Летальный исход наступает, как правило, на 3-м году жизни. Типы А и В отличаются ранним началом и прогрессированием поражения ЦНС при типе А. Тип В имеет более позднее и разнообразное начало с прогрессированием гепатоспленомегалии и возможным развитием цирроза. У части больных развивается прогрессирующее поражение легких с одышкой, гипоксемией, инфильтративными изменениями в легких.

Лабораторные и рентгенологические признаки

При биохимическом исследовании выявляют повышение активности печеночных ферментов и иногда гиперлипидемию. В лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи определяется снижение активности фермента сфингомиелиназы.

Анализ крови характеризуется умеренной анемией и тромбоцитопенией. В лейкоцитах периферической крови, альвеолах и биоптатах костного мозга констатируют наличие «пенистых» клеток (клеток Ниманна–Пика).

При рентгенологическом исследовании легких в терминальных стадиях болезни часто диагностируют множественные очаги инфильтрации.

Критерии диагноза

Критерии диагноза болезни Ниманна–Пика типов А и В:

- манифестация основных симптомов заболевания на первом году жизни;
- быстропрогрессирующее течение;
- регресс психомоторного развития;
- грубые черты лица;
- тугоподвижность суставов;
- гепатоспленомегалия;
- анемия и тромбоцитопения;
- снижение активности лизосомного фермента сфингомиелиназы в лейкоцитах периферической крови.

Следует отметить, что болезнь Ниманна–Пика типа В имеет более позднюю манифестацию и тяжесть проявления клинических признаков. Пациенты с этим типом заболевания имеют большую продолжительность жизни и вполне могут встретиться в практике терапевтов и других «взрослых» специалистов.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективного лечения заболевания не разработано. Терапия носит симптоматический характер. Незначительное улучшение отмечалось при пересадке костного мозга. Попытки генной терапии пока осуществляют только в экспериментах на животных. В последние годы для лечения болезни Ниманна–Пика типа С используют миглустат — малую молекулу иминосахаров, которая действует как конкурентный ингибитор фермента глюкозилцерамидсинтазы, что уменьшает отложение нейротоксичных ганглиозидов Gm2 и Gm3, лактозилцерамида и глюкозилцерамида. В России препарат зарегистрирован в 2010 г. под названием «Завеска[®]» (миглустат). Суточная доза препарата для взрослых и детей старше 12 лет — 200 мг 3 раза в день.

ПРОФИЛАКТИКА

Профессионально грамотное медико-генетическое консультирование семьи.

Пренатальная диагностика базируется на определении активности фермента сфингомиелиназы в биоптатах хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

Болезнь Гоше

Это заболевание впервые описал в 1882 г. *P. Gaucher*. В 1907 г. болезнь Гоше включена в группу болезней накопления.

В настоящее время выделяют 3 варианта болезни Гоше с различными клиническими фенотипами:

- тип I — хроническая форма (без патологии нервной системы);
- тип II — острая злокачественная инфантильная форма с неврологическими симптомами;
- тип III — подострая ювенильная форма с неврологическими симптомами.

Болезнь Гоше встречается у представителей всех этнических групп с частотой 1:40 000–1:60 000, но самая высокая частота заболевания (1:450) характерна для евреев ашкенази.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТОГЕНЕЗ

Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Ген болезни Гоше картирован на длинном плече хромосомы 1, в локусе Q21–1q21.

Заболевание обусловлено дефицитом фермента глюкоцереброзидазы (кислой бета-глюкозидазы).

В настоящее время идентифицировано около 200 мутантных аллелей, которые частично или полностью блокируют каталитическую активность глюкоцереброзидазы и нередко снижают ее стабильность и период полураспада.

В результате недостаточной функции данного фермента в клетках ретикулоэндотелиальной системы происходит накопление глюкозилцерамида (церамида, содержащего глюкозу). Высказывают предположение, что глюкоцерамид оказывает токсическое воздействие на клетки печени, селезенки и другие внутренние органы, а также способствует деструкции нейронов, при этом накопления глюкоцерамида в нейронах не происходит.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Болезнь Гоше I типа проявляется обычно в первые годы жизни, но может манифестировать у старших детей и взрослых. Болезнь отличается от других типов отсутствием поражения ЦНС. Это наиболее распространенный тип болезни Гоше, встречающийся среди всех национальностей, но с преимущественным поражением лиц восточно-европейского происхождения.

Больным с I типом заболевания свойственно низкое качество жизни из-за постоянной усталости, слабости, плохого самочувствия, снижения толерантности к физической нагрузке, хронического болевого синдрома. Дети, как правило, отстают в росте, а у подростков наблюдается задержка полового развития. Поражение костной системы — наиболее значимый признак I типа болезни Гоше, к нему относятся: боли в костях, остеопения, внесосудистые некрозы и патологические переломы. Однако эти симптомы часто остаются без внимания и не ассоциируются врачами с основным заболеванием.

Типичным признаком болезни является гепатоспленомегалия, которая может привести к нарушению функции печени. Возможно поражение легких с легочной гипертонией.

Довольно часто у больных этим типом заболевания встречаются экхимозы и кровотечения.

Продолжительность жизни пациентов варьирует от 2 до 80 лет, поэтому терапевты вполне могут встретиться в своей практике с этим типом болезни Гоше.

Данные лабораторных и функциональных исследований

В лейкоцитах крови и культуре фибробластов кожи определяется крайне низкая активность лизосомного фермента глюкоцереброзидазы.

В клиническом анализе крови выявляют анемию и тромбоцитопению.

При проведении КТ и МРТ скелета у пациентов с болезнью Гоше обнаруживают разрушение, лизис костной ткани, склеротические повреждения, внесосудистые некрозы и смещение трабекул кости вследствие замещения костного мозга в медуллярных полостях клетками Гоше.

Наиболее частым рентгенологическим признаком при болезни Гоше является колбообразная деформация, характеризуемая несостоятельностью костной реконструкции в дистальном отделе бедренной кости и в проксимальных отделах большеберцовой кости.

Дифференциальная диагностика

- I тип болезни Гоше. Этот тип заболевания следует дифференцировать от лейкемии, лимфомы, миелодисплазии, ревматоидного артрита и болезни Пертеса.
- II и III типы болезни Гоше характеризуются ранней манифестацией, неврологическими расстройствами и небольшой продолжительностью жизни (особенно II тип болезни), поэтому вероятность встречи этих типов заболевания в практике терапевта крайне низка.

ЛЕЧЕНИЕ

Болезнь Гоше стала первым заболеванием, поддающимся воздействию ферментозаместительной терапии. Первое средство для лечения, альглюцераза, появилось в США в 1991 г. В 1994 г. был официально разрешен продукт II поколения для ферментозаместительной терапии болезни Гоше — имиглюцераза. Оба эти препарата — аналоги глюкоцереброзидазы человека, вырабатываемые по технологии рекомбинантной ДНК. В настоящее время более 2000 больных во всем мире постоянно получают ферментозаместительную терапию, используя алглюцеразу (цередазу^а) или имиглюцеразу (церезим^а) для инъекций. Являясь модифицированными формами β-глюкоцереброзидазы, цередаза^а и церезим^а специально созданы нацеленными на макрофаги, чтобы катализировать процесс гидролиза глюкоцереброзидов до глюкозы и церамида.

Клинический успех документально зарегистрирован при использовании начальной дозы 60 ЕД/кг каждые 2 нед. Показано, что такая доза

снижает развитие органомегалии и часто сокращает размеры внутренних органов, уменьшает гематологические осложнения и улучшает качество жизни больных с I типом болезни Гоше.

В России ферментозаместительная терапия болезни Гоше начата с 1997 г. В течение этого времени препараты фирмы «Genzyme» (церезим^а) получали 12 больных с I типом болезни Гоше. Доза препарата составляла 30 ЕД/кг массы тела однократно. Инъекции церезима^а назначали детям один раз в 2 нед. Наблюдение за больными показало, что в течение 6 мес от начала ферментозаместительной терапии отмечалось улучшение гематологических и висцеральных параметров, а более продолжительный прием церезима^а останавливал процесс развития заболевания, снижал выраженность костных изменений и значительно улучшал качество жизни больных. Недостатком ферментозаместительной терапии является чрезвычайно высокая стоимость препарата.

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование семей. Пренатальная диагностика заболевания основывается на определении активности фермента глюкоцереброзидазы в биоптатах хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри (диффузная ангиокератома, болезнь Фабри–Андерсена) относится к группе болезней накопления (тезауризмозы). Патология была впервые описана в 1898 г.

Частота болезни составляет 1:40 000 мужского населения.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Тип наследования заболевания — рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Ген болезни Фабри (α -GAL) картирован на длинном плече X-хромосомы, в локусе Xq22. Окончательная идентификация спектра гена α -GAL к настоящему времени еще не завершена: установлено более 160 генных мутаций, и ни одна из них не относится к часто встречаемым.

ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь Фабри связана с отсутствием активности лизосомального фермента α -галактозидазы (α -GAL), принимающего участие в катаболизме гликофинголипидов, преимущественно глоботриаозилцерамида

(GL-3). В результате GL-3 не катаболизируется и накапливается в организме в основном в тканях висцеральных органов и эндотелии сосудов почек, сердца и центральной нервной системы, обуславливая постепенное формирование хронической почечной недостаточности, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных расстройств, приводящих больных к летальным исходам в возрасте 40–50 лет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Болезнью Фабри страдают, как правило, только мальчики. Первые признаки болезни обычно появляются в возрасте 4–5 лет и характеризуются периодическими болями, преимущественно в области кистей и стоп. Обращают внимание на пониженное потоотделение у ребенка (гипогидроз, ангидроз), подъемы температуры тела, плохую переносимость жары и холода. С возрастом частота, интенсивность и продолжительность болевых приступов нарастает; резко снижается толерантность к физической нагрузке, что, в свою очередь, существенно ухудшает качество жизни.

В препубертатный и пубертатный периоды становится очевидной патология других органов и систем: кожи, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и центральной нервной систем. Появляются ангиокератомы, которые обычно локализуются в нижней половине тела (от пупочного кольца до коленей) и имеют различные размеры. Нередко диагностируют помутнение роговицы и хрусталика. Желудочно-кишечные расстройства характеризуются тошнотой, болями в животе, диареей.

В возрасте 18–20 лет и более выявляются признаки дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии, нарушения ритма сердца, приступы стенокардии. Больные жалуются на головные боли и головокружения. Родственники обращают внимание на изменение черт характера больных и их личностные особенности (депрессию, раздражительность, нетерпимость и пр.). Возможны ранние инсульты. Нередко присоединяются симптомы хронической почечной недостаточности, требующие регулярного гемодиализа. Возможно развитие тугоухости.

В лейкоцитах периферической крови больных определяется снижение активности лизосомального фермента α -галактозидазы (α -GAL).

Критерии диагноза болезни Фабри:

- как правило, мужской пол больного ребенка;
- сроки манифестации заболевания — 4–5 лет;
- наличие ангиокератомы различных размеров, преимущественно на нижней половине тела;

- периодические, нарастающие с возрастом болевые приступы и чувство жжения в области кистей и стоп;
- гипогидроз, ангидроз;
- периодические подъемы температуры тела;
- помутнение роговицы и хрусталика;
- снижение толерантности к физической нагрузке;
- непереносимость жары и холода;
- патология желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в животе, диарея);
- нарушения сердечно-сосудистой системы (дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма, стенокардия);
- патология ЦНС (головные боли, головокружения, инсульты, депрессия);
- развитие хронической почечной недостаточности;
- тугоухость;
- крайне низкие показатели активности лизосомального фермента α -GAL в лейкоцитах периферической крови.

Большинство пробандов с болезнью Фабри находятся под наблюдением врачей узких специальностей (кардиологов, окулистов, нефрологов, психоневрологов и др.) с диагнозами хронической почечной недостаточности, стенокардией, нарушением сердечного ритма, катарактой.

ЛЕЧЕНИЕ

В последнее время все большее внимание уделяется терапии болезни Фабри, основанной на введении рекомбинантной человеческой α -галактозидазы А.

ПРОФИЛАКТИКА

Эффективно медико-генетическое консультирование семей. Для этой патологии разработаны методы пренатальной диагностики (определение активности α -GAL в биоптатах хориона и пуповинной крови плода).

Глава 88

ГЛИКОПРОТЕИНОЗЫ

Аспартилглюкозаминурия

Аспартилглюкозаминурия — одна из форм наследственных болезней накопления.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Развитие болезни связано с дефицитом фермента — N-аспартилглюкозаминидазы, что приводит к накоплению в лизосомах аспарагилглюкозаминов. Мутантный фермент теряет свою активность и приводит к накоплению в клетках глюкозаспарагинов, главным образом, аспарагилглюкозаминов. Ген заболевания локализован на хромосоме 4q34–35, имеет девять экзонов и общую протяженность 13 кб. Заболевание чаще встречается в финской популяции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Манифестирует на первом году жизни грыжами, частыми инфекциями, диареей. Клинические проявления заболевания начинают отчетливо проявляться между 2–4-м годами жизни, характеризуются медленно прогрессирующей умственной отсталостью, слабовыраженными чертами гаргоилизма и множественным дизостозом, отвисшими участками кожи, отставанием роста, реже — гепатомегалией, помутнением хрусталика, макроглоссией, хриплым голосом, угрями, гиперчувствительностью кожи к солнечным лучам, гипервозбудимостью, неуклюжей походкой, мышечной гипотонией, поражением сердца и ангиокератомой. Задержка развития может достигать значительных величин — к пубертатному периоду могут иметь биологический возраст 5–6-летнего ребенка. Во взрослом состоянии имеют выраженную умственную недостаточность. Изменения соединительной ткани приводят к огрублению черт лица, утолщению костей черепа и остеопорозу. У 5–6% больных развиваются хронические воспалительные заболевания суставов.

На МРТ головного мозга определяются стирание границ белого и серого вещества и признаки демиелинизации. Продолжительность жизни варьирует от 26 до 53 лет. Причины смерти связаны чаще с пневмониями и абсцессами. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. В экспериментальных условиях получен положительный эффект от трансплантации костного мозга.

Болезнь Шиндлера

Болезнь Шиндлера — наследственное заболевание накопления, относящееся к классу гликопротеинозов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание обусловлено нарушением катаболизма гликопротеинов в связи с генным дефицитом фермента α -N-ацетилгалактозаминидазы. В патогенезе заболевания лежит избыточное накопление сиалирированных и асиалирированных гликопептидов, а также гликосфинголипидов и олигосахаридов с α -NO-ацетилгалактозаминовыми остатками в клетках и тканях. Ген болезни локализован на хромосоме 22q13.1–13.2

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют 3 типа заболевания, которые характеризуются манифестацией в детском возрасте с задержкой психомоторного развития, психомоторным регрессом, сопровождаемым развитием корковой слепоты и глухоты, и другими неврологическими расстройствами.

Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение не разработано и носит симптоматический характер.

ДРУГИЕ ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Болезнь Вольмана

Болезнь Вольмана связана с дефицитом кислой липазы и накоплением эфиров холестерина и триглицеридов в тканях организма. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА

Ген заболевания локализован на хромосоме 10q23.2–q23.3. Часто наблюдается лишь 5% активность мутантного фермента.

В большинстве случаев болезнь манифестирует в первые месяцы жизни ребенка повторными приступами рвоты, вздутием живота, прогрессирующей гепатоспленомегалией, стеатореей, реже водянистым стулом. Присоединяются прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, акантоцитоз, кальцификация и гиперплазия надпочечников, выраженная задержка раннего развития. Дети в большинстве случаев погибают в раннем периоде детства, нередко до 1-го года жизни.

Болезнь накопления эфиров холестерина является более легкой формой болезни Вольмана, отличается широким диапазоном сроков манифестации от 1-го мес до 23 лет гепатомегалией, которая обычно прогрессирует и приводит к развитию фиброза печени. Иногда гепатомегалия может быть единственным симптомом болезни. Нередко наблюдаются гипер-бета-липопротеинемия и преждевременный атеросклероз, реже — варикозное расширение вен пищевода, абдоминальные боли, желтуха, эозинофилия. Ранний атеросклероз может носить тяжелый характер. Диагноз подтверждается при определении низкой активности кислой липазы в культуре фибробластов, лимфоцитах и других тканях.

ЛЕЧЕНИЕ

До настоящего времени отсутствует специфическая терапия заболевания. Однако подавление синтеза холестерина и аполипопротеина В

путем использования статины в сочетании с холестирамином и диетой с исключением холестерина дает положительный эффект.

ПРОФИЛАКТИКА

Пренатальная диагностика заболевания базируется на выявлении низкой активности кислой липазы в культуре ворсинок хориона, а также на генотипировании ДНК ворсин хориона.

Болезнь Помпе

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь Помпе, или болезнь накопления гликогена II типа, обусловлена дефицитом фермента кислой мальтазы (прежнее название — кислая α -гликозидаза), относящейся к классу лизосомальных кислых α -D-глюкозидаз, во всех тканях организма.

При генерализованных формах накопление гликогена нормальной структуры наблюдается в сердечной мышце (с развитием кардиомиопатий), скелетных мышцах и тканях печени.

Ген заболевания локализован на хромосоме 17q25, имеет 20 экзонов и большую протяженность — около 20 кб. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для большинства случаев характерна миопатия. Наряду с ранней манифестацией заболевание в детском возрасте может из периода детства перейти во взрослый период, иметь место начало болезни во взрослом периоде.

Инфантильная (рано манифестирующая) форма является наиболее тяжелой формой заболевания. У больных наблюдаются прогрессирующая слабость, гепатомегалия, увеличение размеров сердца (кардиомегалия). Часто наблюдаются сердечно-легочные нарушения, связанные как со слабостью дыхательной мускулатуры, так и сердечно-легочной недостаточностью. При некоторых формах слабость скелетных мышц существенно более выражена, чем слабость сердечной мышцы. Чаще наблюдается проксимальная миопатия.

Ювенильные формы, или «мышечный вариант», характеризуются более поздней манифестацией (в позднем детском или юношеском периоде) и более легким течением с преимущественным поражением скелетной мускулатуры. Реже встречается гепатомегалия и еще реже — макроглоссия и кардиомегалия.

Взрослые формы характеризуются дебютом в 20–50 лет, медленно прогрессирующей проксимальной миопатией или симптомами дыхательной недостаточности при отсутствии кардиомегалии. Изменения мышц могут варьировать в различных группах мышц. У большинства больных в крови определяются повышенные уровни креатинфосфокиназы в плазме и активности печеночных ферментов, особенно у взрослых больных.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз подтверждается определением активности кислой α -гликозидазы (снижение) в биоптатах мышц, культуре фибробластов, а также в очищенных лимфоцитах крови.

Пренатальная диагностика базируется на определении активности α -гликозидаз в культуре амниоцитов и ворсинах хориона. ДНК-анализ подтверждает диагноз.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическое лечение отсутствует, разрабатываются ферментозаместительные способы лечения. Первые опыты (2-я фаза исследований) показали эффективность рекомбинантных форм α -гликозидазы, выделенных из молока трансгенных обезьян. Препарат миозим[®] — *myozyme[®]* (α -глюкозидаза) применяли в дозе 20 мг/кг.

Симптоматическое лечение направлено также на поддержание дыхательной и сердечной функций. Используется диета с ограничением углеводов. Болезнь Помпе рассматривается как кандидат для проведения генной терапии.

Нейрональный цероидный липофусциноз

Объединяет группу прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, которые отличаются от других аналогичных заболеваний накоплением липофусцина (возрастного пигмента) в мозге и других тканях.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиологическими факторами заболеваний являются мутации соответствующих генов — *CLN1*, *CLN2*, *CLN3*, *CLN4*, *CLN5*, которые лежат в основе разделения нейронального цероидного липофусциноза на 5 типов.

Патогенез заболевания обусловлен дефицитом первичного белка.

В настоящее время установлена локализация генов 4 типов нейронального цероидного липофуциноза.

Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Общими основными признаками первых трех типов заболеваний являются судороги, нарушение психомоторного развития, слепота, ранняя смерть.

По срокам манифестации, темпам прогрессирования, нейрофизиологическим и морфологическим данным выделяют инфантильную и позднеинфантильную формы, которые свойственны детской патологии, а также ювенильную (болезнь Баттена) и взрослую клинические формы заболевания, а также довольно большое количество атипичных форм, объединяющих 10–20% больных с нейрональным липофуцинозом. Инфантильная (болезнь Сантавуори–Халтия) и поздняя инфантильная (или болезнь Янского–Бильшовского) формы встречаются у детей в возрасте от 6 мес до 4–4,5 лет.

Ювенильные и взрослые формы характеризуются клиническим полиморфизмом и широким диапазоном возраста начала заболевания — от 4 до 10 лет, нарастающим снижением зрения, приводящим к слепоте, нарушением познавательных функций. Прогрессирующая деменция становится очевидной спустя 4–7 лет. В возрасте 15–20 лет возникают судороги, причем раннее начало судорог обычно коррелирует с тяжелым течением заболевания и его быстрым прогрессированием. Двигательные нарушения, появляющиеся в возрасте 15–18 лет, многообразны: экстрапирамидные (ригидность, дистония), пирамидные расстройства, атаксия, постепенный регресс моторного развития. Через несколько лет больные перестают ходить. Миоклонии наблюдаются реже. Ювенильным формам патологии свойственно развитие кардиомиопатий. Выделяют определенные типы мутаций, которые приводят к более тяжелому течению болезни. Взрослая форма (болезнь Куфса) отличается отсутствием снижения зрения (начинается с 30 лет), однако у больных появляются лицевые дискинезии, развиваются миоклонические судороги. Иногда манифестация проявляется клинической картиной психоза. Смерть наступает после 30–40 лет.

Атипичные формы характеризуются более поздним началом, могут сопровождаться патологией сетчатки, деменцией и судорогами.

Для диагностики важна МРТ головного мозга, при которой выявляют церебральную и cerebellарную атрофию, снижение плотности

вещества мозга в области таламуса и базальных ганглиев. Отчетливые изменения возникают обычно при продолжительности болезни более 4 лет.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое.

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», т.е. трудного в плане диагноза, обследования и лечения. При клиническом разборе раскрывают индивидуальное значение обнаруживаемых симптомов и синдромов, что полностью соответствует знаменитому принципу «симптомы надо взве-

шивать, 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 обсуждаются в ходе клинического разбора, поскольку существует довольно 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 распространенных 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 распространенные сегодня заболевания когда-то считались редкими: казуистические наблюдения инфаркта миокарда во времена В.П. Образцова и Н.Д. Стражеско; «болезни отсутствия пульса», описанные М. Такаясу в 1908–1912 гг.; «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 клиническая картина внутренних болезней постоянно обогащается «забытыми», широко распространенными 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, так как 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 похожими 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, ее связи с факторами риска и наследственностью (с особенностями образа жизни, семейным анамнезом). При этом, наряду с более привычными инфекционными причинами, рассматривают и неинфекционные, такие как алкоголь, влияние окружающей среды (например, тяжелые 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 инсулинозависимым сахарным диабетом, у которого выявлена микроальбуминурия, четко 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 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 осо-

бенно велика, поскольку врач располагает весьма мощными и нередко агрессивными методами лечения, позволяющими улучшить ранее сомнительный и даже безнадежный прогноз у многих больных (например, при СКВ, гранулематозе Вегенера). В то же время современные препараты обладают множеством 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 тяжелых 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 обогащаемся общеклиническом образовании, необходимость которого 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 тяжелых 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 ней (при активном саркоидозе с формированием гранулем в миокарде) угрожает 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. Жалоб 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-го типа.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Индекс массы тела — 30,6 кг/м², 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 в минуту, в конце осмотра (завершении визита) АД было равно 142/98 мм рт.ст., ЧСС — 78 в минуту. Через неделю при повторном визите АД составило 136/98 мм рт.ст., ЧСС — 78 в минуту.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И 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 и зубца R в отведении V₅ (один

из критериев Соколова–Лайона) равна 29 мм, индекс Корнелла – 2162 ммхме. ЭхоКГ: индекс массы миокарда составил 119 г/м². При осмотре глазного дна выявлена ретинопатия II степени. Сумма толщины интимы и среднего слоя общей сонной артерии, определенная при УЗИ сонных артерий, составила 1,1 мм, стенозирования не выявлено. Концентрация альбумина во второй порции мочи при первом посещении равна 18 мг/л, через неделю – 14 мг/л.

Вопросы для самоконтроля

- Вполне ли подтверждена АГ у пациента?
- Каковы степень и стадия гипертонической болезни?
- Какие основные факторы риска выявлены?
- Каков риск развития сердечно-сосудистых осложнений?
- Необходимо ли продолжать обследование пациента?
- Каков уровень целевого АД?
- Показана ли пациенту безотлагательная антигипертензивная терапия?
- Есть ли у пациента показания или установленные (возможные) противопоказания к назначению определенного класса антигипертензивных ЛС?
- Показана ли гиполипидемическая терапия?
- Показана ли ацетилсалициловая кислота?

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 необходимо провести не менее двух измерений АД в положении сидя и подсчитать их среднее значение. В ходе первого визита нужно измерить АД 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 приведенном примере наличие АГ у пациента подтверждено правильно. Более высокий уровень АД в кабинете доврачебного осмотра мог быть связан с отсутствием необходимого отдыха перед измерением, с тревожной реакцией ожидания на медицинскую обстановку, курением и/или приемом кофе в течение 1 ч до измерения. Это предположение подтверждается и более высокой ЧСС.

Степень АГ устанавливают при впервые выявленном и нелеченом 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 I степень АГ.

В данной ситуации нет выраженных колебаний АД между визитами. Суточное мониторирование 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 расценивать заболевание как первичную форму и на данном этапе не проводить поиск вторичных причин повышения АД.

На основании проведенного физикального обследования у пациента выявлены два основных фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений (курение и абдоминальное ожирение), не обнаружено признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. В соответствии с современными рекомендациями ретинопатию I–II степени не рассматривают как поражение органов-мишеней ввиду 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 лекарственную терапию можно отсрочить на 3–6 мес.

В связи с этим обоснованно расширение объема обследования и выполнение дополнительных исследований, так как 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 было 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 органов-мишеней. Таким образом, расширение обследования обусловило необходимость изменить категорию риска и стадию забо-

левания. 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 лекарственную терапию следует начать незамедлительно одновременно с немедикаментозным лечением.

ОБНАРУЖЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

У пациента диагностирован метаболический синдром: АГ, абдоминальное ожирение, нарушение гликемии натощак, гипертриглицеридемия. Метаболический синдром расценивают как маркер высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При выборе антигипертензивного ЛС в этой ситуации полезно учитывать его метаболические эффекты. На данном этапе нет показаний к назначению статинов в целях коррекции дислипидемии (уровень ЛПНП — <3 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 низкие мотивацию и приверженность пациента к лечению. Именно поэтому целесообразно назначить ЛС пролонгированного действия для приема 1 раз в сутки и с хорошим профилем переносимости.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипертоническая болезнь II стадии, I 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 АД: 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 АД осуществляют среди пяти 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 рекомендуют.
- Наличие атеросклероза сонных артерий — показание к назначению блокаторов медленных кальциевых каналов, так как 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 бессимптомной АД I степени лечение можно начать 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 — $<25 \text{ кг/м}^2$). 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, подъем 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 количества употребляемого алкоголя ($\leq 1,5$ л пива в неделю).

- Ограничение приема поваренной соли до 6 г/сут, 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, степень заинтересованности пациента в лекарственном лечении, массу тела; выявить, как выполняет пациент немедикаментозную программу лечения, есть ли нежелательные явления, какова концентрация глюкозы и триглицеридов в крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

При низком и среднем риске у больных АГ показано расширение объема исследований в целях уточнения категории риска, стадии заболевания и уровня целевого АД.

При нарушениях регуляции углеводного обмена у пациентов молодого и среднего возраста желательно воздерживаться от назначения блокаторов β -адренорецепторов, если отсутствуют другие показания к выбору препаратов 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 I степени, абдоминальным 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 ее метаболическую нейтральность и хорошую переносимость.

Клиническое значение суточного амбулаторного мониторинга и домашнего измерения АД у пожилой пациентки с артериальной гипертонией

ЦЕЛИ РАЗБОРА

- Освоить навыки сопоставления результатов оценки АД с использованием клинического и амбулаторного измерения.
- Обучить пациентку выбору оптимального метода регистрации АД, позволяющего контролировать эффективность антигипертензивной терапии.

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Женщина, 68 лет, пенсионерка, в прошлом медицинская сестра. В течение 2 нед, предшествующих обращению, 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 III степени (АД – 182/84 мм рт.ст.). В связи с наличием ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка [сумма зубца S в отведении V и зубца R в отведении V₅ (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/м². АД в положении сидя составило 154/72 мм рт.ст., ЧСС – 66 в минуту; АД стоя – 158/76 мм рт.ст., ЧСС – 72 в минуту. 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 приеме у врача в 10 ч в положении сидя составило 162/76 мм рт.ст., ЧСС — 68 в минуту, АД стоя — 158/76 мм рт.ст., ЧСС — 76 в минуту.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И 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 на приеме у врача назначено суточное мониторирование АД. При исследовании получены следующие результаты: среднесуточное АД было равно 125/67 мм рт.ст., АД днем — 127/70 мм рт.ст., ИВ САД — 12%, ИВ ДАД — 3%, В САД — 19 мм рт.ст., ночью — 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 до 17 ч пациентка отмечала головокружение, слабость на фоне АД 102–112/48–54 мм рт.ст.

Вопросы для самоконтроля

- О чем свидетельствуют различия между уровнями 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 (120/62 мм рт.ст.) АД. Такая ситуация может быть следствием эффекта «белого халата». Существенное различие между домашним и клиническим АД служит показанием к суточному мониторированию АД в целях под-

тверждения 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 к суточному мониторингованию 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, позволяющие 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.). Суточное мониторирование АД подтверждает взаимосвязь между эпизодами относительной гипотонии и субъективными жалобами у больной: эпизоды низкого АД и жалобы зарегистрированы приблизительно через 5–6 ч после приема 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 приеме у врача составляет менее 140/90 мм рт.ст., однако вследствие эффекта «белого халата» в данной ситуации целесообразно ориентироваться на уровень домашнего АД.

Уровень АД в домашних условиях, как правило, ниже, чем на приеме у врача. Нормальным домашним АД, соответствующим офисному АД 140/90 мм рт.ст., считают 135/85 мм рт.ст. Для некоторых групп пациентов (больных сахарным диабетом, почечной недостаточностью)

стью, беременных) 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 мониторинговании, целесообразно рассмотреть возможность снизить дозу принимаемого антигипертензивного ЛС. Для того чтобы выяснить, сохраняется ли контроль АД при изменении режима терапии, целесообразно продолжить самоконтроль АД в течение как минимум 2 нед (табл. 1).

Таблица 1. Режимы самоконтроля АД

Этап наблюдения	Режим
Диагностика АД	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. Утреннее измерение проводят до приема 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 самостоятельному измерению 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 мин.
- Манжету накладывают на обнаженное плечо плотно, но не очень туго.
- Во время измерения АД предплечье руки должно полностью опираться о горизонтальную поверхность (стол), середина манжеты 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 манжеты, 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 контроль АГ (домашнее АД — <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 включает следующее.

- Умеренные физические нагрузки.
- Ограничение употребления поваренной соли до 6 г/сут.
- Употребление пищи с адекватным содержанием ионов калия (свежих овощей и фруктов).

В качестве лекарственной терапии продолжают прием амлодипина в дозе 5 мг 1 раз в сутки утром с проведением самоконтроля АД (двукратное измерение АД: в 8 ч до приема амлодипина, в 14 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 дозы 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 эффек-

тивности антигипертензивной терапии целесообразно ориентироваться на показатели домашнего АД.

РЕЗЮМЕ

Женщина, 68 лет, с леченой 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 пациента навыкам выявления и оценке ранних маркеров поражения почек в соответствии с современными рекомендациями по ведению больных АГ.
- Обсудить изменения в современных рекомендациях относительно поражения почек при АГ.
- Ознакомиться с особенностями тактики ведения и выбора антигипертензивных ЛС у пациентов с АГ и поражением почек.
- Получить представление о микроальбуминурии как о маркере раннего кардиоренального риска.
- Разработать индивидуальный план лечения больного на основании индивидуального профиля факторов сердечно-сосудистого риска.

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Мужчина, 52 года, 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 $34,4 \text{ кг/м}^2$, окружность талии — 106 см. АД в положении сидя составило 174/102 мм рт.ст., ЧСС — 82 в минуту.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий анализ мочи: относительная плотность — 1,018, белок и глюкоза не обнаружены, лейкоциты — 0–1 в поле зрения. Соотношение альбумин/креатинин в суточной моче с интервалом 1 нед составило 48, 39 и 41 мг/ммоль. При биохимическом анализе крови концентрация глюкозы была равна $5,66 \text{ ммоль/л}$, креатинина — 115 мкмоль/л , мочевой кислоты — 550 мкмоль/л , ионов натрия — 140 ммоль/л , калия — $3,9 \text{ ммоль/л}$, холестерина — $7,78 \text{ ммоль/л}$, ЛПВП — $0,87 \text{ ммоль/л}$, ЛПНП — $5,17 \text{ ммоль/л}$, триглицеридов — $3,37 \text{ ммоль/л}$. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта, составила $98,8 \text{ мл/мин}$.

При осмотре глазного дна выявлена ретинопатия I–II степени. На ЭКГ: синусовый ритм с частотой 76 в минуту; сумма зубца S в отведении V_1 и зубца R в отведении V_5 (один из критериев Соколова–Лайона) равна 28 мм. При ЭхоКГ индекс массы миокарда левого желудочка составил 114 г/м^2 . По данным УЗИ, размеры почек обычные, контуры ровные.

Вопросы для самоконтроля

- Какие факторы риска имеются у больного?
- Имеются ли признаки поражения органов-мишеней?
- Нарушены ли функции 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?
- Можно ли начинать лечение с комбинированной терапии?
- Какие показатели следует контролировать после начала антигипертензивной терапии?
- Каковы целевые уровни АД и ЛПНП?
- Имеются ли показания к применению статинов и ацетилсалициловой кислоты?

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Пациент имеет множественные факторы риска ИБС. К неустраняемым факторам риска относят наследственный анамнез (у отца был инфаркт миокарда в возрасте 53 лет). Потенциально корригируемые 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, подсчет скорости клубочковой фильтрации (табл. 2), обнаружение протеинурии. По возможности (при сахарном диабете — 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		
	У мужчин 8 (?)	У женщин, 128	97–137
Норма	У мужчин 8 (?)	У женщин, 128	97–137
Гиперфльтрация	140 и более		
Доклиническая почечная дисфункция	60–80		
Степень ХПН:			
– легкая	30–60		
– умеренная	10–29		
– тяжелая	5–10		
– терминальная	<5		

Микроальбуминурия — ранний маркер 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	Микроальбу- минурия	Протеинурия
Концентрация альбу- мина в средней порции мочи, мг/л	1,5–20,0	20–200	>200
Суточная экскреция альбумина с мочой, мкг/сут	<30	30–300	>300
Соотношение альбу- мин/ креатинин в про- извольной порции мочи, мг/моль	Мужчины – 2,5–25,0. Женщины – 3,5–25,0	Мужчины – >25,0. Женщины – >25,0	>300
Скорость экскреции альбумина с мочой, мкг/мин	<20	20–200	>200

На экскрецию альбуминов с мочой влияет ряд факторов: возраст, курение, масса тела, нарушения углеводного и жирового обмена, уровень АД, физическая нагрузка, наличие инфекции мочевыводящих путей. Диагностическое значение имеет обнаружение микроальбуминурии не менее чем в двух из трех последовательных анализов мочи, выполненных в течение 3–6 мес.

Повышение концентрации мочевой кислоты до 416 мкмоль/л и более, что нередко наблюдается 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 II степень АГ и поражение органов-мишеней, имеет высокий риск развития смертельного сердечно-сосудистого осложнения. По системе SCORE 10-летний риск развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания у пациента составляет более 8% (очень высокий).

НЕОБХОДИМОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

При нелеченой АГ II степени, учитывая поражение органов-мишеней, 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, учитывая микроальбуминурию, незначительное повышение концентрации креатинина в крови, нарушения липидного обмена, гиперурикемию, т.е. следует назначить антигипертензивный препарат с нефропротективным действием, без влияния на углеводный и жировой обмен.

ВЛИЯНИЕ НА ДИСЛИПИДЕМИЮ

Для коррекции дислипидемии в связи с высоким 10-летним риском развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания и уровнем ЛПНП более 3 ммоль/л пациенту наряду с гиполипидемической диетой, показаны гиполипидемические ЛС, в первую очередь статины (табл. 4).

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Антиагрегантная терапия, особенно 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

Главной цели лечения — максимального снижения риска сердечно-сосудистого заболевания и смертности — достигают при следующих условиях.

- Контроле АГ (целевом АД — <130/80 мм рт.ст.).
- Замедлении прогрессирования или регрессе микроальбуминурии: уменьшении соотношения альбумины/креатинин в суточной моче менее 2,5 мг/ммоль. Контроле дислипидемии: целевом уровне ЛПНП — менее 2,5 ммоль/л. Снижении массы тела. Отказе от курения. Увеличении физической активности.

Таблица 4. Рекомендации ВНОК по назначению гиполипидемической терапии и целевым значениям ЛПНП

Группа пациентов	Уровень ЛПНП для назначения немедикаментозной терапии, ммоль/л	Уровень ЛПНП для назначения ЛС, ммоль/л	Целевой уровень ЛПНП, ммоль/л
0–1 фактор риска	>3,5	>4,0	<3,0
Более 2 факторов риска, 10-летний фатальный риск SCORE <5%	>3,0	>3,5	<3,0
ИБС или ее эквиваленты, 10-летний фатальный риск SCORE >5%	>2,5	>3,0	<2,5

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АЛЬТЕРНАТИВЫ

Показанием, определяющим выбор антигипертензивного ЛС у пациента, является хроническая недиабетическая нефропатия, а ограничения — гиперурикемия и дислипидемия.

- Препараты выбора у больного АГ с микроальбуминурией — ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, так как 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 служат ингибитор АПФ (антагонист рецепторов к ангиотензину II) и блокатор медленных кальциевых каналов. Альтернативой могут быть ингибитор АПФ (антагонист рецепторов к ангиотензину II) и диуретик.
- Применять диуретики в режиме монотерапии у пациента нежелательно, так как 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, показаны статины.
- 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). В связи с риском внутричерепных кровоизлияний препарат можно назначать при достижении уровня АД менее 140/90 мм рт.ст.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ

К немедикаментозным мероприятиям относят следующие.

- Снижение массы тела.
- Низкую физическую 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.
- Отказ от курения — служит мерой изменения образа жизни, которая способствует снижению риска сердечно-сосудистых и других заболеваний, включая инсульт и ИБС. Если принять во внимание наличие микроальбуминурии, в данном случае отказ от курения особенно важен.
- Изменение диеты.
- Сокращение употребления поваренной соли, поскольку ее ограничение до 80–100 ммоль/сут (4,7–5,7 г/сут) при изначальном уровне 180 ммоль/сут (10,5 г/сут) позволяет в среднем снизить АД на 4–6 мм рт.ст., а также усилить антигипертензивный эффект лекарственной терапии.
- Увеличение в рационе доли фруктов и овощей, продуктов, богатых ионами калия, магния, кальция, уменьшение содержания жиров, прежде всего насыщенных. Такая диета оказывает положительное влияние на имеющиеся факторы риска и снижает АД.

Из лекарственных средств больному назначают следующие.

- Комбинированную терапию: рамиприл в дозе 10 мг/сут и пролонгированную форму 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 приеме верапамила возможен запор.

- 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 максимален. На фоне терапии возможно повышение активности АЛТ, АСТ. Пациенту объясняют, что при появлении мышечных болей ему следует обратиться к врачу.
- При достижении уровня АД менее 150/90 мм рт.ст. в целях профилактики тромботических осложнений следует начать прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 70–125 мг/сут.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо провести беседу с пациентом и представить ему письменную информацию о риске развития ИБС и ее осложнений, о целевых уровнях АД и других факторах риска, рекомендуемой диете, физической активности, об отказе от курения, о 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; увеличить долю зерновых продуктов (круп, хлеба, макаронных изделий, риса), картофеля и бобовых (гороха, фасоли) в рационе; по крайней мере дважды в неделю есть рыбу (сельдь, макрель, лосося, тунца); сократить употребление мяса до 2 раз в неделю; исключить из рациона крекеры, белый хлеб, выпечку, копчености, продукты быстрого приготовления. Для приготовления пищи предпочтительнее использовать постное мясо (индейку, баранину), оливковое и рапсовое масла, избегать маргарина. Время от времени желательно включать в рацион орехи, в небольшом количестве молочные продукты с пониженным содержанием жира. Следует недосаливать пищу во время приготовления.
- Постепенно увеличивать физическую нагрузку. Примеры ежедневной физической нагрузки умеренной интенсивности приведены ниже.
 - Быстрая ходьба в течение 30 мин (около 3 км).
 - Подъем 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 маркер нарушений функций почек и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
- Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II — препараты выбора в лечении АГ при ранних признаках поражения почек: микроальбуминурии, незначительном повышении 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 года, с нелеченой АГ II степени, имеет высокий сердечно-сосудистый риск, связанный с лабораторными признаками начальных нарушений функций почек. Необходимо подобрать антигипертензивную терапию с доказанным нефропротективным действием.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- А**
Аденокарцинома 17, 59, 114, 275, 610
Адренолейкодистрофия 575
Акромегалия 518, 629
Акроosteолиз 363
Акропатия тиреоидная 539
Актиномикоз 96, 482
Алопеция 244, 583
Альвеолит 78, 279, 313, 329, 747
Альдостеронизм первичный 587
Амавроз 806
Амебиаз 90
Аменорея 690
Аменция 779
Амилоидоз 83, 206, 304, 343, 487, 772
 почек 301
 системный вторичный 202
Амилорея 90
Ангиокератома 847
Аневризма
 аорты 28, 306
 сосудов сетчатки 300
Анемии 400
 апластические 425
 гемолитические наследственные 415
 железодефицитные 400
 мегалобластные 404
 фолиеводефицитные 407
Анкилоз 201, 346, 363
Анкилостомидоз 168
Анорексия 36, 62, 93, 160, 243, 305,
 576, 616, 661
Аортоартериит неспецифический 298
Аплазия красноклеточная парциаль-
 ная 428
Артериит
 гигантоклеточный 304
 дигитальный 201
 Такаясу 297
Артрит ревматоидный 196
Аскаридоз 162
Аспартилглюкозаминурия 857
Асцит 62, 127, 155, 413, 470, 555, 786
Атаксия 78, 497, 611, 862
Ахалазия кардии 24
Ахиллодиния 357
Ахлоргидрия 33, 83, 400
Аэрофагия 122
- Б**
Беременность 77, 120, 174, 400, 430,
 560, 642, 661
Блефарит 654
Болезнь
 Аддисона 404, 575
 Альцгеймера 262
 Базедова 538
 Берже 332
 Бехтерева 337
 Бехчета 319
 Вальденстрема 435
 ВебераКрисчена 143
 Виллебранда 493
 ВильсонаКоновалова 125, 145
 ВискотаОлдрича 500
 Вольмана 859
 гипофиза 511
 ГиппеляЛиндау 595
 Грейвса 134, 543
 желчнокаменная 173
 Кавасаки 298
 Крона 34, 84, 91, 174, 334
 Кушинга 521, 582
 Лайма 213
 лекарственная 743
 медвежья 118
 Менетрие 35, 59
 МинковскогоШоффара 415
 накопления 859
 НиманаПика 848
 Педжета 350
печени
 алкогольная 135
 неалкогольная жировая 142

- рефлюксная гастроэзофагеальная 11
 сердца ревматическая 195
 Стилла 200, 208
 Такаясу 279, 308
 толстой кишки дивертикулезная 106
 Уиппла 79, 81, 364
 Форестье 350
 Ходжкина 467
 Хортонна 304
 Шегрена 776
 ШейерманнаMay 350
 ШенлейнаГеноха 331
 язвенная 46
 Брадикардия 612, 808
 Бред 406
 Бронхиолит облитерирующий 206
 Бронхит 82, 205, 766, 806
 Бронхоспазм 623, 701, 741
- В**
- Вазодилатация артериальная 153
 Вальвулит 187, 206
 Васкулит 127, 186, 244, 265, 296, 315,
 330, 547
 геморрагический 493
 ревматоидный 232
 системный 82, 297, 745
 Витилиго 405, 544, 575, 622
 Волчанка
 лекарственная 254
 системная красная 238, 776
- Г**
- Галактосиалидоз 847
 Гаргоилизм 847
 Гастрит
 атрофический 83, 474
 коррозионный 811
 фундальный 404
 химический 33
 хронический 30
 эозинофильный 34
 Гастропарез 72
 Гастроэнтеропатия аллергическая 120
- Гастрэктомия 69
 Гемобластозы 433
 Гемопоз нормальный 390
 Гемофилии 502
 Гемохроматоз 148, 458, 629
 Гепатит
 аутоиммунный 133
 хронический 124
 Герпес 23, 126, 491, 764, 775
 Гинекомастия 45, 136, 543
 Гиперакузия 839
 Гиперкальциемия 486, 603
 Гиперпаратиреоз 120, 179, 292, 595,
 607, 690
 Гипогонадизм 516, 575, 676
 Гипокальциемия 617
 Гипопаратиреоз 36, 350, 575, 617, 620
 Гипопитуитаризм 522
 Гипоспленизм 77
 Гипотиреоз 120, 276, 517, 553, 690,
 744, 834
 Гипофизит 514
 Гирсутизм 583, 685, 838
 Гистоплазмоз 82, 575, 765
 Глаукома 342, 653, 833
 Гликопротеинозы 857
 Гломерулонефрит 128, 207, 256, 301,
 328, 357, 756
 Гломерулосклероз 263, 653, 715, 773
 Гранулематоз Вегенера 321
- Д**
- Дактилит 349, 420
 Девиация ульнарная 205
 Делирий 662, 779
 Дерматомиозит 157, 279, 285, 776
 Децеребрация 788
 Диабет
 гестационный 631
 несахарный 528
 сахарный 108, 174, 318, 583, 628,
 677, 722, 757
 Диарея 36, 88, 112, 275, 356, 643, 751,
 849

- Дивертикулез 90, 143, 405
 Дивертикулит 106
 Диета
 аглютенная 708
 при артериальной гипертензии 717
 при бронхиальной астме 699
 при гломерулонефритах 713
 при заболеваниях желчевыводящих путей 711
 при ишемической болезни сердца 722
 при ожирении 732
 при сахарном диабете 728
 при хроническом гепатите 703
 Диморфизм половой 184
 Дислипидемия 636, 669
 Диспепсия 71, 283
 Дисфагия 17, 63, 205, 295, 655, 811, 841
- З**
- Заболевания
 желудка 30
 желчного пузыря 124
 коры надпочечников 571
 мышц воспалительные 285
 печени 124
 пищевода 11
 тонкой кишки 76
 щитовидной железы 533
 Запор 42, 93, 114, 159, 403, 430, 487, 554, 596, 612, 655
- Зоб
 загрудинный 28
 узловой 569
 Хасимото 539
 эндемический 534
- И**
- Идиосинкразия 151, 740
 Иерсиниоз 96
 Изжога 16, 165
 Импотенция 45
 Инсиденталомы адrenaльная 593
 Инсульт 196, 250, 300, 465, 551, 590, 632, 687, 785, 855
- Инфаркт
 кожи 313
 миокарда 171, 246, 300, 465, 551, 632, 686
 мозга 333, 794
 ногтевого ложа 201
 почек 263
 Инфекция вирусом иммунодефицита человека 759
 Иридоциклит 102, 320, 342
 Ирит 93, 306, 358
- К**
- Кардиомиопатия 78, 289, 596, 659, 768, 844
 Кардиосклероз постинфарктный 637
 Кариес 16, 633
 Карциноид 33, 88, 518
 Катаркта 623, 654, 847
 Кахексия 62, 86, 764, 843
 Квашиоркор 143
 Кератит 82, 612
 Кератоконъюнктивит 208, 329
 Кифосколиоз 350, 833
 Клонорхоз 168
 Коагулопатия 77, 140, 261, 502
 Кокцидиомикоз 575, 765
 Колит
 псевдомембранозный 112, 752
 язвенный 88, 99, 338, 400
 Коллапс 773, 796, 816
 Кома 551, 611, 637, 661, 781, 792, 821
 алкогольная 804
 гиперосмолярная 632
 гипотиреоидная 559
 диабетическая 651
 кетацидотическая 660
 печеночная 140
 Коронарит 246, 306
 Краниофарингиома 514
 Краснуха 213, 409, 629
 Креаторея 90
 Криз
 гиперкальциемический 615

- тиреотоксический 550
Криоглобулинемия 128, 279, 335, 487
Криптококкоз 765
Ксеростомия 208
- Л**
Лаймборрелиоз 254, 359
Лейкозы
 нелимфобластные 446
 острые 433
 хронические 459
Лейкоплакия 25, 764
Лейкоэнцефалопатия 765
Лейомиома 29, 68
Ливедоангиит 201
Лимфогранулематоз 28, 96, 196, 480, 776
Лимфомы 467
Лимфосаркома 28, 444, 468, 491
Липоатрофия 641
Липофусциноз 861
Лихорадка 93, 151, 184, 289, 353, 410, 491, 547, 743
Лишай красный плоский 128
Лямблиоз 79, 162
- М**
Макроангиопатия 632
Макроглобулинемия Вальденстрема 279, 469
Малигнизация 56, 97
Мастоцитомы 88
Мелена 96, 497
Менархе 430
Менингиома 514
Менингит 255, 491, 531, 785
Менопауза 670, 690
Метаплазия 18, 444, 464
Метастаз
 Вирхова 62
 Крукенберга 67
Метеоризм 36, 109, 152, 175, 275, 643
Миалгия 287, 310, 322, 491, 765
Миелоз фуникулярный 406
Миелома множественная 484, 690
- Микобактериоз 764
Микседема 404, 539
Мимикрия 184, 238
Миоз 27, 786, 804
Миозит 258, 283
 при злокачественных новообразованиях 296
 с включениями 295
Миокардит 78, 128, 191, 245, 275, 357, 751
Миопатия 83, 207, 295, 611, 860
Миоперикардит 188
Мононеврит 201, 312
Мононуклеоз инфекционный 255, 409, 445, 490
Моноолигоартрит 361
Мукополисахаридоз 831
- Н**
Недостаточность
 дисахаридазная 79
 дыхательная 796
 надпочечниковая 575, 580
 передней доли гипофиза 522
 печеночная 158
 почечная 311, 386, 448, 605
 сердечная 245, 519, 643, 757
 экзокринная 180
Нейробластома 445
Нейрогипофиз 512
Нейролейкоз 437, 463
Нейропатия 14, 83, 431, 633, 652
Нейрофиброматоз 595
Некробиоз липоидный 632
Нефрит
 быстро прогрессирующий 326
 волчаночный 239
 мезангиокапиллярный 128
 подагрический 381
Нефрокальциноз 623
Нефролитиаз 94, 382, 583, 604
Нефропатия 323, 636, 756, 809
 диабетическая 636
 мембранозная 207, 772

- миеломная 487
мочекислая 383
Нистагм 662, 787, 842
- О**
Обморок 750, 783
Ожирение 108, 134, 174, 378, 582, 666, 676
Описторхоз 168
Опухоли
печени 160
пищевода 26
системы крови 433
Орхит 311
Остеит 355, 611
Остеоартроз 212, 367
Остеонекроз 202
Остеопороз 77, 134, 201, 257, 346, 486, 583, 611, 689, 857
Остеосклероз 203, 345, 448, 622
Остеофолликулит 633
Отит 322
Отравление
наркотическими анальгетиками 815
оксидом углерода 828
суррогатами алкоголя 807
этанолом 803
Офтальмоплегия 82
Охроноз 350
- П**
Панартериит 82, 298
Панваскулит 310
Пангастрит 34
Панкреатит 83, 121, 138, 169, 753
острый 250, 620
хронический 179
Панникулит 244
Панофтальмит 323
Параганглиома 595
Парадонтоз 633
Парапроктит 93
Паронихии 633
Паротит 213, 410
Перикардит 82, 190, 206, 254, 357, 454, 492
Периколит 108
Перитонит 99, 140, 159, 311, 812
Петехии 289, 496
Пиодермия 93
Пиорея 633
Пищевод Бэррета 21
Платиспондилия 847
Плеврит 82, 201, 245, 454
Пневмонит 245, 311, 768
Пневмония 288, 426, 507, 531, 651, 747, 815
Подагра 138, 377
Полиангиит микроскопический 298, 328
Полиартериит узелковый 128, 297, 309, 328
Полидипсия 528, 632
Полимиозит 128, 245, 285, 555
Полипоз 37, 102, 747
Полипрагмазия 738, 757
Полицитемия 279, 464
Порфирии 429
Пролактинома 515
Псевдоперитонит 661
Псевдоподагра 385
Псориаз 244, 338, 359, 701
Птоз 27, 787, 819
- Р**
Радикулит 357
Рак
желудка 57
легкого 531
мочевого пузыря 315
печеночноклеточный 135, 160
поджелудочной железы 85, 182
почки 595
простаты 680
толстой кишки 113, 519, 680
Рахит 77, 615
Реакция
акустикомоторная 842
Кумбса 253

- трансплантат против хозяина 269
 Регидратация 559, 597, 661
 Ретинит 82, 765
 Ретинопатия 256, 304, 596, 636, 653, 842
 Ринит некротический 322
 Ринорея 520
- С**
- Сакроилеит 102, 355
 Саркоидоз 82, 255, 335, 514, 607, 744
 Саркома 26
 Капоши 759
 миндалин 491
 Сепсис 102, 141, 182, 313, 443, 506, 580, 619, 768
 Септицемия 765
 Симпатэктомия 320
 Синдром
 антифосфолипидный 260
 БаддКиари 413
 геморрагический 159, 332, 447
 гепаторенальный 155
 ГийенаБарре 250
 Горнера 27, 786
 Гудпасчера 325
 Дауна 434
 диссеминированного внутрисосудистого свертывания 506
 дистресс 71
 ЗоллингераЭллисона 120
 избыточного размножения бактерий 83
 ИценкоКушинга 744
 Кушинга 574, 629
 ЛэмбертаИтона 292
 мальабсорбции 90, 615
 МаркиафавыМикели 412
 Марфана 690
 Мендельсона 806
 метаболический 667
 миелодиспластический 450
 нарушенного всасывания 85
 Пендредда 534
 раздраженного кишечника 116
 Рейно 128, 270, 487
 Рейтера 82, 358
 тиреотоксический 537
 Фанкони 146
 Фелти 200, 208
 Хегглина 501
 ЧерджаСтросс 297
 Шегрена 78, 128, 201, 335, 473
 ЭлерсДанло 690
 эпигастральной боли 73
- Синовит 196, 220, 241, 306, 355
 Синусит 322, 764
 Сифилис 255, 410
 Скирр 61
 Склерит 201, 306
 Склеродермия системная 83, 268
 Склероз 18, 157, 262
 Склеромаляция 206
 Смерть мозга 794
 Соматостатинома 629
 Сопор 559, 661, 781
 Состояния
 геморрагические 493
 коматозные 779
 Спондилит анкилозирующий 94, 338
 Спондилоартрит 337
 Спондилоартропатии 337
 Спондилодисцит 346
 Спру 79, 120, 407
 Стеатогепатит 139, 672
 Стеатоз печени 77, 124
 Стеаторея 84, 180, 684, 859
 Стенокардия 311, 596, 856
 Стоматит афтозный 77, 319
 Стронгилоидоз 168
 Сфинголипидозы 837
 Схема кроветворения 392
 Сцинтиграфия 74, 411, 562, 597, 612
- Т**
- Талассемии 422
 Тампонада
 носа 501

- сердца 245, 770
Телеангиэктазии 136, 243, 272, 400, 493
Тендосиновит 204, 274, 355
Тилёз семейный 27
Тиреоидит 36, 78, 134, 276, 404, 473, 537, 561
 аутоиммунный хронический 565
 безболевого 564
 де Кервена 562
 острый гнойный 561
 послеродовой 564
 Риделя 566
Тиреотоксикоз 36, 88, 521, 534
Токсикология
 общая 798
 частная 803
Токсоплазмоз 765
Тонзиллит 184
Трахеит 806
Тромбангиит облитерирующий 279, 316
Тромбоцитопатии 498
Тромбоцитопения 144, 242, 263, 334, 406, 494, 496, 744, 850
Туберкулез 34, 136, 231, 325, 454, 480, 575, 744
Тугоухость 833, 856
- У**
Увеит 82, 319, 338, 365
Узелки
 Бушара 371
 Гебердена 383
Узуры 212
Уремия 499, 615, 785
Уретрит 355
Урикозурия 465, 674
- Ф**
Фарингит 184, 491, 562, 764
Фасциит 268, 357
Фасциолез 162
Феномен
 глаз куклы 787
 образование гипофиза 514
 персистенции 447
 Рейно 214, 271, 317
Феохромоцитома 595, 629, 663
Фибромиалгии 308
Флюктуация 504
Флюороз 350
Фотокоагуляция лазерная 636
Фурункулез 633
- Х**
Халазион 654
Хашимотоксикоз 539
Холангит 94, 125, 162, 567
Холестаза 85, 132, 165, 674, 754
Холесцистит 50, 161, 711
Хорея 184, 250
Хорионкарцинома 540
Хориоретинит 306
Хромота перемежающаяся 301
Хромозндоскопия 17
- Ц**
Целиакия 76, 119, 407, 434, 708
Цирроз печени 83, 124, 129, 152, 278, 408, 499
Цистаденома эпидидимальная 595
- Ш**
Шкала
 METAVIR 130
 визуально-аналоговая 37
 Глазго 782
 градации цирроза печени 156
Шок 506, 508, 510, 580, 663, 794, 796, 827
 анафилактический 741
 гемокоагуляционный 507
 гиповолемический 663
 экзотоксический 812
- Э**
Эзофагит 22, 138
 афтозный 772
 инфекционный 22
 лекарственный 23

- рефлюкс 274
эрозивный 138
Эзофагоспазм 28
Экхимозы 500, 852
Электромиография игольчатая 291
Эндокардит 82, 192, 241, 262, 320, 410, 770
Эндомиокардит 121
Энофтальм 27, 786
Энтезит 337, 349
Энцефалит 192, 491, 531
Энцефалопатия 133, 263, 357, 623, 792
Эпилепсия 78, 627, 847
Эписклерит 93, 201, 306
Эпителиит аутоиммунный 208
Эрадикация 40, 75, 193, 441
Эритема
кольцевидная 184, 189
ладонная 136
узловая 93, 744
Эутиреоз 535, 564
Эякуляция ретроградная 655

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,
руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. (495) 921-39-07.

Учебное издание

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

В двух томах

Том 2

3-е издание, исправленное и дополненное

Под редакцией

Моисеева Валентина Сергеевича

Мартынова Анатолия Ивановича

Мухина Николая Алексеевича

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*

Зав. редакцией *А.В. Андреева*

Выпускающий редактор *О.С. Шевченко, А.С. Митина*

Редактор *А.А. Фомин*

Корректоры *М.Ю. Никитина, Н.Н. Ширяева*

Компьютерная верстка *С.И. Евдокимов*

Подписано в печать 16.10.2014. Формат 60×90^{1/16}. Бумага офсетная.

Печать офсетная. Объем 56 усл.печ.л. Тираж 3000 экз. Заказ № 1915

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.

Тел.: (495) 921-39-07.

E-mail: info@geotar.ru, www.geotar.ru

Отпечатано в ППП «Типография «Наука»».

121099, Москва, Шубинский пер., д. 6.

ISBN 978-5-9704-3311-9



9 785970 433119 >

В учебнике 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 этих заболеваниях. Отдельные главы посвящены ожирению и метаболическому синдрому, остеопорозу, ВИЧ-инфекции и опасностям лекарственной терапии.

Учебник предназначен студентам медицинских вузов.

[www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru

ISBN 978-5-9704-3311-9



9 785970 433119 >

**Факультетская терапия.
Госпитальная терапия**